

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I - Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

**Vergleich zweier dreidimensionaler Navigationssysteme
(Carto® versus NavX®)
bei der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation
zur Behandlung von Vorhofflimmern
unter Einbeziehung einer 3D-Rekonstruktion
des linken Vorhofs aus den CT-Daten**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Joachim Sonna

aus

Weiden i.d.OPf.

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ch. Reithmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Schmoeckel
Prof. Dr. Harald Mudra

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der
mündlichen Prüfung: 17.07.2008

Meiner lieben
Frau Eva

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	6
1.1. EPIDEMIOLOGIE DES VORHOFFLIMMERNS	7
1.2. DEFINITION UND KLINISCHE EINTEILUNG DES VORHOFFLIMMERNS	8
1.2.1. <i>Definition</i>	8
1.2.2. <i>Klinische Einteilung</i>	8
1.3. PATHOPHYSIOLOGIE DES VORHOFFLIMMERNS	9
1.3.1. <i>Initiation des Vorhofflimmerns</i>	9
1.3.1.1. Pulmonalvenen-Foki	10
1.3.1.2. Trigger-Foki außerhalb der Pulmonalvenen	11
1.3.2. <i>Unterhaltende Mechanismen</i>	11
1.3.2.1. Multiple-Wavelets-Konzept:	12
1.3.2.2. Atriales Remodelling unter Vorhofflimmern:	15
1.4. MEDIKAMENTÖSE UND CHIRURGISCHE THERAPIE DES VORHOFFLIMMERNS	16
1.4.1. <i>Medikamentöse Therapie</i>	16
1.4.2. <i>Chirurgische Therapie</i>	17
1.5. KATHETERABLATION BEI VORHOFFLIMMERN	18
1.5.1. <i>Das Wirkprinzip der Radiofrequenzablation</i>	18
1.5.2. <i>Ablationsmethoden bei Vorhofflimmern</i>	19
1.5.2.1. Erste Ablationsstrategien	19
1.5.2.2. Segmentale PV-Ablation	20
1.5.2.3. Zirkumferentielle PV-Ablation	20
1.5.2.4. Substratmodifikation	20
1.6. DREIDIMENSIONALE-MAPPING- SYSTEME	21
1.6.1. <i>Carto®</i>	21
1.6.2. <i>NavX®</i>	23
2. STUDIE	25
2.1. STUDIENPOPULATION	25
2.2. UNTERSUCHUNGSABLAUF	26
2.2.1. <i>Vorstationäres Management</i>	26
2.2.2. <i>Präinterventionelles Management</i>	26
2.2.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung	26
2.2.2.2. Labor	27
2.2.2.3. EKG	27
2.2.2.4. Transthorakale Echokardiographie (TTE)	27

2.2.2.5. Cardio-CT, Segmentierung des linken Vorhofs aus den CT-Daten	27
2.2.2.6. Allgemeine Vorbereitungen.....	29
2.2.3. <i>Pulmonalvenenablation</i>	29
2.2.3.1. Transfemorale Zugang.....	29
2.2.3.2. Transeptale Punktion	29
2.2.3.3. Antikoagulation während der Intervention	30
2.2.3.4. Sedierung während der Intervention	30
2.2.3.5. Angiographie der Pulmonalvenen	30
2.2.3.6. Platzierung der Mapping- und Ablationskatheter	31
2.2.3.7. Mapping der Pulmonalvenensignale über die Lasso-Katheter	33
2.2.3.8. Erstellung eines anatomischen 3D-Maps mit Hilfe des Carto®-Systems	34
2.2.3.9. Erstellung eines anatomischen 3D-Maps mit Hilfe des NavX®-Systems	35
2.2.3.10. Ablationsprozedur, Endpunkte der Ablation	37
2.2.3.11. Elektrische Kardioversion	40
2.2.3.12. Zusätzliche Ablationsprozeduren	41
2.2.4. <i>Postinterventionelles Management</i>	41
2.2.4.1. Antikoagulation	42
2.2.4.2. Antiarrhythmika.....	42
2.3. FOLLOW-UP	42
2.4. REABLATION	43
2.5. DATENERHEBUNG UND AUSWERTUNG	44
2.5.1. <i>Anamnese und Befunde</i>	44
2.5.2. <i>Statistische Verfahren</i>	44
3. ERGEBNISSE.....	45
3.1. PATIENTENKOLLEKTIV	45
3.1.1. <i>Kardiovaskuläre Vorerkrankungen</i>	45
3.1.2. <i>Transthorakale Echobefunde</i>	47
3.1.3. <i>Vorhofflimmeranamnese</i>	48
3.1.4. <i>Vorangegangene Ablationen</i>	48
3.2. BESONDERHEITEN IN DEN ANATOMIEN DES LINKEN VORHOFS.....	49
3.3. ABLATIONSPROZEDUR.....	49
3.3.1. <i>Transeptale Punktion</i>	49
3.3.2. <i>Kardioversion</i>	50
3.3.3. <i>Arrhythmogene Foki</i>	50
3.3.4. <i>Zusätzliche Ablationen</i>	50
3.3.5. <i>Mapping- und Untersuchungsdauer</i>	52
3.3.6. <i>Erreichen des Endpunktes der Ablation</i>	52
3.3.7. <i>Durchleuchtungszeit und Flächendosisprodukt</i>	53

3.3.8. <i>Komplikationen</i>	53
3.4. FOLLOW-UP	54
3.4.1. <i>Stationäre Nachbehandlung</i>	54
3.4.2. <i>3-Monats-Follow-Up</i>	54
3.4.3. <i>6-Monats-Follow-Up</i>	55
3.4.4. <i>Reablation</i>	55
3.4.4.1. <i>Reablation bei Patienten der Carto-Gruppe</i>	56
3.4.4.2. <i>Reablation bei Patienten der NavX-Gruppe</i>	56
3.4.5. <i>Gesamterfolgsrate</i>	57
4. DISKUSSION	58
4.1. <i>STUDIENPOPULATION</i>	59
4.2. <i>VERFAHREN</i>	59
4.3. <i>TECHNISCHE DATEN</i>	61
4.4. <i>KOMPLIKATIONS RATEN</i>	62
4.5. <i>FOLLOW-UP, REZIDIVRATEN</i>	64
4.6. <i>LIMITATIONEN DER UNTERSUCHUNG</i>	65
5. ZUSAMMENFASSUNG	67
6. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	68
7. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	69
8. LITERATURVERZEICHNIS	71
9. DANKSAGUNG	84
10. CURRICULUM VITAE	85

1. Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung im klinischen Alltag¹⁴⁴ und hat bekanntermaßen neben einer erhöhten Morbidität und Mortalität einen bedeutenden Einfluss auf die Ausgaben des Gesundheitswesens^{11 145}.

Die Katheterablation ist zwischenzeitlich ein anerkanntes Therapieverfahren bei Vorhofflimmern^{49 108}. Die hierzu anzuwendende -optimal auf den jeweiligen Patienten abgestimmte- Ablationsstrategie ist allerdings derzeit noch Gegenstand der Forschung.

In dieser Untersuchung sollen zwei dreidimensionale Mappingverfahren (Carto® und NavX®) bei der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern miteinander verglichen werden.

Eine dreidimensionale Rekonstruktion des linken Vorhofs aus CT-Daten wird in die Untersuchung einbezogen.

Der Vergleich erfolgt hinsichtlich bestehender Unterschiede während der eigentlichen Ablationsprozedur, bzgl. der Komplikationsraten, sowie der Rezidivraten während einer sechsmonatigen Nachbeobachtung.

1.1. Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung im Erwachsenenalter. Sowohl die Inzidenz, wie auch die Prävalenz steigen im Alter deutlich an⁷⁶. Die Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung im fünften Lebensjahrzehnt liegt bei ca. 0,4%, im 8. Lebensjahrzehnt bereits bei ca. 9%^{32 8 15}. In Deutschland alleine sind mehr als 650.000 Menschen betroffen⁴⁸.

Die Erkrankung wird als idiopathische Form bei Herzgesunden gefunden (lone atrial fibrillation, nur ca. 15% der Fälle^{84 63}). Häufig ist sie jedoch mit einer strukturellen Herzerkrankung assoziiert⁷⁶. Liegt eine koronare Herzkrankheit vor, so verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vorhofflimmern; eine arterielle Hypertonie vervierfacht das Risiko¹⁵. Häufig ist das Vorhofflimmern auch mit Klappenvitien, Stoffwechselerkrankungen, Elektrolytentgleisungen, Myokarditiden und Folgezuständen nach herzchirurgischen Operationen vergesellschaftet^{8 11 65 140}.

Die Ursache der erhöhten Mortalität (ca. 1,5-2fach^{32 65}) liegt überwiegend in dem gehäuften Auftreten von Thrombembolien, für die die Rhythmusstörung in mehr als 85 % der Fälle ursächlich zu sein scheint¹⁵. Unabhängig von anderen kardiovaskulären Erkrankungen trägt ein Patient mit Vorhofflimmern ein 4,8-fach erhöhtes Risiko einer arteriellen Embolie. Dieses Risiko ist jedoch altersabhängig, so liegt das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalles im 5. Lebensjahrzehnt noch bei 1,5 %, ab dem 80. Lebensjahr jedoch bei 23,5%^{65 143}.

Kommt zum Vorhofflimmern noch ein rheumatischer Klappendefekt, so erhöht sich die Häufigkeit einer arteriellen Embolie auf das 17-fache⁶⁴.

Auch der Verlust der Vorhofkontraktilität und der AV-Synchronizität mit der häufig konsekutiven Tachyarrhythmie tragen zu der erhöhten Morbidität bei. Dies geschieht, indem sie das Auftreten einer Herzinsuffizienz (bis hin zur Tachymyopathie) mit all ihrer Folgeerscheinungen und -komplikationen begünstigt¹¹.

1.2. Definition und klinische Einteilung des Vorhofflimmerns

1.2.1. Definition

Vorhofflimmern ist pathophysiologisch durch chaotische Kreiserregungen in den Vorhöfen charakterisiert. Im Oberflächen-EKG sind daher keine P-Wellen abgrenzbar, sondern es zeigen sich die typischen Flimmerwellen. Diese Flimmerwellen äußern sich als eine undulierende Grundlinie oder durch multiple Vorhofdeflexionen von unterschiedlicher Amplitude und Frequenz. Die Frequenz dieser Flimmerwellen beträgt 350 bis 600 /min.

Pathognomonisch ist die absolute Arrhythmie mit völliger Unregelmäßigkeit der ventrikulären Antwort und damit der RR-Abstände im Oberflächen-EKG. Diese resultiert aus der hohen Frequenz der Vorhofimpulse, die auf den AV-Knoten treffen. Hierdurch besteht durch die vorangegangenen Impulse teilweise Refraktärität für die nachfolgenden. Diese effektive Refraktärperiode bewirkt eine geringere Ventrikelfrequenz im Vergleich zur Vorhoffrequenz und ist als Schutzmechanismus vor zu schneller Überleitung zu verstehen. Der wahrscheinlichste Mechanismus hierfür ist eine elektrische Inhibierung durch Vorhofimpulse auf die Leitungseigenschaften des AV-Knotens⁹⁹. Darüberhinaus werden diese Leitungseigenschaften auch vom autonomen Nervensystem und von Medikamenten beeinflusst.

Subjektiv verspüren die Patienten Episoden von Vorhofflimmern typischerweise als Palpitationen, Schwindel mit Präsynkopen, Angina pectoris ähnliche Beschwerden oder Dyspnoe mit Abnahme der körperlichen Belastbarkeit, es kommen aber auch nicht selten asymptomatische Verläufe vor⁴⁸.

1.2.2. Klinische Einteilung

Eine Klassifikation, die nach Auftreten, Dauer und Therapierbarkeit des Vorhofflimmerns unterscheidet, geht auf Gallagher und Camm³⁴ zurück, nachfolgend ist die aktuelle modifizierte Version aufgeführt (aus den Richtlinien der ACC/AHA und ESC von 2006)³².

Erstmals auftretendes Vorhofflimmern wird als akutes VHF oder „first detected episode“ bezeichnet, kann spontan terminieren und ist durch medikamentöse oder elektrische

Kardioversion zumeist wieder in einen Sinusrhythmus überführbar. Rezidivierendes oder anhaltendes Vorhofflimmern wird in drei Gruppen eingeteilt:

Paroxysmales Vorhofflimmern: Die Vorhofflimmerphasen dauern nicht länger als sieben Tage an und terminieren spontan. Typischerweise dauern sie einige Sekunden bis wenige Stunden (48h).

Persistierendes Vorhofflimmern: Die Vorhofflimmerphasen dauern länger als sieben Tage und terminieren nicht spontan. Eine elektrische oder pharmakologische Kardioversion ist zur Beendigung notwendig. Anschließend kann der Sinusrhythmus für einige Tage oder Monate anhalten.

Permanentes (chronisches) Vorhofflimmern: Das Vorhofflimmern besteht anhaltend für einige Monate bis zu mehreren Jahren, Kardioversionsversuche sind nicht erfolgreich (primäres Versagen oder frühzeitiges Wiederauftreten von Vorhofflimmern).

1.3. Pathophysiologie des Vorhofflimmern

Betrachtet man die pathophysiologischen Grundlagenarbeiten zum Thema Vorhofflimmern, so sind zwei Mechanismen relevant, zum einen die Trigger zur Auslösung der Episode, zum anderen ein Substrat für die Aufrechterhaltung der Flimmerwellen.

1.3.1. Initiation des Vorhofflimmerns

Unter entsprechenden Bedingungen können verschiedene Faktoren Auslöser von akutem Vorhofflimmern sein. Zu nennen sind: Supraventrikuläre Extrasystolen (v.a. atriale runs) durch ektope Foci, atriale Tachykardien, akzessorische atrioventrikuläre Bahnen, vegetative Stimulation (sympathisch aber auch parasympathisch), Bradykardien, akute Überdehnung des Vorhofwand⁶. Nachfolgend soll eine nähere Betrachtung der Auslösung von Vorhofflimmern durch ektope Foki erfolgen.

1.3.1.1. Pulmonalvenen-Foki

Die Vorstellung, dass unifokale hochfrequente Entladungen bei der Auslösung von Vorhofflimmern eine Bedeutung haben, wurde bereits durch Moes Versuche mit Aconitin an Hundeherzen geprägt⁸⁶. Das Vorhandensein vorzeitiger atrialer Erregungsbildung -im Sinne von kritisch einfallenden Extrasystolen- wurde auch später häufig ursächlich in Zusammenhang mit dem Auslösen von Vorhofflimmern gebracht^{1 13 69 77}. Es konnte in Langzeit-EKG-Studien nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die Häufigkeit von SVES innerhalb der letzten zwei Minuten vor Vorhofflimmerbeginn gegenüber Phasen ohne Vorhofflimmern signifikant zunimmt^{51 50}. Auch konnte eine Zunahme der supraventrikulären Extrasystolen bei Rezidiven von Vorhofflimmern nach Kardioversion¹³ sowie die Induktion von Vorhofflimmern durch vorzeitige atriale Extrastimuli im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung¹⁴⁹ gezeigt werden.

Dabei blieb allerdings lange unklar, ob für diese Foki eine oder mehrere typische Prädilektionsstellen bestehen und damit auch, ob Vorhofflimmern überhaupt einer Ablation als Therapieoption zugänglich ist

Die entscheidende Untersuchung hierzu gelang der Forschergruppe um Haissaguerre et al., der es erstmals gelang, durch Mappingstudien im linken Vorhof einen fokalen Ursprung als Trigger (Auslöser) von Vorhofflimmern direkt nachzuweisen^{45 58}. Es konnten repetitive ektope Entladungen, sogenannte Bursts, mit Ursprungsort in den Pulmonalvenen nachgewiesen werden. Diese vorzeitigen Ektopien hatten dabei in über 95% der Fälle ihren Ursprung in den Pulmonalvenen, bei mehr als zwei Drittel der untersuchten Patienten wurden arrhythmogene Foki sogar in mehreren PV nachgewiesen^{42 43}.

Es fanden sich bei diesen Patienten typische PV-Potentiale (hochfrequente spikeartige Potentiale) mit frühester Aktivität bis zu 4cm weit in den PV⁴⁵. Diese PV-Potentiale breiten sich von distal nach proximal in einer PV-Aktivierungsfront aus, bis sie aus dem PV-Ostium in den linken Vorhof austreten und eine vorzeitige Erregung des Vorhofmyokards auslösen (im intrakardialen Signal geht das PV-Potential dem Vorhofpotential (P-Welle) voraus)⁵⁸.

Diese arrhythmogenen PV-Foki scheinen vor allem bei herzgesunden Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (lone atrial fibrillation ohne strukturelle Herzerkrankung) entscheidend für die Auslösung von Vorhofflimmerepisoden zu sein^{102 90 98}.

Zwischenzeitlich konnte das arrhythmogenen Potential der Pulmonalvenen auch in anderen Studien am Menschen und im Tierexperiment bestätigt werden^{124 111 100 81 134 62 10 18 38}.

In histologischen Arbeiten fanden sich als verantwortliche anatomische Strukturen Muskelausläufer, die vom linken Vorhof in die proximalen Anteile der Pulmonalvenen hineinreichen (sogenannte muscular sleeves)^{117 96}. Ihre Anatomie weist eine hohe interindividuelle Variabilität auf. Diese Muskelstränge sind innerhalb der PV longitudinal sowie zirkumferentiell orientiert und an den Pulmonalvenenostien mit dem linken Vorhof verbunden (sogenannte breakthroughs). Typischerweise sind die Muskelausläufer an den oberen Pulmonalvenen etwas kaliberstärker und reichen weiter in die Pulmonalvenen hinein^{96 47 18 117 16}.

Verschiedene extracardiale Mechanismen beeinflussen die Triggeraktivität der Pulmonalvenfoki⁹⁸, wie der Tonus des autonomen Nervensystems³², eine zelluläre Calciumüberladung⁵³ oder auch eine Hyperthyreose¹⁷.

1.3.1.2. Trigger-Foki außerhalb der Pulmonalvenen

Bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten (zwischen 20 und knapp 50%) mit Vorhofflimmerepisoden lassen sich ektope Foki auch in bestimmten anatomischen Strukturen außerhalb der Pulmonalvenen nachweisen. Häufige Lokalisationen hierfür sind die posteriore Wand des linken Ventrikels, der Übergangsbereich des rechten Vorhofs in die Vena cava superior. Seltener Lokalisationen sind das interventrikuläre Septum, der rechte Vorhof zur Vena cava inferior, die Crista terminalis im rechten Vorhof, der Koronarsinus und die Vein of Marshall^{122 120 78 20}.

Während man diesen ektope Foki zunächst keine relevante Bedeutung bei der Triggerung des VHF zugemessen hat, besteht derzeit doch die Vermutung, dass sie doch bei einem Teil der Patienten für die Initiierung von Vorhofflimmerphasen verantwortlich sind¹²⁰.

