

Aus dem Universitären Herzzentrum
Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie

des Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. Stephan Willems)

**Vergleichende Darstellung der Pulmonalvenen und deren Flussparameter
in der Magnetresonanztomographie und der transösophagealen
Echokardiographie vor und nach Pulmonalvenenisolation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Thorsten Plagemann

aus Oldenburg (Oldb.)

Hamburg, 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.02.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Stephan Willems

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. Gerhard Adam

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. Heiner Lund

Abkürzungsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

3D	dreidimensional
AAD	Antiarrhythmic drug (Antiarrhythmika)
ACC	American College of Cardiology
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (Studie)
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	atrioventrikular
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium
cm	Zentimeter
CS	Coronarvenensinus
CT	Computertomographie
CTAF	Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators (Studie)
d.h.	das heißt
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii
ERZ	Effektive Refraktärzeit
FLASH	fast low angle shot
FRZ	Funktionelle Refraktärzeit
FOV	field of view / Sichtfeld
INR	international normalized ratio
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
LAA	left atrial appendage (linkes Vorhofohr)
LOPV	Linke obere Pulmonalvene
LUPV	Linke untere Pulmonalvene
MRT	Magnetresonanztomographie
mg	Milligramm
ms	Millisekunden
PIAF	Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (Studie)
PVI	Pulmonalvenenisolation

Abkürzungsverzeichnis

PVP	Pulmonalvenenpotenzial
PV	Pulmonalvene(n)
RAA	right atrial appendage (rechtes Vorhofohr)
RACE	Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation (Studie)
ROI	region of interest / Zielregion
ROPV	Rechte obere Pulmonalvene
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
RR	relatives Risiko
RUPV	Rechte untere Pulmonalvene
Sec.	Sekunden
SNR	Signal to Noise Ratio (=Signal-Rausch-Verhältnis)
sog.	so genannt
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
STAF	Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (Studie)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
TE	echo time
TR	repetition time
TrueFISP	true fast imaging with steady precision
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	3
1. Einleitung.....	8
1.1 Ätiologie und Prävalenz.....	8
1.2 Klassifikation und klinische Manifestation	8
1.3 Pathophysiologie.....	10
1.4 Diagnostik	12
1.5 Therapie	14
1.5.1 Pharmakologische Therapie.....	14
1.5.1.1 Frequenzkontrolle.....	14
1.5.1.2 Rhythmuskontrolle	15
1.5.2 Elektrokardioversion	18
1.5.3 Pulmonalvenenisolation	19
1.5.3.1 Erfolgsaussichten	20
1.5.3.2 Komplikationen.....	20
1.5.3.3 Pulmonalvenenstenose als Komplikation	22
1.5.3.4 Definition der Pulmonalvenenstenose.....	24
1.5.3.5 Diagnostik der Pulmonalvenenstenose	25
1.5.3.5.1 Transösophageale Echokardiographie.....	25
1.5.3.5.2 Computertomographie	27
1.5.3.5.2 Magnetresonanztomographie (MRT)	28
1.6 Ziel der Arbeit	32
2. Material und Methoden.....	33
2.1 Material	33
2.1.1 Pulmonalvenenisolation	33
2.1.1.1 Geräte.....	33
2.1.1.2 Katheter	33
2.1.1.3 Medikamente.....	34
2.1.2 Echokardiographie.....	35

Inhaltsverzeichnis

2.1.2.1	Geräte.....	35
2.1.2.2	Medikamente.....	35
2.1.2.3	Software	35
2.1.3	Magnetresonanztomographie.....	36
2.1.3.1	Geräte.....	36
2.1.3.2	Medikamente.....	36
2.1.3.3	Software	36
2.2	Methoden	37
2.2.1	Pulmonalvenenisolation	37
2.2.2	Transösophageale Echokardiographie.....	40
2.2.3	Magnetresonanztomographie.....	41
2.3	Auswertung.....	42
2.3.1	Statistische Auswertung.....	42
3.	Ergebnisse.....	45
3.1	Basisdaten	45
3.2	Flussparameter vor Pulmonalvenenisolation	47
3.3	Flussparameter nach Pulmonalvenenisolation.....	48
3.4	Vergleichende Darstellung	50
3.5	Ablationsdaten.....	52
3.6	Pulmonalvenenstenose	54
3.7	Regressionsanalysen.....	57
3.7.1	Linke obere Pulmonalvene (LOPV).....	58
3.7.2	Linke untere Pulmonalvene (LUPV)	62
3.7.3	Rechte obere Pulmonalvene (ROPV).....	66
3.7.4	Rechte untere Pulmonalvene (RUPV)	70
4	Diskussion	74
4.1	Flussprofile und Geschwindigkeiten der Pulmonalvenen	75
4.2	Flussgeschwindigkeiten vor und nach Pulmonalvenenisolation.....	78
4.4	Einfluss von Ablationsparameter auf Pulmonalvenenstenosen.....	82
4.5	Untersuchungsmethoden	84

Inhaltsverzeichnis

4.6	Detektion von Pulmonalvenenstenosen	86
4.7	Limitationen.....	87
4.8	Klinische Bedeutung	87
5.	Zusammenfassung.....	89
5.1	Publikationen.....	91
6.	Literaturverzeichnis	93
7.	Danksagung	108
8.	Anhang.....	109
8.1	Lebenslauf.....	109
8.2	Erklärung.....	110

1. Einleitung

1.1 Ätiologie und Prävalenz

Vorhofflimmern ist die am häufigsten vorkommende Herzrhythmusstörung mit einer erhöhten Inzidenz mit zunehmendem Lebensalter sowie Komorbiditäten [4]. Benjamin et al. stellen basierend auf den Daten der Framingham Heart Study fest, dass die jährliche Inzidenz bei Männern im Alter von 55 bis 64 Jahren 3,1 Fälle pro 1000 Personenjahren betrug und auf 38 Fälle in der Altersklasse von 84 bis 95 Jahren anstieg. Bei Frauen war in den gleichen Altersklassen ein Anstieg von 1,9 auf 31,4 Fälle festzustellen [4].

Neben einem höheren Lebensalter sind kardiale und nicht kardiale Risikofaktoren bekannt. Zu den wichtigsten kardialen Risikofaktoren zählen die koronare Herzkrankheit (KHK), der arterielle Bluthochdruck und die kongestive Herzinsuffizienz. Des Weiteren wurden rheumatische und nicht rheumatische Herzklappenerkrankungen als Risikofaktor identifiziert [28].

1.2 Klassifikation und klinische Manifestation

In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern der ESC werden insgesamt fünf unterschiedliche Formen definiert [22]:

1. erstmalige Diagnose von Vorhofflimmern; unabhängig von Symptomatik, Dauer sowie Beendigung.
2. Paroxysmales (anfallartiges) Vorhofflimmern beschreibt eine Form, bei der es normalerweise innerhalb von 48 Stunden zur spontanen Terminierung kommt.
3. Persistierendes Vorhofflimmern (Dauer > 7 Tage) bedarf einer medikamentösen oder elektrischen Kardioversion zur Wiedererlangung des Sinusrhythmus, da es zu keiner spontanen Terminierung kommt.
4. Langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern (Dauer > 1 Jahr), welches durch eine Frequenzkontrolle ohne Terminierung behandelt wird.

5. Permanentes Vorhofflimmern ist auch durch die elektrische Kardioversion nicht mehr zu beenden.

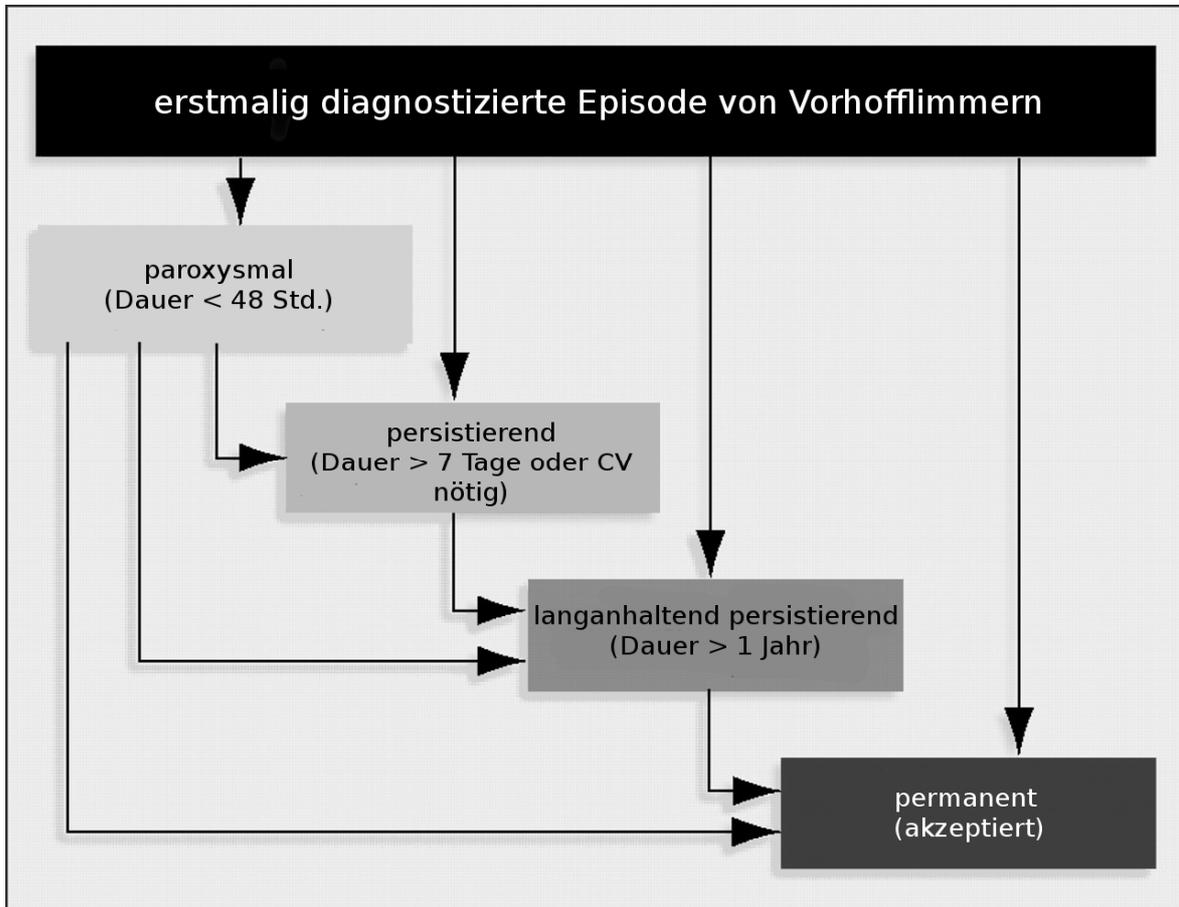


Abbildung 1: unterschiedliche Typen von Vorhofflimmern (CV = Kardioversion) aus [22].

Bei vielen Patienten kommt es im Laufe der Zeit zu einem Übergang von paroxysmalen zu persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern. Somit ist es wichtig, dass paroxysmales Vorhofflimmern frühzeitig adäquat therapiert wird, um den Übergang in die persistierende oder permanente Form zu verhindern [28].

Vorhofflimmern kann auch sekundär aufgrund unterschiedlicher Grunderkrankungen, unter anderen bei einem akuten Myokardinfarkt, im Rahmen einer Peri- oder Myokarditis oder häufig nach herz- oder thoraxchirurgischen Eingriffen, auftreten. Weitere Ursachen für Vorhofflimmern

Einleitung

sind eine Hyperthyreose oder eine Lungenembolie. Im Fall reversibler Ursachen steht die adäquate Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Hierunter ist das Vorhofflimmern häufig nur von transientser Natur. Das Auftreten von Vorhofflimmern kann auch im Zusammenhang mit Alkoholkonsum stehen (sog. „Holiday Heart Syndrom“).

Sollte das Vorhofflimmern nach Therapie einer möglichen Grunderkrankung nicht terminieren, so kann davon ausgegangen werden, dass es unabhängig von der Grunderkrankung ist und therapiert werden muss.

Der Grad der klinischen Symptomatik von Vorhofflimmern ist interindividuell unterschiedlich. Vorhofflimmern kann mitunter auch asymptomatisch verlaufen. Dies hängt unter anderem mit der Herzfrequenz, der Dauer einer Episode und mit der individuellen Wahrnehmung des Patienten zusammen. Frykman et al. veröffentlichten im Jahr 2001 Ergebnisse, wonach sich bei 32% der Patienten asymptomatisches Vorhofflimmern fand [27].

Die Symptomatik umfasst Herzpalpitationen, tachykarde Episoden, unregelmäßiger Puls, thorakale Schmerzen, Dyspnoe, allgemeine körperliche Schwäche und Müdigkeit. In der Studie von Frykman et al. wurden bei 35 % der Patienten tachykarde Episoden und bei 30 % einen unregelmäßigen Puls als die häufigsten Symptome identifiziert [27].

1.3 Pathophysiologie

Das pathophysiologische Prinzip hinter der Erkrankung Vorhofflimmern ist die Entstehung von elektrischen Kreiserregungen („Reentry“).

Die Theorie über die Entstehung von elektrischen Kreiserregungen wurde erstmals von G. Moe 1962 aufgestellt. Moe nennt mehrere Möglichkeiten, wie es zur Entstehung von Flimmern kommen kann, unter anderem die Möglichkeit, dass Flimmern durch „simultane repetitive elektrische oder chemische Erregungen“ [56].

Haïssaguerre et al. zeigten 1998 das 94 % der ektopten Foki in den Pulmonalvenen liegen. Bei 64% der Patienten fand sich ein einziger Ursprungsort. 20% der Patienten wiesen zwei verschiedene Ursprungsorte auf [36]. Bei der Untersuchung der Ursprungsorte fiel eine Häufung im Bereich der oberen linken Pulmonalvene auf, in der sich 47,7% der Initiationsorte finden. Generell zeigten sich

die oberen Pulmonalvenen mit 73,8% als der häufigere Initiationsort (siehe Abbildung 2) [36].

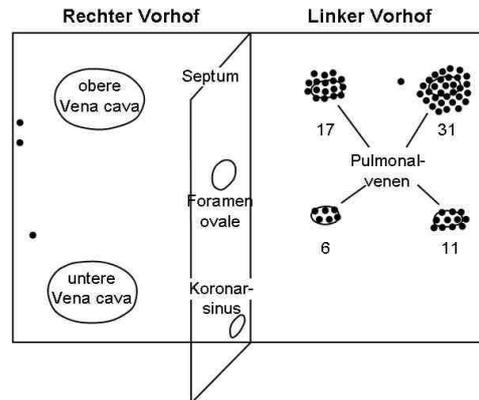


Abbildung 2: Diagramm der Lage von 69 Foki, welche VHF bei 45 Patienten triggern (modifiziert nach [36]).

Chen et al. bestätigten diese Ergebnisse und zeigten außerdem, dass 61 % der Foki im distalen Bereich der Pulmonalvene (20 bis 40 mm vom Pulmonalvenenostium) zu finden sind [15].

Diese auffallende Streuung von Erregungsorten in den Pulmonalvenen korrespondiert mit den Erkenntnissen, die Nathan et al. bei der Untersuchung myokardialen Gewebes in den Pulmonalvenen menschlicher Herzen gewannen. Sie zeigt, dass die oberen Pulmonalvenen im Durchschnitt „längeres und stärker entwickeltes myokardiales Gewebe“ („myocardial sleeves“) aufweisen [57].

Elektrophysiologische Untersuchungen der Pulmonalvenen und des linken Vorhofs ergaben, dass in den Pulmonalvenen die deutlichsten Unterschiede zwischen Patienten mit VHF und Patienten ohne VHF zu finden sind. Die effektive und funktionelle Refraktärzeit war bei Patienten mit VHF in den Pulmonalvenen im Vergleich zum linken Vorhof signifikant verkürzt [41].

Rostock et al. induzierten bei Patienten, welche sich aufgrund anderer Ursachen einer elektrophysiologischen Untersuchung unterzogen durch hochfrequente Burststimulation im Bereich des linken (LAA) oder rechten Vorhofohrs (RAA) Vorhofflimmern. Es konnte eine deutliche Abnahme der effektiven Refraktärzeit (ERZ) in den Pulmonalvenen vor und nach einer 15

minütigen Vorhofflimmerepisode nachgewiesen werden (248 ms vs. 211 ms, $p < 0,001$). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der initial bestehende Unterschied in den ERZ zwischen PV und Vorhöfen nach der Vorhofflimmerphase nicht mehr bestand [69].

Eine weitere Besonderheit liegt in den Zeiten der ERZ und funktionelle Refraktärzeit (FRZ) bei Patienten mit VHF. Diese sind mit 60 bzw. 100 ms kürzer als die üblichen Zeiten im Herzen und können so das Vorhandensein von hochfrequenten Aktivitäten im Bereich der Pulmonalvenen während einer Vorhofflimmerepisode erklären [41].

Jaïs et al. konnten in ihren Untersuchungen nicht zeigen, dass die verkürzten ERZs und FRZs Folge des Vorhofflimmerns sind, auch wenn diese Überlegung dadurch abgeschwächt wird, dass sich eine Veränderung durch Umbauvorgänge lediglich auf die Pulmonalvenen, nicht aber im Vorhof auswirkt [41]. Bei genauerer Untersuchung der Pulmonalvenen zeigte sich ein differenziertes Bild zur Verteilung von Pulmonalvenenpotenzialen (PVP) im Verlauf der PV. Während sich ostiumnah im gesamten Umfang Potentiale ausgemacht werden konnten, so änderte sich dieses Bild im distalen Verlauf. In der LOPV nahm z.B. die Häufigkeit für das Vorhandensein von Muskeln von 88 % (5 mm innerhalb der PV) auf 58 % (15 mm) ab [46]. Eine ähnliche Abnahme zeigt sich auch in den anderen PV, wobei hier die Werte insgesamt niedriger waren [37].

Im Bezug auf die PVP zeigte sich auch, dass es selbst ostiumnah und im Sinusrhythmus nicht zu einer synchronen zirkumferentiellen Aktivierung kommt, sondern es hier bevorzugte Übertrittsstellen („Breakthrough“) zu geben scheint [37].

1.4 Diagnostik

Die klinische Symptomatik des Vorhofflimmerns zeigt sich vielgestaltig, was die Möglichkeiten der Diagnosestellung aus anamnestischen und klinischen Informationen allein schwierig macht.

In der Anamnese zeigen sich häufig wichtige Informationen über die Anzahl und Dauer der Vorhofflimmerepisoden. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, insbesondere kardiale Erkrankungen und Schilddrüsendysfunktionen, sowie verabreichte Medikamente stellen weitere wichtige Informationen dar [28].

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung kann das Vorliegen eines irregulären Pulses sowie

Einleitung

eines Pulsdefizites weitere Hinweise für Vorhofflimmern liefern. Ebenso kann eine irreguläre Jugularvenenpulsation vorliegen [28].

Die 2012 aktualisierten Leitlinien der ESC empfehlen bei Patienten über 65 Jahren zum Screening auf Vorhofflimmern das Tasten des peripheren Pulses sowie die anschließende Durchführung eines EKG [10]. Die Diagnosestellung kann bereits, wenn notfallmäßig notwendig, mittels der Brustwandableitungen erfolgen. Optimalerweise sollte ein 12-Kanal-EKG angefertigt werden, um weitere kardiale Parameter, wie z.B. linksventrikuläre Hypertrophie, Zeichen eines Myokardinfarktes oder Schenkelblockbilder mit zu erfassen [28].

Bei anamnestischem Verdacht auf paroxysmales Vorhofflimmern sollte eine Langzeit-EKG-Registrierung erfolgen, um Ausmaß und Dauer der einzelnen Episoden zu bestimmen [28].

Charakteristischerweise ist im EKG eine absolute Arrhythmie mit Verlust der P-Wellen zu sehen. Abhängig von der Kammerfrequenz lässt sich die Tachyarrhythmia absoluta (Frequenz > 100/min.) von der Bradyarrhythmia absoluta (Frequenz < 60/min.) unterscheiden.

Die ungeordneten Vorhofaktionen kommen in den Flimmerwellen zu Ausdruck. Als Flimmerwellen bezeichnet man die wellenförmigen Bewegungen der isoelektrischen Linie, welche sich meist am deutlichsten in der Ableitung V1 zeigen (Abbildung 3).



Abbildung 3: 1-Kanal-EKG-Ausdruck eines Patienten mit Vorhofflimmern.

Echokardiographisch sollte die Evaluation der linksventrikulären und linksatrialen Parameter wie LV-Wanddicke, LV- und LA-Diameter sowie die Beurteilung der systolischen und diastolischen Pumpfunktion erfolgen. Anhand dieser Parameter können zugrunde liegende oder begleitende kardiale Erkrankungen erkannt werden. Die Detektion eines Thrombus im Bereich des linken Vorhofes kann versucht werden, ist aber transthorakal nicht immer sicher möglich [28].

Die Beurteilung der Nierenfunktion, die Schilddrüsenstoffwechsellage sowie die Elektrolyte und das Blutbild sollten im Rahmen der diagnostischen Abklärung erfolgen [22, 28].

1.5 Therapie

1.5.1 Pharmakologische Therapie

Bei der pharmakologischen Therapie von Vorhofflimmern wird zwischen einer Strategie zur Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle) und einer reinen Frequenzoptimierung der Herzkammer (Frequenzkontrolle) unterschieden.

International wurden mehrere Studien durchgeführt, um Vor- und / oder Nachteile zwischen der Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle nachzuweisen. Im Rahmen der multizentrischen AFFIRM-(Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management)-Studie (4060 Patienten) zeigte sich, dass keine der beiden Strategien eine statistisch signifikant bessere Überlebenschancen bot. Die 5-Jahressterblichkeitsrate lag in der Rhythmusgruppe bei 23,8% und in der Frequenzgruppe bei 21,3% ($p = 0,08$) [80]. Auch bezogen auf die Schlaganfallquoten stellte sich keine der beiden Therapieoptionen als vorteilhaft heraus (8,9% Rhythmusgruppe vs. 7,4% Frequenzgruppe, $p = 0,93$) [76]. Ein wichtiger Punkt im Bezug auf die Schlaganfälle ist, dass die überwiegende Mehrheit nach Absetzen der Antikoagulation auftrat bzw. wenn der INR im subtherapeutischen Bereich lag [75].

Weitere Studien, welche die Ergebnisse bestätigen, sind die RACE-(Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation)-Studie (522 Patienten), die STAF-(Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation)-Studie (200 Patienten) sowie die PIAF-(Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation)-Studie. In allen genannten Studien konnte kein Vorteil für eine der beiden genannten Strategien (Überlebensvorteil, Symptomreduktion oder Lebensqualität) gefunden werden [13, 33, 34, 55, 85].

1.5.1.1 Frequenzkontrolle

Für die medikamentöse Frequenzkontrolltherapie stehen die Gruppe der Betablocker (Klasse-II-Antiarrhythmika), die Ca^{2+} -Antagonisten Verapamil und Diltiazem sowie mit Einschränkungen das Herzglykosid Digoxin und Amiodaron (Klasse-III-Antiarrhythmika) zur Verfügung.

Ein Problem der Frequenzkontrolle ist das Fehlen einer einheitlichen Definition, in welchen

Einleitung

Frequenzbereichen eine erfolgreiche Kontrolle vorliegt. Normalerweise wird unter Ruhebedingungen eine Frequenz im Bereich 60 bis 80 Schlägen pro Minuten angestrebt. Unter leichter körperlicher Belastung sollte ein Anstieg auf 95 bis 110 Schlägen pro Minute erfolgen [22].

Für die Betablocker zeigte sich in Rahmen der AFFIRM-Studie, dass sie die effektivsten Frequenzsenker sind und bei 70% der Patienten eine entsprechende Senkung, mit oder ohne Digoxin in den Zielbereich möglich war [80]. In einer Metaanalyse von McNamara et al., konnte bestätigt werden, dass Betablocker in jedem Fall Placebos überlegen sind. Die Effektivität der Frequenzkontrolle für die verschiedenen Betablocker ist unterschiedlich [55].

Auch für die Ca^{2+} -Antagonisten Verapamil und Diltiazem konnte im Rahmen der AFFIRM-Studie gezeigt werden, dass bei 54% der Patienten konnte eine Senkung in die definierten Zielbereiche erreicht werden konnte. Diese Ergebnisse werden von McNamara et al. in ihrer Analyse bestätigt [28, 55, 80].

Sollte der definierte Frequenzbereich durch alleinige Gabe eines Betablockers oder Ca^{2+} -Antagonisten nicht erreicht werden, so ist eine Kombination mit Digoxin möglich. Pharmakologische Wechselwirkungen bzw. Wirkverstärkungen, wie z.B. Neigung zu Bradykardien müssen hierbei beachtet werden.

1.5.1.2 Rhythmuskontrolle

Der Bereich der pharmakologischen Rhythmuskontrolle ist wesentlicher komplexer. Zunächst gilt es hier eine Unterteilung in die akute Kardioversion von VHF auf der einen Seite (ähnlich der elektrischen Kardioversion) sowie die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus auf der anderen Seite zu machen.

Bezüglich der Effektivität einer akuten Kardioversion mittels Antiarrhythmika ist die Dauer des Vorhofflimmers ein entscheidender Punkt. Wird eine medikamentöse Kardioversion innerhalb der ersten sieben Tage nach dem Beginn von Vorhofflimmern unternommen, so ist einer erfolgreiche Kardioversion deutlicher wahrscheinlicher [3, 12]. Insgesamt betrachtet liegen die Erfolgsraten einer medikamentösen Kardioversion niedriger als die eine elektrischen Kardioversion [28].

Einleitung

In den Leitlinien der ACC/AHA/ESC sowie den aktualisierten Leitlinien der ESC werden die potentiell zu Verfügung stehenden Substanzen bezüglich ihrer Effektivität aufgrund der aktuellen Studien beurteilt [10, 28].

Innerhalb einer Vorhofflimmerdauer von 7 Tagen werden u. a. die Medikamente Amiodaron und Vernakalant (aus der Klasse III) sowie Flecainid (aus der Klasse IC) als effektiv bewertet. Da bei einer Dauer von mehr als 7 Tagen Flecainid weniger effektiv ist, wird hier der Einsatz von Amiodaron empfohlen [10, 28].

Mit Vernakalant steht ein neues, 2010 zugelassenes Medikament zur Konversion von Vorhofflimmern (Dauer < 7 Tage) bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen zur Verfügung, welches sich im Rahmen einer Phase-III-Studie gegenüber Amiodaron als überlegen zeigte. Insgesamt empfehlen die neusten Leitlinien der ESC zur medikamentösen Kardioversion die beiden IC-Antiarrhythmika Flecainid und Propafenon sowie die Klasse-III-Antiarrhythmika Amiodaron und Vernakalant [10].

Bei der Bewertung der Datenlage für Amiodaron muss die Applikationsart beachtet werden. In einer Metaanalyse von Khan et al. zeigten sich Konversionsraten zwischen 34 und 95%, wobei diese abhängig von der Dosis und der Applikationsart waren. Auch spielten die Dauer von VHF und die Größe des linken Vorhofes eine Rolle. Insgesamt zeigte sich, dass die Konversion unter Amiodaron im Vergleich mit anderen Antiarrhythmika länger dauert, allerdings ihnen nicht unterlegen ist [45].

Chevalier et al. konnten diese Ergebnisse in einer weiteren Metaanalyse bestätigen. Verglichen mit Klasse-IC-Antiarrhythmika war nach 24 Stunden ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Allerdings zeigte sich, dass Amiodaron innerhalb der ersten 8 Stunden dem Klasse-IC-Antiarrhythmikum unterlegen war [16].

Klasse-IC-Antiarrhythmika wie Flecainid und Propafenon zeigen innerhalb der ersten 48 Stunden nach Neuauftreten die beste Wirksamkeit. Die Konversionsraten sind für beide Substanzen ähnlich (49 – 90%) [16, 8]. Die orale Gabe von Propafenon ist gut verträglich und eignet sich somit auch zur ambulanten Durchführung [7]. Eine spezielle Gefahr bei der Gabe ist die „Konversion“ in Vorhofflattern mit 1:1 Überleitung, welche aber selten auftritt [52].

Insgesamt wird der Einsatz von Klasse-IC-Antiarrhythmika sowie von Vernakalant bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen empfohlen, da nur wenige Daten zur Wirkung und Sicherheit

Einleitung

bei Herzerkrankungen vorliegen. In diesem Bereich bietet Amiodaron einen Vorteil, da es im Notfall auch Patienten mit Herzerkrankungen gegeben werden kann [10, 28].

Nach erfolgreicher Kardioversion ist der Erhalt des Sinusrhythmus ein weiteres Einsatzfeld für die Antiarrhythmika Amiodaron, Dronedaron, Flecainid und Propafenon.

Bezüglich Amiodaron konnte die CTAF-(Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators)-Studie die Überlegenheit im Vergleich zu Sotalol und Propafenon sowohl bei paroxysmalem als auch bei chronischem VHF zeigen. Aufgrund von Nebenwirkungen musste die Therapie allerdings häufiger beendet werden (18% vs. 11%). Auch zeigte sich Amiodaron bei paroxysmalen effektiver als bei chronischem VHF [70]. Aufgrund der bereits genannten Möglichkeit, Amiodaron bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen einzusetzen, ist es für diese Patientengruppe Mittel der 1. Wahl [28].

Aufgrund der Komplexität der medikamentösen Therapie für die unterschiedlichen Formen von Vorhofflimmern sowie kardiale Begleiterkrankungen gibt es in den Leitlinien der AHA/ACC/ESC von 2006 sowie den ESC Leitlinien von 2012 Algorithmen zur Behandlungsoptionen und Wahl der Medikamente. Für Patienten, welche unter paroxysmalem Vorhofflimmern eine deutliche Einschränkung erfahren und bei denen eine antiarrhythmische Therapie nicht erfolgreich war, wird nach den AHA/ACC/ESC Leitlinien von 2006 die Ablation als Therapieoption empfohlen (siehe Abbildung 4) [28]. Ergänzend hierzu weisen die ESC-Leitlinien von 2010 darauf hin, dass bei ausgewählten Patienten mit geringem periprozedualem Risiko eine Ablation als initiale Therapie möglich ist [10, 22].

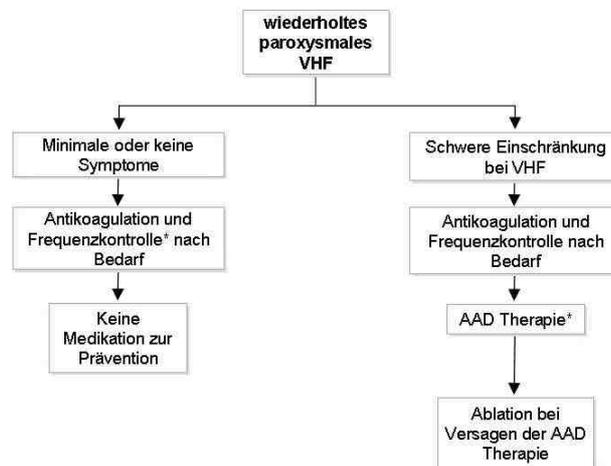


Abbildung 4: Algorithmus zur pharmakologischen Therapie bei Patienten mit rezidivierendem paroxysmalen Vorhofflimmern (modifiziert nach [28]). (AAD = antiarrhythmic drug)

Bezüglich der weiteren umfangreichen Therapiealgorithmen sei auf die Leitlinien der AHA/ACC/ESC aus dem Jahr 2006, die Leitlinien der ESC aus dem Jahr 2010 sowie die Aktualisierung aus dem Jahr 2012 verwiesen [10, 22, 28].

1.5.2 Elektrokardioversion

Die Elektrokardioversion als Therapiemöglichkeit bei Vorhofflimmern wurde 1963 zum ersten Mal von Bernard Lown beschrieben. In Laufe der Zeit wurde die ursprünglich monophasische Impulsform weiterentwickelt. Die Erfolgsraten für diese klassische Technik der monophasischen Kardioversion liegt je nach Studie zwischen 80 bis 90%. Zur Verbesserung dieser Erfolgsraten wurde diverse Modifikationen an der ursprünglichen Technik, wie z.B. Veränderung der Elektrodenposition sowie unterschiedliche Impulsformen vorgenommen. Die Verwendung von biphasischen Impulsformen bei transthorakaler Anwendung konnte die Erfolgsraten auf über 90% anheben [62].

Die Kombination von Antiarrhythmika vor erstmaliger elektrischer Kardioversion zur Prophylaxe einer Wiederkehr von VHF sollte, nach den aktuellen Empfehlungen von ACC/AHA/ESC für jeden Patienten individuell und aufgrund seiner Begleit- bzw. Vorerkrankungen überlegt werden [28].

Sollte es nach erfolgter Kardioversion zu einem erneuten Auftreten von VHF kommen, so wird die prophylaktische Gabe von Antiarrhythmika vor erneuter Kardioversion nach den aktuellen Richtlinien empfohlen [28].

1.5.3 Pulmonalvenenisolation

Die Möglichkeit der katheterinterventionellen Ablation als Therapieoption für Vorhofflimmern wurde erstmals 1994 von Haïssaguerre et al. beschrieben [35, 36, 37].

Der ursprüngliche Ansatz basiert hierbei auf der Wavelet-Theorie von Moe et al. und sah eine elektrische „Unterteilung“ des Vorhofgewebes (ähnlich der MAZE-Operation) vor. Per Katheter wurden hier in beiden Vorhöfen elektrisch Läsionen gesetzt, welche die elektrische Kreiserregungen unterbrechen sollten und somit das Vorhofflimmern durch Verkleinerung des für die Erregung zur Verfügung stehen Gewebes terminieren sollte [35, 36, 37].

Im Rahmen elektrophysiologischer Untersuchungen wurde in den Pulmonalvenen entsprechende Trigger zur Initiierung von Vorhofflimmern entdeckt [35, 53, 60, 63, 64], sodass der ursprüngliche Ansatz geändert wurde. Die elektrische Isolierung dieser Initiationsfoki rückte in den Vordergrund der Katheterablation. Insgesamt zeigte sich in der Zeit von 1995 bis 2002 ein Wandel in der Ablationstechnik von der Unterteilung der beiden Vorhöfe hin zu einer elektrischen Isolierung der Pulmonalvenen [11].

Für die Isolierung der Pulmonalvenenfoki existieren heutzutage hauptsächlich zwei unterschiedliche Strategien; die zirkumferenzielle sowie die segmental-ostiale Katheterablation.

Bei der segmental-ostialen Ablation werden mittels eines multipolaren Mappingkatheter im Bereich des Ostiums einer Pulmonalvene die elektrischen Durchtrittsstellen identifiziert. Anschließend erfolgt die selektive Ablation in diesem Bereich.

Einleitung

Die zirkumferenzielle Methode basiert auf der angiographischen Darstellung der Pulmonalvenen sowie des linken Vorhofes und es erfolgt die komplette Ablation der Pulmonalvenenostien.

Bei beiden Strategien ist der Ort der Impulsabgabe identisch. Dieser sollte optimalerweise im Bereich des Pulmonalvenenostium im linken Vorhof liegen. Hierbei wird eine Abgabe des Impulses im Bereich des Vorhofs bevorzugt, da bei einem solchen Vorgehen mögliche Foki im Bereich des Pulmonalvenenostium mit eingeschlossen werden. Auch reduziert dies die Gefahr von Pulmonalvenenstenosen, wenngleich eine Impulsabgabe innerhalb einer Pulmonalvene hiermit nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

1.5.3.1 Erfolgsaussichten

Die Erfolgsraten der Pulmonalvenenisolation variieren je nach Studie zwischen 22 und 90% [35, 53, 63, 64]. Diese große Bandbreite an Ergebnissen lässt sich durch verschiedene Faktoren erklären. Zum einen hängt die Erfolgsrate stark von der Art des Vorhofflimmerns ab. Bourke et al. zeigten in einer Untersuchung von 100 Patienten, dass sich 6 Monate nach erfolgreicher Ablation 73% der Patienten mit paroxysmalen, aber nur 45% der Patienten mit permanentem Vorhofflimmern im Sinusrhythmus befanden [8], wenngleich in diesem Zusammenhang darauf verwiesen werden muss, dass es sich dabei um ein Patientenkollektiv handelt, welches unter stark symptomatischen, nicht medikamentös kontrollierbarem Vorhofflimmern litt. Des weiteren waren dies die ersten Patienten, die in jenem Krankenhaus pulmonalvenenisoliert wurden [8].

In einer Untersuchung von Cappato et al. wurde der Einfluss der Erfahrung des jeweiligen Centers auf den Erfolg einer Pulmonalvenenisolation untersucht [11]. Die Gesamterfolgsrate in Centern mit bis zu 30 PVI pro Jahr lag bei 59,9%, wohingegen Center mit 150-180 PVI pro Jahr auf 74% kamen. Diese Rate stieg auf 91% bei Centern mit bis zu 300 PVI pro Jahr [11].

1.5.3.2 Komplikationen

Cappato et al. veröffentlichten 2005 Daten einer weltweiten Untersuchung von Zentren, welche zwischen 1995 und 2002 Katheterablationen durchführten. Insgesamt lagen Daten von 9370

Einleitung

Patienten vor, welche sich 11762 Katheterablation unterzogen hatten [11]. Als häufigste Komplikationen traten hierbei eine Perikardtamponade, eine transiente ischämische Attacke sowie eine chronische Pulmonalvenenstenose auf (Tabelle 5).

Bertaglia et al. führten im in den Jahren 2005 und 2006 eine multizentrische Studie bezüglich Komplikationen mit 1011 Patienten durch. Hierbei traten bei insgesamt 3,9% der Patienten Komplikationen auf [5]. Bertaglia et al. führen das geringe Auftreten im Vergleich zu den Daten von Cappato et al. auf erhöhte Erfahrung der Untersucher, eine Optimierung der Ablationsstrategie und einer erhöhte Wachsamkeit für mögliche Komplikationen zurück [5].

<i>Komplikation</i>	<i>Häufigkeit [%]</i>
Periprozeduraler Tod	0,05
Perikardtamponade	1,22
Sepsis, Abszess oder Endokarditis	0,01
Pneumothorax	0,01
Hämatothorax	0,02
Zwerchfelllähmung	0,11
Femorales Pseudoaneurysma	0,53
Arteriovenöse Fisteln	0,42
Verletzung von Herzklappen	0,01
Aortendissektion	0,03
Schlaganfall	0,28
Transiente ischämische Attacke	1,31
Pulmonalvenenstenose	
> 50%, akut	0,32
> 50%, chronisch	1,31
Pulmonalvenenverschluss	
Akut	0,03
Chronisch	0,21
Symptomatische Patienten mit Pulmonalvenenstenosen	
Akut	0,04
Chronisch	0,57
Interventionen im Anschluss an Komplikationen	
Perkutan	0,71
Chirurgisch	0,03
Gesamtkomplikationsrate	5,9

Tabelle 5: Häufige Komplikationen nach katheterinterventioneller Behandlung von Vorhofflimmern (modifiziert nach Cappato et al. [11]).

1.5.3.3 Pulmonalvenenstenose als Komplikation

Insbesondere zur Häufigkeit der Pulmonalvenenstenose gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Cappato et al. geben die Häufigkeit einer signifikanten Pulmonalvenenstenose mit 1,3% an [11].

Bei Saad et al. liegt die Rate an Pulmonalvenenstenosen bei 15,6%, welche durchschnittlich 3,5 Monate nach Ablation auftrat [71]. Der Anteil schwerer Stenosen, welche als Lumenreduktion \geq 70% definiert wurde, beträgt hierbei 3,4% (Tabelle 6) [71]. Eine Differenzierung bezüglich der

Symptomatik ergab, dass die Anzahl der von einer Stenose betroffenen Pulmonalvenen Einfluss auf die Symptomatik der Patienten hat (siehe Abbildung 6).

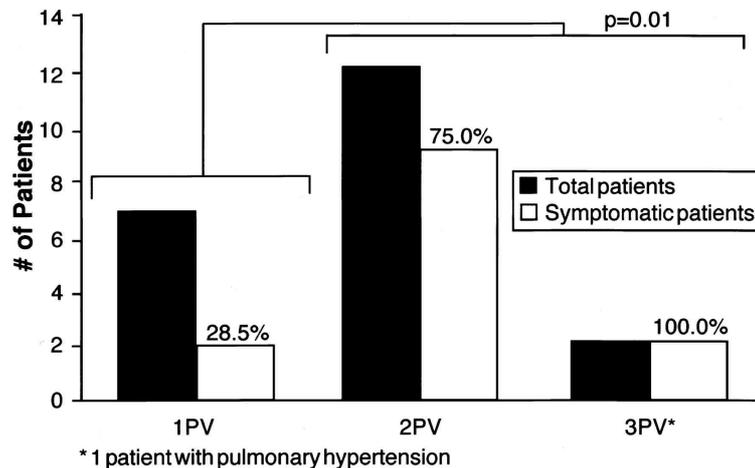


Abbildung 6: Korrelation zwischen Symptomatik und Anzahl der Pulmonalvenen mit schwerer Stenose (aus [71]).

Chen et al. stellten bei 42,4% ihrer Patienten die Diagnose einer Pulmonalvenenstenose, wobei diese allein durch die transösophageale echokardiographische Messung einer pulmonalvenösen Flussgeschwindigkeit von mehr als 80 cm/s stellten [15].

In den anderen Untersuchungen zu dem Thema wird die Diagnose meist durch kontrastmittelgestützte CT-Untersuchungen gestellt.

In Rahmen einer multizentrischen Studie mit 1011 Patienten stellten Bertaglia et al. fest, dass die Rate der Pulmonalvenenstenosen, welche als Lumenreduktion um $\geq 50\%$ definierten, deutlich reduziert (0,4%) war. Dies wurde von ihnen auf eine Reduktion der Ablationsenergie auf 30-35 Watt sowie durch eine Verlagerung des Ablationsortes proximal des Ostiums zurückgeführt [5].

Durch die unspezifische klinische Symptomatik wird die Diagnosestellung erschwert und kann teilweise zu einer verzögerten Diagnosestellung führen. Qureshi et al. untersuchten 19 Patienten mit Pulmonalvenenstenose. 17 Patienten wurden aufgrund ihrer Symptomatik, wie z.B. Husten, Hämoptysis oder Atemnot falsch diagnostiziert. So wurde unter anderem eine Pneumonie (n = 11)

oder eine Lungenembolie (n = 6) vermutet [66]. Packer et al. beschreiben in ihrer Untersuchung weitere Symptome wie thorakale Schmerzen, grippeähnliche Symptome wie Abgeschlagenheit, Myalgien und erhöhte Temperaturen. Am häufigsten werden in dieser Untersuchung Dyspnoe, sowohl unter Belastung als auch in Ruhe genannt [61].

Als die Therapie der Wahl bei symptomatischer Pulmonalvenenstenose wird von beiden Autoren die katheterinterventionelle Ballondilatation mit konsekutiver Stentimplantation empfohlen, welche häufig zu einer Symptombesserung bzw. Symptomfreiheit führt. Allerdings wurden sowohl von Packer et al. wie auch von Qureshi et al. eine hohe Rate an Restenosen (57% in 17 Monaten Follow-Up bzw. 47% in 11 Monaten Follow-Up) beobachtet, die eine erneute Dilatation nötig machten [61, 66].

1.5.3.4 Definition der Pulmonalvenenstenose

Zur Definition und Detektion einer Pulmonalvenenstenose gibt es in der verfügbaren Literatur keine einheitlichen Kriterien. Eine Übersicht über Definitionen und Diagnostik der Pulmonalvenenstenose im Rahmen verschiedener Studien gibt Tabelle 6.

Aufgrund dieser, teils sehr unterschiedlichen Ergebnisse und Diagnostikmethoden ist eine einheitliche Definition und empfohlene Diagnostik nicht ohne weiteres möglich. Insgesamt wird von den meisten Autoren eine Diameterreduktion um mindestens 50% als signifikante Lumenreduktion angesehen. Eine Reduktion um mehr als 70% wird von den meisten Autoren als hämodynamisch relevante Stenosierung angesehen.

<i>Studie</i>	<i>Stenosedefinition</i>	<i>Diagnostische Modalität</i>	<i>Häufigkeit</i>
Saad et al.[71]	mild $\leq 50\%$ moderat 50 – 69% schwer $\geq 70\%$	CT	mild 7,7% moderat 4,4% schwer 3,4%
Pürerfellner et al. [65]	mild 20 – 49% moderat 50 – 69% signifikant $\geq 70\%$	TEE Kontrastmittel-CT ggfs. MRT	schwer 6,5%
Chen et al. [15]	Flussgeschwindigkeit > 80 cm/s	TEE	42,4%
Bertaglia et al. [5]	Stenose $\geq 50\%$	nicht einheitlich definiert	0,4%
Cappato et al. [11]	signifikant $\geq 50\%$ akut vs. chronisch	PV-Angiographie (67%) MRT (23%)	1,34% akut 0,32% chronisch 1,31%
Kato et al. [42]	mild < 50% moderat 50 – 70% schwer > 70%	MRT	mild 21,1% moderat 1,4% schwer 1,4%
Dill et al. [24]	relevant > 25% und < 50% Stenose > 50%	MRT	relevant 7% Stenose 4%

Tabelle 6: Vergleichende Darstellung verschiedener Studien bezüglich Pulmonalvenenstenose.

1.5.3.5 Diagnostik der Pulmonalvenenstenose

Die zur Diagnostik eingesetzten Verfahren umfassen die transösophageale Echokardiographie, die kontrastmittelgestützte Computertomographie sowie die selektive kontrastmittelgestützte MR-Angiographie, von denen jedes Vorteile sowie limitierende Faktoren besitzt.

1.5.3.5.1 Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie ist ein teilinvasives Verfahren, welches vielerorts verfügbar ist, allerdings aufgrund der anatomischen Gegebenheiten in der Darstellung der unteren Pulmonalvenen limitiert ist. Packer et al. beschreiben, dass die oberen Pulmonalvenen im Rahmen

Einleitung

der TEE meist gut darstellbar sind, wohingegen die Darstellung der unteren Pulmonalvenen schwierig und teilweise nicht möglich ist [61]. Dies wird durch die in Tabelle 7 dargestellten Studien zur Darstellung der Pulmonalvenen nach PVI deutlich. Die unteren Pulmonalvenen, insbesondere die linke untere sind aufgrund der anatomischen Situation bei bis zu einem Drittel der Patienten nicht darstellbar [84].

<i>Studie</i>	<i>ROPV</i>	<i>RUPV</i>	<i>LOPV</i>	<i>LUPV</i>
Artuso et al. [2]	100 %	96%	100%	74%
Sigurdsson et al. [74]	100%	89%	100%	94%
Wood et al. [84]	100%	80%	91,6%	66,7%
De Piccoli et al. [21]	100%	99,2%	100%	99,8%
Schneider et al. [72]	100%	97,8%	100%	97,8%

Tabelle 7: Darstellbarkeit der Pulmonalvenen in [%] in der transösophagealen Echokardiographie.

Die erstmalige Messung von Flussgeschwindigkeiten durch Keren et al. im Bereich der Pulmonalvenen erfolgt 1985 mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE). Die TTE ist hinsichtlich der Beurteilbarkeit der PV-Flussgeschwindigkeiten allerdings eingeschränkt gewesen [44]. Mittels TEE lassen sich die Flussprofile innerhalb der Pulmonalvenen besser beurteilen. Tabata et al. beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit zur Thematik der echokardiographischen Flussmessung innerhalb der Pulmonalvenen, mittels welcher Techniken eine Darstellung der Pulmonalvenen und die Positionierung des Messpunktes 1-2 cm innerhalb der Pulmonalvenenmündung möglich ist [77].

In den nachfolgenden Abbildungen 7 sowie 8 sind exemplarisch die Flussprofile innerhalb von Pulmonalvenen während des Sinusrhythmus sowie in einer Vorhofflimmerphase dargestellt, um die entsprechenden Veränderungen zu verdeutlichen.

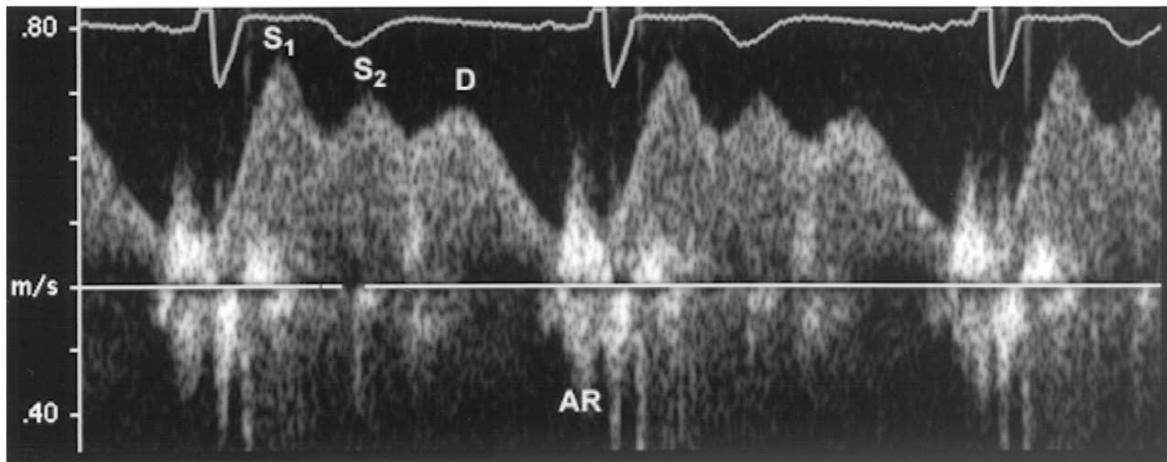


Abbildung 7: Physiologisches Flussprofil in den Pulmonalvenen während Sinusrhythmus (S1: frühsystolische Welle, S2: spätsystolische Welle, D: diastolische Welle, AR: reverse wave, (aus[77])).