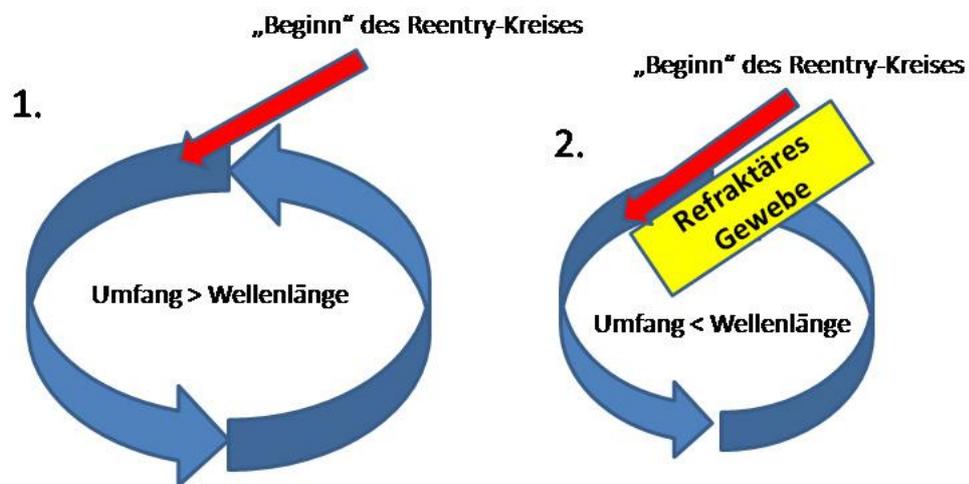
1.3.2. Unterhaltende Mechanismen

Neben dem Bestehen eines Triggers für die Auslösung von Vorhofflimmern müssen in den Vorhöfen noch bestimmte, abnorme Gewebesubstrate vorliegen, die ein mehr oder weniger langes Anhalten oder sogar eine dauerhafte Stabilität des Vorhofflimmerns ermöglichen.

1.3.2.1. Multiple-Wavelets-Konzept:

Zunächst muss man sich zum Verständnis einige allgemeine Gesichtspunkte von kreisenden Erregungen vor Augen führen. Ein periodischer Reentry-Mechanismus benötigt als Grundvoraussetzung einen vorzeitig einfallenden Extrastimulus, der auf einen einseitigen Leitungsblock (unidirektionalen Konduktionsblock) trifft, d.h. die Erregungsfront kann sich zunächst nur in einer Richtung fortsetzen. Sie stößt daher aber nach einem Umlauf zunächst auf erregbares Gewebe im Bereich des unidirektionalen Konduktionblocks. Damit sie wiederholt kreisen kann, ist es notwendig, dass der Weg, den die Erregungsfront beschreibt, mindestens so lang dauert, dass die Zellen am ursprünglichen Beginn des Reentry-Kreises beim Wiedereintreffen der Erregungsfront nicht mehr refraktär und damit wieder erregbar sind. Diese Bedingung lässt sich durch die sogenannte Wellenlänge beschreiben. Die Wellenlänge ist die Distanz, welche die Erregungsfront in ihrer eigenen Refraktärzeit zurücklegt³, also:

Wellenlänge = Ausbreitungsgeschwindigkeit x effektive Refraktärzeit.



1. Umfang des Reentry-Kreises ist größer als die Wellenlänge, d.h. nach einem Umlauf trifft die Erregungsfront wieder auf nicht refraktäres Gewebe → Reentry-Kreis (Flimmerwelle) kann fortbestehen

2. Wenn der Umfang kleiner als die Wellenlänge ist, trifft die Erregungsfront nach einem Umlauf auf refraktäres Gewebe und der Reentry-Kreis (Flimmerwelle) bricht ab

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Umfang und Wellenlänge einer kreisenden Erregung.

Reentry-Tachykardien, die zumindest teilweise über anatomisch definierte Bahnen laufen (z.B. atrioventrikuläre Reentrytachykardien über akzessorische Bahnen) bleiben bestehen, wenn die Bahnlänge größer ist als die Wellenlänge, d.h. die Erregungsfront trifft nach einem Umlauf auf bereits wieder depolarisierbares Gewebe (siehe Abbildung). Die Differenz zwischen Bahnlänge und Wellenlänge wird als „erregbare Lücke“ (excitable gap) bezeichnet. Beim sogenannten funktionellen Reentry (Kreiserregung um leitungsblockierte Areale) ist die erregbare Lücke jedoch sehr kurz⁴⁵.

Das Konzept der Multiple-wavelets wurde erstmals vom Gordon Moe in den sechziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts erarbeitet^{86 87 88}. Nach diesem Modell existieren zeitgleich nebeneinander im linken und rechten Vorhof multiple chaotische kleine kreisende Erregungen, die sich permanent in Anzahl, Anordnung und Zykluslänge ändern. D.h. durch kleine lokale Differenzen der Refraktärzeit beziehungsweise der Leitungsgeschwindigkeit bestehen refraktäre und damit leitungsblockierende Myokardarealen, um die die Erregungsfronten kreisen können.

Moes Theorie konnte erst 25 Jahre später von der Arbeitsgruppe um Allesie et al. im Tiermodell bestätigt und verfeinert werden⁷. Es konnte gezeigt werden, dass eine kritische Zahl von mindestens 6 Erregungswellen zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns notwendig ist⁷². Die einzelnen Erregungsfronten können dabei auseinanderbrechen aber auch miteinander kollidieren, dadurch fusionieren oder sich durch Blockbildung auslöschen⁷.

Das Vorhofflimmern terminiert, falls alle zu einen Zeitpunkt im Vorhof kreisenden Erregungsfronten gleichzeitig auf refraktäres Myokard treffen und damit ausgelöscht werden. Es ist offensichtlich, dass die Wahrscheinlichkeit hierfür mit steigender Anzahl von Flimmerwellen abnimmt.

Wie viele Flimmerwellen nun gleichzeitig nebeneinander laufen können ist wiederum abhängig von der Größe des Vorhofes und der Wellenlänge der Flimmerwellen. Je kürzer die Wellenlänge, desto kleiner ist die minimal nötige Fläche dieser Kreiserregung; je größer der Vorhof ist, desto größer ist die Fläche der Wand^{7 114 127}.

Über einen entgegengesetzten Effekt wirken antiarrhythmische Substanzen, es kommt zu einer Verlängerung der Wellenlänge (über eine Verlängerung der Refraktärzeit). Damit verringert sich die Anzahl der gleichzeitig laufenden Flimmerwellen und es erhöht sich

dementsprechend die Wahrscheinlichkeit, dass alle gleichzeitig auf refraktäres Gewebe stoßen. Für Flecainid und Sotalol ist diese Verlängerung der Wellenlänge auch experimentell nachgewiesen^{136 137 138}.

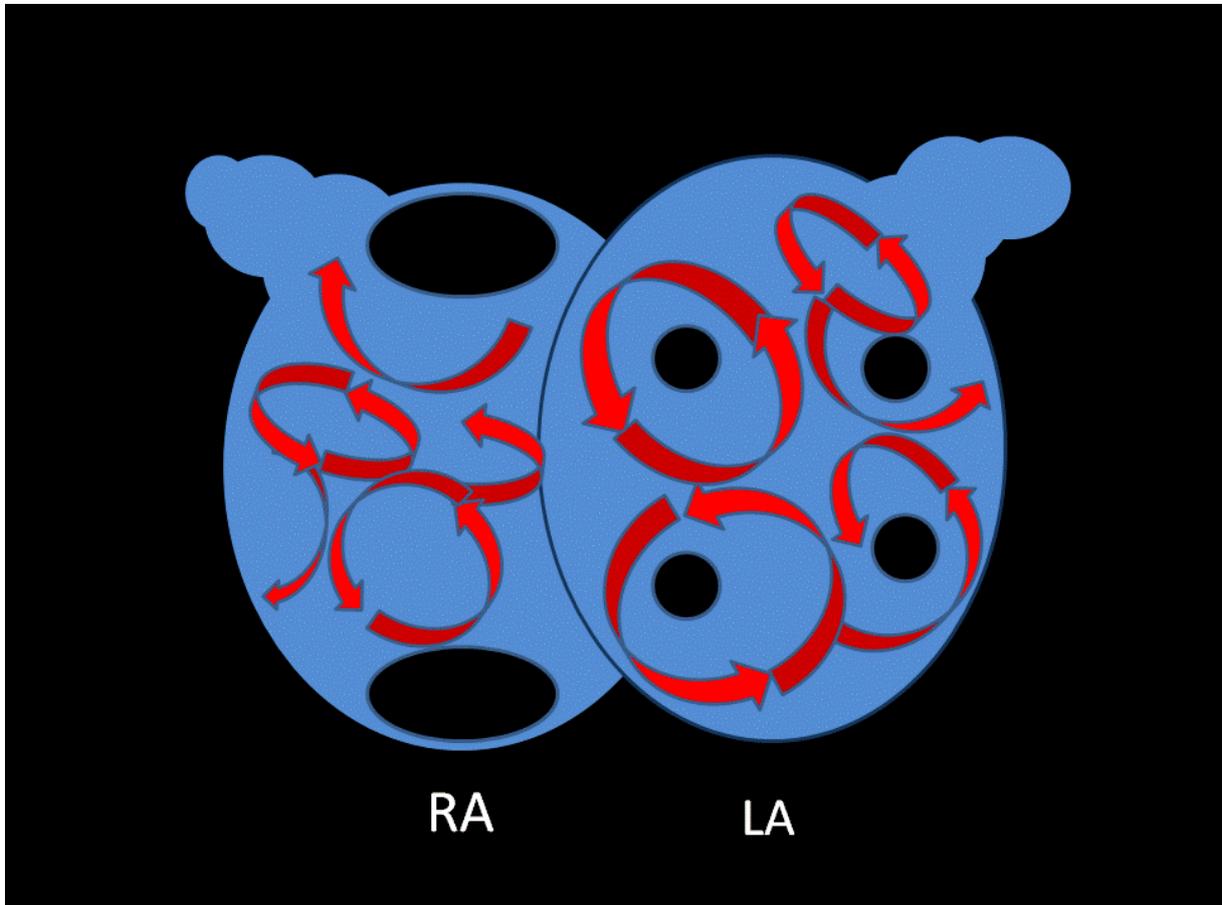


Abbildung 2: Es besteht die Annahme, dass mindestens sechs Erregungskreisen vorhanden sein müssen, um VHF aufrechtzuerhalten. Ein vergrößerter Vorhof mit entsprechend mehr Myokardmasse sowie kurze Refraktärzeiten und langsame Leitungsgeschwindigkeiten ermöglichen eine größere Anzahl von Erregungskreisen.

Aktuell wird eine etwas modifizierte Vorstellung dieses Modells favorisiert. Es gibt Untersuchungen, dass während des Vorhofflimmerns auf dem Boden eines Reentry-Mechanismus ein relativ stabiler, selbstunterhaltender Erregungskreis (mother-rotor) existiert, von dem eine hochfrequente Aktivierung des umgebenden atrialen Gewebes ausgeht, die wiederum das charakteristische Wellenmuster des Vorhofflimmerns erzeugen⁶¹
22 83 75

1.3.2.2. Atriales Remodelling unter Vorhofflimmern:

Wiederholt auftretende Vorhofflimmerphasen führen zu einer fortschreitenden strukturellen und elektrophysiologischen Veränderungen des atrialen Gewebes, die wiederum das Vorhofflimmern selbst begünstigen („Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“). Diese als „atriales Remodelling“ bekannten Prozesse haben eine entscheidende Bedeutung für die Pathogenese von persistierendem und permanentem Vorhofflimmern¹³⁹.

Elektrisches und ionales Remodelling

Während Vorhofflimmerphasen konnte bereits innerhalb von 24 h eine ausgeprägte Verkürzung atrialer Refraktärzeiten sowie ein weitgehender Verlust der physiologischen Anpassung der Refraktärzeiten an die entsprechende Herzfrequenz (elektrisches Remodelling) gezeigt werden^{139 24}. Über die bis auf das 10-fache erhöhte Depolarisationsfrequenz während des Vorhofflimmerns kommt es zu einem extrem verstärkten Calciumeinstrom in die atrialen Myozyten. Um eine bedrohliche intrazelluläre Calciumüberladung zu vermeiden, werden zunächst spannungs- und konzentrationsabhängige einwärtsgerichtete Calciumkanäle inaktiviert, im Verlauf wird die Expression der Alpha-Untereinheit von L-Typ-Calciumkanälen gedrosselt. Da diese Kanäle wesentlich für die Plateau-Phase des Aktionspotential verantwortlich sind, ergibt sich daraus eine Abnahme der Aktionspotential-Dauer und somit Verkürzung der Refraktärperiode^{97 148}.

Strukturelles Remodelling

Wenn das Vorhofflimmern über Wochen bis Monate gehäuft auftritt oder anhaltend besteht, kommt es zu morphologischen Umbauvorgängen der atrialen Wandstrukturen. Die chronische atriale (Über-)Dehnung führt über verschiedene Mechanismen zu Myolyse, Fibroblastenproliferation, und Gewebefibrose^{121 2}.

Dabei führt vor allem die zunehmende interstitielle Fibrose sowie das abnorme Verteilungsmuster von Connexin-Kanalproteinen (gap junctions)¹³⁵ innerhalb der atrialen Wand zu lokalem Konduktionsblock und Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit und damit wiederum zu einer zunehmenden Stabilisierung der kreisenden Flimmerwellen². Durch die –mit dem strukturellen Remodelling verknüpfte- Dilatation und damit

vergrößerten Oberfläche der Vorhöfe kommt es –wie schon dargelegt- zu einer weiteren Stabilitätszunahme des Vorhofflimmerns. Auch dies ist im Tierversuch untersucht, hierbei zeigte sich das Vorhofflimmern bei dilatierten Vorhöfen als leichter induzierbar und länger anhaltend^{121 55}.

Zusammenfassend wird die Pathogenese und die Stabilität des Vorhofflimmerns als Zusammenspiel zwischen initiierendem Trigger und einem arrhythmogenen atrialen Gewebesubstrat zur Aufrechterhaltung gesehen. Beim Patienten mit struktureller Herzkrankheit mit vergrößerten Vorhöfen und entsprechend pathologisch verändertem Gewebesubstrat werden weniger Ektopien zu einem persistierenden oder gar permanentem Vorhofflimmern führen, als beim herzgesunden Patienten. Bei letzteren mit paroxysmalen Vorhofflimmerphasen scheinen Trigger (zumeist Ektopie aus den Pulmonalvenen) die Hauptrolle zu spielen^{45 102 90 98}.

1.4. Medikamentöse und chirurgische Therapie des

Vorhofflimmerns

Die unerlässliche Basis jeder Therapie zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen bei Vorhofflimmern ist entsprechend den aktuellen Leitlinien eine adäquate Antikoagulation des Patienten. Diese ist abhängig vom Alter des Patienten sowie von verschiedenen Risikofaktoren und beinhaltet bei fehlenden Risikofaktoren oder einem moderaten Risikofaktor eine Therapie mit ASS, bei mehreren Risikofaktoren eine Dauerantikoagulation mit Phenprocoumon mit einem INR von 2-3 (Ziel 2,5)³².

1.4.1. Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie sind 2 Behandlungsstrategien zu unterscheiden, die reine Frequenzkontrolle und die Rhythmuskontrolle, also den Versuch den Sinusrhythmus zu erhalten. Bezüglich der kombinierten Endpunkte aus kardiovaskulärem Tod, Herzinsuffizienz, thrombembolischen Ereignissen konnte u.a. in der AFFIRM-Studie (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) und der RACE-Studie (Rate Control vs. Electrical

cardioversion for persistent atrial fibrillation) keine Überlegenheit einer der beiden Strategien nachgewiesen werden³².

Bei der Frequenzkontrolle wird das bestehende Vorhofflimmern primär belassen und lediglich eine Kontrolle der Ventrikelfrequenz angestrebt. Dies erfolgt mit die AV-Überleitung hemmenden Substanzgruppen (Betablocker, Digitalispräparate, Calciumantagonisten). Der Zielbereich für die Ventrikelfrequenz liegt bei 60-80 Schläge/min in Ruhe und 90-115 Schläge/min unter moderater Belastung³².

Bei der Rhythmuskontrolle wird (nach Ausschluss intracardialer Thromben oder 4 wöchiger Antikoagulation mit einem INR von 2-3) das Vorhofflimmern mittels Kardioversion (elektrisch oder medikamentös) in einen Sinusrhythmus überführt und anschließend versucht, diesen mit Antiarrhythmika der Klasse IC, III oder Betablockern zu erhalten³².

Insgesamt sind mit einer antiarrhythmischen Therapie bei hohen Rezidivquoten nur ein unbefriedigendes Therapieergebnis zu erreichen, bei max. 40 – 60% der Patienten ist über längere Zeit ein stabiler Sinusrhythmus zu beobachten^{146 21 80}. Zudem erkaufte man sich diesen Erfolg mit der hohen Nebenwirkungsrate der Klasse-IC- und -III-Antiarrhythmika, v.a. ihren potentiell lebensbedrohlichen proarrhythmogenen Nebenwirkungen³¹.

1.4.2. Chirurgische Therapie

Auf der Suche nach einem kurativen Therapieansatz bei Patienten mit Vorhofflimmern, die nach Ausschöpfung der konservativen Therapiemöglichkeiten weiter symptomatisch sind, wurden invasive Therapien zur Erhaltung des Sinusrhythmus entwickelt. Ausgehend vom Multiple-Wavelets-Konzept wurde eine Modifikation des anatomischen Substrats durch chirurgische Kompartimentierung angestrebt, dies im Sinne einer Reduktion der „kritischen Masse“ des linken Vorhofs.

Unter dieser Vorstellung wurde von Cox und Kollegen die sogenannte Maze-Prozedur („Irrgarten-Operation“) entwickelt²³. Bei dieser Operation werden durch lineare Inzisionen nach einem bestimmten Muster Narbenlinien erzeugt; diese Narben bewirken eine elektrische Isolation. Dadurch können sich die kreisenden Erregungen des Vorhofflimmerns in den entstandenen schmalen Kompartimenten nicht mehr aufrechterhalten. Das genaue chirurgische Vorgehen und die Schnittführung wurde zur Reduktion der Komplikationen und

Optimierung der Therapieerfolge von Maze I bis zur Mini-Maze-Technik ¹³⁰ und dem COX-MAZE-III-Konzept ¹¹² wiederholt modifiziert.

In einem alternativen Verfahren, der sogenannten „Korridor-Operation“, wurden durch einen chirurgisch isolierten Bezirk im rechten Vorhof die Sinusimpulse bis zum AV-Knoten geleitet. Aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse konnte sich diese Therapieform jedoch nicht etablieren ²⁵.

Insgesamt ist der Langzeiterfolg mit der aktuellen Cox-III-Schnittführung sehr gut, die Erfolgsraten liegen bei bis zu 95% ¹¹². Aufgrund der komplexen chirurgischen Prozedur unter extrakorporaler Zirkulation bestehen erhebliche operative und perioperative Risiken mit einer entsprechenden Morbidität und Mortalität ^{125 60 112}.

Zur Minimierung der Risiken gibt es daher verschiedene Bestrebungen die COX-Maze-III Prozedur abzuwandeln, zum einen durch Modifizierung der Schnittführung im linken Vorhof und zum anderen durch ein Ersetzen der chirurgischen Schnitte durch Setzen von Läsionen mittels Katheterablation, letzteres unter Anwendung verschiedener Energieformen ^{85 129 93 89 82}.