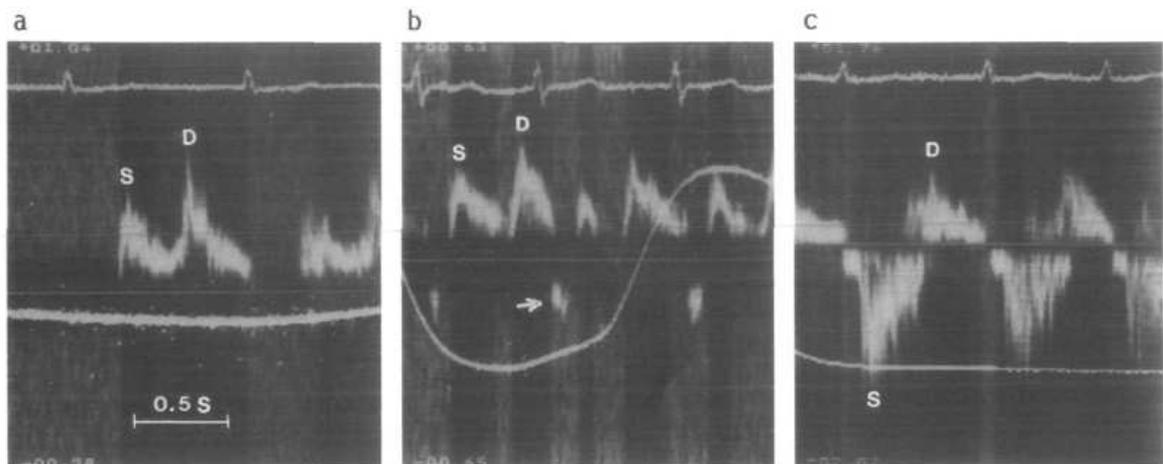


Abbildung 8: Pulmonalvenenflussprofil während Vorhofflimmern (a und b: ohne signifikante Mitralsuffizienz, c: mit signifikanter Mitralsuffizienz, S: spätsystolische Welle, D: diastolische Welle (aus [67])).

1.5.3.5.2 Computertomographie

Die kontrastmittelgestützte Computertomographie (CT) der Pulmonalvenen weißt im Vergleich zur

TEE den Vorteil einer sicheren Darstellung der Pulmonalvenen auf. Sowohl Wood et al., Sigurdsson et al. als auch Maksimovic et al. konnten in ihren Untersuchungen bei Patienten nach PVI alle Pulmonalvenen sicher darstellen [51, 74, 84]. Des Weiteren kann anhand der im Rahmen der CT-Untersuchung gewonnenen Daten eine 3D-Rekonstruktion der Anatomie erfolgen und nachträgliche Messungen durchgeführt werden. Auch ist hierbei eine sichere Platzierung der Messebene im Bereich der pulmonalvenösen Ostien möglich [51].

Ein Nachteil der Computertomographie ist eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung des Patienten. Maksimovic et al. berechneten, dass es aufgrund der Strahlenbelastung im Rahmen von 1240 bis 1640 Untersuchungen zu einem Krebsfall kommt [51]. Des Weiteren ist im Rahmen der CT-Untersuchung die Gabe von potentiell nephrotoxischem Kontrastmittel notwendig, welches abhängig von den Nebenerkrankungen, insbesondere renaler und thyroïdaler Erkrankungen der Patienten ein limitierender Faktor ist [9, 51].

1.5.3.5.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Vorteile einer kontrastmittelgestützten MRT-Untersuchung gegenüber der TEE sind mit den Vorteilen der CT-Untersuchung vergleichbar. Auch hier sind die sichere Darstellung aller Pulmonalvenen sowie die Möglichkeit einer 3D-Rekonstruktion gegeben. Ebenso ist durch die freie Schichtorientierung und die Erfassung des kompletten Gefäßlumens die Messung auch komplexer Flussprofile aus den Daten einer MRT-Untersuchung möglich. Aus den Ergebnissen der Gefäßfläche und der mittleren Flussgeschwindigkeit kann das Flussvolumens über einen Gefäßquerschnitt berechnet werden [26].

Bezüglich der Genauigkeit der Flussmessungen im Rahmen von MRT-Untersuchungen geben Gatehouse et al. in ihrer Übersichtsarbeit an, dass die Messung von Flussparametern mit hoher Genauigkeit möglich ist und verweisen hierbei auf die Arbeiten von Lotz et al. sowie Lee et al. [29]. Lotz et al. verglichen die Flussmessungen in der TEE sowie im MRT und stellten hierbei eine Überlegenheit der MRT-Messung sowohl für die mittlere als auch die maximale Flussgeschwindigkeit gegenüber der TEE fest [50]. Ebenso gehen sie in ihrer Übersichtsarbeit zur Flussmessung auf die Einschränkungen und Fehler der MR-Phasenkontrastflussmessung ein. Sie stellten für ihre atemangehaltene Sequenzen mit retrospektiver EKG-Triggerung einen Unterschied

Einleitung

von 3% zwischen den Flüssen der Pulmonalarterie und der Aorta ascendens fest und geben für den klinischen Alltag eine Gesamtfehlerquote von unter 10% an [50].

Lee et al. stellten zu dem Thema ebenfalls Untersuchungen an Phantomen und gesunden Probanden an. Hierbei wurden die Flussmessungen mittels Phasenkontrast-MRT-Sequenzen, schnelle Cine-Phasenkontrast-Sequenzen sowie Doppler-Ultraschall miteinander verglichen. Hierbei konnte die Überlegenheit der beiden MRT-Sequenzen gegenüber dem Ultraschall demonstriert werden. Verglichen mit den im Studienphantom erwarteten Ergebnissen zeigte sich für die Phasenkontrast-MRT-Sequenz eine hohe Übereinstimmung ($r > 0.99$). Dopplersonographisch war die Übereinstimmung im Vergleich deutlich reduziert ($r = 0.78$) [47].

Sowohl Lotz et al. als auch Lee et al. gehen auf eine mögliche Fehlerquelle bei der Phasenkontrast-Sequenzen ein. Vor Durchführung muss hierbei eine maximale, auf Erfahrungswerten basierende Geschwindigkeit vorgegeben werden. Hierbei kann es, wenn die voreingestellte Geschwindigkeit unter der realen Geschwindigkeit liegt, zu einem zu einer Invertierung kommen, welche bereits beim Betrachten des geschwindigkeitskodierte Bildes einfach erkannt werden kann (Abbildung 9).

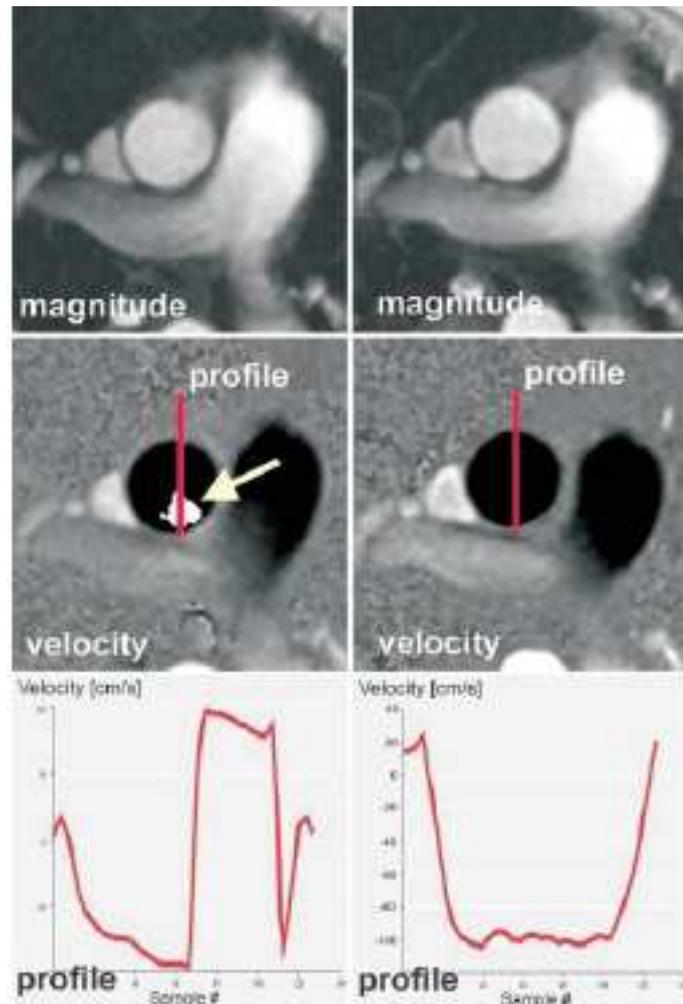


Abbildung 9: Beispiel für eine Kodierungsinvertierung, im linken Bild wurde V_{enc} auf 100 cm/s, im rechten Bild auf 120 cm/s eingestellt, der Pfeil markiert den Bereich der Kodierungsinvertierung (aus [50]).

Auf der anderen Seite hängt das Rauschen (σ) des geschwindigkeitskodierte Bildes direkt mit der voreingestellten Geschwindigkeit (V_{enc}) zusammen (Formel 1). Je größer die voreingestellte Geschwindigkeit ist, desto größer wird das Rauschen. Dies wirkt sich mehr auf die Maximalgeschwindigkeiten als auf die mittleren Geschwindigkeiten oder den Fluss aus, weil Letztere über die Gesamtzahl der Voxel der ROI gemittelt werden [47, 50].

$$\sigma \approx \frac{V_{enc}}{SNR}$$

Formel 1: Verhältnis des Rauschens σ zu der voreingestellten Geschwindigkeit (V_{enc}) und dem SNR (aus [50]).

Greil et al. konnten in ihren Untersuchungen die Ergebnisse von Lotz et al. und Lee et al. bezüglich der Genauigkeit bestätigen [32].

Als eine weitere Fehlerquelle beschreiben Lotz et al. in ihrer Übersichtsarbeit die Planung der Messebene. Diese sollte streng orthogonal auf dem zu untersuchenden Gefäß liegen, da es sonst bei schrägem Anschnitt des Gefäßes zu einer Vergrößerung der Innenfläche kommt. Zur Flussmessung geben Tang et al. an, dass eine Abweichung von $\pm 15^\circ$ von der orthogonalen Schnittfläche bei der Flussmessung tolerabel ist, da die Vergrößerung der Gefäßinnenfläche durch Partialvolumeneffekte ausgeglichen wird [79].

Auf einen wichtigen Vorteil der MRT-gestützten Flussmessung verglichen mit der TEE weisen Nagel et al. hin. Bei komplexen Flussmustern, wie sie insbesondere im Bereich der Herzhöhlen und somit auch im Bereich des venoatrialen Überganges gefunden werden, ist es anhand der Daten der MRT-Untersuchung möglich, den Fluss über dem gesamten Gefäßquerschnitt zur Berechnung der Flussparameter heranzuziehen. Verglichen mit der TEE-Untersuchung bietet sich so der Vorteil Bewegungen in allen drei Dimensionen darzustellen, wohingegen bei der TEE ein Messpunkt innerhalb des Gefäßlumens definiert wird [26]. Somit kommt es, wie weitere Autoren feststellen zu einer Überschätzung sowohl der maximalen als auch der mittleren Geschwindigkeit [29, 47, 50].

Im Gegensatz zu einer CT-Untersuchung bietet die MRT-Untersuchung den Vorteil der Strahlenfreiheit sowie den Verzicht auf potentiell nephrotoxische Kontrastmittelapplikationen [51]. Allerdings wurde in den letzten Jahren mehrfach über eine nephrogene systemische Fibrose nach Verwendung von MR-Kontrastmittel (Gadolinium) berichtet [18, 43, 83].

1.6 Ziel der Arbeit

Die Pulmonalvenenstenose nach erfolgter Pulmonalvenenisolation ist eine bekannte Komplikation. Aufgrund der großen Bandbreite an möglichen Symptomen ist die Diagnosestellung schwierig. Zur Diagnostik stehen eine Reihe von Untersuchungsmethoden zur Verfügung, wobei kein einheitlicher Standard zum differenzierten Vorgehen bei dem Verdacht auf eine Pulmonalvenenstenose existiert.

Des Weiteren existiert bisher keine einheitliche Definition, ab welcher Lumenreduktion von einer Pulmonalvenenstenose gesprochen werden kann. Eine Differenzierung bezüglich des Schweregrades fehlt ebenso.

Folgende Fragestellungen sollten beantwortet werden:

1. Gibt es signifikante Unterschiede bezüglich der pulmonalvenösen Flussgeschwindigkeit in der transösophagealen Echokardiographie und der Magnetresonanztomographie sowohl vor als auch nach erfolgter Pulmonalvenenisolation? Welche Veränderung zeigt sich in den Pulmonalvenenflüssen nach erfolgter Pulmonalvenenisolation?
2. Gibt es eine Korrelation zwischen der Häufigkeit von Pulmonalvenenstenosen in Abhängigkeit von der abgegebenen kumulativen Energie, der Dauer der Energieapplikation sowie der Anzahl der benötigten Impulse?
3. Geht das Auftreten einer Pulmonalvenenstenose mit einer signifikanten Erhöhung der Flussgeschwindigkeiten der betroffenen Pulmonalvene in der transösophagealen Echokardiographie und der Magnetresonanztomographie einher?
4. Welche diagnostische Untersuchung erscheint aufgrund der Ergebnisse bei dem Verdacht auf eine Pulmonalvenenstenose indiziert?

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Pulmonalvenenisolation

2.1.1.1 Geräte

Elektrophysiologischer Messplatz	Bard LabSystem Pro EP Recording System [®] , Version 1.1 SP 2T, Stamp firewave version 3, Fa. C.R. Bard, Murray Hill, NJ, USA
Hochfrequenzstromablationsgenerator	Stockert EP Shuttle [®] , Nr. ST-0125, Fa. Cordis Webster, Freiburg, Deutschland
Stimulator	UHS 20, Fa. Biotronik, Berlin, Deutschland
Röntgenkardangiographieanlage	Siemens Coroskop TOP, Fa. Siemens, München, Deutschland
Pumpe für die Kühlflüssigkeit	Cool Flow [®] , Irrigation Pump, Model M549100, Fa. Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA

2.1.1.2 Katheter

Ablationskatheter (Map)	ThermoCool [®] , Durchmesser 7F, Elektrodenlänge 3,5mm, Fa. Cordis, Miami Lake, FL, USA, Art.-Nr.: 35Q-57Q
Koronarvenensinuskatheter (CS)	Inquiry, steuerbar, 10 polig, Durchmesser 6F, Länge 110 cm, Fa. Irvine Biomedical Inc., Irvine, CA, USA, Art.-Nr. 81107
Vorhofkatheter (HRA)	Inquiry, 4 polig, Durchmesser 5F, Länge 110 cm, Fa. Irvine Biomedical Inc., Irvine, CA, USA, Art.-Nr. 80456
Mappingkatheter	Lasso [®] , Fa. Biosense Webster, Diamond Bar,

Material & Methoden

	CA, USA
Kurze Schleuse	Maximum [®] , Durchmesser 8F, Fa. St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA
Lange Schleuse	Fast-Cath [®] , SR 0, Durchmesser 8F, Fa. St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA

2.1.1.3 Medikamente

Propofol	Propofol Fresenius [®] , 20 mg/ml, Fa. Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Midazolam	Dormicum [®] Ampullen, 5 mg/ml, Fa. Roche, Grenzach-Whylen, Deutschland
Diazepam (Tropfen)	Diazepam-ratiopharm [®] Tropfen, 10 mg/ml, Fa. Ratiopharm, Ulm, Deutschland
Fentanyl-dihydrogencitrat	Fentanyl-Janssen [®] , 0,05mg/ml, Fa. Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland
Heparinnatrium	Liquemin [®] N25000, 5000 I.E./ml, Fa. Roche, Grenzach-Whylen, Deutschland
Lidocainhydrochlorid	Lidocainhydrochlorid 2%, 50 ml, Zentralapotheke UKE, Hamburg, Deutschland
Röntgenkontrastmittel	Imeron 350, Altana Pharma AG, Konstanz, Deutschland

2.1.2 Echokardiographie

2.1.2.1 Geräte

Echogerät	Philips Sonos 7500, Fa. Philips, Eindhoven, Niederlande
Pulsoxymeter	Dinamap DP300GE, Fa. Critikon, Tampa, FL , USA

2.1.2.2 Medikamente

Propofol	Propofol Fresenius [®] , 20 mg/ml, Fa. Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Xylocain Pumpspray	Xylocain [®] Pumpspray Lösung, Fa. Astra Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland
Xylocaingel	Xylocain [®] Viscös 2% Lösung, Fa. Astra Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland

2.1.2.3 Software

Echokardiographiesoftware	Xcelera Version 1.2 L3 SP1, Fa. Koninklijke Philips Electronics N.V., Niederlande
---------------------------	---

2.1.3 Magnetresonanztomographie

2.1.3.1 Geräte

1,5 Tesla MRT-Scanner	Magnetom Symphony [®] , Fa. Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland
Injektionssystem	Spectris [®] MR Injector, Fa. MEDRAD Medizinische System, Volkach, Deutschland

2.1.3.2 Medikamente

Kontrastmittel	Gd-DTPA 0,5 mol/l, Magnevist [®] , Fa. Schering, Berlin, Deutschland
----------------	---

2.1.3.3 Software

MRT-Software	Symphony NUMARIS/4, Version syngo MR2004A, Fa. Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland
Argus-Flussmessungssoftware	Argus, Version VA60C (Argus Flow Version 4.02, Argus Viewer Version 4.01), Fa. Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland

2.2 Methoden

2.2.1 Pulmonalvenenisolation

Die elektrophysiologische Untersuchung und Pulmonalvenenisolation erfolgte an einem handelsüblichen elektrophysiologischen Messplatz (Bard LabSystem Pro EP Recording System™) unter kontinuierlicher Analgosedierung mittels Propofol und Fentanyl. Während der gesamten Prozedur erfolgte ein durchgehendes Kreislaufmonitoring mittels regelmäßiger nicht-invasiver Blutdruckmessungen sowie kontinuierlicher pulsoxymetrischer Messung der Sauerstoffsättigung (SpO₂). Vor der Untersuchung wurden den Patienten zur Anxiolyse bei Bedarf Diazepam-Tropfen oder Midazolam verabreicht.

Nach Desinfektion der Leisten erfolgte unter lokaler Injektion von Lidocain die Punktion der Venae femorales sowie das Einbringen der entsprechenden Schleusen (Maximum® sowie Fast-Cath®, St. Jude Medical) in Seldinger-Technik. Die Diagnostikkatheter wurden im Bereich des hohen rechten Atriums (HRA) und des Koronarvenensinus (CS) platziert. Anschließend erfolgte die transseptale Punktion (BRK Transseptal needle®) sowie die selektive Angiographie aller Pulmonalvenen mittels Kontrastmittelinjektion (jeweils 10-15 ml Imeron® 350). Im Anschluss wurden zwei steuerbare Katheter im linken Atrium platziert. Hierbei handelte es sich zum einem um den Cooled-tip Ablationskatheter (Celsius ThermoCool®) sowie um den zehnpoligen Mappingkatheter (Lasso®), welcher in der jeweils erforderlichen Größe (15, 20 sowie 25 mm) im Pulmonalvenenostium platziert wurde (siehe hierzu Abbildung 10).

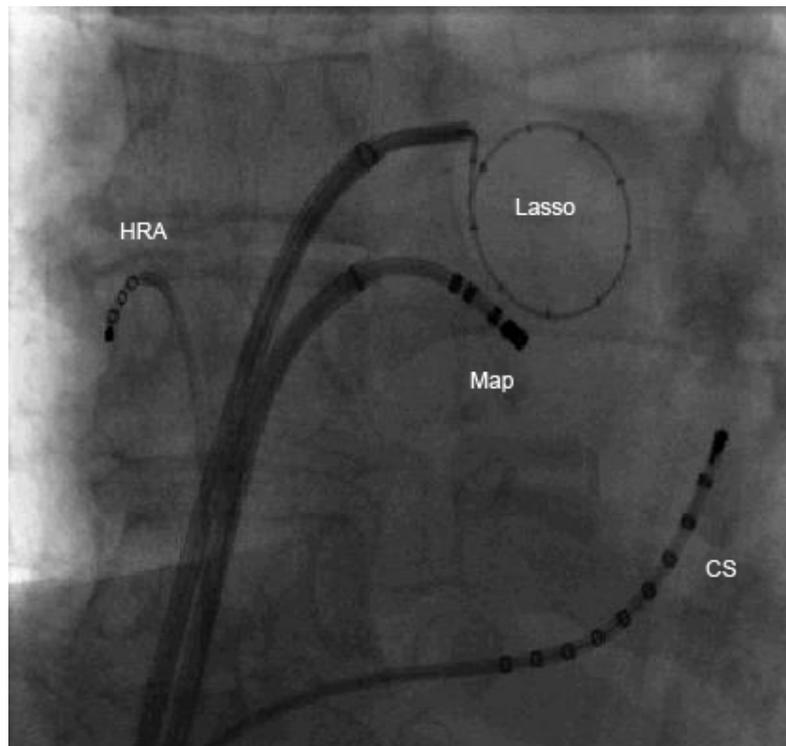


Abbildung 10: Fluoroskopische Darstellung der intrakardialen Katheter: Ein 10-poliger zirkulärer Katheter (Lasso) befindet sich im Bereich der linken oberen Pulmonalvene, ein ebenfalls 10-poliger Katheter liegt im Koronarvenensinus (CS). Des Weiteren befindet sich ein 4-poliger Diagnostikkatheter im hohen rechten Vorhof (HRA). Der Ablationskatheter (Map) befindet sich am Ostium der linken oberen Pulmonalvene.

Die Ableitung der intrakardialen Elektrokardiogramme erfolgte über das Mapping-System und wurde im Bereich von 30-250 Hz gefiltert. Mittels des Lasso™-Katheters erfolgte die Identifizierung der Pulmonalvenenpotentiale (Abbildung 11). Die zirkumferenzielle ostiale Ablation der Potentiale erfolgte durch den Cooled-tip™-Katheter. Im anterioren Bereich wurde eine maximale Leistung von 30 Watt voreingestellt. Bei posteriorer Ablation wurde die maximale Energie auf 25 Watt limitiert. Die Ablation erfolgte bis zum Erreichen des elektrophysiologischen Endpunktes im Sinne einer kompletten Pulmonalvenenisolation (Abbildung 12).



Abbildung 11: Fokale Initiierung von Vorhofflimmern aus der linken oberen Pulmonalvene (LOPV).

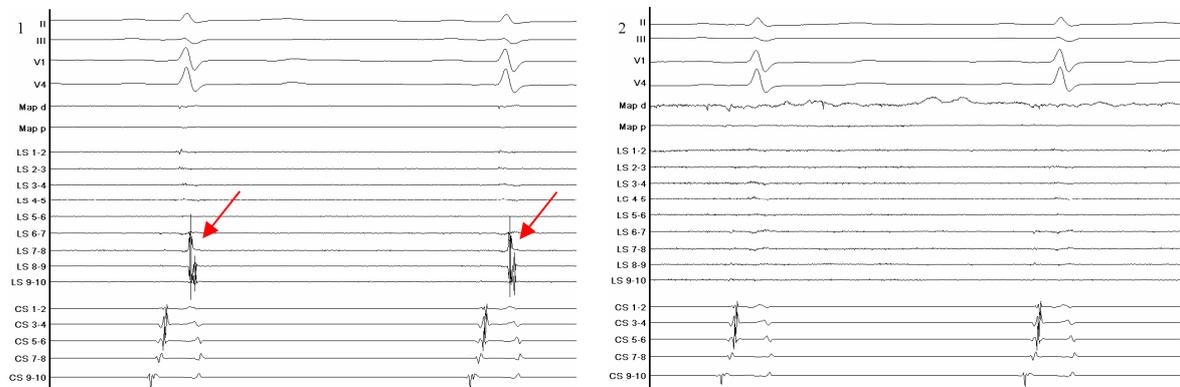


Abbildung 12: Ableitung des zirkumferentiellen Lasso™-Katheters (LS 1-10) mit (1) Pulmonalvenenpotential (Pfeil), sowie (2) nach Erreichen einer kompletten Pulmonalvenenisolation.

Während der gesamten Prozedur erfolgte die kontinuierliche Antikoagulation mittels intravenöser Applikation von Heparin-Natrium (Liquemin®). Die notwendige Dosierung wurde hierbei über die im 30 minütigem Abstand gemessene ACT gesteuert, welche im Bereich zwischen 250 bis 300

Sekunden liegen sollte.

Nach durchgeführter Ablation wurden die einliegenden Katheter und Schleusen entfernt und die Punktionsstellen mittels eines aufgetragenen Druckverbandes für mindestens 12 Stunden zur Vermeidung von Einblutungen komprimiert.

2.2.2 Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale echokardiographische Untersuchung der Patienten erfolgte an einem Philips Sonos 7500 am Tag vor der PVI sowie 6 Monate nach erfolgter PVI.

Die Untersuchung wurde nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie von entsprechend qualifizierten Ärzten durchgeführt. Die Patienten wurden in Linksseitenlage gelagert und mit Propofol in einer Dosierung von 3,0-5,0 mg/kg KG intravenös sediert. Die Kreislaufparameter der Patienten wurden während der gesamten Untersuchung entsprechend den Richtlinien der deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin mit einem Pulsoxymeter und nicht-invasiver, oszillometrischer Blutdruckmessung (Dinamap DP300GE) überwacht [54].

Vor Einführen des Echoskops wurde der Rachen der Patienten mit 2 Hub Lidocain-Pumpspray (Xylocain® Pumpspray Lösung) betäubt. Das Echoskop wurde mit Lidocain-Gel (Xylocain® viscös 2%) bestrichen.

Die durchgeführte Untersuchung wurde in 3 Schritte unterteilt. Zunächst erfolgte die transgastrische Anlotung, anschließend die eigentliche transösophageale Untersuchung sowie abschließend die Anlotung der thorakalen Aorta.

In hoher ösophagealer Position wurde zunächst das linke Vorhofrohr in mindestens zwei orthogonalen Ebenen dargestellt, um einen eventuell vorhandenen Thrombus auszuschließen. Die Flussgeschwindigkeit im unteren Drittel des Vorhofrohrs wurde ebenfalls mittels PW-Dopplermessung bestimmt.

Nach Untersuchung des Vorhofes wurde das Echoskop aus der 0°-Position lateral gewendet, um die linken Pulmonalvenen aufzusuchen, welche normalerweise im Bereich bis 30° liegen. Aufgrund der anatomischen Situation ist die Darstellung der linken unteren Pulmonalvene untersuchungsbedingt schwierig und teilweise nicht möglich.