1.5. Katheterablation bei Vorhofflimmern

1.5.1. Das Wirkprinzip der Radiofrequenzablation

Zur Radiofrequenzablation wird ein Wechselstrom mit einer Frequenz von 300 bis 750 kHz (Radiofrequenz) verwendet, hierdurch wird durch eine Widerstandserhitzung am Übergang zwischen Elektrode-Gewebe eine Erwärmung erreicht. Da die Erhitzung des umliegenden Gewebes umgekehrt proportional zu dem Radius in der vierten Potenz ist, sind die durch Radiofrequenz-Energie verursachten Läsionen begrenzt ^{12 40}. Übliche Ablationskatheter (7 French Durchmesser) mit einer 4 mm langen distalen Spitzenelektrode erzeugen Läsionen vom 5-6 mm im Durchmesser und einer Eindringtiefe von 2-3 mm. Breitere und tiefere Läsionen sind mit längeren Elektrodenspitzen (8mm) oder durch gekühlte Ablationskathetern möglich. Bei letzteren wird die Elektrodenspitze über eine angeschlossene Pumpe mit einer 0,9%igen NaCl-Lösung gespült ^{126 92 39}.

Die akute Läsion besteht histologisch aus einer zentralen Koagulationsnekrose (eine irreversible Gewebeerstörung setzt eine Gewebstemperatur von ca. 50°C voraus) und einer umgebenden Grenzzone. Letztere zeigt sich feingeweblich als inflammatorischer und hämorrhagischer Randsaum. Sofern die zu abladierende Zielstruktur nicht in der zentralen Nekrose liegt, sondern nur im Bereich der umgebenden Grenzzone, bestehen zwei Möglichkeiten. Erstens, es entwickelt sich im Rahmen der entzündlichen Reaktion und des mikrovaskulären Schadens auch im Bereich der Grenzzone eine Nekrose, d.h. der Ablationserfolg hält an. Zweitens, die entzündliche Reaktion in der Grenzzone heilt ohne residuale Nekrose aus, d.h. es kann zu einem Rezidiv der Arrhythmie kommen, da möglicherweise in diesem Bereich sich der Fokus oder die Leitung erholt^{95 73 94 74 56}.

1.5.2. Ablationsmethoden bei Vorhofflimmern

1.5.2.1. Erste Ablationsstrategien

Angespornt von den guten Erfolgen der chirurgischen Kollegen mit der MAZE-Prozedur, versuchten interventionelle Elektrophysiologen ein minimalinvasives Ablationsverfahren zur Therapie von Vorhofflimmern zu entwickeln. Zunächst wurde ein Konzept verfolgt, bei dem durch lineare Läsionen in den Vorhöfen eine –der MAZE-Prozedur vergleichbare- Substratmodifikation erreicht werden sollte⁴⁴. Die Ergebnisse waren allerdings ernüchternd, dieses interventionelle Vorgehen war technisch kaum realisierbar und mit schwerwiegenden Komplikationen behaftet; die Erfolgsraten blieben weit hinter den chirurgischen zurück^{30 33 44 107}.

Ausgehend von ihrem Nachweis der arrhythmogenen Foki in den Pulmonalvenen entwickelte die Arbeitsgruppe um Haissaguerre zunächst eine fokale Ablationstechnik. Man versuchte eine direkte Verödung der arrhythmogenen Foki innerhalb der Pulmonalvenen⁴⁵. Die ersten Ergebnisse waren zumindest bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern vielversprechend^{45 20 119}. Im Verlauf zeigten sich jedoch zwei wesentliche Probleme. Zum einen erwies sich die –für den Therapieerfolg notwendige- Ablation aller ektopen Herde in den Pulmonalvenen schwieriger als erwartet (oft mehrere Pulmonalvenen betroffen, mehrerer Foki pro Pulmonalvene, Inkonstanz der Foki, im Verlauf Auftreten neuer –zuvor latenter- Herde und teilweise komplexe Pulmonalvenenanatomie)^{119 19 134 37}.

Als mindestens ebenso schwerwiegend stellte sich ein zweites Problem heraus. Bei dieser auf den Trigger gerichteten Ablation erfolgt die RF-Energieabgabe direkt in den dünnwandigen Pulmonalvenen. Als Folge dessen entwickelten sich postinterventionell häufig hochgradige Pulmonalvenenstenosen mit konsekutiver pulmonaler Hypertonie, eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit und gehäuften hämorrhagischen Pneumonien. Teilweise führte dies zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten^{9 116 115 132 147}.

Um diese schwerwiegenden Probleme und Komplikation zu vermeiden, konzentrierte man sich in den folgenden Therapiekonzepten auf die weiter proximal gelegenen Strukturen, also die Verbindungsstellen an den Pulmonalvenenostien (breakthroughs) sowie auf das Vorhofsubstrat um die Pulmonalvenen.

1.5.2.2. Segmentale PV-Ablation

Hierzu wird ein zirkulärer multipolarer Mappingkatheter (Lasso-Katheter) in die Pulmonalvene eingebracht, es erfolgen signalgesteuert segmental Ablationen am Pulmonalvenenostium im Bereich der Muskelbrücken (breakthroughs) zwischen linkem Vorhof und den Pulmonalvenen. Die Erfolgsraten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern hierbei liegen bei 50 bis knapp 75%. Bei zu tiefer Applikation der Ablationspunkte in den Pulmonalvenen sind auch bei dieser Methode als schwerwiegende Komplikation relevante Pulmonalvenenstenosen aufgetreten^{26 47 52 90 101 104 123}.

1.5.2.3. Zirkumferentielle PV-Ablation

Das Ziel dieser Methode ist, mittels einer zirkulären Ablationslinie um die Pulmonalvenenostien eine Erregung von den Pulmonalvenen auf den linken Vorhof zu unterbinden und zusätzlich eine gewisse Substratmodifikation zu erreichen. Diese Verfahren wurde erstmals von der Arbeitsgruppe um Pappone mit Erfolgsraten um 85% publiziert^{110 108 128}. Zur besseren Erfassung der Anatomie, sowie der Ablationslinien und zur Reduzierung der Strahlendosis werden hierzu dreidimensionale Mappingsysteme angewandt^{28 107}.

1.5.2.4. Substratmodifikation

Während bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mittels zirkumferentieller Pulmonalvenenablation durchaus Erfolgsraten um 80% zu erreichen sind, liegt die Erfolgsquote für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach einem Follow-Up von

5 Monaten nur bei ca. 20% ¹⁰¹. Bei Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern steht –wie bereits dargelegt– das pathologische Vorhofsubstrat im Vordergrund. Zur Substratmodifikation werden zusätzliche lineare Läsionen im Vorhof angelegt und fraktionierte Vorhofsignale ablatiert. Die Arbeitsgruppe um Haissaguerre verfolgt bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern ein fünfstufiges Konzept mit Pulmonalvenenisolation (Schritt 1), Ziehen einer Dachlinie im linken Vorhof (RSPV-LSPV, Schritt 2), Ablation des inferioren LA und des Koronarsinus (Schritt 3), Ablation komplexer fraktionierter Signale im LA (basal, posterior, septal und anterior (Schritt 4) und schließlich Mitral-Isthmus-Ablation (Schritt 5) ^{91 46 118 41 59}.

1.6. Dreidimensionale-Mapping- Systeme

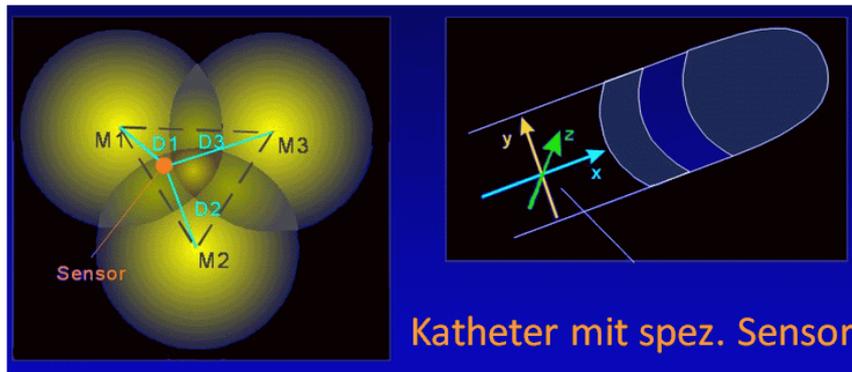
1.6.1. Carto®

Das elektroanatomische dreidimensionale Mapping mit dem Carto-System (Biosense Webster; Inc., Diamond Bar, California, USA) basiert auf elektromagnetischen Prinzipien. Unter dem Untersuchungstisch wird hinter dem Brustkorb des Patienten ein Magnetfeldemitter befestigt (sog. Locator pad). Dieser erzeugt an seinen drei Ecken drei verschiedene magnetische Wechselfelder sehr geringer Intensität (0,05-0,2 Gauss; zum Vergleich: Ein MRT erzeugt Feldstärken bis 250000 Gauss). Mittels an der Katheterspitze integrierter elektromagnetischer Sensoren werden durch Katheterbewegung induzierte Spannungsänderungen innerhalb des Magnetfeldes gemessen. Aus den hieraus bestimmten Abständen zu den drei Magnetfeldemittern kann in Echtzeit dreidimensional die Position des Mappingkatheters errechnet werden ^{35 36}. Die Genauigkeit dieser Methode bei der Lokalisierung der Katheterspitze liegt bei 1 mm, dies ist in vitro und in vivo nachgewiesen ³⁶. Durch Abtasten der endokardialen Wand der jeweils zu erfassenden Herzhöhle mit dem Mappingkatheter kann über Erfassung genügend vieler Punkte eine dreidimensionale Geometrie erstellt werden (anatomisches Map). Durch die simultane Registrierung der elektrischen Signale kann neben der Anatomie ein elektroanatomisches Map erstellt werden. In diesem sogenannten Aktivierungsmap zeigt rot eine frühe und blau eine späte

Aktivierung an. Hierdurch kann ein besseres Verständnis und Darstellung der Erregungsausbreitung erreicht werden.

Elektroanatomisches Mappingsystem CARTO™

Lokalisation im Magnetfeld



M1, M2 und M3:
Elektromagneten
unterschiedliche Magnetfelder
erzeugt durch verschiedene
Wechselströme
(1, 2, 3 kHz)

3-teiliger Sensor (3 Spulen auf x-, y- und z-
Achse) messen Induktionsspannungen U_x , U_y
und U_z , daraus Berechnung der magnetischen
Flussdichte an der Katheterspitze und darüber
Berechnung von D1, D2 und D3
(→Lokalisation)

Abbildung 3: Grundprinzip des Carto™-3D-Mappingsystems.

Durch die Genauigkeit der Navigation mit kontinuierlicher Darstellung der Katheterspitze auf der Monitoreinheit des Carto-Systems ist es nach Erstellung der Geometrie der jeweiligen Herzhöhle möglich, im weiteren Untersuchungsverlauf nichtfluoroskopisch zu mappen, d.h. kontrollierte Katheterbewegungen ohne permanente Röntgendurchleuchtung durchzuführen. Eine Reduktion der Strahlendosis durch Einsatz von dreidimensionalen Mappingsystemen ist nachgewiesen, dieser Vorteil kommt bei aufwendigen und damit zeitintensiven Ablationstherapien umso mehr zum Tragen ^{70 141 71 113}.

Das Mapping und die Ablation können im Gegensatz zu anderen 3-D-Mappingverfahren nur mit nur einem speziellen Katheter (mit integrierten elektromagnetischen Sensoren) erfolgen, es kann auch nur dieser Katheter in der 3D-Geometrie dargestellt werden. Ein weiterer Nachteil ist die erforderliche sequenzielle Arbeitsweise, das heißt jedes Map muss schrittweise Punkt für Punkt erfasst werden. Somit sind kurze nichtanhaltende oder hämodynamisch schlecht tolerierte Tachykardien nur schwierig zu erfassen.

1.6.2. NavX®

Das NavX™-3D-Mapping-System (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) ist eine Weiterentwicklung aus dem Localisa- und dem EnSite-Advanced-Mapping-System^{142 67 68}. Das Prinzip dieses Systems besteht darin, dass durch einen elektrischen Strom, der über zwei Hautelektroden angelegt wird, ein Spannungsgradient entlang der Achse zwischen diesen Elektroden erzeugt wird. Um alle drei räumlichen Ebenen abzubilden sind 3 dieser Elektrodenpaare notwendig (cranio-caudal, anterior-posteriore und links-rechts als Entsprechung der drei orthogonalen Achsen X-Y-Z). Hierzu werden entsprechend 6 paarweise zugeordnete Elektroden auf die Körperoberfläche geklebt¹⁴². Das NavX-System sendet abwechselnd ein 5,6 kHz Signal an die Oberflächen-Elektroden, um einen Spannungsgradienten entlang der drei Achsen und ein transthorakales niederenergetisches elektrisches Feld zu erzeugen.

Navigationssystem NavX™ Physikalische Grundlagen

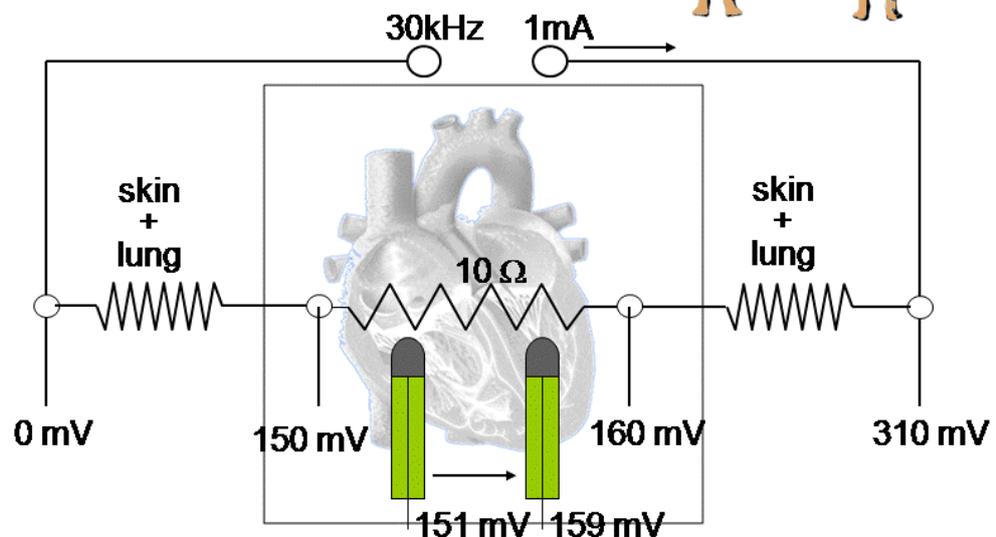
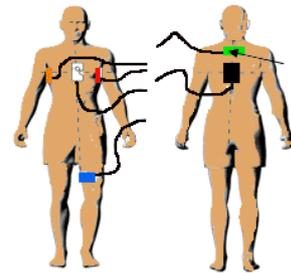


Abbildung 4: Physikalische Grundlagen des NavX™-3D-Mappingsystems.

Die dreidimensionale Lage jeder einzelnen Elektrode eines beliebigen elektrophysiologischen Katheters kann –sofern dieser in dem elektrischen Feld liegt- durch das NavX-System über eine Messung der jeweiligen Spannungsgradienten an den drei Achsen errechnet werden. Die einzelnen Elektroden sind den jeweiligen Kathetern zugeordnet und so kann der distale Abschnitt eines jeden Katheters als Ganzes in unterschiedlicher farbiger Kodierung dargestellt werden. Die Aktualisierungsrate liegt bei 93/s, die Lokalisationsgenauigkeit der Methode liegt ebenfalls im Bereich von 1 mm^{133 142}. Durch die hohe Aktualisierungsrate ist eine Darstellung aller in das Herz eingebrachter Katheter und ihre Lokalisationsänderungen in Echtzeit möglich. Zum Erfassen einer Geometrie einer Herzhöhle genügt es, die Wand dieser Höhle mit einem beliebigen Katheter abzufahren, die dreidimensionalen Punkte werden vom System selbständig registriert und müssen nicht wie beim Carto-System einzeln erfasst werden.

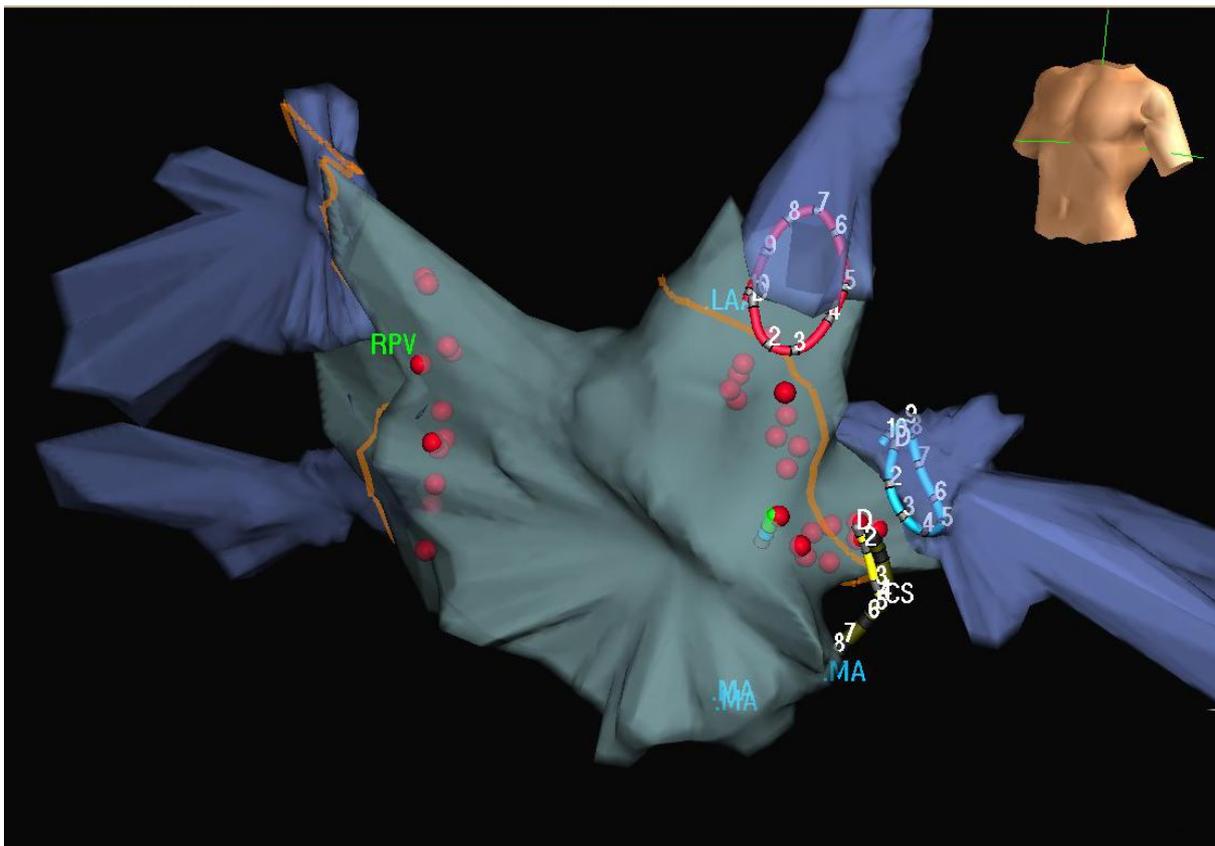


Abbildung 5: NavX-Map des linken Vorhofs und der vier Pulmonalvenen mit Darstellung der zwei Lasso-Katheter (rot, hellblau), des CS-Katheters (gelb), und des Ablationskatheters (grüne Spitze), Darstellung von LAO, MA: Mitralklappenannulus.

2. Studie

Die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation ist derzeit die am häufigsten eingesetzte interventionelle Therapie bei paroxysmalem Vorhofflimmern und der erste Schritt zur Substratmodifikation bei persistierendem Vorhofflimmern. Zurzeit sind hierzu zwei nicht-fluoroskopische Navigationssysteme auf dem Markt, das Carto®-System (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, California, USA) und das NavX®-System (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA).

Zurzeit liegen wenige Daten dazu vor, ob sich bei Verwendung dieser unterschiedlichen Systeme zur zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation Unterschiede ergeben. Die Intention dieser Untersuchung ist es deshalb, diese beiden Navigationssysteme in einem Vergleich hinsichtlich der Untersuchungsdauer, der Strahlenbelastung, der Komplikationsraten, der Rezidivraten und weiterer Parameter zu untersuchen.

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Auswertung einer prospektiven konsekutiven Studie, die von Mai 2006 bis Dezember 2007 in der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern der LMU München unter der Leitung von Prof. Dr. G. Steinbeck und PD Dr. Ch. Reithmann durchgeführt wurde.

2.1. Studienpopulation

In diese Untersuchung wurden konsekutiv Patienten eingeschlossen, bei denen seit mindestens sechs Monaten paroxysmale oder persistierende, symptomatische Vorhofflimmerphasen bestanden und die Anfallshäufigkeit mindestens einmal pro Monat betrug. Außerdem mussten medikamentöse Therapieversuche mit Betablockern oder Klasse-Ic oder III-Antiarrhythmika erfolglos geblieben bzw. wegen Unverträglichkeit abgebrochen worden sein. Die Patienten waren ohne Ausnahme aufklärungs- und zustimmungsfähig und wurden über das typische Vorgehen sowie die typischen Komplikationen einer Pulmonalvenenablation eingehend aufgeklärt.

Nicht möglich bzw. nicht erfolgversprechend war dieser interventionelle Eingriff bei höhergradigen Klappenvitien, Z.n. Klappenersatz, Z.n. herzchirurgischem Eingriff oder

Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate, kongenitalen Herzerkrankungen, höhergradiger pulmonalarterieller Hypertonie, Hyperthyreose, Niereninsuffizienz mit Kreatininerhöhungen von mehr als 2,0 mg/dl, einem Alter von mehr als 80 Lebensjahren, bestehender Infektion bzw. Sepsis sowie einer bestehenden Schwangerschaft.

Die Patienten wurden konsekutiv auf eines der beiden 3D-Navigationssysteme aufgeteilt, der übrige Untersuchungsablauf, sowie das prä- und postinterventionelle Management wurden vollkommen identisch gestaltet.

2.2. Untersuchungsablauf

2.2.1. Vorstationäres Management

Vor der Katheterablation erfolgte für die Patienten über die Rhythmusambulanz des Klinikum Großhaderns eine Voruntersuchung inklusive Erhebung der Krankengeschichte, möglicher Kontraindikationen und bei geeigneten Patienten eine Terminvergabe.

2.2.2. Präinterventionelles Management

Am Tag vor der geplanten Pulmonalvenenisolation wurden die Patienten stationär für die notwendige präoperative Diagnostik aufgenommen.

2.2.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Zunächst wurde umfassend die Anamnese zur Vorgeschichte des Vorhofflimmerns erhoben. Auch alle vorangegangenen Therapieversuche mit Antiarrhythmika und die Anzahl der durchgeführten elektrischen Kardioversionen sowie Komplikationen durch Flimmerphasen oder der vorangegangenen Therapien wurden erfasst. Bei der anamnestischen Erfassung der Krankengeschichte wurde besonders auf kardiale Vorerkrankungen bzw. mögliche Begleiterkrankungen (koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie, Herzklappenitien, Rhythmusstörungen, vorangegangene RF-Abationen) geachtet. Die kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Übergewicht, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und eine familiäre Vorbelastung ebenfalls dokumentiert.

Im Anschluss an die Anamnese erfolgte eine eingehende körperliche Untersuchung, inklusive Erfassung von Größe und Gewicht zur Bestimmung des body mass index (BMI) und Messung von Puls und Blutdruck.

2.2.2.2. Labor

Routinemäßige erfolgte die Bestimmung verschiedener Blutparameter (Kleines Blutbild, Serumelektrolyte, Quick/INR und PTT, Nierenretentionswerte, Leberwerte, Blutzucker und C-reaktives Protein sowie TSH basal).

2.2.2.3. EKG

Am Aufnahmetag wurde zudem ein 12-Kanal-EKG zur Erfassung des Rhythmus, Lagetyps sowie der Erregungsleitungszeiten und möglicher Erregungsrückbildungsstörungen als Ischämiezeichen des Herzens abgeleitet.

2.2.2.4. Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Zur Beurteilung der Größe der Herzhöhlen, der linksventrikulären Pumpfunktion sowie eventueller Klappenvitien oder eines bestehenden Perikardergusses erfolgte ein transthorakales Echokardiogramm. Besonderen Wert wurde hierbei auf die Bestimmung der Größe des linken Vorhofes und Messung der Ejektionsfraktion gelegt.

2.2.2.5. Cardio-CT, Segmentierung des linken Vorhofs aus den CT-Daten

Desweiteren erfolgte bei allen Patienten ein CT-Herz zur Bestimmung des Calcium-Scores (zur Beurteilung des Risikos für signifikante Koronarstenosen) und eine Multi-Slice-CT-Untersuchung des Herzens mit intravenös verabreichtem Kontrastmittel zur Erfassung der Anatomie. Die CT-Untersuchung erfolgte im Institut für Klinische Radiologie in Großhadern mittels eines 64 Zeilen-CTs (Siemens Somatom Sensation 64) oder eines 64 Zeilen Dual Source CTs (Siemens Somatom Definition Dual Source CT). Das Computertomogramm wurde EKG getriggert mit einer Kollimation von 0,75mm erstellt und in einer Schichtdicke von 0,5 mm rekonstruiert.

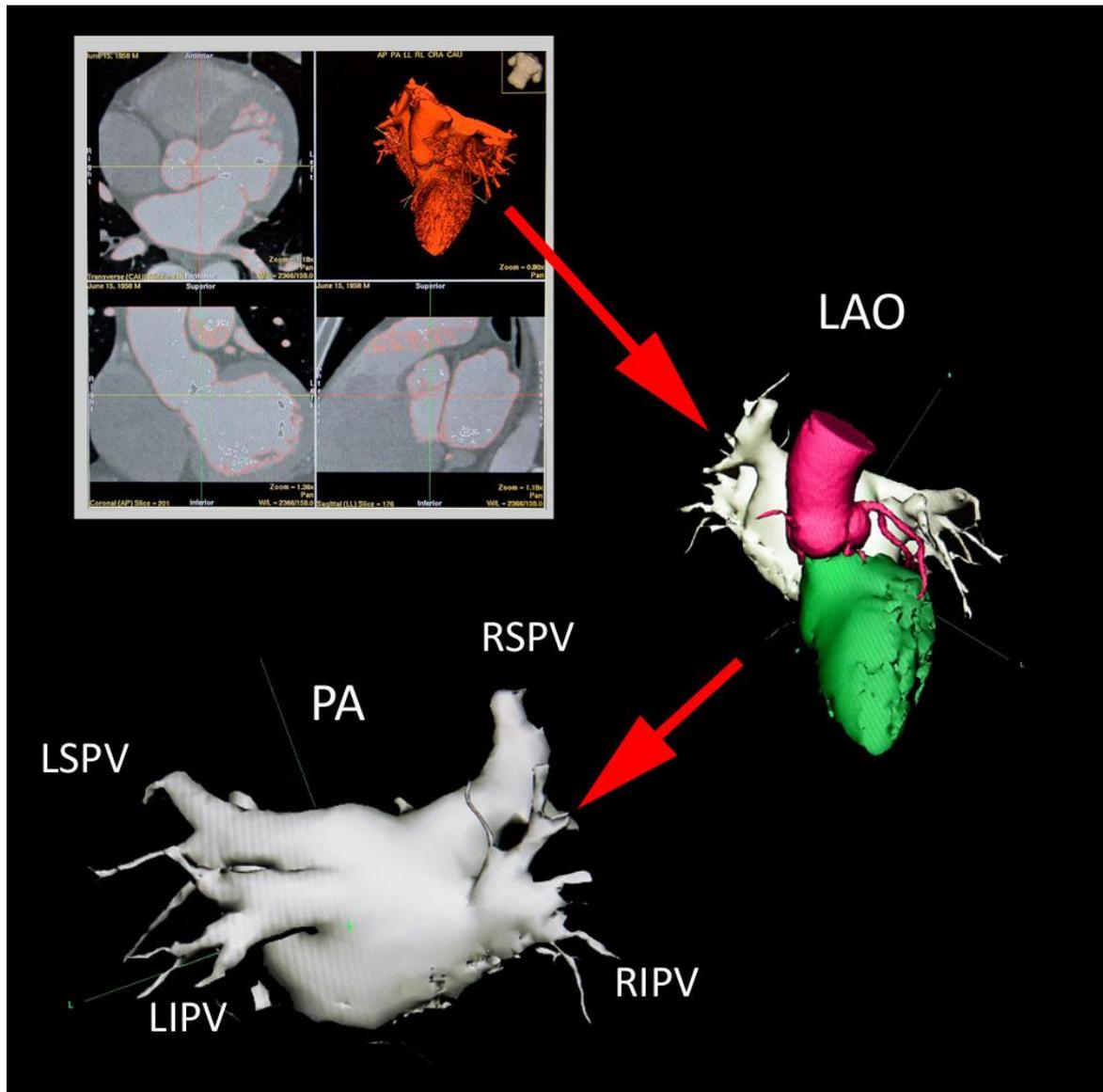


Abbildung 6: Segmentation der 3D-Geometrie des linken Vorhofs mittels Ensite Verismo® aus den DICOM 3 CT-Daten.

Aus diesen CT-Rohdaten (DICOM 3) wurde später –zur besseren Planung der Pulmonalvenenisolation- die Geometrie des linken Vorhofs extrahiert und mit dem jeweiligen 3D-System dargestellt. Hierdurch erhielt man bereits im Vorfeld Kenntnis von der genauen Anatomie des linken Vorhofs mit Anordnung der Pulmonalvenen, Darstellung ev. bestehender gemeinsamer Pulmonalvenenabgänge, Vorhandensein einer zusätzlichen mittleren Pulmonalvene sowie bereits präinterventionell bestehender Pulmonalvenenstenosen. Die Segmentation erfolgte jeweils mittels der im 3D-System integrierten Software, d.h. der Carto®-Gruppe mit Polaris 2® und bei NavX®-Gruppe mit Ensite Verismo®.

2.2.2.6. Allgemeine Vorbereitungen

Eine bestehende orale Antikoagulation wurde bereits ambulant pausiert und durch Gabe von niedermolekularem Heparin ersetzt. Diese s.c.-Heparinisierung wurde am Tag vor der geplanten Ablation auch stationär fortgesetzt und nur am Morgen der Ablation nicht appliziert. Zwölf Stunden vor dem Eingriff durften die Patienten keine Nahrung mehr zu sich nehmen.

2.2.3. Pulmonalvenenablation

2.2.3.1. Transfemoraler Zugang

Nach den allgemeinen Vorbereitungen erfolgte bei allen Patienten unter Lokalanästhesie das Einbringen der Schleusen für den transfemoralen Zugang, hierzu wurden in Seldinger-Technik in die rechte Leiste drei 8F-Schleusen eingebracht (Doppellasso-Technik) und links eine 7F- und eine 6-F-Schleuse für den CS- und den RV-Katheter eingeführt. Abweichungen hiervon gab es, wenn es aufgrund der anatomischen Verhältnisse nicht gelang, auf einer der Seiten die vorgesehene Anzahl einzubringen. Anschließend Spülen der Schleusen und i.v.-Gabe eines Heparin-Bolus von 2500 IE, ggf. erfolgte jetzt auch eine leichte Sedierung mit 5 mg Diazepam i.v.

2.2.3.2. Transseptale Punktion

Zur transseptalen Punktion wurden die drei 8F-Schleusen gegen lange 8,5F-Schleusen gewechselt. Falls eine Sondierung des linken Vorhofes mittels Draht bei persistierendem Foramen ovale nicht möglich war, erfolgte bei diesen Patienten jetzt eine transösophageale Echokardiographie zur transseptalen Punktion (zur Vermeidung von Fehlpunktionen). Zugleich wurde sicherheitshalber eine Begutachtung des linken Vorhofs mit der Frage nach intracavitären Thromben, v.a. im Bereich des linken Vorhofohrs, durchgeführt. Unter Durchleuchtungs- und Echokontrolle erfolgte nun eine dreifache transseptale Punktion im Bereich des Foramen ovale nach Brockenbrough. Nach der jeweiligen Punktion wurde die Nadel entfernt und durch einen Führungsdraht ersetzt. Zur Lagekontrolle wurde dieser Führungsdraht anschließend in die linke obere Pulmonalvene geschoben und erst hiernach die langen 8,5F-Schleusen über einen Dilatator in den linken Vorhof eingeführt. Die

Schleusen wurden nachfolgend kontinuierlich mit heparinierter NaCl-Lösung über Perfusor gespült.

2.2.3.3. Antikoagulation während der Intervention

Nach der transseptalen Punktion i.v.-Gabe von 7500-10000 IE Heparin als Bolus und nach einigen Minuten ACT-Bestimmung (activated clotting time). Der Zielbereich der ACT für die weitere Intervention war 250-350s, die ACT-Kontrollen erfolgten in mindestens stündlichen Abständen. Abhängig von der ACT wurde Heparin bolusweise (2500-5000 IE i.v.) nachgegeben.

2.2.3.4. Sedierung während der Intervention

Die Sedierung während der Pulmonalvenenablation erfolgte –sofern keine Kontraindikationen hierfür bestanden- mittels Propofol-Perfusor mit 100 – 300 mg/h. Die Dosierung wurde so titriert, dass eine flache Sedierung mit erhaltener Spontanatmung erreicht wurde. Es erfolgte eine kontinuierlich pulsoxymetrische Überwachung des Patienten und nichtinvasive Blutdruckmessung alle 5 min, ggf. wurde zum Offenhalten der oberen Atemwege eine Guedel-Tubus eingebracht. Bei Kontraindikationen für Propofol erhielten die Patienten eine flache Analgosedierung mit Diazepam und Dipidolor i.v.

2.2.3.5. Angiographie der Pulmonalvenen

Vor Ablation wurde sequentiell eine selektive Angiographie aller Pulmonalvenen durchgeführt (sofern erreichbar) und aufgezeichnet, um einen Vergleich der Pulmonalvenenanatomie zwischen konventioneller Angiographie und der CT-Rekonstruktion zu erhalten. Die Darstellung der oberen beiden Pulmonalvenen erfolgte in PA-Projektion, der beiden unteren in 30° LAO- für die linke und in 20° RAO-Projektion für die rechte Pulmonalvene.

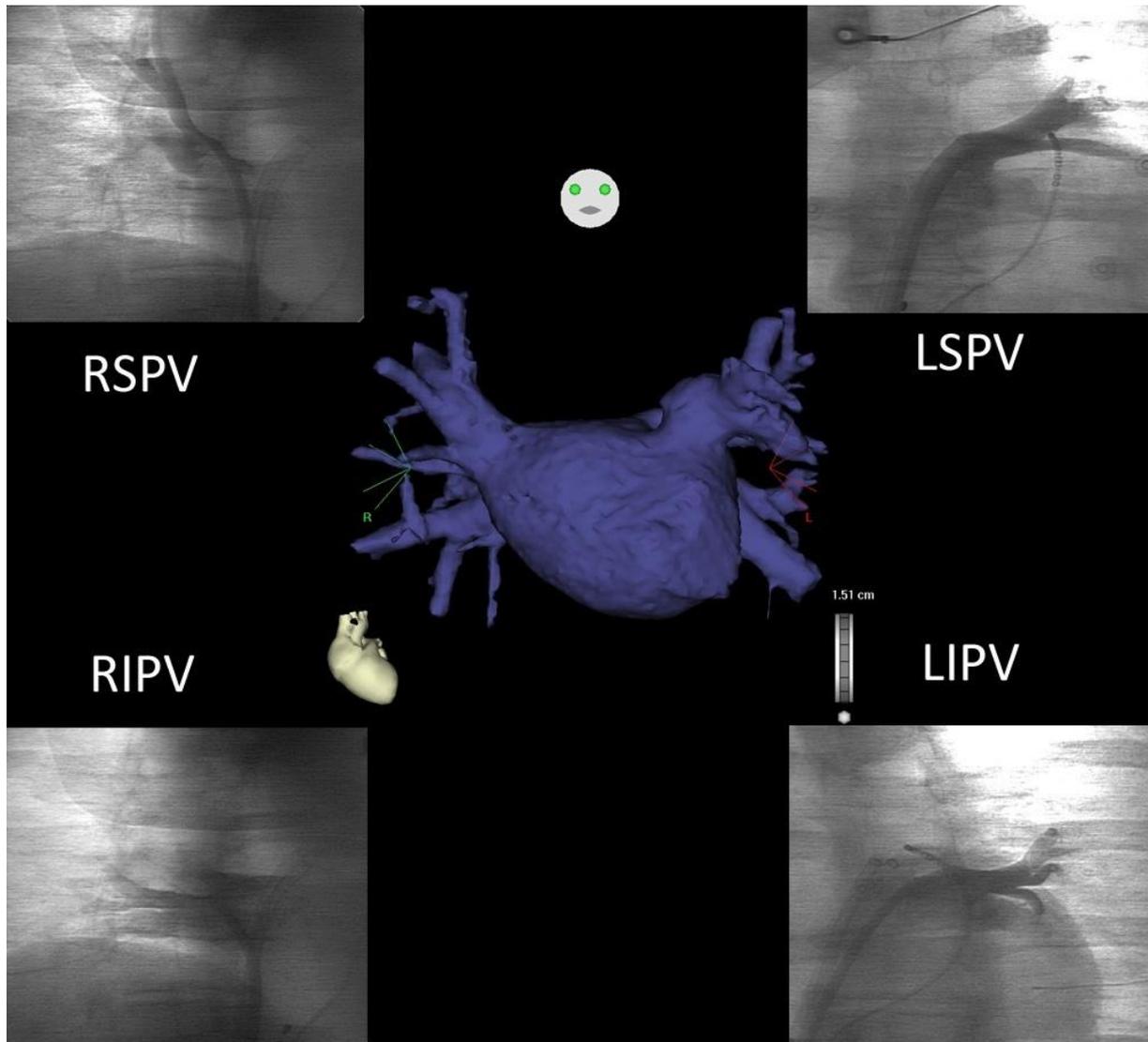


Abbildung 7: Angiographische Darstellung der Pulmonalvenen, zum Vergleich CT-Rekonstruktion des linken Vorhofs (Vorhofgeometrie mittels der Segmentierungssoftware Polaris 2® erstellt).