Konnte die jeweilige Pulmonalvene sicher identifiziert werden, so wurde der Fokus für die PW-Doppler-Bestimmung des Flussprofils im Pulmonalvenenostium positioniert. Dieses Flussprofil wurde über mehrere Herzaktionen EKG-synchron aufgezeichnet und die entsprechenden Bilder innerhalb der Software gespeichert.

Die so gewonnenen Bilder der Untersuchung wurden anschließend mittels einer Software (Xcelera, Version 1.2 L3 SP1, Fa. Koninklijke Philips Electronics N.V., Niederlande) ausgewertet. Es wurde im Flussprofil jeder Pulmonalvene die maximale Flussgeschwindigkeit sowie die mittlere Flussgeschwindigkeit bestimmt.

2.2.3 Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom Symphony[®], Fa. Siemens, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer 6-Kanal-Phased-Array Thorax-Oberflächenspule durchgeführt. Zur Applikation des Kontrastmittels wurde eine periphere 20G-Venenverweilkanüle, zumeist in die Kubitalvenen gelegt. Der Patient wurde in Rückenlage auf dem Untersuchungsschlitten gelagert und zur notwendigen EKG-Triggerung entsprechend mit EKG-Elektroden versehen. Zur Injektion des Kontrastmittels (KM) während der Untersuchung wurde ein MR-kompatibles automatisches Injektionssystem (Spectris[®] MR Injector) verwendet.

Nach einzelnen Planungsscans zur Ebenenpositionierung und einer Serie von Cine-TrueFISP-Sequenzen zur Kontraktionsanalyse erfolgte eine MR-Angiographie der Pulmonalvenen. Hierfür wurde eine atemangehaltene 3D-FLASH-Sequenzen (TE 1,3 ms, TR 4,8 ms, Flipwinkel 25°, typisches FOV 400 mm, Matrix 512 x 261, 64 Schichten von 1,4 mm, effektive Voxelgröße 1,7 x 0,9 x 1,4 mm) genutzt. Die FLASH-Sequenz wurde in koronarer Schichtung mit Zentrierung auf den linken Vorhof zunächst nativ durchgeführt. Danach erfolgte die Ermittlung des KM-Passagezeit vom Injektionsort bis zum linken Vorhof mittels eines Testbolus von 2 ml der 0,5 molaren KM-Lösung (Gd-DTPA, Magnevist[®], Schering, Berlin, Deutschland) und Erfassung von Einzelschichten durch den linken Vorhof im Sekundenintervall. Die Signalintensitätskurve im linken Vorhof ließ die exakte Passagezeit bis zur maximalen Vorhofkonzentration sicher ermitteln. Zur eigentlichen MRA erfolgte dann nach Injektion von 0,02 mg/kg KG KM und nach Verzögerung um diese Passagezeit die Anfertigung o.g. FLASH-Sequenz in identischer Schichtpositionierung wie in der nativen Serie.

Zur diagnostischen Auswertung, insbesondere zur Detektion von Stenosen, wurden die so gewonnenen MRA-Daten mittels multiplanarer Rekonstruktion aufgearbeitet, so dass jede Pulmonalvene in orthogonal auf den distalen Venenverlauf ausgerichteten 3 Raumebenen bewertet wurde.

Die Flussanalyse erfolgte an phasenkodierten, EKG-getriggerten, atemangehaltenen 2D-FLASH-Sequenzen (TR 61 ms, TE 3,8 ms, Flipwinkel 15°, 1 Schicht von 5 mm, FOV 350 mm, Matrix 256 x 125). Die Schicht wurde streng orthogonal zum distalen Venenverlauf ausgerichtet und exakt am venoatrialen Übergang positioniert.

Die biphasische Geschwindigkeitskodierung erfolgte in einem Bereich von -80 bis +80 cm/s. Wenn während der Untersuchung eine Geschwindigkeit von über 80 cm/s detektiert wurde, was anhand Kodierungsinvertierung erkennbar war, wurde zusätzlich dieselbe Sequenz mit einer Geschwindigkeitskodierung von 150 cm/s erneut durchgeführt.

Die Nachbearbeitung der Daten zur Auswertung exakter Flussprofile und Flussgeschwindigkeiten erfolgte mittels des Programmmoduls Argus bzw. dessen Flussmessfunktion ArgusFlow (Siemens, Erlangen, Deutschland). Die gewonnenen Datensätze wurden nach Pulmonalvenen getrennt eingelesen.

Mittels des Magnitude-Bildes wurde die entsprechende Pulmonalvene identifiziert und markiert. Es erfolgte die Markierung des Innenumfangs der Pulmonalvene mittels Einzeichnen einer genauen ROI. Die so gewonnene Markierung konnte mittels der Funktion „Vererben“ auf alle Bilder der entsprechenden Pulmonalvene übernommen werden. Alle so gewonnenen Einzelbilder der Herzphase wurden einzeln kontrolliert und, sofern die Markierung außerhalb der Pulmonalvene lag entsprechend manuell korrigiert.

Die Zielparameter dieser Auswertung waren die maximale sowie mittlere Geschwindigkeit (in cm/sec.), der Fluss (in ml/sec.) und der Nettofluss (in l/min) getrennt nach Pulmonalvenen.

2.3 Auswertung

2.3.1 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Messwerte erfolgte mit Hilfe einer kommerziellen Statistiksoftware (SigmaStat® Version 3.5, Systat Software Inc., San Jose, CA, USA). Die graphischen

Darstellungen der Messwerte und Ergebnisse wurde mit Sigmaplot (Sigmaplot® Version 10, Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) erstellt.

Die Messwerte werden im Folgenden als Mittelwert sowie der Standardabweichung (SD) wiedergegeben. Das Signifikanzniveau aller statistischen Tests liegt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p < 0,05$). Die zur Signifikanztestung gewählte Power lag bei 80%.

Zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben aus normal verteilten Grundgesamtheiten wurde der parametrische, zweiseitige Student-t-Test verwendet. Waren die Grundgesamtheiten nicht normal verteilt, so wurde der U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon angewendet.

Zum Vergleich der im Rahmen der TEE- sowie MRT-Untersuchungen gewonnenen Flussparameter wurde jeweils für die maximale sowie mittlere Flussgeschwindigkeit eine lineare Regressionsanalyse (Sigmaplot® Version 10, Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) durchgeführt. Es sollte geklärt werden, ob ein linearer Zusammenhang zwischen den jeweils korrespondierenden TEE- und MRT-Werten vorliegt. Die resultierende Regressionsgerade wird wie folgt angegeben $y = a + bx + e$.

Die Parameter a und b werden hierbei aus den Merkmalsdaten x und y, welche den TEE- und MRT-Werten entsprechen nach der Methode der kleinsten Quadrate (auch Kleinst-Quadrat-Schätzung) berechnet. Bei den Daten handelt es sich i.d.R. um Zufallsgrößen, welche einer bestimmten Schwankung (hier e) unterliegen.

Im Rahmen der Regressionsanalyse wurde ebenfalls der Korrelationskoeffizient r (anhand von Formel 2) sowie das Bestimmtheitsmaß r^2 durch Quadratur von r bestimmt.

$$r = \frac{\sum xy - \frac{1}{n}(\sum x)(\sum y)}{\sqrt{\left[\sum x^2 - \frac{1}{n}(\sum x)^2\right] \left[\sum y^2 - \frac{1}{n}(\sum y)^2\right]}}$$

Formel 2: Formel zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten r.

Material & Methoden

Für den Korrelationskoeffizienten ($-1 \leq r \leq +1$) gilt, dass die Wahrscheinlichkeit einer linearen Abhängigkeit immer größer wird, je mehr sich r -1 bzw. $+1$ annähert. Für das Bestimmtheitsmaß gilt, je näher r^2 an $+1$ liegt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines linearen Zusammenhangs. Bei $r = 0$ bzw. $r^2 = 0$ sind die Variablen voneinander unabhängig [82].

3. Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Insgesamt wurden 82 Patienten am Tag vor PVI sowie 220 ± 86 Tage nach erfolgter PVI in den Jahren 2003 bis 2006 untersucht.

Zum Zeitpunkt der PVI lag das Alter der Patienten zwischen 35 und 75 Jahren. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten (65 Patienten; 79,2%) lag bei $58,7 \pm 9,4$ Jahre. Bei den Frauen (17 Patientinnen; 20,8%) lag es bei $57,4 \pm 10,5$ Jahren.

Anhand der Anamnesedaten der Patienten wurden kardial bedeutsame Vorerkrankungen sowie die Vormedikation eruiert. Arterieller Hypertonus und Hyperlipoproteinämie lagen in 40,2 % (33 von 82 Patienten) bzw. 37,8 % (31 von 82 Patienten) vor. Adipositas (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$) lag bei 19,5 % (16 Patienten) vor. Eine KHK und Nikotinabusus war bei 13,4% (11 Patienten) bzw. 12,2% (10 Patienten) vorhanden. Ein Diabetes mellitus lag bei 7,3% (6 Patienten) vor. Eine Hyperthyreose lag bei keinen Patienten vor (Abbildung 13).

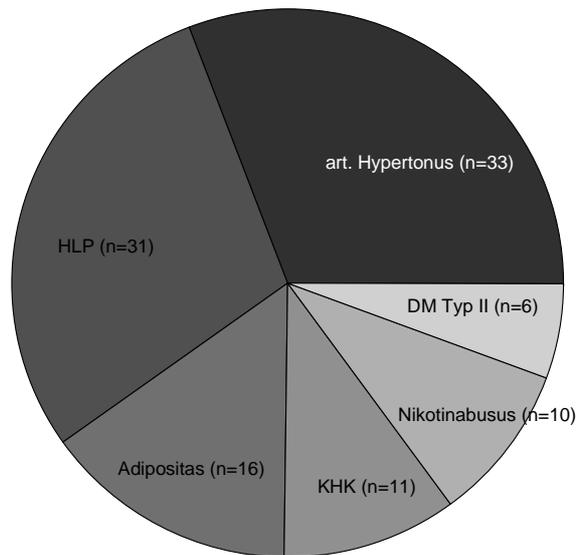


Abbildung 13: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Die Antikoagulation wurde bei 60 Patienten (73,2%) mit Phenprocoumon und bei 17 Patienten (20,7 %) mit Acetylsalicylsäure durchgeführt. Drei Patienten (3,6 %) erhielten sowohl Phenprocoumon als auch ASS. Jeweils ein Patient (1,2 %) erhielt die Kombination aus Clopidogrel

Ergebnisse

und ASS, bzw. Clopidogrel als Monotherapie (Abbildung 14).

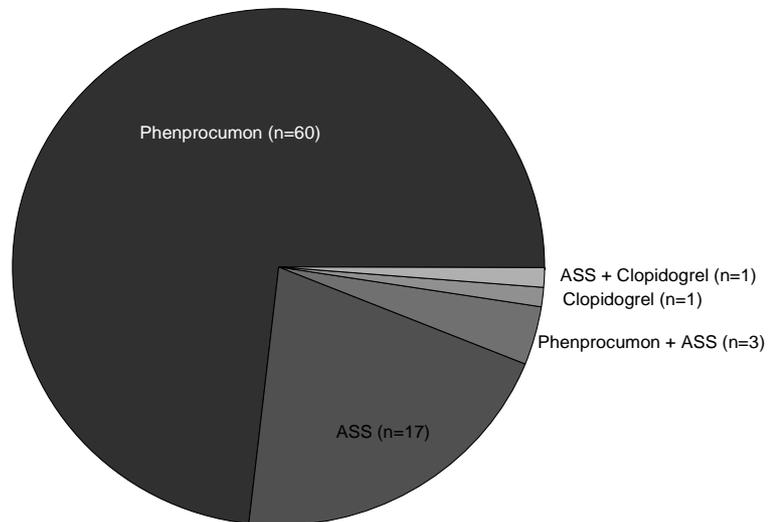


Abbildung 14: Verteilung der Antikoagulation, bzw. thrombozytenaggregations-hemmenden Therapie.

Die antiarrhythmische Therapie umfasste Medikamente der Klasse IC, II, III sowie Kombinationstherapien. Betablocker (Klasse II) wurden von insgesamt 26 Patienten (31,7 %) eingenommen. Klasse III- und IC-Antiarrhythmika fanden sich bei 13 (15,9 %) bzw. 14 (17,0 %) in der Vormedikation. Die Kombination aus Klasse III und II fand sich bei 14 Patienten (17,0 %). Kombinationen aus II und IC bzw. III und IC bei 10 (12,2 %) bzw. 5 (6,1 %) Patienten (Abbildung 15).

Ergebnisse

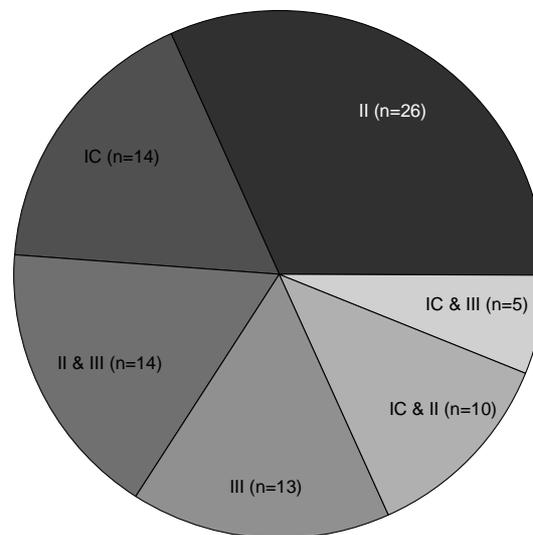


Abbildung 15: Verteilung der antiarrhythmischen Therapie.

3.2 Flussparameter vor Pulmonalvenenisolation

Anhand der in den MRT-Untersuchungen gewonnenen Sequenzen konnten insgesamt 342 Pulmonalvenen identifiziert werden. Es fanden sich zwölf zusätzliche Pulmonalvenen auf der rechten Seite, links konnten zwei zusätzliche Pulmonalvenen identifiziert werden.

Die LUPV konnte im Rahmen der TEE-Untersuchungen durch untersuchungsbedingte Limitationen in 50 von 82 Fällen vor, bzw. in 49 von 82 Fällen nach PVI dargestellt werden. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 8 und 9 aufgeführt.

Ergebnisse

	<i>LOPV (n=82)</i>	<i>LUPV (n=50)</i>
MRT v-max (cm/sec.)	42,9 ± 14,6	42,9 ± 14,3
MRT v-mean (cm/sec.)	12,6 ± 6,1	12,2 ± 5,8
TEE v-max (cm/sec.)	50,0 ± 16,8	47,2 ± 13,2
TEE v-mean (cm/sec.)	26,3 ± 7,3	26,0 ± 7,5

Tabelle 8: Flussparameter der linken Pulmonalvenen vor PVI (jeweils mit SD).

	<i>ROPV (n=82)</i>	<i>RUPV (n=82)</i>
MRT v-max (cm/sec.)	44,3 ± 13,1	38,1 ± 10,1
MRT v-mean (cm/sec.)	10,9 ± 5,2	10,2 ± 4,5
TEE v-max (cm/sec.)	53,6 ± 18,4	48,9 ± 13,2
TEE v-mean (cm/sec.)	25,4 ± 8,5	24,2 ± 7,6

Tabelle 9: Flussparameter der rechten Pulmonalvenen vor PVI (jeweils mit SD).

3.3 Flussparameter nach Pulmonalvenenisolation

Die Maximal-, sowie die Durchschnittsgeschwindigkeiten (jeweils mit Standardabweichung) wurden 220 ± 86 Tage nach erfolgter PVI erneut bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 10 und 11 dargestellt.

	<i>LOPV (n=82)</i>	<i>LUPV (n=49)</i>
MRT v-max (cm/sec.)	50,3 ± 20,8	46,7 ± 15,8
MRT v-mean (cm/sec.)	16,3 ± 7,5	15,2 ± 6,4
TEE v-max (cm/sec.)	58,4 ± 25,8	48,8 ± 17,0
TEE v-mean (cm/sec.)	30,6 ± 14,1	25,6 ± 7,6

Tabelle 10: Flussparameter der linken Pulmonalvenen nach PVI (jeweils mit SD).

Ergebnisse

	ROPV (n=82)	RUPV (n=82)
MRT v-max (cm/sec.)	51,6 ± 15,3	40,7 ± 13,1
MRT v-mean (cm/sec.)	13,8 ± 6,5	11,4 ± 5,3
TEE v-max (cm/sec.)	59,4 ± 19,4	51,4 ± 14,7
TEE v-mean (cm/sec.)	28,4 ± 9,4	25,6 ± 7,6

Tabelle 11: Flussparameter der rechten Pulmonalvenen nach PVI (jeweils mit SD).

Die durchschnittliche Änderung der Flussgeschwindigkeiten sowie statistische Signifikanz der Änderung zwischen den korrespondierenden TEE- und MRT-Werten wurde jeweils getrennt nach maximaler und durchschnittlicher Geschwindigkeit vor und nach PVI berechnet.

	LOPV	LUPV	ROPV	RUPV
MRT v-max	17,1 %	9,0 %	16,5 %	6,7 %
p	0,009	0,052	0,001	0,165
MRT v-mean	29,5 %	24,7 %	26,1 %	12,0 %
p	<0,001	<0,001	0,002	0,194
TEE v-max	16,7 %	3,2 %	10,7 %	5,0 %
p	0,008	0,891	0,016	0,216
TEE v-mean	16,5 %	- 1,5 %	11,8 %	5,6 %
p	0,047	0,656	0,017	0,148

Tabelle 12: Prozentuale Veränderung der Flussparameter nach PVI sowie entsprechende Signifikanztestung. Bei einem $p < 0,05$ erfolgte die Darstellung in Fettdruck.

3.4 Vergleichende Darstellung

In den Abbildungen 16 bis 19 finden sich graphische Gegenüberstellungen der Flussparameter vor und nach PVI.

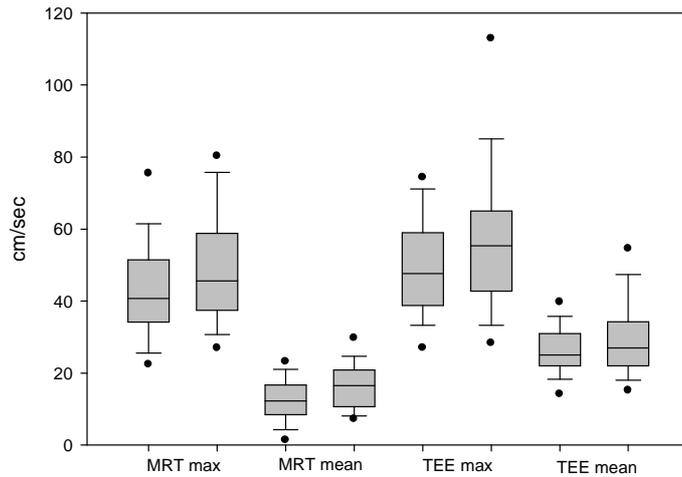
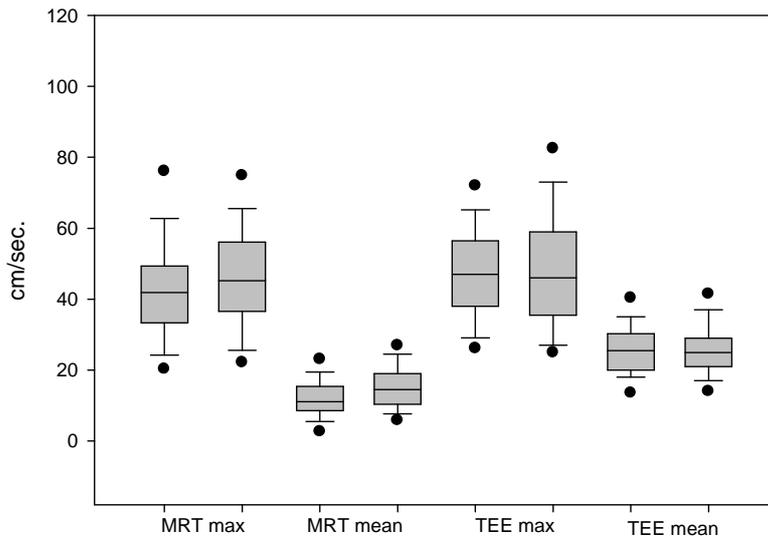


Abbildung 16: Vergleichende Darstellung der Flussparameter der LOPV vor und nach PVI (jeweils linker Boxplot entspricht präinterventionell, rechter Boxplot postinterventionell).



Ergebnisse

Abbildung 17: Vergleichende Darstellung der Flussparameter der LUPV vor und nach PVI (jeweils linker Boxplot entspricht präinterventionell, rechter Boxplot postinterventionell).

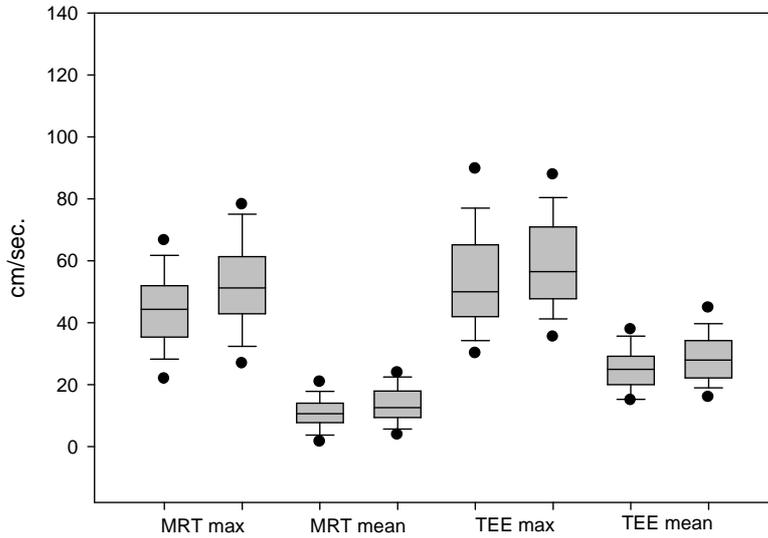


Abbildung 18: Vergleichende Darstellung der Flussparameter der ROPV vor und nach PVI (jeweils linker Boxplot entspricht präinterventionell, rechter Boxplot postinterventionell).

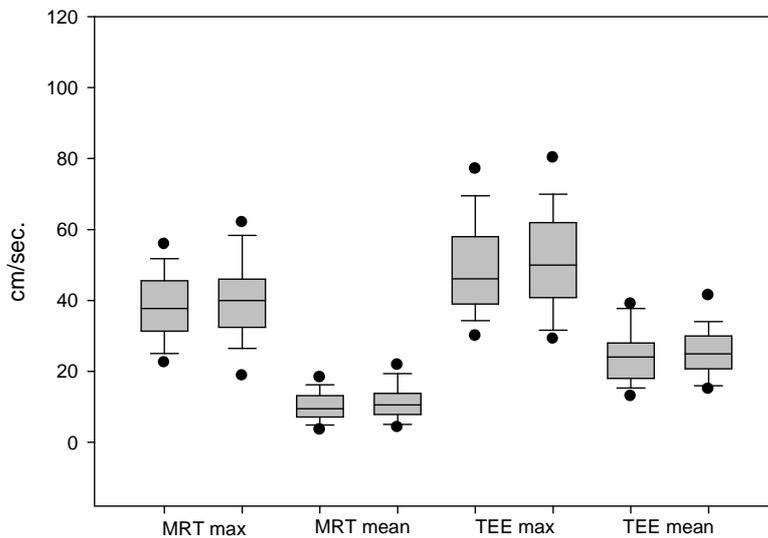


Abbildung 19: Vergleichende Darstellung der Flussparameter der RUPV vor und nach PVI (jeweils linker Boxplot entspricht präinterventionell, rechter Boxplot postinterventionell).

3.5 Ablationsdaten

Eine Ablation erfolgte bei insgesamt 313 Venen (LOPV 81, LUPV 76, ROPV 81, RUPV 75). Die zur erfolgreichen Ablation benötigte Energie betrug in der LOPV im Mittel 31920 ± 19298 Ws. In der LUPV betrug der Mittelwert 21410 ± 14283 Ws. Die Werte für die rechten Pulmonalvenen lagen im Mittel bei 25607 ± 15729 Ws (ROPV) bzw. 30262 ± 18642 Ws (RUPV). Die Anzahl der applizierten Hochfrequenzstromimpulse betrug im Mittel $7,8 \pm 4,7$ in der LOPV, $5,5 \pm 3,7$ in der LUPV, $5,5 \pm 3,5$ in der ROPV sowie $7,0 \pm 4,0$ in der RUPV. Die Gesamtdauer der Energieapplikation betrug in der LOPV $1306,7 \pm 1981$ Sekunden, in der LUPV $785,9 \pm 539$ Sekunden, in der ROPV $864,2 \pm 519,5$ Sekunden sowie in der RUPV $1118,8 \pm 637,4$ Sekunden.

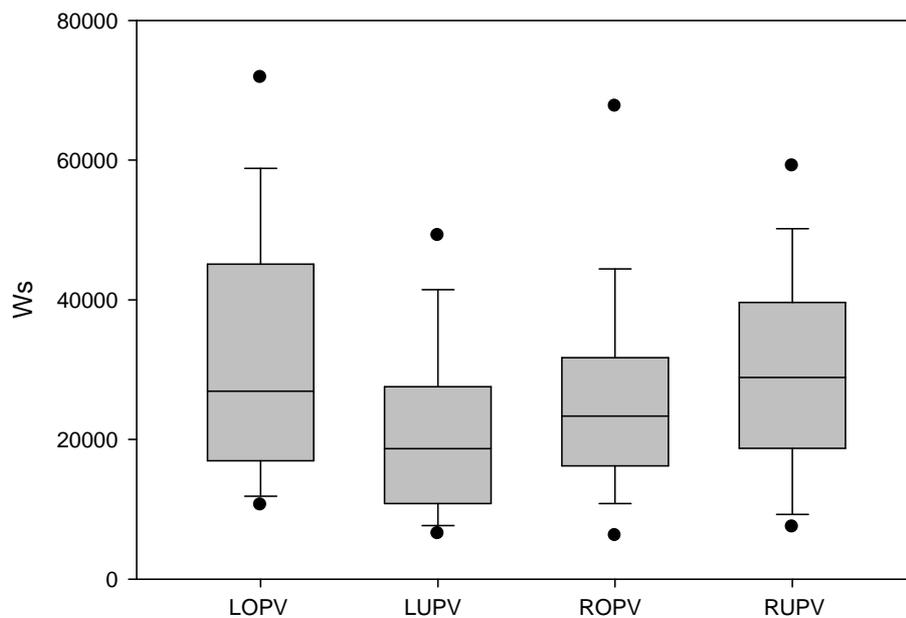


Abbildung 20: Ablationsenergie je Pulmonalvene bis zur Isolation.

Ergebnisse

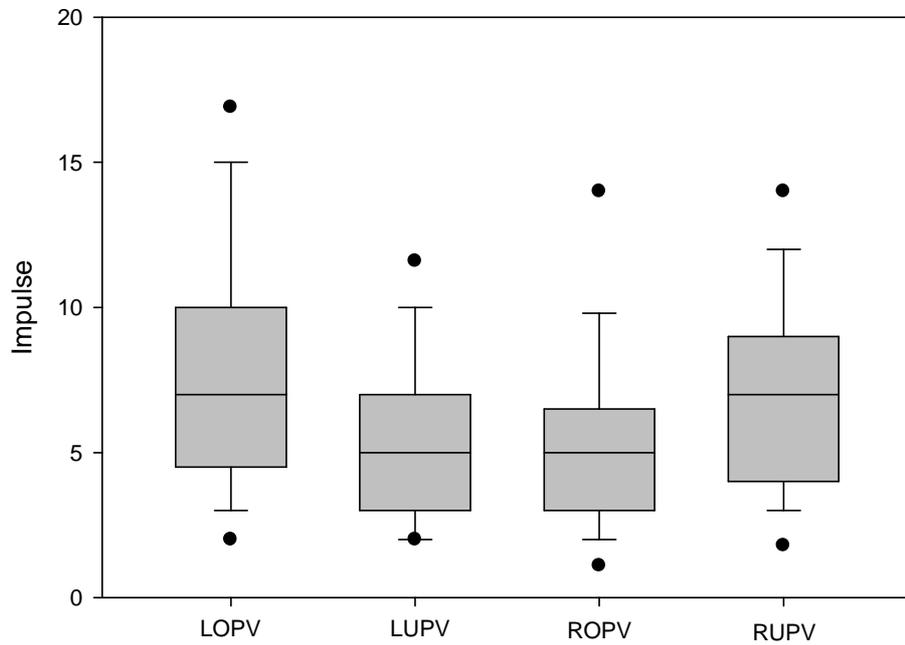


Abbildung 21: Anzahl der Ablationsimpulse je Pulmonalvene bis zur Isolation.

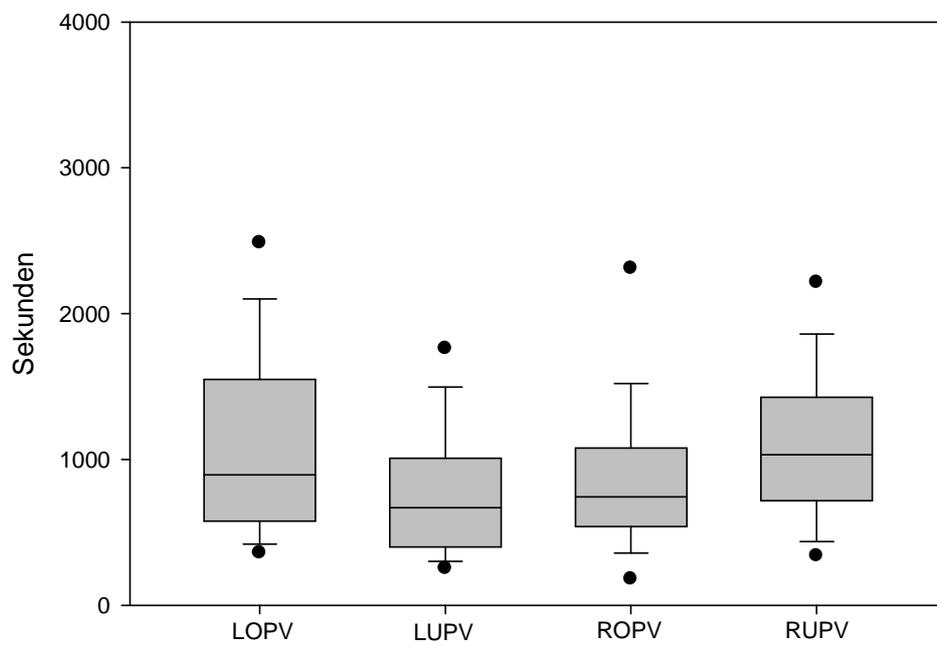


Abbildung 22: Dauer der Energieapplikation je Pulmonalvene bis zur Isolation .

3.6 Pulmonalvenenstenose

Anhand der MRT-Bilder konnten insgesamt 12 Venen bei 11 Patienten identifiziert werden, bei denen sich nach erfolgter PVI eine Lumenreduktion $\geq 50\%$ (max. 85,3 %) fand. Dies entspricht 13,4% der Patienten bzw. 3,8% der Pulmonalvenen. Eine Stenosierung ($\geq 80\%$) konnte anhand der MRT-Sequenzen nur in einer Vene gefunden werden. Der betroffene Patient war jedoch vollständig asymptomatisch. Die entsprechende Stenosehäufigkeit lag somit bei 1,2% der Patienten. Alle weiteren im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten während des Follow-Up-Zeitraumes waren ebenfalls klinisch asymptomatisch.

Insgesamt fanden sich in der LOPV sechsmal Lumenreduktionen $\geq 50\%$ (min. 50,6%, max. 79,5%). Die LUPV war dreimal (min. 53,3%, max. 71,8%) und die ROPV dreimal (min. 51,7%, max. 85,3%) von einer entsprechenden Lumenreduktion betroffen. Die RUPV war von keiner Lumenreduktion $\geq 50\%$ betroffen. In Tabelle 13 sind die durchschnittlichen Flussgeschwindigkeiten der jeweils betroffenen Pulmonalvenen dargestellt.

	<i>LOPV (n=6)</i>	<i>LUPV (n=3)</i>	<i>ROPV (n=3)</i>
MRT v-max (cm/sec.)	83,7 \pm 44,0	62,8 \pm 17,7	79,8 \pm 11,3
MRT v-mean (cm/sec.)	23,7 \pm 10,2	21,4 \pm 5,2	22,4 \pm 6,4
TEE v-max (cm/sec.)	103,3 \pm 61,4	62,0 \pm 25,5	78,3 \pm 42,1
TEE v-mean (cm/sec.)	53,2 \pm 32,8	33,5 \pm 9,2	44,0 \pm 18,1

Tabelle 13: Flussparameter der Pulmonalvenen mit Lumenreduktion $\geq 50\%$ nach PVI (jeweils mit SD).

Nachfolgend die prozentualen Unterschiede verglichen mit den durchschnittlichen Flussgeschwindigkeiten nach PVI.

Ergebnisse

	<i>LOPV (n=6)</i>	<i>LUPV (n=3)</i>	<i>ROPV (n=3)</i>
MRT v-max	66,4 %	34,5 %	54,7 %
MRT v-mean	23,7 %	40,8 %	62,3 %
TEE v-max	76,9 %	27,0 %	31,8 %
TEE v-mean	73,9 %	30,9 %	54,9 %

Tabelle 14: Prozentuale Unterschiede der Flussparameter in Pulmonalvenen mit Lumenreduktion \geq 50 % gegenüber dem Durchschnitt unauffälliger Venen nach PVI.

In den Venen mit Lumenreduktion \geq 50% betrug die Ablationsenergie 44160 ± 26995 Ws (LOPV), 11120 ± 2075 Ws (LUPV) sowie 21550 ± 11545 Ws (ROPV). Die Impulsanzahl lag bei $10,2 \pm 5,0$ (LOPV), $2,7 \pm 0,6$ (LUPV) und $4,3 \pm 2,3$ (ROPV). Die Dauer der Energieapplikation betrug in der LOPV $1472 \pm 899,9$ Sekunden, in der LUPV $400,7 \pm 120,9$ Sekunden und in der ROPV $718,3 \pm 384,8$ Sekunden.

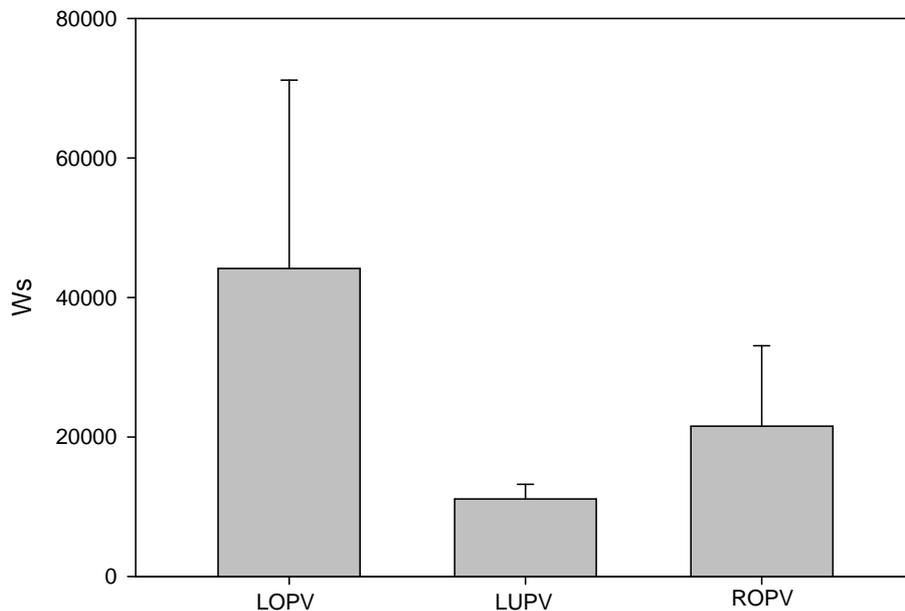


Abbildung 23: Ablationsenergie je Pulmonalvene mit einer Lumenreduktion \geq 50%.

Ergebnisse

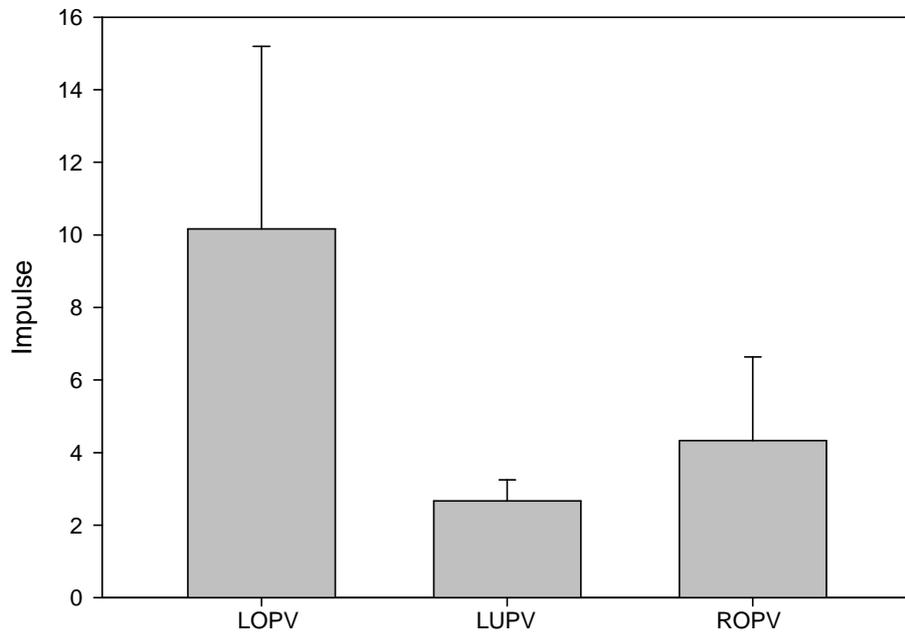


Abbildung 24: Ablationsimpulse je Pulmonalvene mit einer Lumenreduktion $\geq 50\%$.

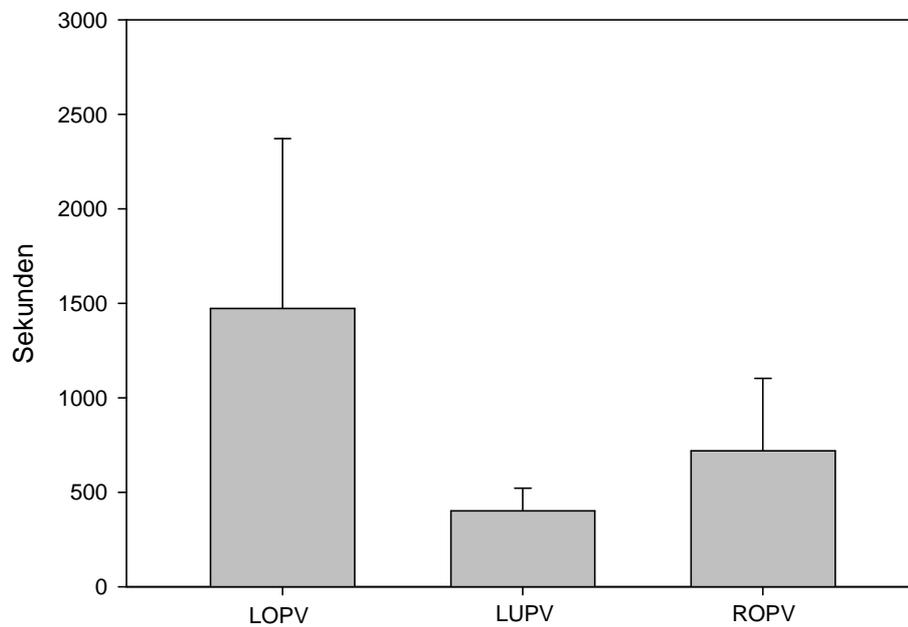


Abbildung 25: Dauer der Energieapplikation je Pulmonalvene mit einer Lumenreduktion $\geq 50\%$.

Ergebnisse

Eine statistische Signifikanz zwischen der Anzahl der Impulse bzw. der Ablationsenergie und der Häufigkeit der Lumenreduktion konnte weder für die Impulsanzahl ($p = 0,35$), für die benötigte Ablationsenergie ($p = 0,4$) noch für die Dauer der Energieapplikation ($p = 0,81$) nachgewiesen werden.

Zur Detektion einer PVS mittels der maximalen Flussgeschwindigkeit ergeben sich für Geschwindigkeiten > 90 cm/sec. eine Sensitivität von 99% sowie eine Spezifität von 33%.

3.7 Regressionsanalysen

Es wurde von jeder Pulmonalvene eine Regressionsanalyse nach o.g. Verfahren durchgeführt. Es wurden hierbei jeweils die korrespondierenden maximalen bzw. mittleren Geschwindigkeiten der TEE- und MRT-Untersuchungen analysiert. Die Analyse wurde sowohl mit den Daten der prä- sowie auch der postinterventionellen Untersuchungen durchgeführt. Im Rahmen der Analyse wurde der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (r^2), die Funktion der Regressionsgeraden sowie die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) berechnet.

3.7.1 Linke obere Pulmonalvene (LOPV)

Die Regressionsanalyse der maximalen Geschwindigkeit der LOPV vor PVI ergab für die Regressionsgerade die Formel $y = 34,539 + (0,168 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,194 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,0375. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,414. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde bestanden ($p = 0,085$) bzw. ($p = 0,14$).

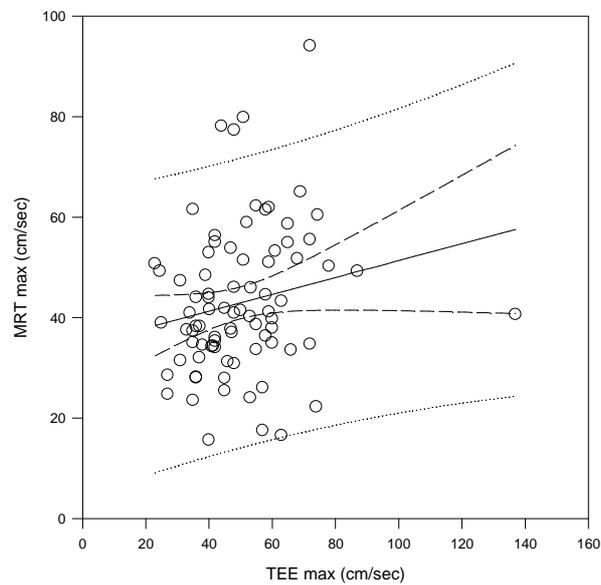


Abbildung 26: LOPV: Analyse der maximalen Geschwindigkeit vor PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der mittleren Geschwindigkeit der LOPV vor PVI hat folgende Formel $y = 11,430 + (0,0451 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,0535 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0.00286. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,069. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde bestanden ($p = 0,896$) bzw. ($p = 0,981$).

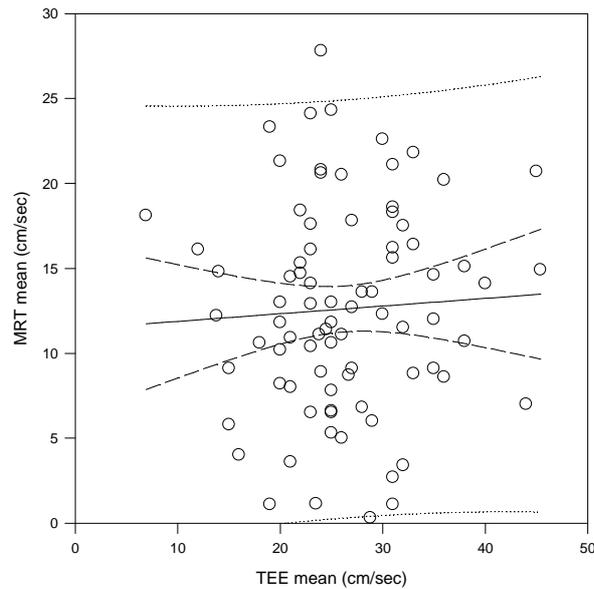


Abbildung 27: LOPV: Analyse der mittleren Geschwindigkeit vor PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsanalyse der maximalen Geschwindigkeit der LOPV nach PVI ergab für die Regressionsgerade die Formel $y = 18,705 + (0,541 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,672 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,451. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 1,0. Der Normalverteilungstest wurde bestanden ($p = 0,511$). Der Constant-Variance-Test wurde nicht bestanden ($p = 0,002$).

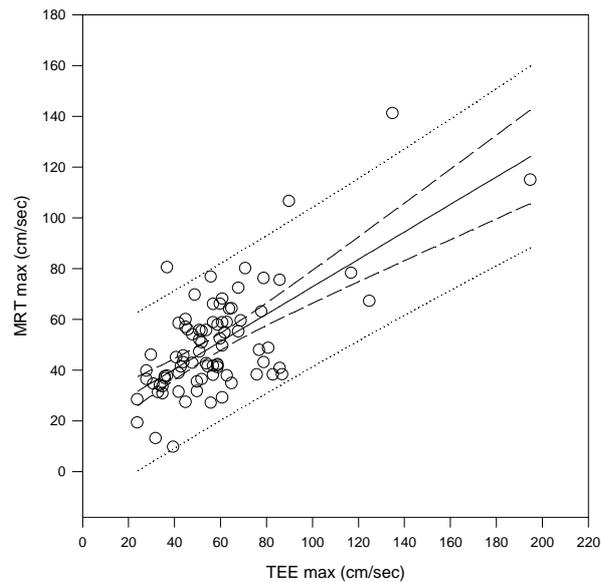


Abbildung 28: LOPV: Analyse der maximalen Geschwindigkeit nach PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsanalyse der mittleren Geschwindigkeit der LOPV nach PVI ergab für die Regressionsgerade die Formel $y = 5,922 + (0,34 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0.639 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0.409. Die Power des Tests ($\alpha = 0.05$) ergab 1.0. Der Normalverteilungstest wurde nicht bestanden ($p = 0.005$). Der Constant-Variance-Test wurde bestanden ($p = 0,167$).

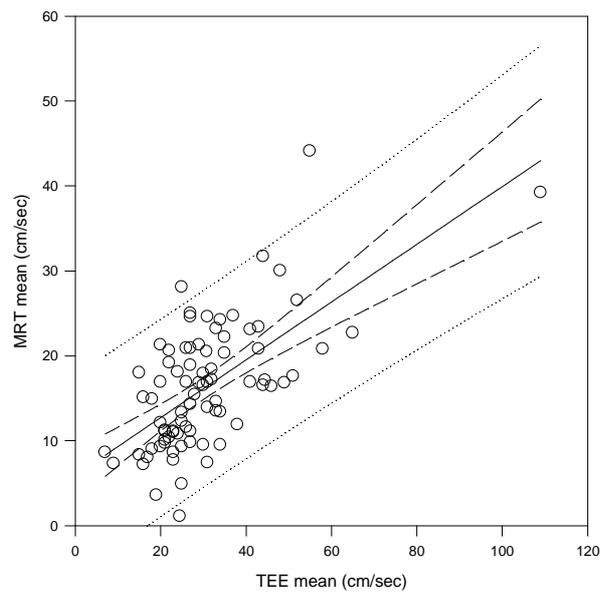


Abbildung 29: LOPV: Analyse der mittleren Geschwindigkeit nach PVI.

3.7.2 Linke untere Pulmonalvene (LUPV)

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der maximalen Geschwindigkeit der LUPV vor PVI hat folgende Formel $y = 46,596 - (0,0525 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0.0445 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0.00198. Die Power des Tests ($\alpha = 0.05$) ergab 0.049. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde bestanden ($p = 0.374$) bzw. ($p = 0.576$).

Insgesamt fehlten bei dieser Auswertung 32 TEE-Messwerte, welche aufgrund der anatomischen Verhältnisse nicht gewonnen werden konnten.

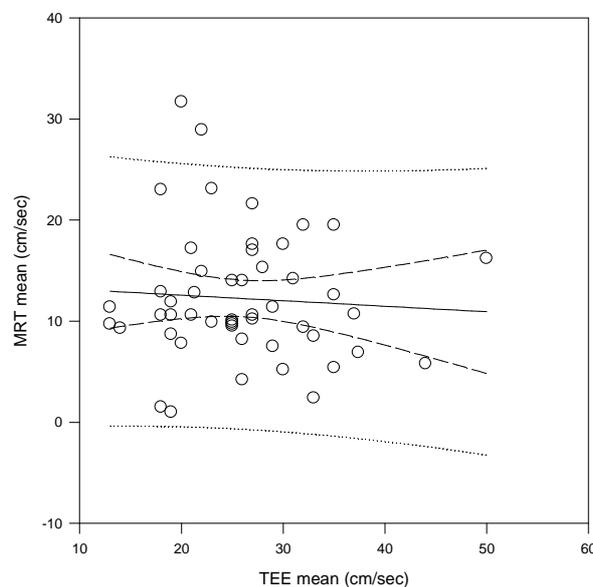


Abbildung 30: LUPV: Analyse der mittleren Geschwindigkeit vor PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der mittleren Geschwindigkeit der LUPV vor PVI hat folgende Formel $y = 13,664 - (0,0546 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,0651 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,00424. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,065. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde nicht bestanden ($p = 0,374$) bzw. bestanden ($p = 0,576$).

Insgesamt konnten bei dieser Auswertung 32 TEE-Messwerte aufgrund der schwierigen anatomischen Darstellbarkeit nicht gewonnen werden.

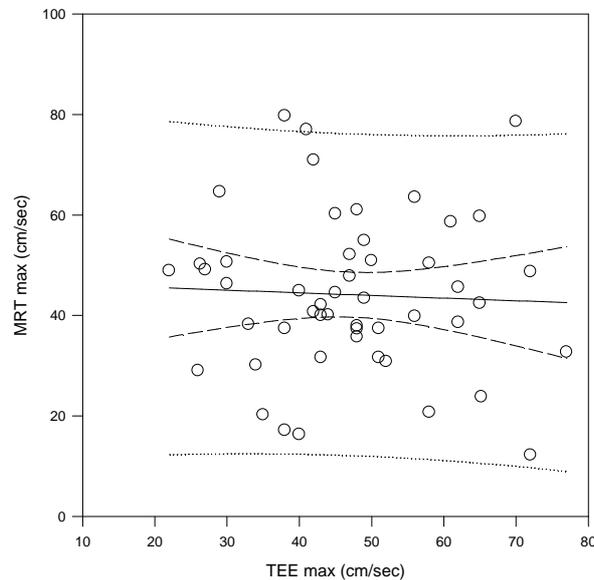


Abbildung 31: LUPV: Analyse der maximalen Geschwindigkeit vor PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der maximalen Geschwindigkeit der LUPV nach PVI hat folgende Formel $y = 45,45 - (0,0376 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,04 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,0016. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,046. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde bestanden ($p = 0,582$) bzw. ($p = 0,987$).