2.2.3.6. Platzierung der Mapping- und Ablationskatheter

Über die linke 6F-Schleuse wurde ein nichtsteuerbarer 4-poliger 6F-Katherter im Apex des rechten Ventrikels platziert, über diesen konnte im Falle von relevanten Bradykardien eine rechtsventrikuläre Stimulation erfolgen.

Die linke 7F-Schleuse diente als Zugang für den CS-Katheter. Hierzu wurde ein multipolarer (8 oder 10 polig), steuerbarer 6F-Katheter im lateralen Koronarsinus positioniert. Die Isolation der linksseitigen Pulmonalvenen wurde unter Basisstimulation über diesen CS-Katheter durchgeführt, zudem konnte während des Mappings der linksseitigen

Pulmonalvenen durch Abgabe von vorzeitigen Extrastimuli eine Separation der Pulmonalvenensignalen von Signalen aus dem linken Vorhof erreicht werden.

Über die langen Schleusen wurden desweiteren zunächst zwei sogenannte Lassokatheter in den linken Vorhof und dann in die Pulmonalvenenostien eingebracht. Hierbei handelt es sich um steuerbare, 10 polige Mapping-Katheter mit zirkulärer Anordnung der Elektroden zur Darstellung der elektrischen Aktivität innerhalb der Pulmonalvenen. Diese Katheter sind mit verschiedenen distalen Loop-Durchmessern verfügbar. Die Wahl der Lasso-Größe (12, 15, 20 oder 25 mm \varnothing , Biosense Webster Lasso™, 10 polar, Diamond Bar, California) richtete sich dabei nach den ermittelten Maßen der proximalen Pulmonalvenenabschnitte. Je einer dieser Lassokatheter wurde zunächst in die linke obere und linke untere Pulmonalvene platziert.

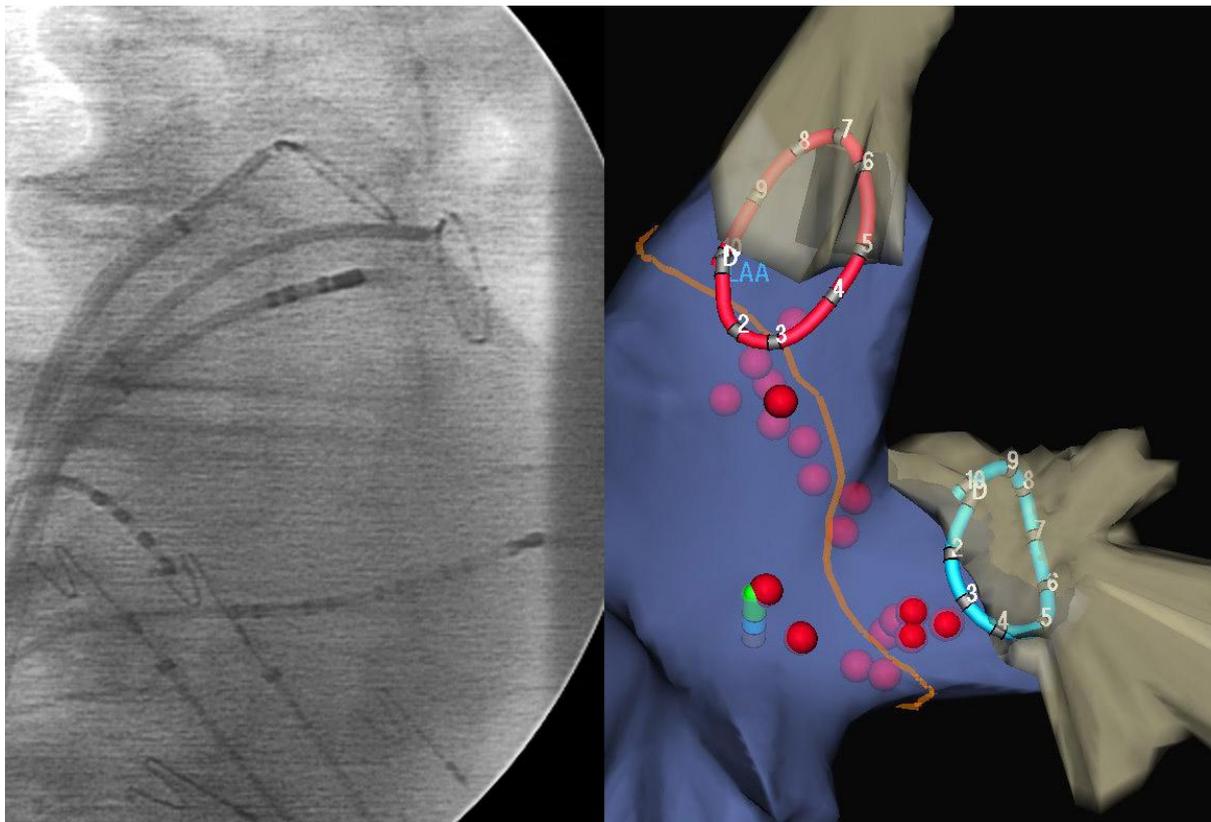


Abbildung 8: Doppellassotechnik (zwei Lassokatheter ostial in den linken Pulmonalvenen (rechts: rot und hellblau), ein Ablationskatheter (rechts: grüne Spitze), jeweils über eine lange Schleuse in den LA eingebracht), links konventionelle Darstellung in PA, rechts Darstellung mit NavX®-3D-System.

In einigen Fällen – bei unterschiedlichen Durchmessern der linken und rechten Pulmonalvenen- war es allerdings im Verlauf nötig, auf einen kleineren bzw. größeren Lasso-Durchmesser zu wechseln, um eine optimale Abbildung der Pulmonalvenensignale zu erreichen. Für den Fall, dass es nur gelang, 2 transseptale Schleusen in den linken Vorhof einzubringen, wurde die Ablationsmaßnahme mit einem Lassokatheter und dem Ablationskatheter durchgeführt.

Über den dritten transseptalen Zugang erfolgte die Platzierung des Ablationskatheters. Hierzu wurde in der Carto-Gruppe der zum Carto-System gehörige Ablationskatheter verwendet (3,5 mm irrigated-tip Ablationskatheter, Thermo-Cool Navi-Star®, D-Kurve, Biosense Webster; Inc., Diamond Bar, California, USA), in der NavX-Gruppe ein gespülter Standardablationskatheter vom gleichen Hersteller (3,5 mm irrigated-tip Ablationskatheters, Celsius; Thermo-Cool®; D-Kurve, Biosense Webster; Inc., Diamond Bar, California, USA). Die Platzierung und Navigation der Katheter erfolgte unter permanenter angiographischer Kontrolle oder später unter Kontrolle des 3D-Navigationssystems.

2.2.3.7. Mapping der Pulmonalvenensignale über die Lasso-Katheter

Die Erfassung der zirkumferentiellen Aktivierung der Pulmonalvenen wird durch die zirkuläre Anordnung von je 10 Elektrodenpaaren am ringförmigen Kopfteil der Lasso-Katheter erreicht; durch paarweises Verschaltung dieser Elektroden miteinander erhält man 10 bipolare Elektrogramme (1-2, 2-3, 3-4,...10-1). Die beiden Lasso-Katheter wurden zunächst in der linken oberen und linken unteren Pulmonalvene platziert, dann bis zu den Pulmonalvenenostien (Einmündung der Vene in den linken Vorhof) zurückgezogen. Hier wurde über die 10 Ableitungen des Lasso-Katheters ein zirkumferentielles Map der elektrischen Aktivität der Pulmonalvenen abgeleitet und dokumentiert. Linksseitig wurde dieses Map unter Basisstimulation über den CS-Katheter (CL 600 - 800 ms, zur Separation der Pulmonalvenensignale von Signalen des linken Vorhofs) erfasst. Nach erfolgreicher rechtsseitiger Pulmonalvenenisolation wurden die Lasso-Katheter in die rechte obere und rechte untere Pulmonalvene eingebracht und auch hier ein Mapping im Bereich der Pulmonalvenenostien durchgeführt, dieses aber in Sinusrhythmus.

2.2.3.8. Erstellung eines anatomischen 3D-Maps mit Hilfe des Carto®-Systems

Als erster Schritt wurde eine Darstellung der Pulmonalvenen durchgeführt, hierzu wurde der Mapping-Katheter unter angiographischer Kontrolle jeweils 3-5cm tief in die verschiedenen Pulmonalvenen eingeführt. Durch langsames Zurückziehen des Katheters erfolgte die Rekonstruktion der Pulmonalvenen mittels der Vessels-Funktion, d.h. einer Darstellung der Pulmonalvenen als Tubes (Röhren). Die Grenze zwischen den Pulmonalvenen und dem linken Vorhof wurde hierbei anhand des lokalen Signals und dem Impedanzverlauf (Abfall $> 20 \Omega$ am Übergang zwischen Pulmonalvene und linker Vorhof) bestimmt

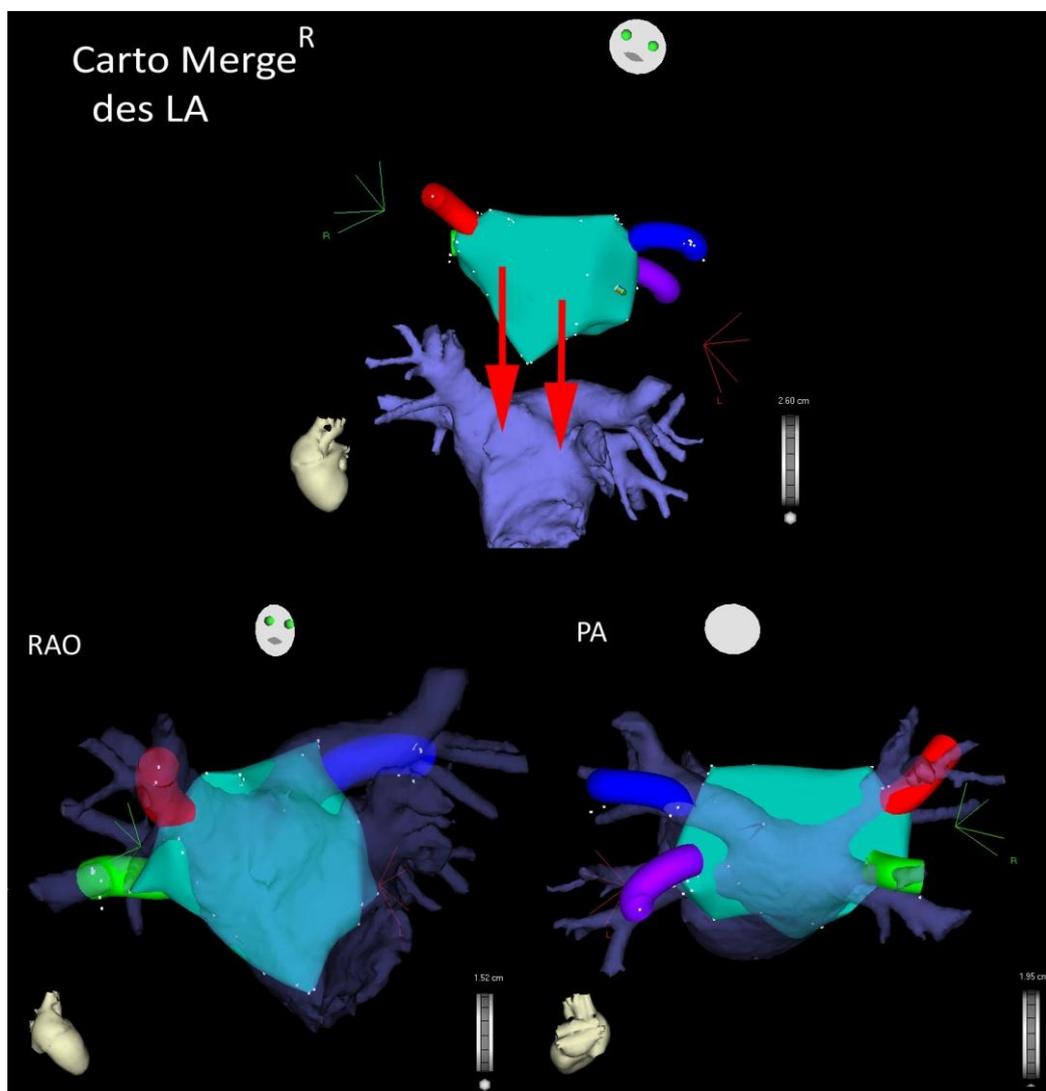


Abbildung 9: Das anatomische Carto®-Map des linken Vorhofs wird anhand gesetzter Landmarken und anatomische Kriterien mit der CT-Geometrie des linken Vorhofs überlagert (Carto-Merge®), Darstellung der gemeinsamen Geometrie in RAO- und PA-Darstellung.

Anschließend erfolgte die dreidimensionale anatomische Darstellung des linken Vorhofs, hierzu wurde die Vorhofwand mit der Katheterspitze abgetastet und hierbei anatomische Punkte registriert. Zur Vermeidung von Einziehungen des Vorhofmaps sollten Kontaktverluste vermieden werden, ggf. wurden versehentlich im Innenraum der Geometrie registrierte Punkte wieder gelöscht. Es wurde darauf geachtet, die Vorhofanatomie vollständig und möglichst genau zu erfassen, um eine gute Abbildung zu erhalten.

Im nächsten Schritt wurde das anatomische Carto[®]-Map des linken Vorhofs anhand gesetzter Landmarken und anatomische Kriterien mit der CT-Geometrie des linken Vorhofs fusioniert (Carto-Merge[®]). Die weitere Ablationsprozedur erfolgte unter Darstellung des Ablationskatheters in dieser Carto-Merge[®]-Geometrie.

2.2.3.9. Erstellung eines anatomischen 3D-Maps mit Hilfe des NavX[®]-Systems

Die Geometrie der Pulmonalvenen und des linken Vorhofes wurde vom Ablauf ähnlich wie beim Carto[®]-System erstellt. Bei dem NavX[®]-System wurde auch zuerst die Anatomie der einzelnen Pulmonalvenen als jeweils separate Geometrie erfasst.

Anders als beim Carto-System kann die Pulmonalvene nicht nur durch Ziehen von distal nach proximal als Röhre dargestellt werden, sondern als eigene Geometrie erfasst werden. Durch Sondieren verschiedener Äste der Pulmonalvenen kann ein differenzierteres Bild der Anatomie gewonnen werden. Das Mapping ist mit allen Standardkathetern, auch den multipolaren Lassokathetern, möglich.

In einem zweiten Schritt wurde die Vorhofgeometrie als anatomisches Map aufgenommen, hierzu wurde der Ablationskatheter entlang der Wand gezogen, die Registrierung der Geometriepunkte erfolgt bei Katheterbewegung automatisch. Die anatomische Darstellung wird auch beim NavX[®]-System umso genauer und realistischer, je mehr Punkte gesammelt werden.

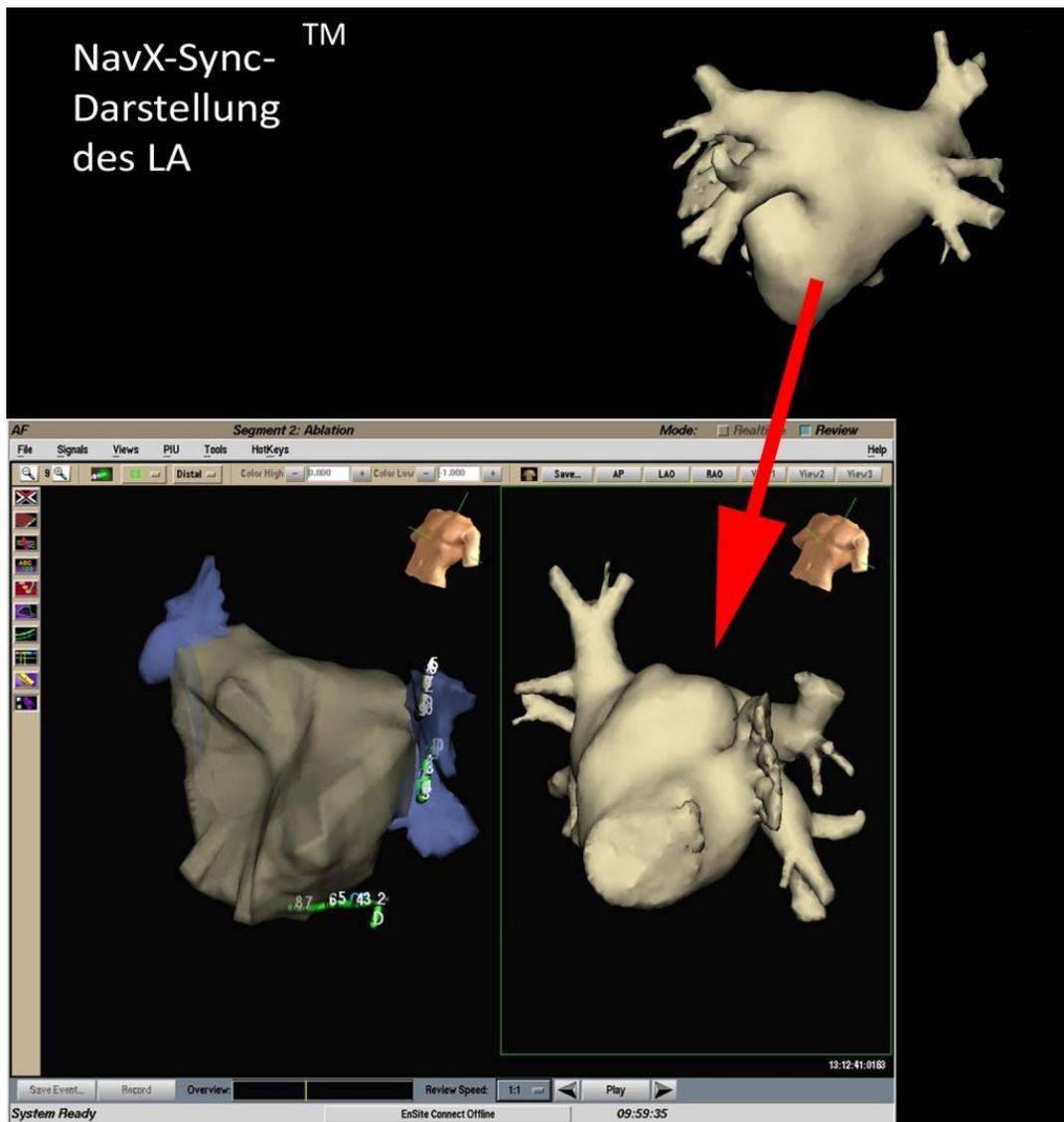


Abbildung 10: Synchronisierte Darstellung des NavX-Map und der importierten CT-Geometrie auf dem Bildschirm des NavX-Systems (NavX-Sync®).