Insgesamt konnten bei dieser Auswertung 32 TEE-Messwerte aufgrund der schwierigen anatomischen Darstellbarkeit nicht gewonnen werden.

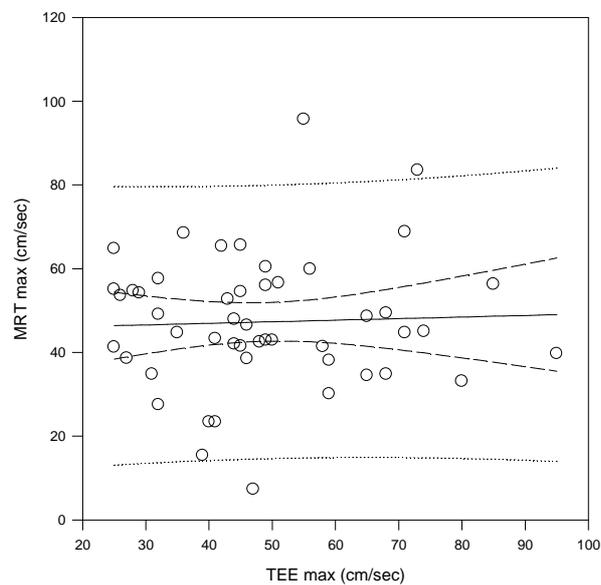


Abbildung 32: LUPV: Analyse der maximalen Geschwindigkeit nach PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der mittleren Geschwindigkeit der LUPV nach PVI hat folgende Formel $y = 13,465 - (0,0461 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,0525 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,00276. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,054. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde bestanden ($p = 0,587$) bzw. ($p = 0,65$).

Insgesamt konnten bei dieser Auswertung 32 TEE-Messwerte aufgrund der schwierigen anatomischen Darstellbarkeit nicht gewonnen werden.

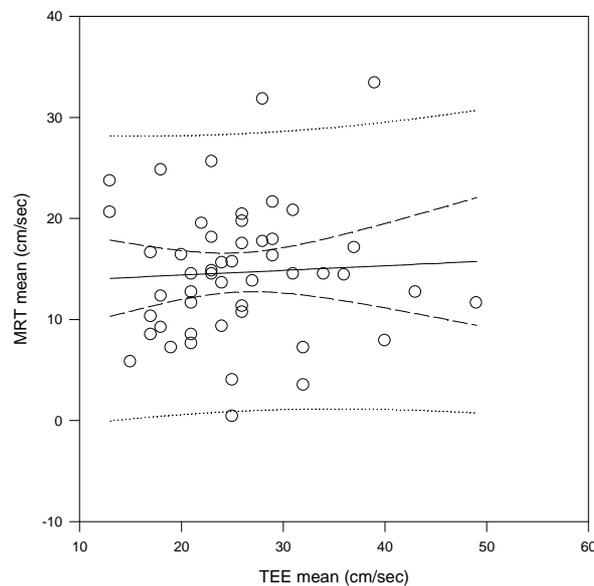


Abbildung 33: LUPV: Analyse der mittleren Geschwindigkeit nach PVI.

3.7.3 Rechte obere Pulmonalvene (ROPV)

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der maximalen Geschwindigkeit der ROPV vor PVI hat folgende Formel $y = 38,494 + (0,109 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,153 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,0234. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,277. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde bestanden ($p = 0,339$) bzw. ($p = 0,833$).

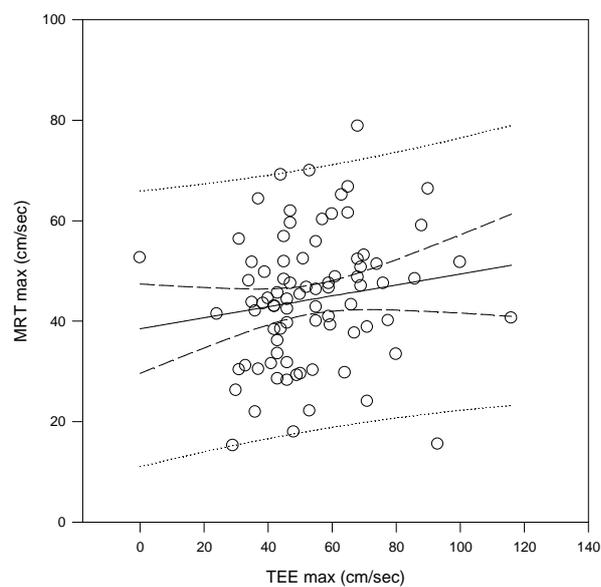


Abbildung 34: ROPV: Analyse der maximalen Geschwindigkeit vor PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der mittleren Geschwindigkeit der ROPV vor PVI hat folgende Formel $y = 9,127 + (0,0708 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,117 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,0137. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,18. Der Normalverteilungstest und der Constant Variance Test wurde bestanden ($p = 0,324$) bzw. ($p = 0,668$).

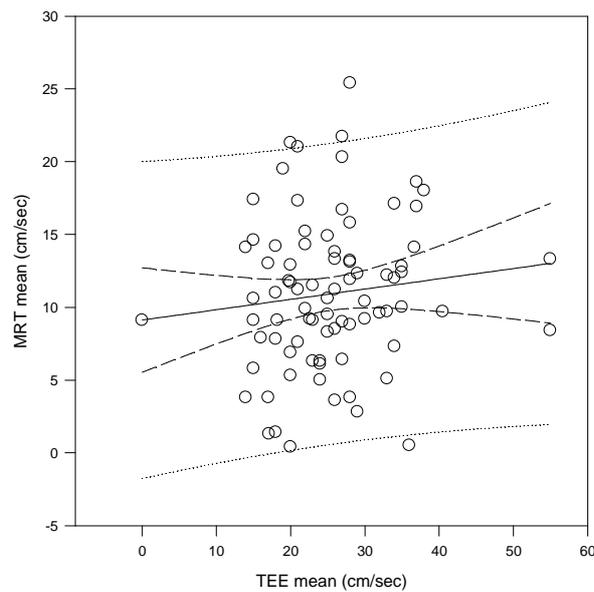


Abbildung 35: ROPV: Analyse der mittleren Geschwindigkeit vor PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der maximalen Geschwindigkeit der ROPV nach PVI hat folgende Formel $y = 39,787 + (0,199 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,252 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,0636. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,63. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde nicht bestanden ($p = 0,032$) bzw. bestanden ($p = 0,633$).

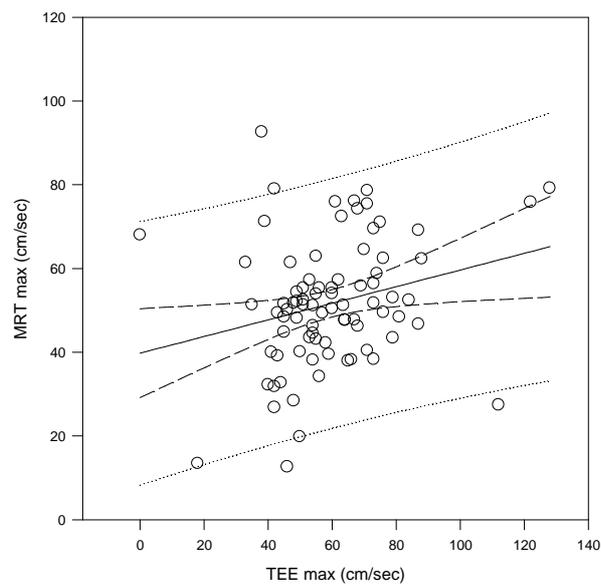


Abbildung 36: ROPV: Analyse der maximalen Geschwindigkeit nach PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der mittleren Geschwindigkeit der ROPV nach PVI hat folgende Formel $y = 13,048 + (0,0258 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,0373 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,00139. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,052. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde bestanden ($p = 0,113$) bzw. ($p = 0,241$).

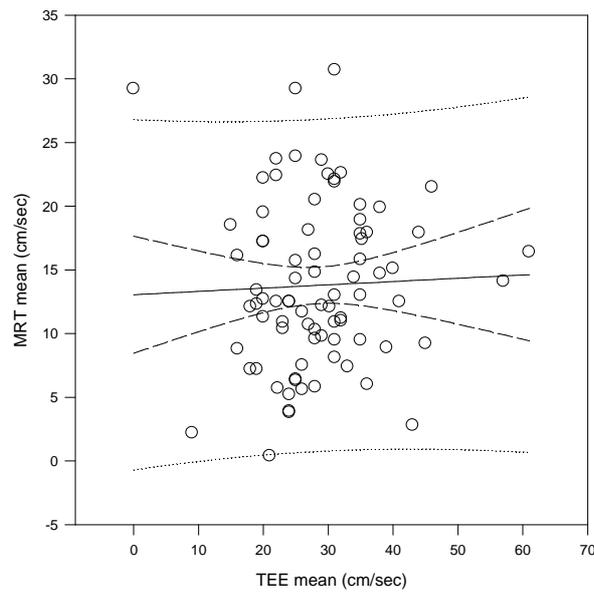


Abbildung 37: ROPV: Analyse der mittleren Geschwindigkeit nach PVI.

3.7.4 Rechte untere Pulmonalvene (RUPV)

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der maximalen Geschwindigkeit der RUPV vor PVI hat folgende Formel $y = 30,167 + (0,163 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,214 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,0458. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,489. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde bestanden ($p = 0,895$) bzw. ($p = 0,299$).

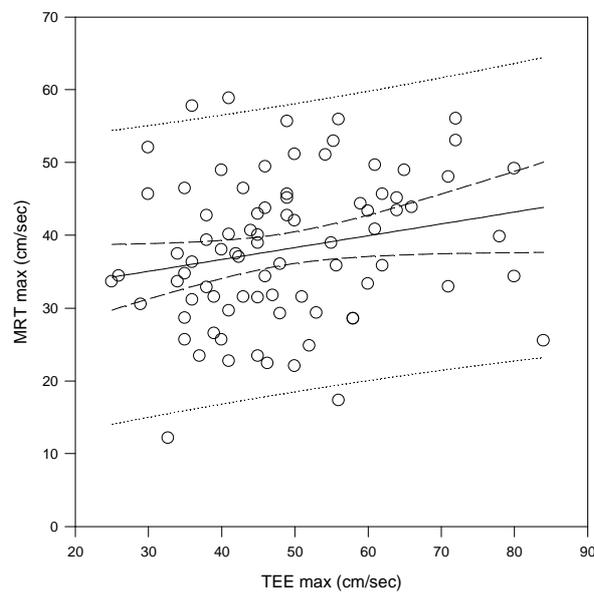


Abbildung 38: RUPV: Analyse der maximalen Geschwindigkeit vor PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der mittleren Geschwindigkeit der RUPV vor PVI hat folgende Formel $y = 8,587 + (0,0647 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,11 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,0121. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,164. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde bestanden ($p = 0,081$) bzw. ($p = 0,298$).

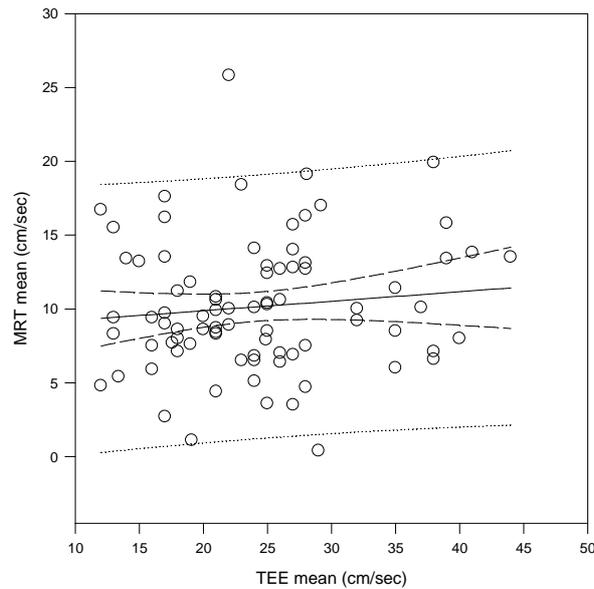


Abbildung 39: RUPV: Analyse der mittleren Geschwindigkeit vor PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der maximalen Geschwindigkeit der RUPV nach PVI hat folgende Formel $y = 33,709 + (0,136 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,153 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,0233. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,277. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde bestanden ($p = 0,189$) bzw. ($p = 0,353$).

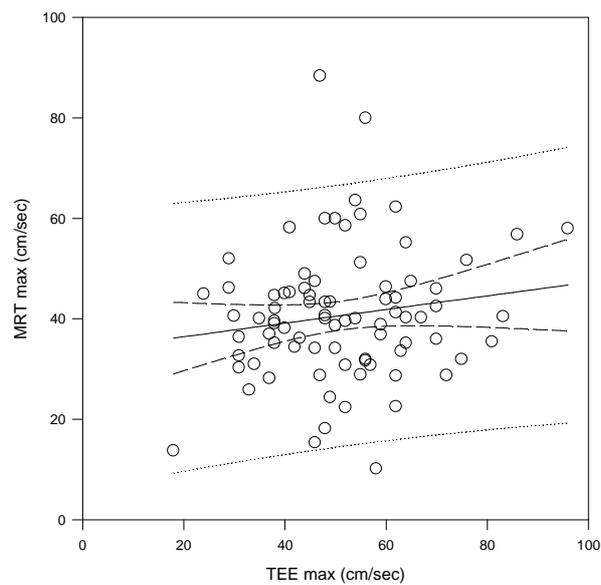


Abbildung 40: RUPV: Analyse der maximalen Geschwindigkeit nach PVI.

Ergebnisse

Die Regressionsgerade für die Regressionsanalyse der mittleren Geschwindigkeit der RUPV nach PVI hat folgende Formel $y = 10,445 + (0,0362 * x)$. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,0522 und das Bestimmtheitsmaß betrug 0,00272. Die Power des Tests ($\alpha = 0,05$) ergab 0,067. Der Normalverteilungstest und der Constant-Variance-Test wurde nicht bestanden ($p = 0,003$) bzw. bestanden ($p = 0,186$).

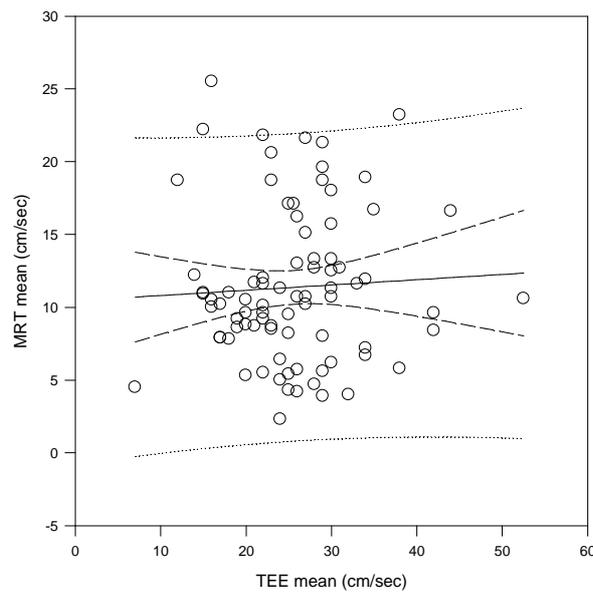


Abbildung 41: RUPV: Analyse der mittleren Geschwindigkeit nach PVI.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der Flussparameter ist eine MRT-Untersuchung der transösophagealen Echokardiographie überlegen. Mittels MRT war eine sichere Beurteilung aller Pulmonalvenen möglich, wohingegen das TEE teils deutliche Limitationen in der Darstellbarkeit aufwies. In den MRT-Untersuchungen zeigten sich, verglichen mit den TEE-Untersuchungen mehr signifikante Veränderungen nach durchgeführter Pulmonalvenenisolation. Insbesondere die mittlere Geschwindigkeit zeigt häufiger signifikante Zunahmen bis zu maximal 30%.

In Bezug auf die unterschiedlichen Ablationsparameter zeigten sich weder für die Dauer der Energieapplikation ($p=0,81$) noch für die kumulativ applizierte Energie ($p=0,4$) signifikante Unterschiede zwischen im Lumen reduzierten und unauffälligen Venen. Auch die Anzahl der Ablationsimpulse ($p=0,35$) waren nicht signifikant unterschiedlich.

Insgesamt ist die Pulmonalvenenstenose ist eine bedeutsame Komplikation nach Pulmonalvenenisolation und bei stark steigender Anzahl der Vorhofflimmerablationen von zunehmender Bedeutung. Es existiert bisher keine einheitliche Stenosedefinition sowie standardisierte Diagnostik [5, 11, 15, 71]. Pulmonalvenenstenosen sind klinisch meist asymptomatisch oder zeigen unspezifische Symptome [61, 66].

Anhand der verfügbaren Literaturdaten wurden folgende Definitionen festgelegt. Eine Verringerung der Querschnittsfläche $\geq 50\%$ wurde als signifikante Lumenreduktion definiert. Eine Lumenreduktion $\geq 80\%$ wurde als Pulmonalvenenstenose definiert. Die Berechnung erfolgte planimetrisch anhand der in den prä- und postinterventionellen MRT-Untersuchungen gewonnen Daten. Anhand dieser Definition konnten signifikante Reduktionen bei 13,4% und eine PVS bei 1,2% der Patienten festgestellt werden.

Eine Einbeziehung von gemessenen Flussparametern erfolgte nicht, da andernfalls nach den vorliegenden Literaturdaten bereits bei 9 Patienten (11%) bzw. 11 Pulmonalvenen (3,2%) vor der Ablationsbehandlung Werte vorlagen, welche die Stenosedefinition erfüllt hätten.

4.1 Flussprofile und Geschwindigkeiten der Pulmonalvenen

Das normale Pulmonalvenenflussprofil zeigt normalerweise ein drei- oder vierphasiges Muster, welches aus einer oder zwei (früh (S1) bzw. spät- (S2)) systolische Welle(n) und einer diastolischer Welle (D) besteht (Abb. 7). Des Weiteren zeigt sich eine umgekehrt in die Pulmonalvenen gerichtete Welle (AR), welche im Rahmen der Vorhofkontraktion, entsprechend der P-Welle im EKG, entsteht [77]. Echokardiographische Charakterisierungen des Flussprofils wurden sowohl Tabata et al. als auch Ren et al. durchgeführt [67, 77].

In der verfügbaren Literatur gibt es keine umfangreichen Studien, welche die pulmonalvenösen Flüsse im Sinusrhythmus und bei Vorhofflimmern mittels MRT untersucht haben. Aufgrund der mehrfach gut untersuchten Korrelation zwischen echokardiographischen und Phasenkontrast-gestützten MRT-Flussmessungen, u.a. durch Lotz et al. beschrieben, sind vergleichbare Ergebnisse bezüglich der im Rahmen dieser Untersuchung ermittelten Flussparameter zu erwarten [26, 29, 50].

Im Rahmen von Vorhofflimmern kommt es zu einem Verlust einer geordneten Vorhofkontraktion. Ren et al. zeigten in ihrer echokardiographischen Untersuchung der Pulmonalvenenflussprofile, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern sowohl die frühsystolische (S1) als auch die gegengerichtete Welle (AR) nicht mehr nachweisbar waren. Vielmehr bestand das Flussprofil bei diesen Patienten aus einem biphasischen Muster mit einer systolischen und einer diastolischen Welle. Diese Änderung tritt bei Patienten ohne signifikante Mitralklappeninsuffizienz auf. Besteht zusätzlich eine signifikante Mitralklappeninsuffizienz, so kann es zu einer Änderung der Flussrichtung der (spät-) systolischen Welle kommen, welche dann entweder, wie physiologischerweise, in Richtung des Vorhofes oder aber in entgegengesetzter Richtung verläuft [67].

Aufgrund dieser Änderungen im Flussprofil verändern sich auch die messbaren Flussgeschwindigkeiten. Ren et al. beschreiben, dass es u.a. zu einer Reduzierung der maximalen systolischen Geschwindigkeit kommt. Der maximale Peak der diastolischen Welle zeigt hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten im Sinusrhythmus und Vorhofflimmern [67]. Chao et al. konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in dem Peak der diastolischen Geschwindigkeit feststellen. Für die systolische Geschwindigkeit zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduzierung [14]. Bollmann et al. weisen ebenso auf charakteristische Befunde bei

Diskussion

Vorhofflimmern hin, welche u.a. den Verlust der „atrial reverse wave“ sowie eine Abnahme der systolischen Welle umfassen, wobei von den Autoren zusätzlich darauf hingewiesen wird, dass der systolische Fluss kleiner als der diastolische Fluss sein kann [6].

De Marchi et al. untersuchten diverse echokardiographische Flussparameter, u.a. die maximale Flussgeschwindigkeit bei insgesamt 404 herzgesunden Patienten unterschiedlichen Alters. Bei den meisten Patienten erfolgte die Messung transthorakal und bei 100 Patienten transösophageal. Messpunkt war jeweils die rechte obere Pulmonalvene, da diese mit beiden Untersuchungsmodalitäten sicher dargestellt werden konnte [20].

Insgesamt zeigte sich eine große Spannbreite der Parameter. In Bezug auf die transösophageal gemessene maximale Flussgeschwindigkeit zeigten sich in Abhängigkeit vom Lebensalter Werte zwischen 35 bis zu 70 cm/sec. mit Standardabweichungen zwischen 13 und 19 cm/sec. [25]. In einer Untersuchung von Gentile et al. bei insgesamt 143 Patienten erbrachte bezüglich der maximalen Geschwindigkeit ähnliche altersabhängige Ergebnisse [30].

Die Veränderungen der Flussgeschwindigkeiten aufgrund von Vorhofflimmern wurden im Rahmen mehrerer Studien untersucht. Kosmala et al. verglichen hierbei Patienten, welche unter paroxysmalem Vorhofflimmern litten mit einer herzgesunden Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten jeweils im Sinusrhythmus und die letzte Episode mehr als 30 Tage her. Hierbei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der meisten Flussparameter, z.B. der maximalen und mittleren Flussgeschwindigkeit [46].

Bollmann et al. konnten bei 33 untersuchten Patienten eine Flussgeschwindigkeit von 53 ± 18 cm/sec. als maximale diastolische Geschwindigkeit messen, wobei sich eine große Spannweite von 20 bis 115 cm/sec. zeigte [6]. Ren et al. stellten bei 14 Patienten eine maximale diastolische Geschwindigkeit von 42 ± 15 cm/sec. fest [67]. In beiden Untersuchungen waren die maximalen Geschwindigkeiten der diastolischen Welle größer als die Geschwindigkeiten der systolischen Welle. Chao et al. wiesen in ihrer Untersuchung eine maximale systolische Flussgeschwindigkeit von 30 ± 13 cm/sec. nach, wohingegen die maximale diastolische Geschwindigkeit mit 40 ± 11 cm/sec. ebenfalls höhere Geschwindigkeiten zeigte [14].

Diskussion

Lindgren et al. untersuchten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die Häufigkeit von Vorhofflimmerphasen mit den Veränderungen im Flussprofil der Pulmonalvenen. Hierbei zeigte sich ebenso wie in den anderen Studien eine Abnahme des systolischen Flusses. Diese Veränderungen standen in Zusammenhang mit der Häufigkeit der Vorhofflimmerepisoden. Je kürzer der Zeitraum des Auftretens der letzten Episode zurück lag, desto geringer war die durchschnittliche maximale systolische Geschwindigkeit. Lindgren et al. sehen den Hauptgrund für diese Veränderungen in einer abnormalen Einschränkung der atrialen Funktion, welche hauptsächlich durch das „atrial stunning“-Phänomen nach Vorhofflimmerepisoden bedingt sei, da hierbei die atriale Relaxationsfähigkeit eingeschränkt ist [49].

Die präinterventionellen Werte in der vorliegenden Untersuchung zeigen für die maximale Geschwindigkeit ein Spektrum, welches innerhalb der in der Literatur publizierten Werte liegt. Auch konnte die relativ große Spannbreite, welche von Bollmann et al. publiziert wurde, mittels beider Untersuchungsmodalitäten bestätigt werden [6]. Dies dokumentiert im Zusammenhang mit fehlenden MRT-Studien zu pulmonalvenösen Flüssen ebenfalls die hohe Korrelation, welche im Rahmen von Grundlagenuntersuchungen bewiesen wurde [26, 29, 50]. So war in der LOPV eine Spannbreite der maximalen Geschwindigkeit zwischen 15,6 cm/sec. bis 94,1 cm/sec. mittels Phasenkontrast zu messen. Echokardiographisch lagen die Werte zwischen 23 bis 137 cm/sec. Die übrigen Gefäße zeigten ähnliche Spannbreiten der maximalen Geschwindigkeit, wobei echokardiographisch jeweils höhere Absolutwerte gemessen wurden.

Die Effekte der Lagerung des Patienten auf die Flussparameter bei der transösophagealen Echokardiographie konnten in mehreren Studien gezeigt werden. Normalerweise erfolgt bei der TEE eine Linksseitenlagerung des Patienten, woraus resultiert, dass der Blutfluss in den linken Pulmonalvenen entgegen der Schwerkraft (und somit langsamer) und in den rechten Pulmonalvenen in Richtung der Schwerkraft (und somit schneller) gerichtet ist. Die Arbeitsgruppen um Izumi et al., Tanabe et al. sowie Ohta et al. konnten nachweisen, dass durch die Linksseitenlagerung des Patienten die Flussgeschwindigkeiten durch o.g. Veränderungen entsprechend beeinflusst werden [40, 59, 78].

Im Patientenkollektiv dieser Studie wurden die Flussparameter in der TEE ebenfalls in Linksseitenlage bestimmt. Bei der Betrachtung der durchschnittlichen maximalen Geschwindigkeit

Diskussion

waren in den rechten Pulmonalvenen sowohl vor als auch nach Ablation jeweils höhere Geschwindigkeiten nachweisbar. In der Signifikanzberechnung der jeweils korrespondierenden oberen und unteren Pulmonalvenen war kein signifikanter Unterschied nachweisbar (LOPV vs. ROPV prä $p=0,15$ und post $p=0,20$; LUPV vs. RUPV prä $p=0,65$ und post $p=0,22$), wobei hier in Bezug auf die LUPV die reduzierte Anzahl an Messwerten beachtet werden muss.

Der Einfluss der Herzfrequenz auf die Flussparameter wurde von Cottini et al. untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass zumindest im Bereich zwischen 50 und 100 Schlägen pro Minute kein Einfluss auf die Flussparameter vorlag [17]. Bei den untersuchten Patienten dieser Studie lag zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Herzfrequenz >100 Schläge pro Minute vor, so dass ein Einfluss auf die pulmonalvenösen Flussparameter als vernachlässigbar zu werten ist.

Im Rahmen der TEE-Untersuchung erfolgt standardmäßig eine Sedierung des Patienten zur besseren Tolerierung der Untersuchung. Im Rahmen dieser Studie erfolgte eine Sedierung mit Propofol in o.g. Dosierung. Der Einfluss von Propofol auf Pulmonalvenen wurde von Roh et al. untersucht. Hierbei konnte sie Anhalte dafür finden, dass es durch Propofol zu einer Abmilderung der pulmonalvenösen Relaxation über Beeinflussung eines ATP-abhängigen K^+ -Kanals kommt [68]. Bezüglich der möglichen Auswirkungen auf echokardiographisch bestimmte Flussparameter gibt es in der verfügbaren Literatur bisher keine detaillierten Untersuchungen. Aufgrund der o.g. Erkenntnisse wurde man theoretisch durch eine abgemilderte Relaxation höhere durchschnittliche Flussgeschwindigkeiten erwarten.

4.2 Flussgeschwindigkeiten vor und nach Pulmonalvenenisolation

Die pulmonalvenösen Flussgeschwindigkeiten vor und nach Pulmonalvenenisolation zeigen mehrere interessante Aspekte.

Insgesamt zeigte sich in dieser Untersuchung mittels beider Untersuchungsmodalitäten postinterventionell ein deutlicher Anstieg der Flussgeschwindigkeiten um bis zu 30%.

Die Veränderungen unterschiedlicher kardialer Parameter, u.a. kardiale Auswurfleistung, Kontraktilität und Flussparameter, nach erfolgreicher Konvertierung in den Sinusrhythmus wurden im Rahmen unterschiedlicher Studien untersucht. Bezogen auf den kardialen Auswurf konnte nach

Diskussion

Konversion in den Sinusrhythmus, je nach Studie einen Anstieg um bis zu 56% nachgewiesen werden [81]. Daoud et al. geben hierfür unterschiedliche Mechanismen an. So führt die wechselnde Zykluslänge bei VHF zu unterschiedlichen ventrikulären Füllungsgraden und es werden direkte Einflüsse auf die myokardiale Kontraktilität diskutiert [19].

Bezogen auf die Vorhofebene wiesen Lehmann et al. sowie Nishino et al. nach, dass die atriale Kontraktion nach erfolgter Kardioversion innerhalb eines Monats einen signifikanten Anstieg zeigt, wobei die rechtsatriale Kontraktilität eine signifikant schnellere Erholung zeigte als die linksatriale, was als das bekannte Phänomen des linksatrialen „stunnings“ zu deuten ist [48, 58].

In Bezug auf die pulmonalvenösen Flüsse konnten Iuchi et al. die Wiederherstellung der normalen Flussprofile nach elektrischer Kardioversion in den Sinusrhythmus sowie den Beitrag der atrialen Kontraktion zur kardialen Leistung insgesamt nachweisen [39]. Auch hierbei zeigte sich, dass es eine Phase des atrialen „stunnings“ gibt und es anschließend zu einer Normalisierung kommt. Interessanterweise zeigte sich in den Untersuchungen von Bollmann et al. und Schwartzman et al., welche die Veränderungen pulmonalvenöser Flüsse bei katheterinterventioneller Terminierung von VHF untersucht haben, dass es bereits unmittelbar nach erfolgreicher Terminierung zu einem deutlichen Anstieg der Flussparameter kam [6, 73]. Donal et al. konnten diese Verbesserung für die meisten ihrer Patienten ebenfalls nachweisen [25]. Schwartzman et al. zeigten mittels intrakardialer Echokardiographie einen signifikanten Anstieg sowohl der systolischen (45 ± 18 cm/sec. auf 71 ± 28 cm/sec., $p < 0,05$), der diastolischen (43 ± 17 cm/sec. auf 55 ± 15 cm/sec., $p < 0,05$) als auch der rückwärtigen atrialen Welle (19 ± 7 cm/sec. auf 27 ± 12 cm/sec., $p < 0,05$) [73]. Vor diesem Hintergrund erscheint der gewählte Zeitraum zur postinterventionellen Untersuchung als geeignet, da eine größtmögliche Erholung der kardialen Funktion innerhalb der ersten Monate nach PVI abgeschlossen scheint.

In Bezug auf die untersuchten Flussparameter der Pulmonalvenen konnte im Rahmen dieser Untersuchung ebenfalls ein Anstieg nach Katheterablation beobachtet werden (vgl. Tabelle 12).

Betrachtet man die prozentualen Zunahmen der Flussgeschwindigkeiten differenzierter, so zeigen die mittleren Geschwindigkeiten größere Zunahmen (5,6%-29,5%) als die maximalen Geschwindigkeiten (5%-16,5%). Aufgrund der oben erwähnten unterschiedlichen Flussprofile bei VHF und im Sinusrhythmus sowie der genannten Literatur erscheint dies sinnvoll. Die maximale Geschwindigkeit liegt während des VHF im Bereich der diastolischen Welle, wohingegen diese im Sinusrhythmus im Bereich der frühsystolischen Welle liegt. Iuchi et al. konnten außerdem zeigen,

Diskussion

dass die Flussgeschwindigkeit der diastolischen Welle abnahm. Die Nettofläche unter der Flussprofilkurve, welche für die mittlere Flussgeschwindigkeit entscheidet ist, wird durch das Auftreten der zwei systolischen Wellen im Sinusrhythmus im Vergleich zum VHF größer. Dies erklärt den stärkeren prozentualen Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeiten.

So zeigen die phasenkontrastgemessenen mittleren Flussgeschwindigkeiten für drei der vier untersuchten Gefäße postinterventionell einen deutlich signifikanten Anstieg. Echokardiographisch konnte diese signifikante Änderung in den oberen Pulmonalvenen ebenso nachgewiesen werden. Die Werte der linken unteren Pulmonalvene zeigen hierbei keine signifikante Änderung, was vor dem Hintergrund einer deutlich geringen Stichprobe aufgrund fehlender anatomischer Darstellbarkeit betrachtet werden muss und somit eine eindeutige Aussage limitiert.

In Bezug auf die maximalen Geschwindigkeiten konnte mittels MRT-Untersuchung und TEE in den oberen Pulmonalvenen ebenfalls ein signifikanter Anstieg der postinterventionellen Werte gezeigt werden. Für die LUPV wurde mittels der MRT-Untersuchung das angestrebte Signifikanzniveau knapp nicht erreicht ($p=0,052$) und es konnte nur ein schwach signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. In Bezug auf die echokardiographische Darstellung der maximalen Flüsse gilt aufgrund der reduzierten Anzahl dieselbe Einschränkung wie oben für die mittlere Flussgeschwindigkeit genannt.

Eine Sonderstellung unter den untersuchten Gefäßen nimmt bezüglich der Flussgeschwindigkeiten sicherlich die RUPV ein. In diesem Gefäß gelang es weder für die maximale noch für die mittlere Geschwindigkeit mit keiner der beiden Untersuchungsmodalitäten einen signifikanten Anstieg der Flussparameter nachzuweisen. Verglichen mit den anderen drei Gefäßen zeigte sich in der RUPV für beide Untersuchungsmodalitäten ein geringerer durchschnittlicher Anstieg der Flussparameter.

In den durchgeführten Regressionsanalysen zeigte sich innerhalb des präinterventionellen Vergleiches insgesamt eine niedrige Korrelation. Die r-Werte lagen, je nach betrachteter Vene zwischen $r=0,04$ bis $r=0,2$. Postinterventionell zeigt sich bei den maximalen Flussgeschwindigkeiten eine bessere Korrelation, welche je nach Vene mit r-Werten zwischen $r=0,04$ bis $r=0,67$ variiert. Der niedrige r-Wert von $0,04$ liegt bei der LUPV vor, was sich über die geringere Anzahl an echokardiographischen Messwerten aufgrund schwieriger Darstellbarkeit erklären lässt. Die LOPV, welche echokardiographisch am besten darstellbar war, liefert hierbei gute Korrelationswerte von $r=0,67$ (maximale Geschwindigkeit) sowie $r=0,64$ (mittlere

Geschwindigkeit).

Die insgesamt niedrige präinterventionelle Korrelation ist teilweise auch der unterschiedlichen Messmethodik geschuldet. Im Rahmen der echokardiographischen Untersuchungen wurden die Flussprofile jeweils EKG-synchron über mehrere Herzaktionen aufgezeichnet. Bei phasenkontrastgestützten Messungen erfolgt eine EKG-getriggerte Messung zu definierten Zeitpunkten eines EKG-Intervalls. Technisch ist hierbei die komplette Messung innerhalb einer Herzaktion nicht möglich, so dass eine Aufteilung über mehrere Herzaktionen erfolgt. Somit können die Messwerte eher als „gemittelter Durchschnitt“ mehrerer Herzaktionen gewertet werden, was bei Vorliegen einer absoluten Arrhythmie zu einer geänderten zeitlichen Auflösung und somit zu einer Glättung der Flusskurve führen kann (siehe auch [26]).

Bezüglich eines weiteren Punktes zur Korrelation sei auf eine Studie von Lee et al. verwiesen. Hierbei wurde anhand von Phantommodellen sowie bei Testprobanden ein Vergleich zwischen MR-tomographisch und echokardiographisch gemessenen Flussgeschwindigkeiten durchgeführt. Für die Phantommodelle zeigte sich, dass die MRT-Werte deutlich besser mit den errechneten Werten korrelierten als echokardiographisch gemessene Werte ($r > 0,99$ vs. $r = 0,78$)[47]. Des Weiteren haben sowohl Lotz et al. als auch Gatehouse et al. auf die Überlegenheit der MRT-Flussmessung gegenüber der Echokardiographie hingewiesen [29, 50].

4.3 Symptomatik bei signifikanter Lumenreduktion

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten, bei denen anhand der MRT-Bilder eine Lumenreduktionen $\geq 50\%$ festgestellt werden konnte, wiesen keinerlei Symptomatik auf, welche auf die Lumenreduktion zurückgeführt werden konnte. Dieses Ergebnis stützt die Befunde von Saad et al. eines asymptomatischen Verlaufs bei moderater Lumenreduktionen. Des Weiteren waren bei 11 von 12 Patienten mit Lumenreduktion nur eine Pulmonalvene betroffen, was ebenfalls mit den Ergebnissen korrespondiert, wonach die Wahrscheinlichkeit einer Symptomatik mit der Anzahl der betroffenen Pulmonalvenen steigt [71]. Ebenso war der eine Patient, bei welchem sich gemäß der o.g. Definition eine Pulmonalvenenstenose fand, asymptomatisch.

Eine einheitliche Definition, ab wann von einer Pulmonalvenenstenose zu sprechen ist, existiert in der verfügbaren Literatur nicht. Anhand der in Tabelle 6 zitierten Studien wird die z.T. unterschiedliche Definition der Stenose deutlich. Aufgrund der verfügbaren Literatur erscheint die

o.g. Einteilung der Lumenreduktion, insbesondere vor dem Hintergrund der Studien von Pürerfellner et al., Saad et al. sowie Kato et al. gerechtfertigt [42, 65, 71].

4.4 Einfluss von Ablationsparameter auf Pulmonalvenenstenosen

Bezüglich der Effekte der unterschiedlichen Ablationsparameter und Strategien auf die Entstehung von Pulmonalvenenstenosen zeigt sich in der Literatur kein einheitliches Bild. Bei der Betrachtung der Pulmonalvenenstenose als Komplikation sind in der Literatur verschiedene Faktoren betrachtet worden.

Als ein relevanter Faktor wurde die im Rahmen der Ablation verwendete maximale Energie diskutiert. Haïssaguerre et al. berichten bereits im Jahr 2000 von einer erhöhten Rate an Pulmonalvenenstenosen (Diameterreduktion > 50%), aufgrund derer bei der Ablation weiterer Patienten die maximale Energie auf maximal 30 Watt begrenzt wurde. Hierunter zeigten sich im Patientenkollektiv keine weiteren Stenosen [38].

Gerstenfeld et al. verglichen im Hundemodell drei unterschiedliche maximale Energiebereiche und zeigten hierbei, dass eine größere Energie nicht in einem besseren Ergebnis in Bezug auf die Isolierung der Pulmonalvenen resultiert. In den pathologischen Untersuchungen bei Verwendung von Hochfrequenzstromenergie von mehr als 35 Watt zeigten sich vermehrt Nekrosen mit Schäden an angrenzenden Organstrukturen [31].

Insgesamt wird aufgrund der Ergebnisse heutzutage zu einer Begrenzung der Energie auf maximal 30 Watt geraten. In dem Patientenkollektiv dieser Studie wurde eine maximale Energie von 30 Watt und bei posteriorer Ablation von 25 Watt verwendet.

In weiteren Untersuchungen wurden die unterschiedlichen Strategien untersucht. Dill et al. unterteilten ihr Patientenkollektiv in drei Gruppen, welche abhängig von dem ablatierten Bereich des Pulmonalvenenostiums war. Hierbei zeigte sich, dass ein größerer behandelter Bereich des Ostiums mit einer höheren Rate an Komplikationen einherging. Auch wurde in diesen Venen kumulativ mehr Energie appliziert [24].

Saad et al. verglichen insgesamt fünf unterschiedliche Strategien. Es zeigte sich, dass die Energieapplikation innerhalb der Pulmonalvenen zu einer deutlich höheren Rate an Stenosen führte. Außerdem zeigte sich in diesem Kollektiv, dass eine Ablation im distalen Bereich der Pulmonalvene in einer insgesamt niedrigeren Erfolgsrate resultiert, was dadurch begründet ist, dass mögliche proarrhythmogene Areale im proximalen Bereich bei der Ablation nicht ausreichend

Diskussion

erfasst wurden. Interessanterweise zeigte sich, dass die Gruppe mit der höchsten maximalen Energie (bis zu 100 Watt) die geringste Rate an Stenosen zeigte [71].

Insgesamt betrachtet scheint es sich bei der Ausbildung einer Pulmonalvenenstenose um ein multifaktorielles Geschehen zu handeln. In der Literatur werden mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pulmonalvenenstenose diskutiert. Die verwendete Ablationsstrategie, die innerhalb der Vene applizierte kumulative Energiemenge, der Durchmesser der Vene sowie der Gebrauch hoher Energiewerte wurden hierbei als Risikofaktor identifiziert [1, 35, 42, 65]. Im Rahmen dieser Studie konnte weder für die kumulativ applizierte Energie ($p = 0,4$), noch für die Anzahl der Impulse ($p = 0,35$) oder die kumulative Applikationsdauer ($p = 0,81$) ein signifikanter Zusammenhang zur Entstehung von Pulmonalvenenstenosen nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigte sich sogar, dass die kumulative Ablationsenergie der linken unteren sowie der rechten oberen Vene, in denen sich Durchmesserreduktionen $\geq 50\%$ fanden niedriger lagen als in den korrespondierenden Venen ohne Durchmesserreduktion zeigen (LUPV 11120 Ws vs. 21410 Ws, 2,7 Impulse vs. 5,5 Impulse, 400,6 sec. vs. 785,9 sec.; ROPV 22300 Ws vs. 25607 Ws, 4,3 Impulse vs. 5,5 Impulse, 718,3 sec. vs. 864,2 sec.). Auch Arentz et al. konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der kumulativen Energie und der Impulsanzahl bei Patienten mit Pulmonalvenenstenosen feststellen [1].

Ein weiterer interessanter Faktor ist, dass die Ablationsenergie und Impulsanzahl für die linke obere sowie die rechte untere Pulmonalvene ähnlich sind. Allerdings konnten nur im Bereich der linken oberen Pulmonalvene Durchmesserreduktionen über 50% nachgewiesen werden. Im Bereich der rechten unteren Pulmonalvenen zeigten sich keine Reduktionen $>50\%$, was ebenfalls den Schluss nahe legt, dass die Entstehung von Pulmonalvenen nicht allein von der Gesamtenergie, der Impulszahl oder der Applikationsdauer abhängig ist. Diese Annahme wird dadurch bestärkt, dass die Pulmonalvene, in welcher sich die größte Lumenreduktion (85,3%) fand, im Rahmen der Ablation mit nur 3 Hochfrequenzimpulsen, einer kumulativen Energie von 16200 Ws und einer Applikationsdauer von 540 Sekunden behandelt worden ist, wohingegen sich bei Patienten mit deutlich mehr Impulsen und folglich höher kumulativer Energie keine höhergradigen Lumenreduktionen finden.

Auch der Zeitraum von der Ablationsbehandlung bis zum Auftreten einer Pulmonalvenenstenose zeigt eine breite Spannweite. So berichten Di et al. von Stenosen, welche bereits innerhalb der ersten Tage nach Ablation und teilweise mit einer kompletten Okklusion einhergehen [23]. In

Einzel Fallberichten wird aber auch über das zeitlich verzögerte Auftreten von Stenosen nach bis zu 15 Monaten nach Ablation berichtet [1, 65]. Saad et al. zeigten in ihrer Untersuchung ein Auftreten von Pulmonalvenenstenosen nach durchschnittlich 3,5 Monaten, so dass eine erneute MRT-Untersuchung zur Verlaufskontrolle von 6 Monaten angemessen erscheint [71].

Im Rahmen des klinischen Kontextes sollte auch nach über einem Jahr nach Pulmonalvenenisolation bei entsprechender Symptomatik des Patienten die Möglichkeit einer Stenose in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden und entsprechend evaluiert werden.

4.5 Untersuchungsverfahren

Insgesamt stehen zur Detektion einer Pulmonalvenenstenose neben der transösophagealen Echokardiographie und der kontrastmittelgestützten MR-Angiographie noch die ebenfalls kontrastmittelgestützte CT-Angiographie und die invasive Pulmonalvenenangiographie zur Verfügung.

Die MRT- sowie CT-Angiographie und die invasive Angiographie erlauben eine sichere Darstellung aller Pulmonalvenen ebenso wie die sichere Detektion von Stenosen [26, 50, 51, 74, 84].

Die TEE hat in der Zusammenschau einen wichtigen limitierenden Faktor. Aufgrund der anatomischen Situation ist eine ausreichend sichere Darstellung der beiden inferioren Pulmonalvenen nicht immer möglich. Entsprechend gestaltet sich die Flussmessung in diesem Bereich kompliziert und ist bei bis zu 40% der untersuchten Patienten nicht suffizient möglich. Auch zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers [2, 21, 72, 74, 84]. Des Weiteren erlaubt die TEE nur die Darstellung des Pulmonalvenenostium sowie des unmittelbar angrenzenden Bereiches, wohingegen mittels CT- und MR-Angiographie die gesamte Anatomie der Pulmonalvenen im Verlauf darstellbar ist.

Auch in dem Studienkollektiv war insbesondere die Darstellung der linken unteren Pulmonalvene präinterventionell nur bei 60,9% sowie postinterventionell bei 59,8% der Patienten möglich. Insgesamt fanden sich anhand der MRT-Daten in drei LUPV Lumenreduktionen $\geq 50\%$, wobei in einer der betroffenen Venen die echokardiographische Darstellung nicht gelang.

Des Weiteren ist die TEE ein teilinvasives Verfahren, welches zur besseren Durchführbarkeit teilweise die Sedierung des Patienten notwendig macht, was mit zusätzlichen potentiellen

Diskussion

Nebenwirkungen verbunden ist und eine genaue peri- und postprozedurale Überwachung des Patienten erforderlich macht.

Ein Vorteil der TEE ist sicherlich die große Verbreitung und Verfügbarkeit, wobei in diesem Zusammenhang auf die notwendige Erfahrung in der Darstellung der Pulmonalvenen verwiesen sei. Dies kann den Ausschluss einer Pulmonalvenenstenose problematisch gestalten bzw. verhindern.

Die CT-Angiographie erlaubt eine sichere Darstellung der Pulmonalvenenanatomie und eventueller Stenosen. Auch eine 3D-Rekonstruktion der Anatomie sowie weitere Berechnungen sind anhand der gewonnenen Daten möglich [51, 74, 84]. Allerdings geht diese Untersuchungsmodalität mit einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung einher, welche vor dem Hintergrund einer möglichen Krebsinduktion kritisch zu beurteilen ist [51]. Des Weiteren ist die Gabe von jodhaltigem, potentiell nephrotoxischem Kontrastmittel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Schilddrüsenfunktionsstörungen ein weiterer limitierender Faktor.

Aufgrund dieser Faktoren sollte die CT-Angiographie Patienten vorbehalten sein, bei denen absolute und relative Kontraindikationen für eine MR-Angiographie, wie z.B. Herzschrittmacher, Metallimplantate und Gefäßclips bestehen.

Die invasive Darstellung der Pulmonalvenen dient im klinischen Kontext nicht der eigentlichen Diagnose einer Pulmonalvenenstenose, sondern wird meist nur vor einer Intervention einer Stenose oder im Rahmen einer ggfs. erneut notwendigen elektrophysiologischen Untersuchung durchgeführt. Der Einsatz zu rein diagnostischen Zwecken wird aufgrund der Invasivität sowie der Verfügbarkeit der anderen genannten Untersuchungsmethoden nicht durchgeführt.

Die MR-Angiographie besitzt gegenüber den bereits genannten Verfahren mehrere Vorteile. Zu einem ist eine weitaus genauere Darstellung der Pulmonalvenen und ihres Verlaufes möglich, als dies mittels der Echokardiographie gelingt. Dies ermöglicht eine genauere Betrachtung der Morphologie und der Verteilung von Gefäßveränderungen. Auch kann anhand der gewonnenen Daten und der Rekonstruktion eine erneute Berechnung durchgeführt werden, ohne dass eine erneute Untersuchung des Patienten notwendig ist.

Bezüglich der Flussmessung konnte in mehreren Übersichtsarbeiten die Überlegenheit der MR-gestützten Bestimmung gegenüber der Echokardiographie gezeigt werden [29, 50]. Nagel et al.

weisen hierbei insbesondere auf die Überlegenheit in herznahen Gefäßen mit teils turbulenten Flussprofilen hin [26].

Bezüglich der Einschränkungen von MR-Angiographien seit auf die nephrogene systemische Fibrose hingewiesen. 2006 wurden erstmals Berichte über Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion publiziert, welche Tage nach Verwendung von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln eine nephrogene systemische Fibrose entwickelt haben [18, 43, 83].

4.6 Detektion von Pulmonalvenenstenosen

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie ist die Detektion einer PVS über die Bestimmung der maximalen sowie mittleren Flussgeschwindigkeit allein nicht möglich. Innerhalb der verfügbaren Literatur gibt es zudem eine unterschiedliche Spannbreite der Flussgeschwindigkeiten, ab welchen die jeweiligen Autoren von einer Stenose sprechen.

In dieser Studie konnten mittels MRT in Pulmonalvenen mit signifikanter Lumenreduktion auch Flussgeschwindigkeiten innerhalb der publizierten Normwerte nachgewiesen werden. Somit sollte die Diagnose einer PVS nicht allein über die Flussparameter gestellt werden. Als „cut-off“-Wert kann nach den Ergebnissen eine maximale Flussgeschwindigkeit > 90 cm/s (Spezifität 0,99, Sensitivität 0,33) angesehen werden, wobei eine signifikante Lumenreduktion aufgrund der niedrigen Sensitivität nicht sicher diagnostiziert werden kann. Sollten sich erhöhte Flussgeschwindigkeiten in der Pulmonalvene finden, so sollte dies allerdings als Indikator für das Vorliegen einer PVS angesehen werden.

Vor diesem Hintergrund stellt die genauere Betrachtung der Pulmonalvenenanatomie einen wichtigen zusätzlichen Parameter zur Detektion dar. Arentz et al. haben in ihrem Patientenkollektiv bei stenosierten Pulmonalvenen Gefäßdiameter von $10,4 \pm 5,5$ mm gemessen [1]. Schneider et al. berichten über Werte von $10,0 \pm 2,9$ mm [72]. Die genaue Bestimmung der Gefäßdiameter ist mittels MRT-Untersuchung möglich und kann somit als zweiter Parameter zur Diagnose herangezogen werden. Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass durchaus Pulmonalvenen mit entsprechend geringem Diameter bereits präinterventionell vorhanden sein können.