Im Weiteren erfolgte eine synchronisierte Darstellung des NavX®-Map und der importierten CT-Geometrie auf der Oberfläche des NavX®-Systems (NavX-Sync®), d.h. bei Drehung der Ansicht einer der beiden Geometrien (CT oder NavX®) wird die zweite automatisch entsprechend mitgedreht.

In der aktuellsten Version bietet NavX® die Möglichkeit, eine Fusion mit der in der elektroanatomisch erstellten Geometrie durchzuführen (NavX-Fusion®). Es ist hierdurch eine Darstellung und Manipulation aller Katheter direkt in der CT-Geometrie möglich.

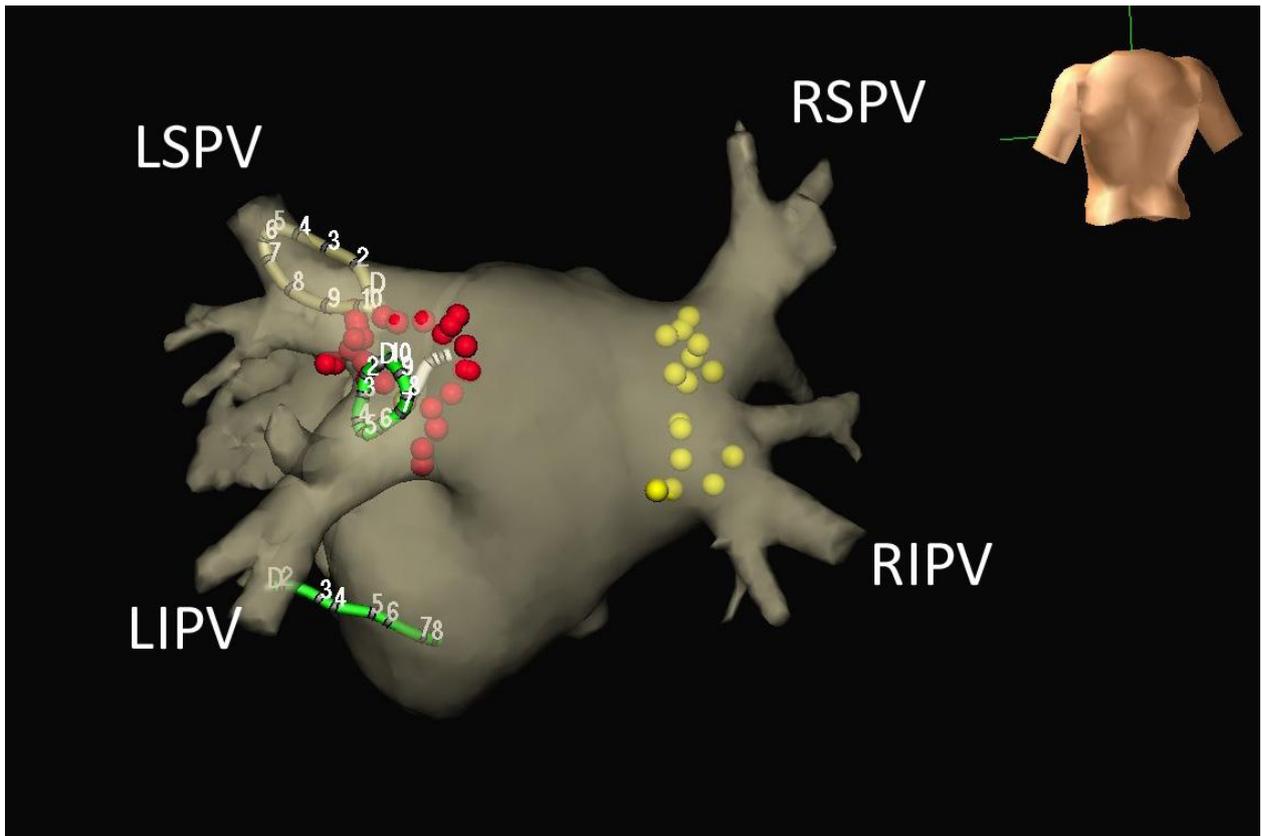


Abbildung 11: NavX-Fusion® mit direkter Darstellung und Manövrieren aller Katheter in der CT-Geometrie sowie Darstellung der Ablationspunkte (links rot, rechts gelb).

2.2.3.10. Ablationsprozedur, Endpunkte der Ablation

Nach kompletter Erstellung des elektroanatomischen Maps des linken Vorhofs wurden durch Radiofrequenz-Energie-Abgabe über den Ablationskatheter zirkuläre Ablationslinien um die links- und rechtsseitigen PV gezogen. Die Steuerung des Ablationskatheters erfolgte anhand der Darstellung durch das jeweilige 3D-Navigationssystem, unterstützt durch die fluoroskopische Ansicht.

Die Radiofrequenzenergieabgabe erfolgte energetitriert nach dem Impedanzverlauf unter Temperaturüberwachung (max. 30 W Energieabgabe, max. Impedanzabfall 20 Ω , max. Temperatur 42°C). Es wurde bei allen Patienten anatomisch Punkt für Punkt eine Ablationslinie um die Pulmonalvene einer Seite gezogen. Diese zirkuläre Linie wurde ostiennah um die Pulmonalvenenabgänge gezogen.

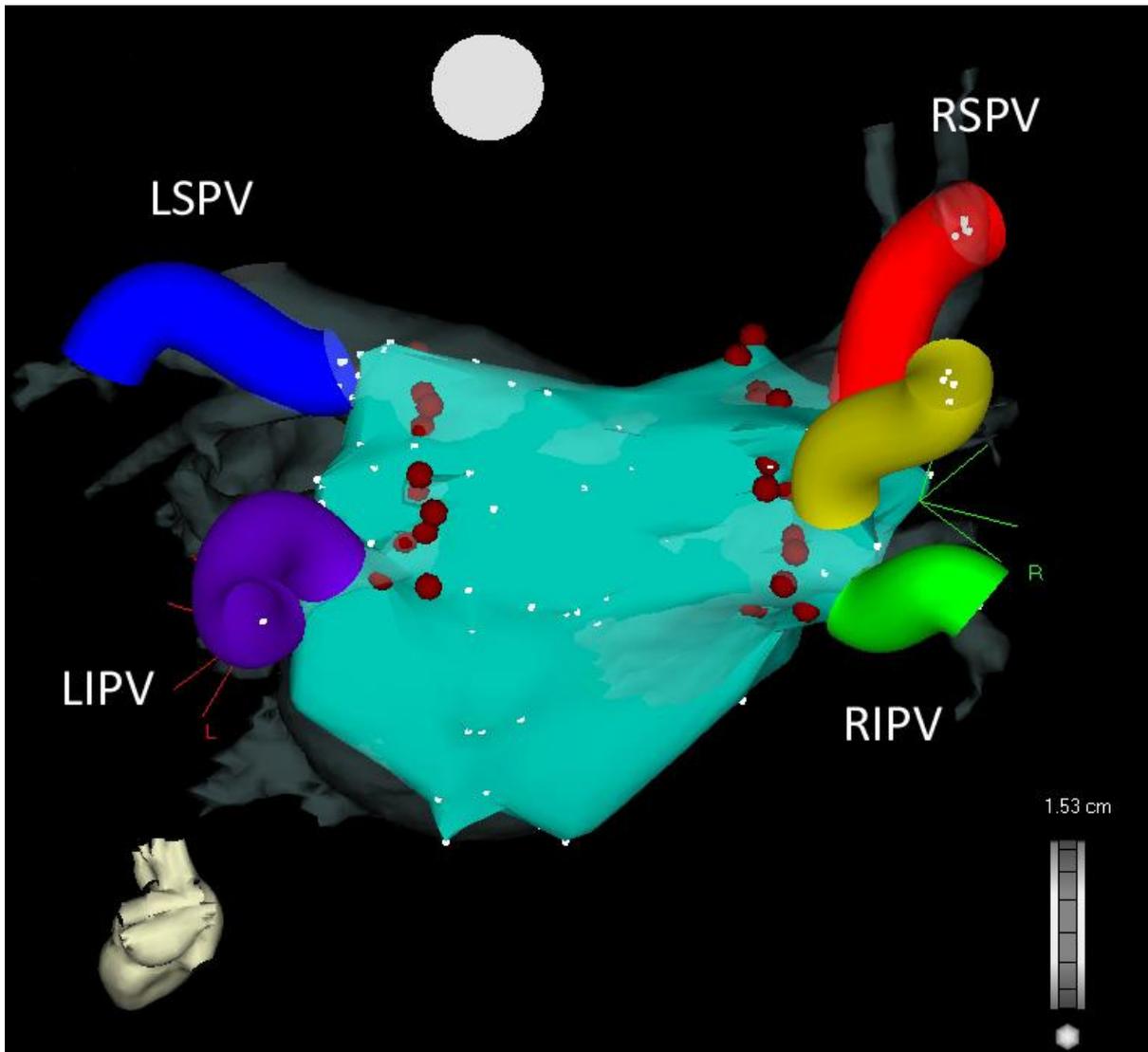


Abbildung 12: Carto-Merge®-Darstellung des linken Vorhofs mit kompletten zirkulären Isolationslinien um die Pulmonalvenenabgänge beidseits. Darstellung einer mittleren rechten Pulmonalvene mit einer eigenen Röhrenstruktur (gelb).

Endpunkt der Ablation war neben dem „Ziehen“ einer anatomischen Linie um die Pulmonalvene, das Erreichen einer vollständigen Isolation der Pulmonalvenen. D.h., konnte durch die zirkumferentielle Läsionslinie kein vollständiger Konduktionsblock erreicht werden, wurden segmental –bis zum Erreichen einer vollständigen Pulmonalvenenisolierung- weitere Ablationspunkte appliziert. Eine Ablation innerhalb der PV wurde dabei jedoch möglichst vermieden. Der Konduktionsblock wurde bei vollständigem Verschwinden passiver Pulmonalvenensignale oder dissoziierter Aktivität in der Pulmonalvene als erreicht angesehen

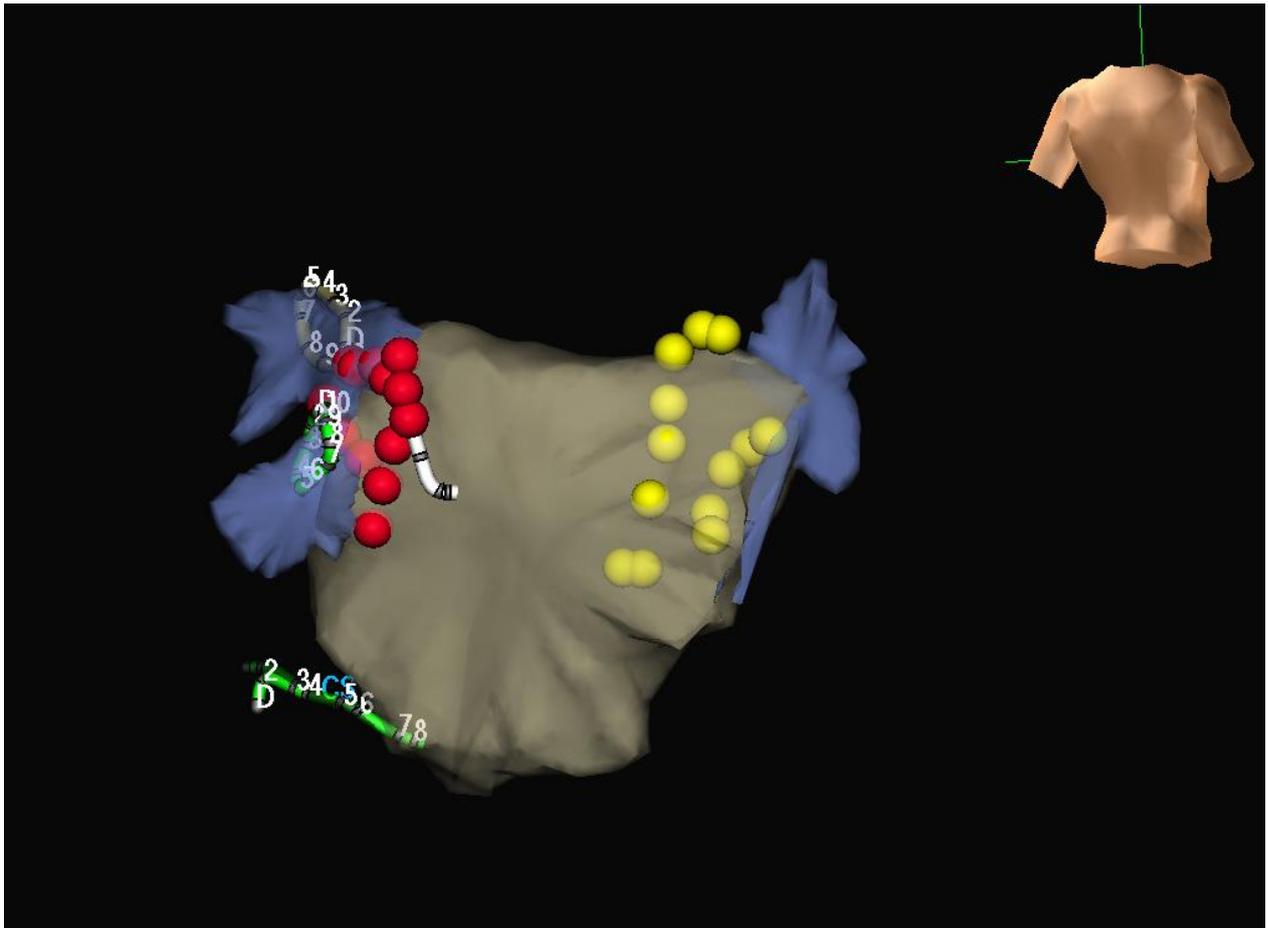


Abbildung 13: Komplette Ablationslinie um die Pulmonalvenen einer Seite (links rot, rechts gelb) von schräg rechts dorsal in der NavX-Ensite®-Geometrie. Ablationskatheter weiß, Lassokatheter grau und grün, Koronarsinuskatheter grün (unten).

Nach Erreichen dieser Endpunkte wurde eine Wartezeit von 20 Minuten eingehalten, mit wiederholter Überprüfung des anhaltenden Leitungsblocks im Bereich aller Pulmonalvenen. Im Falle eines Wiederauftretens einer Leitung in die Pulmonalvenen erfolgten weitere Energieabgaben.

Abschließend wurde über den CS-Katheter eine hochfrequente atriale Stimulation bis 250 ms ausgeführt, dies mit der Fragestellung einer noch bestehenden Induzierbarkeit von Vorhofflimmern.

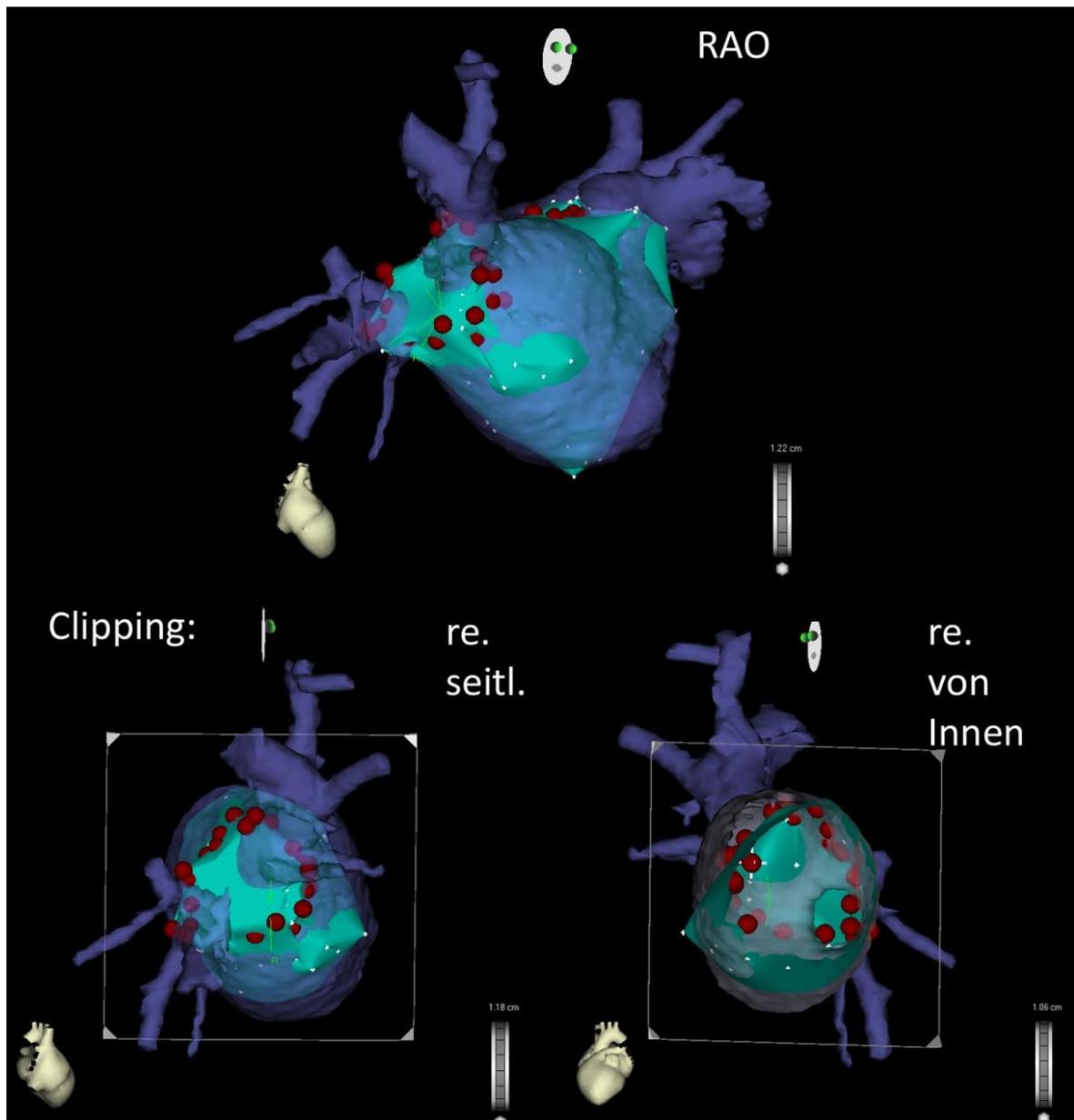


Abbildung 14: Oben: RAO-Blick auf das Carto-Merge®-Map mit kompletter Ablationslinie (rote Punkte). Unten links: Blick auf die Ablationslinie um die rechten Pulmonalvenen von rechts lateral. Unten rechts: Blick auf die rechte Ablationslinie aus dem Lumen des linken Vorhofs (sagitaler Schnitt durch den LA).

2.2.3.11. Elektrische Kardioversion

Bestand zu Beginn der Intervention Vorhofflimmern oder entwickelte sich dieses während der Maßnahme wurde eine elektrische externe Kardioversion mit 200-360J (stufenweise Erhöhung) durchgeführt, diese ggf. auch mit pharmakologischer Unterstützung (i.v.-Gabe von Amiodaron oder Klasse IC-Antiarrhythmika).

2.2.3.12. Zusätzliche Ablationsprozeduren

Trat während der Intervention stabiles atypischen linksatriales Vorhofflattern auf, wurde dieses überstimuliert oder kardiovertiert und nicht speziell gemappt oder ablatiert. Entwickelte sich typisches rechtsatriales Vorhofflattern wurde am Ende der Maßnahme ergänzend eine Ablation des rechtsatrialen Isthmus durchgeführt.

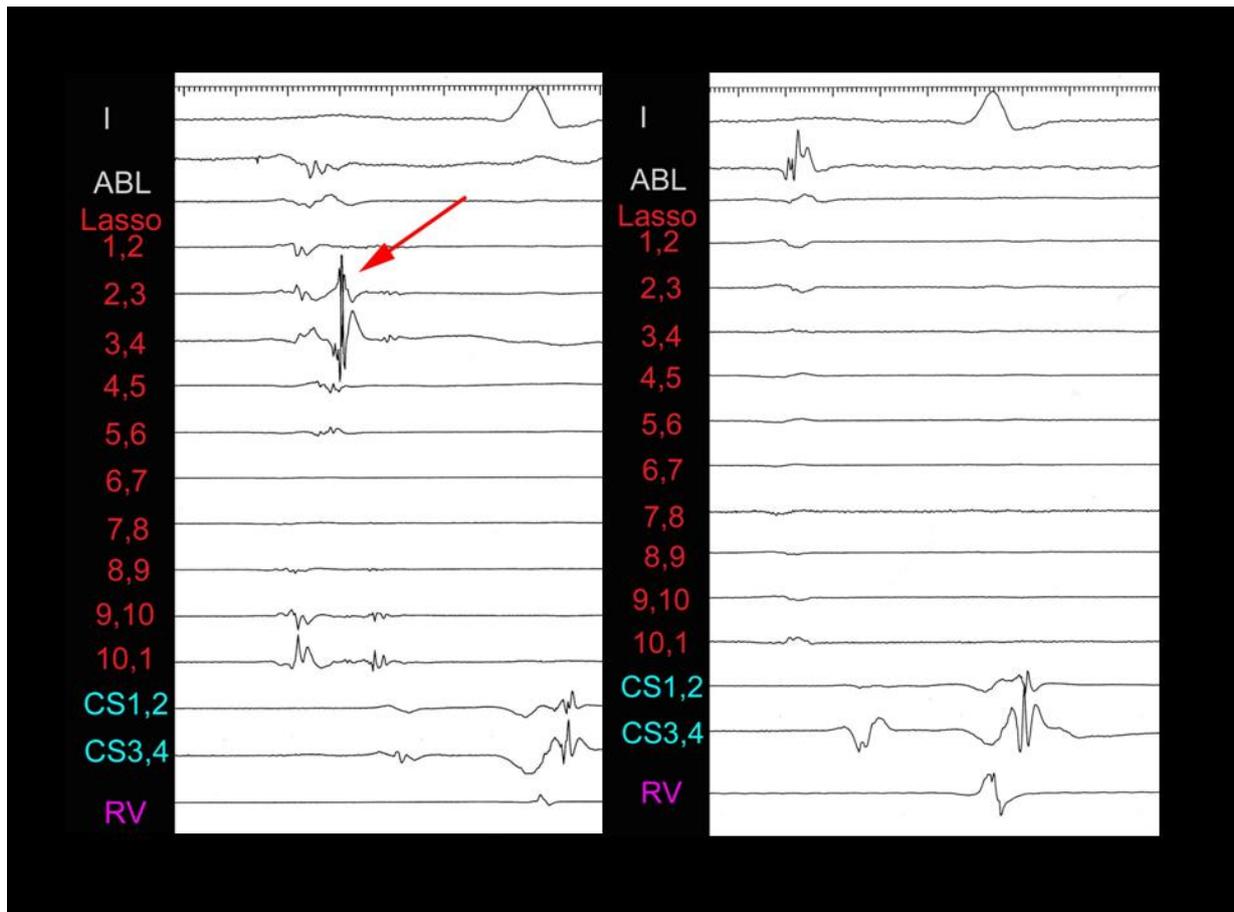


Abbildung 15: Links: Passives Pulmonalvenensignal in der rechten oberen Pulmonalvene während Sinusrhythmus (Pfeil), Rechts: Nach kompletter Pulmonalvenenisolation ist dieses Signal verschwunden (Nachweis der erfolgreichen Isolation mit Eingangsblock).

2.2.4. Postinterventionelles Management

Nach Beendigung der Maßnahme wurden die Schleusen gezogen und es erfolgte eine manuelle Leistenkompression, anschließend wurde ein Druckverband angelegt und die Patienten auf Station rückverlegt. Dort wurde das EKG und der RR aller Patienten bis zum nächsten Tag am Monitor überwacht. Die Patienten wurden zumeist für 2 Tage stationär

nachüberwacht. Am Tag nach der Pulmonalvenenablation erfolgten eine Leistenkontrolle sowie ein 12-Kanal-EKG und ein transthorakales Echokardiogramm.

2.2.4.1. Antikoagulation

5 Stunden nach Ziehen der Schleusen wurde eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin oder Heparin-Perfusor (Zielbereich der aPTT zunächst 50-60s) begonnen. In den folgenden Tagen wurden die Patienten auf die Gabe von niedermolekularem Heparin umgestellt und diese für mindestens 14 Tage fortgesetzt. Die Art und Dauer der längerfristigen Antikoagulation wurde entsprechend des präinterventionellen Status leitliniengemäß fortgeführt³². D.h., bestand bei dem Patienten vor der Pulmonalvenenablation eine Therapie mit Phenprocoumon (INR 2-3), dann wurde diese auch postinterventionell fortgeführt. Bei Rezidivfreiheit (elektrokardiographischer Nachweis mit mehrmaligem LZ-EKG erforderlich) für mindestens 3 Monate nach Ablation und Fehlen anderer Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse konnte ein Absetzen der Antikoagulation mit Phenprocoumon ggf. erwogen werden.

2.2.4.2. Antiarrhythmika

Bei allen Patienten wurde eine Therapie mit Betablockern fortgesetzt oder –falls noch nicht verordnet- eingeleitet, da diese häufig auftretenden Frührezidive effektiv unterdrücken sowie die Rückbildung des atrialen Remodelling unterstützen^{131 100}. Wurden vor der Pulmonalvenenablation andere Antiarrhythmika eingenommen, so wurden diese zumeist für 4-8 Wochen weiter verordnet und dann abgesetzt. Die Betablockertherapie wurde für mindestens 3 Monate fortgesetzt.

2.3. Follow-Up

Die ambulante Nachüberwachung erfolgte über die Rhythmusambulanz der Medizinischen Klinik I des Klinikum Großhadern. Hierüber erfolgte die Weiterbetreuung und Nachbeobachtung der Patienten. Zudem wurden alle Patienten in das Register des Kompetenznetzes Vorhofflimmern eingeschlossen. Für die vorliegende Arbeit wurden die Befunde der Nachuntersuchungen 3 und 6 Monate nach der Pulmonalvenenablation ausgewertet.

Es wurde gezielt nach dem Anhalten oder Wiederauftreten von Palpitationen oder Arrhythmien, Dauer und Häufigkeit dieser Episoden, insbesondere im Vergleich zur Situation vor Ablation gefragt. Auch neu aufgetretene Symptome, z.B. Dyspnoe oder Hämoptysen als Zeichen einer möglichen Pulmonalvenenstenose, fanden besondere Berücksichtigung und Dokumentation, bzw. ggf. weitere Abklärung.

2.4. Reablation

Bekanntermaßen sind Vorhofflimmerrezidive unmittelbar nach Ablation häufig, die Rhythmussituation stabilisiert sich in den ersten Wochen nach der Intervention langsam, so dass erst danach eine definitive Aussage über den Erfolg der Ablation getroffen werden kann^{34 90 109}. Deshalb wurde eine Reablation in den ersten 3 Monaten nach dem Ersteingriff nur bei hochsymptomatischen Patienten mit sehr hoher Anfallshäufigkeit oder Entwicklung eines nicht erfolgreich kardiovertierbaren Vorhofflimmerns durchgeführt.

Das Vorgehen bei der Reablation entsprach weitestgehend dem oben beschriebenen Vorgehen. Die sich bei der Mapping- und Ablationsprozedur ergebenden Unterschiede werden im Folgenden näher erläutert. Es wurde dasselbe 3D-Mappingsystem wie beim Ersteingriff verwendet, allerdings zumeist nur mit einem Lasso-Katheter zur Darstellung der Pulmonalvenensignale.

Nach der transeptalen Punktion erfolgte zunächst eine Angiographie der Pulmonalvenen zum Ausschluss einer Pulmonalvenenstenose. Hiernach wurde ein anatomisches Map des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen erstellt.

Im nächsten Schritt wurden alle Pulmonalvenen auf eine neuerlich vorhandene Leitfähigkeit hin überprüft. Bei nachgewiesener inkompletter Isolation erfolgte eine erneute Ablation. Hierbei wurde versucht im Bereich der ursprünglichen Linie die entstandenen Gaps aufzufinden und mittels RF-Energieabgaben zu veröden. Ggf. erfolgte in dieser zweiten Sitzung eine gezielte Substratmodifikation des atrialen Gewebes (extrapulmonalvenöse Triggerfoki).

2.5. Datenerhebung und Auswertung

Alle unten aufgeführten und diskutierten Daten wurden im Klinikum Großhadern erhoben, von mir zusammengeführt und mittels des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2003 (Microsoft® Excel 2003) ausgewertet.

2.5.1. Anamnese und Befunde

Die Anamnese der Patienten vor Ablation und in den Nachsorgeuntersuchungen gingen aus den Arztbriefen oder den Unterlagen der Rhythmusambulanz der Medizinischen Klinik I des Klinikum Großhadern hervor und wurde ggf. von mir durch Daten aus den Akten, wie z.B. vorausgehenden Arztbriefen, Aufnahmeuntersuchungsbögen und ähnlichem ergänzt.

Die benötigten Ergebnisse der technischen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren waren in Form entsprechender Befunddokumentationen niedergelegt. Diese konnten von mir elektronisch dem Kliniknetz oder den Patientenakten entnommen werden.

2.5.2. Statistische Verfahren

Die Angabe der Daten erfolgt in dieser Untersuchung als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Angabe proportionaler Anteile (Prozent).

Zum Testen von Hypothesen über Erwartungswerte einer oder zweier Stichproben aus einer normalverteilten Grundgesamtheit wird der t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben herangezogen. Merkmalsausprägungen wurden bei einem zweiseitigen P-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Es wurden im Zeitraum von Mai 2006 bis Juli 2007 jeweils 30 Patienten in die beiden Studiengruppen eingeschlossen (Follow-Up bis Januar 2008).

Der Anteil männlicher Studienteilnehmer war mit 76% in der Carto-Gruppe (Gruppe 1) etwas geringer als in der NavX-Gruppe (Gruppe 2) mit 90% ($P=0,17$). Hinsichtlich des Alters der Patienten ergab sich zwischen den beiden Studiengruppen kein Unterschied ($p = 0,44$), das durchschnittliche Lebensalter der Patienten lag in beiden Gruppe bei 58 Jahren. Der Body-Mass-Index (BMI, angegeben in kg/mm^2) war in der Gruppe 1 mit 28,9 etwas höher als in Gruppe 2 mit 27,6 ($p = 0,19$)

Die wesentlichen, das untersuchte Patientenkollektiv charakterisierenden Merkmale sind in Tabelle 1 aufgeführt.

3.1.1. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Unter dem Überbegriff „strukturelle Herzkrankheit“ wurden bei den untersuchten Patienten Erkrankungen zusammengefasst, die nachgewiesenermaßen ein Risikofaktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern sind. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren in der Carto-Gruppe 57% und in der NavX-Gruppe 60% strukturell herzgesund ($p = 0,80$), siehe hierzu auch Tabelle 1.

Am häufigsten fand sich in beiden Gruppen ein behandlungspflichtiger arterieller Hypertonus mit linksventrikulärer Hypertrophie, dieser lag bei 9 (30%) bzw. 12 (40%) Patienten vor.

In die Carto-Gruppe wurde ein Patient mit einer koronaren Herzkrankheit eingeschlossen, bei diesem lag eine 2-Gefäß-KHK vor (Z.n. Stenting RIVA und RCA). In die NavX-Gruppe wurden 2 Patienten mit einer hämodynamisch relevanten KHK aufgenommen. Bei beiden Patienten bestand eine 3-Gefäß-KHK mit Z.n. operativer Myokardrevaskularisation vor, bei einem mit intakten Bypassen, bei dem anderen mit einem bekannten Verschluss eines ACVB.

Patientenkollektiv					
	Carto-Gruppe (1)		NavX-Gruppe (2)		
	(n=30)		(n=30)		p-Wert
Männliches Geschlecht	23		27		0,17
Alter	58	± 10	58	± 9	0,74
BMI (kg/m ²)	28,9	± 4,3	27,6	± 3,3	0,19
Paroxysmales Vorhofflimmern	21		23		0,57
Persistierendes Vorhofflimmern	9		7		0,57
Anzahl der präinterventionell verordneten Antiarrhythmika	2,3	± 0,7	2,3	± 1,0	0,88
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen					
Strukturell herzgesund	17		18		0,80
Strukturelle Herzkrankheit	13		12		0,80
Art. Hypertonus	9		12		0,43
KHK	1		2		0,56
Z.n. ACVB	0		2		0,16
Mitralklappeninsuff. I-II°	9		9		1,00
Aortenklappeninsuff. I-II°	3		4		0,69
Trikuspidalklappeninsuff. I-II°	11		10		0,79
COPD	2		1		0,56
Transthorakale Echokardiographie					
Linksatrialer Durchmesser (mm)	43	± 4	43	± 5	0,93
EF (%)	66	± 5	67	± 5	0,41

Tabelle 1: Patientenkollektiv.

Je 9 Patienten in Gruppe 1 und 2 wiesen echokardiographisch eine Mitralklappeninsuffizienz I- II° auf, höhergradige Klappenvitien bestanden jedoch bei keinem der Patienten. Da eine geringgradige Insuffizienzkomponente der Aorten- oder Trikuspidalklappe keine erhöhte Prävalenz für Vorhofflimmern bedingt, wurden diese geringgradigen Klappenvitien nicht unter die strukturellen Herzerkrankungen subsummiert, sollen aber hier tabellarisch aufgeführt werden. Ein höhergradiges Klappenvitium bestand bei keinem der eingeschlossenen Patienten.

Eine COPD bestand bei 2 Patienten aus Gruppe 1 und bei einem Patienten aus Gruppe 2, bei dem Patienten aus Gruppe 2 war diese mit einer geringen interstitiellen Lungenfibrose und einem Cor pulmonale und einer Trikuspidalklappeninsuffizienz II° vergesellschaftet.

Ein Patient der Carto-Gruppe bot einen kleinen asymptomatischen Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ mit einem invasiv gemessenen Links-Rechts-Shunt von 27%, andere kardiale Vitien fanden sich nicht.

Ein Diabetes mellitus 2 war lediglich bei einem der Patienten der Gruppe 2 im Vorfeld diagnostiziert worden, dieser war oral medikamentös eingestellt.

In die Gruppe 1 wurde ein Patient mit einer transitorischen ischämischen Attacke eingeschlossen, in die Gruppe 2 wurden 2 Patienten mit vorangegangenen transitorischen ischämischen Attacken und ein Patient mit einem ischämischen Apoplex (Posteriorversorgungsgebiet) aufgenommen.

3.1.2. Transthorakale Echobefunde

In der präinterventionellen transthorakalen Echokardiographie fiel bei 4 Patienten der Gruppe 1 und bei 5 Patienten der Gruppe 2 eine gering eingeschränkte linksventrikuläre Funktion auf, Patienten mit höhergradigen Pumpfunktionseinschränkungen fanden sich nicht. Die mittlere Ejektionsfraktion betrug in der Carto-Gruppe $66\% \pm 5\%$ und in der NavX-Gruppe $67 \pm 5\%$ ($p = 0,41$). Echokardiographisch zeigte sich bei insgesamt 20 Patienten aus der Gruppe 1 und bei 17 Patienten der Gruppe 2 ein vergrößerter linker Vorhof, im Mittel betrug der Durchmesser des linken Vorhofs 43 ± 4 mm bzw. 43 ± 5 mm ($p = 0,93$). Auf die echokardiographische Fragestellungen bzgl. Herzklappenerkrankungen und eine bestehende linksventrikulären Hypertrophie darf auf den vorangegangenen Abschnitt verwiesen werden.

3.1.3. Vorhofflimmeranamnese

Bei der Mehrzahl der Patienten in beiden Studiengruppen bestand ein symptomatisches, paroxysmales VHF (21 bzw. 23 Patienten), dementsprechend bestand bei 9 Patienten in Gruppe 1 und bei 7 Patienten in Gruppe 2 ein persistierendes Vorhofflimmern ($p = 0,57$). Bei allen Patienten war ein erfolgloser medikamentöser Therapieversuch (oder ein Therapieabbruch bei Unverträglichkeit) mit Betablockern und/oder Klasse-Ic oder III-Antiarrhythmika vorangegangen. In beiden Gruppen waren bereits durchschnittlich ein Therapieversuch mit 2,3 Antiarrhythmika unternommen worden ($2,3 \pm 0,7$ bzw. $2,3 \pm 1,0$, $p = 0,88$).

3.1.4. Vorangegangene Ablationen

Bei 3 Patienten in der Carto-Gruppe und bei 2 Patienten in der NavX-Gruppe war bei typischem Vorhofflattern im Vorfeld eine Ablation des rechtsatrialen Isthmus durchgeführt worden. Darüberhinaus war bei 2 bzw. 4 Patienten in den vorangegangenen Jahren eine segmentale Pulmonalvenenisolation an einzelnen Pulmonalvenen versucht worden. Bei einem Patienten (Gruppe 1) war bei typischer AVNRT eine slow-pathway-Modulation erfolgt.

Vorangegangene Ablationen					
	Carto-Gruppe (1)			NavX-Gruppe (2)	
	(n=30)			(n=30)	p-Wert
Re. atrialer Isthmus	3			2	0,65
AVNRT	1			0	0,32
Segmentale Isolation einzelner PV	2			4	0,40

Tabelle 2: Vorangegangene Ablationen

3.2. Besonderheiten in den Anatomien des linken Vorhofs

Anhand der CT-Daten, der Pulmonalvenenangiographie und der transösophagealen Echokardiographie wurden bei den Patienten folgende Normvarianten gefunden. Bei 7 Patienten in der Carto-Gruppe und bei 5 in der NavX-Gruppe fand sich ein persistierendes Foramen ovale, bei einem der Patienten bestand –wie schon beschrieben–ein kleiner, hämodynamisch nicht relevanter Vorhofseptumdefekt. Bei 11 bzw. 12 Patienten fand sich ein gemeinsames Ostium der linken Pulmonalvenen, ein gemeinsames Ostium der rechten Pulmonalvenen war in beiden Gruppen deutlich seltener (3 bzw. 2). Eine linke mittlere Pulmonalvene kam nur bei einem der Patienten zur Darstellung (Carto-Gruppe), während rechtsseitig eine mittlere Pulmonalvene bei 4 bzw. 2 Patienten vorkam. Eine kleine rechte untere Pulmonalvene (Durchmesser ≤ 12 mm) wurde bei 2 der Patienten aus Gruppe 1 und bei 7 aus der Gruppe 2 festgestellt. Bei jeweils 2 Patienten aus jeder Gruppe bestand eine aneurysmatische Aufweitung einer der Pulmonalvenen. Eine hämodynamisch relevante Pulmonalvenenstenose konnte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei keinem der Patienten nachgewiesen werden. Es bestand lediglich bei einem Patienten aus der Carto-Gruppe eine mittelgradige Stenose einer kleinen linken oberen Pulmonalvene.