Besteht bei einem Patienten nach erfolgter PVI aufgrund der klinischen Symptomatik der Verdacht auf eine PVS, so ist die Durchführung einer MRT-Untersuchung mit entsprechender Flussmessung sowie Gefäßdiameterbestimmung in der diagnostischen Abklärung indiziert, technisch einfach

möglich, sowie ohne Strahlenbelastung durchführbar. Sollten die Ergebnisse den o.g. Kriterien entsprechen, so kann nach den Ergebnissen dieser Studie die Diagnose einer PVS gestellt werden.

4.7 Limitationen

In der verfügbaren Literatur wird über das Auftreten von Pulmonalvenenstenosen bis zu 15 Monate nach PVI berichtet [1, 65]. Vor diesem Hintergrund eines möglichen Auftretens muss der Follow-Up-Zeitraum von durchschnittlich 6 Monaten als eine Limitation dieser Studie gewertet werden, da ein Progress der Lumenreduktion der untersuchten Patienten im weiteren Verlauf nicht sicher auszuschließen ist. Weitere Follow-Up-Kontrollen, auch bei größeren Patientenkollektiven erscheinen diesbezüglich sinnvoll.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde bei der Pulmonalvenenisolation eine einheitliche Ablationsstrategie verwendet. Vor dem Hintergrund des unterschiedlichen Einflusses der Ablationsstrategie auf die Ausbildung einer Pulmonalvenenstenose ist die vorgenommene Beurteilung der Ablationsparameter auf die verwendete Strategie limitiert.

Die transösophagealen Echokardiographien vor und nach PVI wurden im Rahmen der klinischen Routine bei dem Kontrolltermin der Patienten erhoben und bedingt dadurch nicht immer durch denselben Untersucher durchgeführt. In der verfügbaren Literatur wird auf die notwendige Erfahrung des Untersuchers in der Darstellung der Pulmonalvenen hingewiesen. Bei den im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten gelang die Darstellung der LUPV bei 60,9% (vor PVI) bzw. 59,7% (nach PVI) der Patienten. Aufgrund der reduzierten Anzahl ist die Vergleichbarkeit der transösophageal gemessenen Geschwindigkeiten der LUPV reduziert und es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den prä- und postinterventionellen Flüssen nachgewiesen werden.

4.8 Klinische Bedeutung

Insgesamt zeigt sich in den letzten Jahren zwar eine abnehmend niedrige Inzidenz von hochgradigen Pulmonalvenenstenosen, jedoch stellt diese eine relevante Komplikation dar. Aufgrund dessen ist bei entsprechendem klinischem Verdacht weitere Diagnostik notwendig.

Anhand der Ergebnisse des untersuchten Patientenkollektives sowie den Ergebnissen der Literaturrecherche erscheint das sinnvollste Vorgehen beim Verdacht auf eine

Diskussion

Pulmonalvenenstenose, neben der Anamnese und klinischen Untersuchung die Durchführung einer MRT-Untersuchung zur Darstellung der Pulmonalvenenanatomie und eine entsprechende Flussmessung zu sein.

Die Vorteile gegenüber einer CT-Untersuchung sind das Fehlen ionisierender Strahlung und potenziell nephrotoxischer Kontrastmittel. Sollten Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT-Untersuchung sprechen, wie z.B. Schrittmacher, Metallimplantate etc. stellt die CT-Untersuchung eine Alternative dar.

Der TEE kommt im Rahmen dieser Fragestellung eher ergänzenden Charakter zu. Dies liegt einerseits an der begrenzten und ungenauen Beurteilbarkeit aller, insbesondere aber der inferioren Pulmonalvenen. Des Weiteren handelt es sich hierbei um ein teilinvasives Verfahren, welches untersuchungsbedingte sowie potenzielle Risiken durch die häufig notwendige tiefe Sedierung mit sich bringt.

Eine routinemäßige Untersuchung aller Patienten nach Pulmonalvenenisolation erscheint vor dem Hintergrund bei der zunehmenden Anzahl an behandelten Patienten sowie der insgesamt niedrigen Inzidenz der PVS nicht indiziert. Auch die im Laufe der Zeit veränderten und modifizierten Ablationsstrategien, u.a. Atrialisierung der Ablationslinie und Limitierung der Ablationsenergie, lässt einen weiteren Rückgang der Inzidenz erwarten bzw. ist dieser bereits in der verfügbaren neueren Literatur zu beobachten. Daher sollte eine entsprechende Diagnostik nur bei klinischer Symptomatik, wie z.B. Dyspnoe, Hämoptysen, Husten, rezidivierende Pneumonien erfolgen.

5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die am häufigsten auftretende Herzrhythmusstörung. In den letzten Jahren hat sich die katheterinterventionelle Behandlung als kurative Therapieoption etabliert. Im Rahmen einer Pulmonalvenenisolation werden mittels Hochfrequenzstrom die Pulmonalvenen elektrisch von dem linken Vorhof isoliert und somit die Trigger des Vorhofflimmerns eliminiert. Eine bedeutsame, aufgrund der methodischen Fortschritte der Katheterablation seltener werdende Komplikation ist die Pulmonalvenenstenose. Eine einheitliche Definition der Pulmonalvenenstenose, sowie das diagnostische Vorgehen im Verdachtsfall existieren bisher nicht. Zur Diagnostik in der klinischen Routine werden meist die transösophageale Echokardiographie sowie die CT- oder MR-Angiographie genutzt.

Die transösophageale Echokardiographie wurde mit der MR-Angiographie vor und nach Pulmonalvenenisolation zur Diagnostik der Pulmonalvenenstenose verglichen. Nach Pulmonalvenenisolation zeigt sich ein deutlicher Anstieg der durchschnittlichen und maximalen Flussgeschwindigkeit um bis zu 30%. Signifikante Lumenreduktionen $\geq 50\%$ konnten bei 13,4% der untersuchten Patienten, Pulmonalvenenstenose mit Lumenreduktion $\geq 80\%$ bei 1,2% der Patienten gefunden werden. Ein Zusammenhang zwischen der kumulativ applizierten Energiemenge, der Impulszahl sowie der Dauer der Energieapplikation in Bezug auf die Entstehung einer signifikanten Stenosierung konnte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

Der Ausschluss einer Pulmonalvenenstenose erscheint vor dem Hintergrund der geringen Inzidenz sowie der steigenden Anzahl von Patienten nur bei entsprechender klinischer Symptomatik gerechtfertigt. Hierbei ist die MRT-Untersuchung der transösophagealen Echokardiographie deutlich überlegen. Werden hierbei Flussgeschwindigkeiten >90 cm/s sowie, ein im Vergleich zur Voruntersuchung reduzierter Gefäßdiameter gefunden, so kann die Diagnose einer Pulmonalvenenstenose sicher gestellt werden.

In der Vergleichsuntersuchung ergaben sich für die MRT-Untersuchung deutliche Vorteile. Sie bietet als nichtinvasives diagnostisches Verfahren eine hervorragende Beurteilbarkeit der

Zusammenfassung

pulmonalvenösen Anatomie, ermöglicht eine gute Beurteilbarkeit der pulmonalvenösen Flussparameter und der anatomisch-morphologischen Charakterisierung der Pulmonalvenen nach Pulmonalvenenisolation.

5.1 Publikationen

Lutomsky B, Koops A, **Plagemann T**, Ueberschär D, Aydin A, Mortensen K, Willems S. MRI pulmonary vein measurement is superior to transesophageal Doppler echocardiography in patients before and after pulmonary vein ablation in detecting pulmonary vein stenosis. *Heart Rhythm* 2005; 2(5): S188

Koops A, Lutomsky B, **Plagemann T**, Ueberschär D, Stork A, Nolte-Ernsting C. Incidence and Detection of Pulmonary Vein Stenosis after Radiofrequency Catheter Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: Comparison of Pre- and Postinterventional MRA and TEE with Venous Flow Velocity Measurements. *Radiology* 237 (Suppl) 199 (2005)

Koops A, Lutomsky B, **Plagemann T**, Ueberschär D, Stork A, Willems S, Nolte-Ernsting C, Adam G: Die Pulmonalvenenstenose als Komplikation der Hochfrequenzstromablation zur Therapie des Vorhofflimmerns: Inzidenz und Detektion mittels MRA und TEE unter besonderer Berücksichtigung intravasaler Flussbeschleunigung. *Fortschr Röntgenstr* 177 (2005) 1321

Lutomsky B, Koops A, Ueberschär D, **Plagemann T**, Ventura R, Rostock T, Risius T, Steven D, Willems S. Improvement of patients with impaired left ventricular function after pulmonary vein isolation: Evaluation of left ventricular ejection fraction in magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18 (Suppl 2): S40

Lutomsky B, Koops A, Ueberschär D, **Plagemann T**, Ventura R, Risius T, Rostock T, Klemm H, Steven D, Willems S, Meinertz T. Verbesserung der Ejektionsfraktion bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion nach Pulmonalvenenisolation: Ergebnisse der

Publikationen

kernspintomographischen Volumetrie. Clin Res Cardiol 95: Suppl 5 (2006)

Lutomsky B, Koops A, Ueberschär D, **Plagemann T**, Ventura R, Rostock T, Klemm H, Drewitz I, Steven D, Willems S. Die Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern verbessert die linksventrikuläre Funktion: eine kernspintomographische Evaluation. Clin Res Cardiol 96: Suppl 1 (2007)

Lutomsky B, Rostock T, Koops A, Steven D, Müllerleile K, Servatius H, Drewitz I, Ueberschär D, **Plagemann T**, Ventura R, Meinertz T, Willems S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation improves cardiac function: a prospective study on the impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular function assessed by magnetic resonance imaging. Europace 2008; 10(5): 593 – 599

6. Literaturverzeichnis

- [1] Arentz T, Jander N, von RJ, Blum T, Furmaier R, Gornandt L, Josef NF, Kalusche D (2003) Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. *Eur Heart J* 24: 963-969

- [2] Artuso E, Stomaci B, Verlato R, Turrini P, Lafisca N, Baccillieri MS, Di MA, Piovesana P (2005) Transesophageal echocardiographic follow-up of pulmonary veins in patients undergoing ostial radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Ital Heart J* 6: 595-600

- [3] Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, Garcia R, Moreno E, Martin F, Tercedor L, Fernandez R (1997) Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 18: 1649-1654

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

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

- [6] Bollmann A, Binias K, Grothues F, Sonne K, Esperer H, Nikutta P, Klein H (2001) Left atrial appendage flow in nonrheumatic atrial fibrillation : relationship with pulmonary venous flow and ECG fibrillatory wave amplitude. *Chest* 119: 485-492

- [7] Botto GL, Capucci A, Bonini W, Boriani G, Broffoni T, Barone P, Espureo M, Lombardi R, Molteni S, Ferrari G (1997) Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 58: 55-61
- [8] Bourke JP, Dunuwille A, O'Donnell D, Jamieson S, Furniss SS (2005) Pulmonary vein ablation for idiopathic atrial fibrillation: six month outcome of first procedure in 100 consecutive patients. *Heart* 91: 51-57
- [9] Burgstahler C, Trabold T, Kuettner A, Kopp AF, Mewis C, Kuehlkamp V, Claussen CD, Schroeder S (2005) Visualization of pulmonary vein stenosis after radio frequency ablation using multi-slice computed tomography: initial clinical experience in 33 patients. *Int J Cardiol* 102: 287-291
- [10] Camm AJ, Lip GY, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blomstrom-Lundqvist C, Colonna P, De SJ, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbuchel H, Heldal M, Kristensen SD, Kolh P, Le Heuzey JY, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*
- [11] Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A (2005) Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of

catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 111: 1100-1105

- [12] Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnani B (1992) Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 70: 69-72
- [13] Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U (2003) Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 41: 1690-1696
- [14] Chao TH, Tsai LM, Tsai WC, Li YH, Lin LJ, Chen JH (2000) Effect of atrial fibrillation on pulmonary venous flow patterns assessed by Doppler transesophageal echocardiography. *Chest* 117: 1546-1550
- [15] Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS (1999) Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 100: 1879-1886
- [16] Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P (2003) Amiodarone versus placebo and classic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 41: 255-262
- [17] Cottini E, Giaccone G, Cosentino M, Rando G, Vintaloro G, De RS (1994) [An evaluation of the pulmonary venous flow pattern by transesophageal and transthoracic Doppler echocardiography in a normal subject]. *Minerva Cardioangiol* 42: 445-460

- [18] Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE (2000) Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 356: 1000-1001
- [19] Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Strickberger SA, Man KC, Morady F (1996) Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol* 78: 1433-1436
- [20] de Marchi SF, Bodenmuller M, Lai DL, Seiler C (2001) Pulmonary venous flow velocity patterns in 404 individuals without cardiovascular disease. *Heart* 85: 23-29
- [21] De PB, Rossillo A, Zanella C, Bonso A, Themistoclakis S, Corrado A, Raviele A (2008) Role of transoesophageal echocardiography in evaluating the effect of catheter ablation of atrial fibrillation on anatomy and function of the pulmonary veins. *Europace* 10: 1079-1084
- [22] Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Task FM, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Document Review, Vardas PE, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahl+Âf B, Folliguet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJM, Kose S, McMurray J, Perrone Filardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schalij MJ, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Uuetoa H, Zamorano

- JL, Zupan I (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 31: 2369-2429
- [23] Di BL, Fahmy TS, Wazni OM, Bai R, Patel D, Lakkireddy D, Cummings JE, Schweikert RA, Burkhardt JD, Elayi CS, Kanj M, Popova L, Prasad S, Martin DO, Prieto L, Saliba W, Tchou P, Arruda M, Natale A (2006) Pulmonary vein total occlusion following catheter ablation for atrial fibrillation: clinical implications after long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 48: 2493-2499
- [24] Dill T, Neumann T, Ekinci O, Breidenbach C, John A, Erdogan A, Bachmann G, Hamm CW, Pitschner HF (2003) Pulmonary vein diameter reduction after radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation evaluated by contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance imaging. *Circulation* 107: 845-850
- [25] Donal E, Grimm RA, Yamada H, Kim YJ, Marrouche N, Natale A, Thomas JD (2005) Usefulness of Doppler assessment of pulmonary vein and left atrial appendage flow following pulmonary vein isolation of chronic atrial fibrillation in predicting recovery of left atrial function. *Am J Cardiol* 95: 941-947
- [26] E.Nagel, A.C.van Rossum, E.Fleck (2002) kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie - Methodenverständnis und praktische Anwendung.
- [27] Frykman V, Frick M, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M (2001) Asymptomatic versus symptomatic persistent atrial fibrillation: clinical and noninvasive characteristics. *J Intern Med* 250: 390-397
- [28] 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, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: 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): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 114: e257-e354
- [29] Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA, Masood S, Mohiaddin RH, Kreitner KF, Firmin DN (2005) Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI. *Eur Radiol* 15: 2172-2184
- [30] Gentile F, Mantero A, Lippolis A, Ornaghi M, Azzollini M, Barbier P, Beretta L, Casazza F, Corno R, Faletta F, Giagnoni E, Gualtierotti C, Lombroso S, Mattioli R, Morabito A, Pepi M, Todd S, Pezzano A (1997) Pulmonary venous flow velocity patterns in 143 normal subjects aged 20 to 80 years old. An echo 2D colour Doppler cooperative study. *Eur Heart J* 18: 148-164
- [31] Gerstenfeld EP, Jacobson J, Bazan V, Lazar S, Tomaszewski JE, Marchlinski FE, Michele J (2007) Comparison of high power, medium power, and irrigated-tip ablation strategies for pulmonary vein isolation in a canine model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 849-853
- [32] Greil G, Geva T, Maier SE, Powell AJ (2002) Effect of acquisition parameters on the accuracy of velocity encoded cine magnetic resonance imaging blood flow

measurements. *J Magn Reson Imaging* 15: 47-54

- [33] Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH (2003) Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 24: 1430-1436
- [34] Hagens VE, Ranchor AV, Van SE, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Crijs HJ, Van G, I (2004) Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 43: 241-247
- [35] Haïssaguerre 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
- [36] Haïssaguerre 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
- [37] Haïssaguerre 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
- [38] Haïssaguerre 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

- [39] Iuchi A, Oki T, Fukuda N, Tabata T, Manabe K, Kageji Y, Sasaki M, Hama M, Yamada H, Ito S (1996) Changes in transmitral and pulmonary venous flow velocity patterns after cardioversion of atrial fibrillation. *Am Heart J* 131: 270-275
- [40] Izumi C, Iga K, Himura Y, Gen H, Konishi T (1999) Influence of gravity on pulmonary venous flow velocity patterns: analysis of left and right pulmonary venous flow velocities in left and right decubitus positions. *Am Heart J* 137: 419-426
- [41] 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
- [42] Kato R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G, Angkeow P, LaCorte J, Bluemke D, Berger R, Halperin HR, Calkins H (2003) Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation* 107: 2004-2010
- [43] Kendrick-Jones JC, Voss DM, De Zoysa JR (2011) Nephrogenic systemic fibrosis, in patients with end-stage kidney disease on dialysis, in the greater Auckland region, from 2000-2006. *Nephrology (Carlton)* 16: 243-248
- [44] Keren G, Sherez J, Megidish R, Levitt B, Laniado S (1985) Pulmonary venous flow pattern--its relationship to cardiac dynamics. A pulsed Doppler echocardiographic study. *Circulation* 71: 1105-1112
- [45] Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM (2003) Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 89: 239-248

- [46] Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W (2006) Abnormalities of pulmonary venous flow in patients with lone atrial fibrillation. *Europace* 8: 102-106
- [47] Lee VS, Spritzer CE, Carroll BA, Pool LG, Bernstein MA, Heinle SK, MacFall JR (1997) Flow quantification using fast cine phase-contrast MR imaging, conventional cine phase-contrast MR imaging, and Doppler sonography: in vitro and in vivo validation. *AJR Am J Roentgenol* 169: 1125-1131
- [48] Lehmann G, Horcher J, Dennig K, Plewan A, Ulm K, Alt E (2002) Atrial mechanical performance after internal and external cardioversion of atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Chest* 121: 13-18
- [49] Lindgren KS, Pekka Raatikainen MJ, Juhani Airaksinen KE, Huikuri HV (2003) Relationship between the frequency of paroxysmal episodes of atrial fibrillation and pulmonary venous flow pattern. *Europace* 5: 17-23
- [50] Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M (2002) Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation. *Radiographics* 22: 651-671
- [51] Maksimovic R, Dill T, Ristic AD, Seferovic PM (2006) Imaging in percutaneous ablation for atrial fibrillation. *Eur Radiol* 16: 2491-2504
- [52] Marcus FI (1990) The hazards of using type 1C antiarrhythmic drugs for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 66: 366-367
- [53] Marrouche NF, Dresing T, Cole C, Bash D, Saad E, Balaban K, Pavia SV, Schweikert R, Saliba W, Abdul-Karim A, Pisano E, Fanelli R, Tchou P, Natale A

- (2002) Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol* 40: 464-474
- [54] Martin J, Bäsell K, Bürkle H (2005) Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 46: 1-20
- [55] McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB (2003) Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 139: 1018-1033
- [56] Moe GK (1962) On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther*: 183-188
- [57] Nathan H, Eliakim M (1966) The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 34: 412-422
- [58] Nishino M, Hoshida S, Tanouchi J, Ito T, Kato J, Iwai K, Tanahashi H, Hori M, Yamada Y, Kamada T (2000) Time to recover from atrial hormonal, mechanical, and electrical dysfunction after successful electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 85: 1451-1454
- [59] Ohta Y, Tanabe K, Shimizu H, Nakamura K, Ohta T, Shimada T (2002) Pulmonary venous systolic flow: influence of gravity on pulmonary venous flow velocities assessed in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 15: 1087-1093
- [60] Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW,

- Greenstein R, Pelosi F, Jr., Strickberger SA, Morady F (2002) Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 105: 1077-1081
- [61] Packer DL, Keelan P, Munger TM, Breen JF, Asirvatham S, Peterson LA, Monahan KH, Hauser MF, Chandrasekaran K, Sinak LJ, Holmes DR, Jr. (2005) Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 111: 546-554
- [62] Page RL, Kerber RE, Russell JK, Trouton T, Waktare J, Gallik D, Olgin JE, Ricard P, Dalzell GW, Reddy R, Lazzara R, Lee K, Carlson M, Halperin B, Bardy GH (2002) Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 39: 1956-1963
- [63] Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O (2003) Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 42: 185-197
- [64] Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O (2001) Atrial Electroanatomic Remodeling After Circumferential Radiofrequency Pulmonary Vein Ablation: Efficacy of an Anatomic Approach in a Large Cohort of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 104: 2539-2544
- [65] Purerfellner H, Aichinger J, Martinek M, Nesser HJ, Cihal R, Gschwendtner M, Dierneder J (2004) Incidence, management, and outcome in significant pulmonary

vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 93: 1428-31, A10

- [66] Qureshi AM, Prieto LR, Latson LA, Lane GK, Mesia CI, Radvansky P, White RD, Marrouche NF, Saad EB, Bash DL, Natale A, Rhodes JF (2003) Transcatheter angioplasty for acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation. *Circulation* 108: 1336-1342
- [67] Ren WD, Visentin P, Nicolosi GL, Canterin FA, Dall'Aglio V, Lestuzzi C, Mimo R, Pavan D, Sparacino L, Cervesato E, . (1993) Effect of atrial fibrillation on pulmonary venous flow patterns: transoesophageal pulsed Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 14: 1320-1327
- [68] Roh WS, Ding X, Murray PA (2006) Propofol and thipental attenuate adenosine triphosphate-sensitive potassium channel relaxation in pulmonary veins. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291: 636-643
- [69] Rostock T, Steven D, Lutomsky B, Servatius H, Drewitz I, Klemm H, Mullerleile K, Ventura R, Meinertz T, Willems S (2008) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. *J Am Coll Cardiol* 51: 2153-2160
- [70] 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
- [71] Saad EB, Rossillo A, Saad CP, Martin DO, Bhargava M, Erciyes D, Bash D, Williams-Andrews M, Beheiry S, Marrouche NF, Adams J, Pisano E, Fanelli R,

- Potenza D, Raviele A, Bonso A, Themistoclakis S, Brachmann J, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A (2003) Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation* 108: 3102-3107
- [72] Schneider C, Ernst S, Bahlmann E, Malisius R, Krumdordf U, Boczor S, Lampe F, Hoffmann-Riem M, Kuck KH, Antz M (2006) Transesophageal echocardiography: a screening method for pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 7: 447-456
- [73] Schwartzman D, Kanzaki H, Bazaz R, Gorcsan J, III (2004) Impact of catheter ablation on pulmonary vein morphology and mechanical function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 161-167
- [74] Sigurdsson G, Troughton RW, Xu XF, Salazar HP, Wazni OM, Grimm RA, White RD, Natale A, Klein AL (2007) Detection of pulmonary vein stenosis by transesophageal echocardiography: comparison with multidetector computed tomography. *Am Heart J* 153: 800-806
- [75] Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1991) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 84: 527-539
- [76] Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1994) Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 343: 687-691
- [77] Tabata T, Thomas JD, Klein AL (2003) Pulmonary venous flow by doppler echocardiography: revisited 12 years later. *J Am Coll Cardiol* 41: 1243-1250

- [78] Tanabe K, Yoshitomi H, Oyake N, Asanuma T, Ohta T, Ishibashi Y, Shimada T, Morioka S, Moriyama K (1994) Effects of supine and lateral recumbent positions on pulmonary venous flow in healthy subjects evaluated by transesophageal Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 24: 1552-1557
- [79] Tang C, Blatter DD., Parker DL. (1996) Accuracy of phase contrast flow measurement in the presence of partial-volume effects. *J Magn Reson Imaging* 35: 377-385
- [80] The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators (2002) A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 347: 1825-1833
- [81] Upshaw CB, Jr. (1997) Hemodynamic changes after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 157: 1070-1076
- [82] Weiß C (2008) *Basiswissen Medizinische Statistik*.
- [83] Wiginton CD, Kelly B, Oto A, Jesse M, Aristimuno P, Ernst R, Chaljub G (2008) Gadolinium-based contrast exposure, nephrogenic systemic fibrosis, and gadolinium detection in tissue. *AJR Am J Roentgenol* 190: 1060-1068
- [84] Wood MA, Wittkamp M, Henry D, Martin R, Nixon JV, Shepard RK, Ellenbogen KA (2004) A comparison of pulmonary vein ostial anatomy by computerized tomography, echocardiography, and venography in patients with atrial fibrillation having radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol* 93: 49-53
- [85] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen

Literaturverzeichnis

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

7. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stephan Willems, Direktor der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie für die Möglichkeit der Promotion in seiner Klinik, die Überlassung des Themas sowie die uneingeschränkte wissenschaftliche Unterstützung, welche die vorliegende Arbeit erst ermöglicht hat.

Herrn Prof. Dr. med. Adam sowie Herrn Dr. med. A. Koops gilt der Dank für die Durchführung der kernspintomographischen Untersuchungen sowie die freundliche Unterstützung und Hilfe bei der Auswertung.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Dipl. Ing. (FH) Boris A. Hoffmann für die hervorragende Betreuung sowie die wissenschaftliche, organisatorische und freundschaftliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie gilt mein Dank für die stets sehr freundliche und uneingeschränkte Unterstützung. Ebenso danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik Diagnostische und Interventionelle Radiologie für die Durchführung und Unterstützung der Auswertung der kernspintomographischen Untersuchungen.

Diese Arbeit ist meiner Familie gewidmet. Ich danke meiner Frau für die Unterstützung und das Verständnis nicht nur während der Erstellung dieser Arbeit. Meinen Eltern möchte ich für die Möglichkeit des Medizinstudiums sowie die jahrelange uneingeschränkte Unterstützung danken.

8. Anhang

8.1 Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

8.2 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.

Hamburg, den 27.02.2013