3.3. Ablationsprozedur

3.3.1. Transseptale Punktion

Bei den 22 bzw. 25 Patienten mit intakt verschlossenem Vorhofseptum erfolgte der Zugang zum linken Vorhof über eine transseptale Punktion im Bereich des Foramen ovale nach Brockenbrough. Dabei wurde –sofern technisch möglich– drei transseptale Schleusen im linken Vorhof platziert. Dies gelang bei 25 (83%) bzw. bei 21 (70%) der Patienten in der jeweiligen Gruppe (Tabelle 3). Bei den restlichen 5 bzw. 9 Patienten wurde die Pulmonalvenenisolation mit 2 transseptalen Schleusen durchgeführt, d.h. mit dem Ablationskatheter und einem Lassokatheter. Bei den Patienten mit einem persistierenden Foramen ovale und dem Patienten mit dem ASD war bei jedem Fall ein stumpfes transseptales Vorbringen der drei langen Schleusen möglich.

3.3.2. Kardioversion

Vor Beginn der Intervention lag bei einigen Patienten (10 (33%) in Gruppe 1 und 7 (23%) in Gruppe 2) Vorhofflimmern vor. Bei weiteren Patienten wurde während des Eingriffes Vorhofflimmern mechanisch durch die Kathetermanipulation oder elektrisch durch Stimulationsmanöver ausgelöst. Daher mussten 13 (43%) bzw. 15 (50%) Patienten mindestens einmal während der Maßnahme elektrisch in einen Sinusrhythmus kardiovertiert werden (siehe auch Tabelle 3).

3.3.3. Arrhythmogene Foki

Während passive Pulmonalvenensignale in den Ableitungen des Lassokatheters unter CS-Stimulation oder Sinusrhythmus in der überwiegenden Mehrzahl der Pulmonalvenen anzutreffen waren, zeigte während der Intervention nur ein Teil spontane Aktivität in Form von Pulmonalvenentachykardien bzw. dissoziierter Aktivität oder Pulmonalvenenflimmern nach Erreichen der Isolation der Pulmonalvene vom linken Vorhof.

Fokale Aktivität fand sich bei 8 (27%) bzw. 7 (23%) der linksseitigen Pulmonalvenen und bei 7 (23%) bzw. 8 (27%) der rechtsseitigen Pulmonalvenen (Tabelle 3). In der Carto-Gruppe konnte spontane Aktivität bei 1 Patienten in allen 4 Pulmonalvenen nachgewiesen werden, bei 4 in den beidseitigen oberen Pulmonalvenen, bei 2 in den beiden linken Pulmonalvenen, bei 2 isoliert in der linken unteren Pulmonalvene und bei 4 nur in der rechten oberen Pulmonalvene. In der NavX-Gruppe war die Verteilung folgendermaßen: Bei 4 Patienten in beiden oberen Pulmonalvenen, bei 2 in den beiden linken Pulmonalvenen, bei 3 nur in der linken oberen Pulmonalvene und bei 4 isoliert in der rechten oberen Pulmonalvene.

3.3.4. Zusätzliche Ablationen

Bei 6 bzw. 9 Patienten war im Vorfeld typisches rechtsatriales Vorhofflattern dokumentiert oder diese Rhythmusstörung trat während der Pulmonalvenenablation auf, bei allen diesen Patienten wurde am Ende der Maßnahme eine Ablation des rechtsatrialen Isthmus ergänzend durchgeführt. Andere anhaltende Rhythmusstörungen, wie atypisches linksatriales Flattern, traten bei keinem der Patienten während des Eingriffes auf.

Ablationsprozedur							
	Carto-Gruppe (1)			NavX-Gruppe (2)			
	(n=30)			(n=30)			p-Wert
Vorhofflimmern zu Beginn der Untersuchung	10	33%		7	23%		0,40
Kardioversion während der Intervention	13	43%		15	50%		0,61
PFO	8	27%	*	5	17%		0,36
Einbringen von 3 transeptalen Schleusen	25	83%		21	70%		0,23
Nachweis arrhythmogener Foki linke PV	8	27%		7	23%		0,77
Nachweis arrhythmogener Foki rechte PV	7	23%		8	27%		0,77
RF-Energieabgaben linke PV	23,4	±	9,1	20,9	±	9,1	0,29
RF-Energieabgaben rechte PV	22,9	±	9,9	22,6	±	8,6	0,91
Ablation des rechtsatrialen Ishtmus	6	20%		9	30%		0,38
Durchleuchtungszeit (min)	81,5	±	16,5	79,0	±	22,1	0,63
Flächendosisprodukt (cGy*cm ²)	7065	±	2888	6829	±	3599	0,78
Mapping-Zeit (min)	19,7	±	8,9	13,3	±	4,9	0,001
PV-Ablationsdauer (h)	2,1	±	0,6	2,3	±	0,6	0,20
Gesamtdauer der Maßnahme (h)	5,0	±	0,7	4,9	±	1,1	0,65

Tabelle 3: Ablationsprozedur (* bei einem Patienten bestand ein ASD)

3.3.5. Mapping- und Untersuchungsdauer

Die Gesamtdauer wurde definiert als die Zeit vom Beginn der Vorbereitungen mit Auflegen des Patienten bis zum Zeitpunkt des Ziehens der Schleusen am Ende der Intervention. Diese war bei beiden Patientenkollektiven mit $5,0 \pm 0,7$ Stunden bzw. $4,9 \pm 1,1$ Stunden relativ ähnlich ($p = 0,65$).

Die für die Erstellung einer dreidimensionalen Geometrie des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen benötigte Zeit, war in der NavX-Gruppe mit $13,3 \pm 4,9$ Minuten hochsignifikant niedriger als in der Carto-Gruppe $19,7 \pm 8,9$ Minuten ($P = 0,001$).

Bei 8 bzw. 11 Patienten musste während der Ablation ein neues Vorhofmap erstellt werden, entweder aufgrund eines technischen Problems oder weil es durch Bewegung des Patienten zu einer Verschiebung in der Geometrie gekommen war. Bei diesem zweiten Map wurde oftmals nicht mehr die Geometrie des gesamten Vorhofs und aller Pulmonalvenen erfasst. Wenn z.B. die linksseitigen Pulmonalvenen zu diesem Zeitpunkt bereits isoliert waren, wurde in den meisten Fällen nur noch eine Geometrie mit dem rechten Teil des linken Vorhofs und den rechten Pulmonalvenen erstellt. Die hierfür benötigte Zeit wurde daher nicht der oben genannten primären Mapping-Zeit zugerechnet, sondern der PV-Ablationsdauer.

Als PV-Ablationsdauer wurde der Zeitraum von Beginn der eigentlichen Pulmonalvenenablation nach Fertigstellung des ersten 3D-Vorhofmaps, bis zum Erreichen einer vollständigen Pulmonalvenenisolation (also das Setzen der Ablationslinien um die Pulmonalvenen inkl. Wartezeit und ggf. dem Zeitaufwand für weitere Energieabgaben) definiert. Der zeitliche Aufwand für eine ggf. ergänzend durchgeführte Ablation des rechtsatrialen Isthmus ist nicht enthalten. Die PV-Ablationsdauer war in beiden Gruppen mit $2,1 \pm 0,6$ Stunden bzw. $2,3 \pm 0,6$ Stunden ähnlich lang ($p = 0,20$).

3.3.6. Erreichen des Endpunktes der Ablation

Bei 29 Patienten der Carto-Gruppe konnte das Endziel der Ablation (Ziehen einer anatomischen Linie um die Pulmonalvenen und Erreichen einer kompletten Isolation aller Pulmonalvenen) erreicht werden, lediglich bei einem Patienten konnte wegen einer langen Untersuchungsdauer mit zunehmenden Nebenwirkungen der Propofol-Narkose die komplette Isolation nicht erreicht werden. In der NavX-Gruppe konnte das Endziel ebenfalls

bei 29 Patienten erreicht werden, bei einem Patienten musste die Ablation wegen eines hämodynamisch relevanten, punktionspflichtigen Perikardergusses abgebrochen werden. Zum Erreichen des oben genannten Endpunktes waren im Mittel um die linken Pulmonalvenen $23,4 \pm 9,1$ (Carto) bzw. $20,9 \pm 9,1$ (NavX) RF-Energieabgaben nötig ($p = 0,29$). Rechtsseitig mussten hierzu $22,9 \pm 9,9$ bzw. $22,6 \pm 8$ RF-Energieabgaben appliziert werden ($p = 0,91$). Alle Patienten konnten am Ende des Eingriffs mit einem Sinusrhythmus aus dem Herzkatheterlabor auf eine Monitoreinheit oder die Intensivstation verlegt werden.

3.3.7. Durchleuchtungszeit und Flächendosisprodukt

Die durchschnittlich benötigten Durchleuchtungszeiten und das Flächendosisprodukt waren in beiden Gruppen mit $81,5 \pm 16,5$ min und $79,0 \pm 22,1$ min ($p = 0,63$) sowie 7065 ± 2888 cGy*cm² bzw. 6829 ± 3599 cGy*cm² ($p = 0,78$) sehr ähnlich. Siehe hierzu auch Tabelle 3.

3.3.8. Komplikationen

Bei 2 Patienten aus der Carto-Gruppe trat eine relevante Leistenkomplikation auf (definiert als ursächlich für eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes, für einen transfusionspflichtigen Hb-Abfall oder für die Notwendigkeit einer gefäßchirurgischen Intervention). In der NavX-Gruppe war ein Patient von einer derartigen Leistenkomplikation betroffen ($p = 0,56$). Bei allen Patienten bestand die Leistenkomplikation aus einem Hämatom, das zur Verlängerung des stationären Aufenthaltes führte. Eine operative Intervention oder eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten war in keinem der Fälle erforderlich.

Ein hämodynamisch relevanter, punktionspflichtiger Perikarderguss entstand bei einem der Patienten aus der NavX-Gruppe, in der Carto-Gruppe war kein Patient betroffen ($p = 0,32$).

3.4. Follow-Up

3.4.1. Stationäre Nachbehandlung

Während der stationären Nachbetreuung entwickelten in der Carto-Gruppe 8 Patienten ein Frührezidiv des Vorhofflimmerns. 1 Patient konvertierte wieder spontan, bei 2 bzw. 3 Patienten konnte unter Flecainid respektive Amiodaron eine Konversion in einen stabilen Sinusrhythmus erreicht werden. Bei 2 weiteren Patienten war ein elektrischer Kardioversionsversuch auch unter einer antiarrhythmischen Medikation frustant. Diese 2 Patienten wurden zunächst mit Vorhofflimmern entlassen aber frühzeitig einer zweiten Sitzung zugeführt.

In der NavX-Gruppe boten 6 Patienten ein Flimmerfrührezidiv. Daraufhin wurden 2 mit Flecainid, 3 mit Amiodaron und einer mit Propafenon behandelt, hierunter konvertierten alle 6 Patienten wieder in einen Sinusrhythmus. Eine elektrische Kardioversion war bei keinem der Patienten nötig und alle 30 Patienten dieser Gruppe konnten mit einem Sinusrhythmus entlassen werden.

Die mittlere Dauer des stationären Aufenthaltes war in beiden Gruppen nahezu identisch und lag bei $3,7 \pm 1,4$ Tagen in der Gruppe 1 und bei $3,8 \pm 1,5$ Tagen in der Gruppe 2 ($p = 0,725$), wobei der Aufnahme- und der Entlassungstag jeweils zusammen als ein Tag gerechnet wurde. Von den drei Patienten mit einer Leistenkomplikation waren zwei 5 Tage und einer 4 Tage stationär, die Patientin mit dem Perikarderguss wurde insgesamt 8 Tage stationär behandelt.

3.4.2. 3-Monats-Follow-Up

Zum Zeitpunkt der 3-Monats Nachuntersuchung bestand bei 24 Patienten (80%) der Carto-Gruppe und bei 26 Patienten (87%) der NavX-Gruppe ein Sinusrhythmus ohne aktuell dokumentierte Flimmerepisoden bei auch diesbezüglicher subjektiver Beschwerdefreiheit. Allerdings war bei 7 (23%) bzw. 9 (30%) zu diesem Zeitpunkt bereits eine zweite Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmerrezidiv durchgeführt worden ($p = 0,80$). Über den gesamten 3-Monatszeitraum betrachtet, traten bei 11 (37%) bzw. 10 (33%) der Patienten Vorhofflimmerepisoden auf.

3.4.3. 6-Monats-Follow-Up

In den 3 Monaten zwischen den Nachuntersuchungen traten bei 8 (27%) bzw. 7 (23%) der Patienten neuerliche Vorhofflimmerepisoden auf, nach dem dritten Monat war bei 4 (13%), bzw. 3 (10%) eine Reablation erforderlich. Zum Zeitpunkt dieser Nachuntersuchung wiesen 24 Patienten (80%) der Carto-Gruppe und 23 Patienten (77%) der NavX-Gruppe einen Sinusrhythmus ohne subjektive oder im EKG dokumentierte Vorhofflimmerepisoden auf.

3.4.4. Reablation

Eine Pulmonalvenenreablation bei Vorhofflimmerrezidiven wurde bei 11 der Patienten (37%) der Carto-Gruppe und bei 12 Patienten (40%) der NavX-Gruppe durchgeführt (P=0,79). Das Zeitintervall zwischen erster und zweiter Sitzung betrug im Schnitt $2,5 \pm 1,6$ bzw. $3,3 \pm 2,1$ Monate ($p = 0,32$).

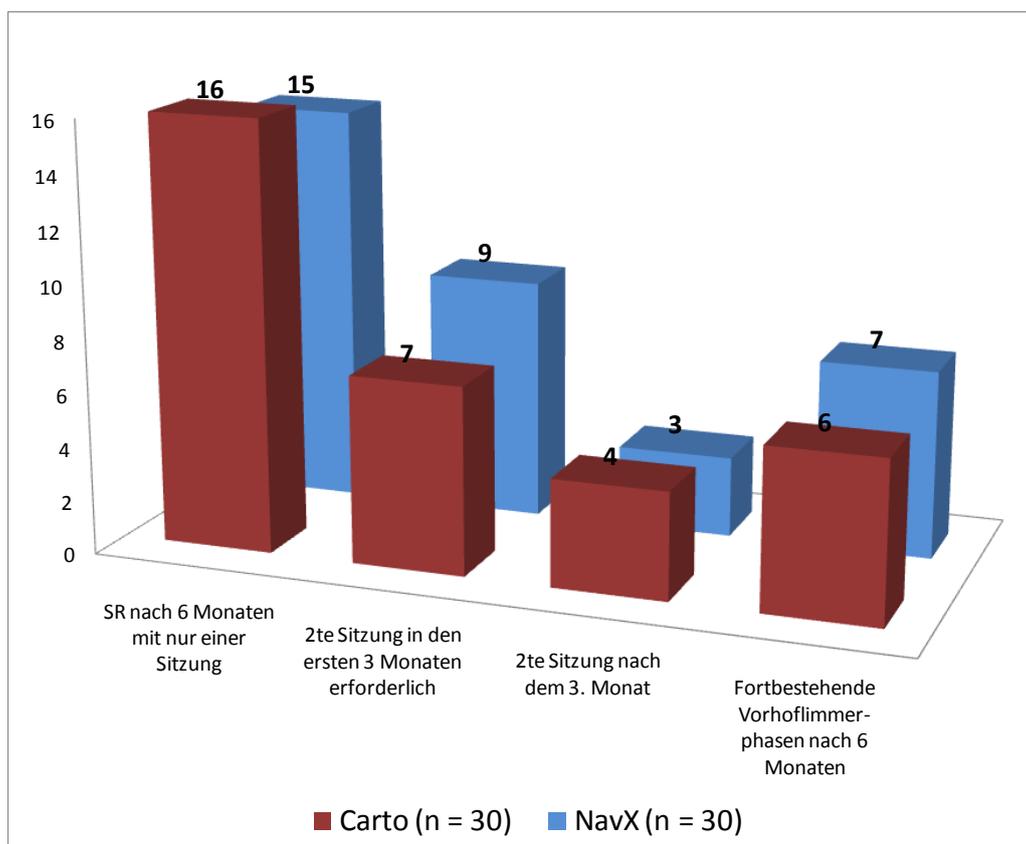


Abbildung 16: Übersicht über die Anzahl der bereits nach einer Sitzung beschwerdefreien Patienten, der Anzahl und dem Zeitraum einer zweiten Sitzung sowie der Anzahl der Patienten mit zuletzt fortbestehenden Vorhofflimmerepisoden.

Bei der im Rahmen der zweiten Sitzung durchgeführten Pulmonalvenenangiographie konnte bei keinem der Patienten eine Pulmonalvenenstenose nachgewiesen werden.

Bei allen Patienten, bei denen eine zweite Sitzung erforderlich war, zeigte sich zwischen linkem Vorhof und zumindest einer Pulmonalvene wieder eine elektrische Leitung.

3.4.4.1. Reablation bei Patienten der Carto-Gruppe

Eine inkomplette Isolation fand sich bei den 11 Patienten der Carto Gruppe, bei 3 nur auf der rechten Seite und bei 8 auf beiden Seiten. Bei allen Patienten konnte im Rahmen der zweiten Sitzung eine vollständige Isolation aller Pulmonalvenen erreicht werden.

Bei einem Patienten zeigte sich im Rahmen der zweiten Intervention ein ektopter Fokus aus der oberen Hohlvene, es wurde deshalb in dieser zweiten Sitzung noch ergänzend eine Isolation der oberen Hohlvene vom rechten Vorhof durchgeführt.

Nach den bereits vorher angewandten Komplikationskriterien trat bei keinem der Patienten eine relevante Komplikation auf.

3.4.4.2. Reablation bei Patienten der NavX-Gruppe

Auch in dieser Gruppe wiesen alle 12 Patienten mit der Notwendigkeit einer Pulmonalvenenreablation mindestens ein Gap in den Isolationslinien auf, bei 11 fanden sich auf beiden Seiten derartige Lücken, bei einem Patient wies lediglich die rechtsseitige Ablationslinie eine inkomplette Isolation auf.

Weitere Ablationsprozeduren waren bei den Patienten dieser Gruppe im Rahmen der zweiten Sitzung nicht nötig.

Bei einem der Patienten kann die PV-Reablation erfolgreich durchgeführt werden, nach Ziehen der transeptalen Schleusen entwickelt sich als Komplikation eine Perikardtamponade. Nach Perikardpunktion und Anlegen einer Drainage stabilisiert sich der Patient umgehend. Weitere Komplikationen traten im Rahmen der Reablationen nicht auf.

3.4.5. Gesamterfolgsrate

Bei 16 Patienten (53%) der Carto-Gruppe und bei 15 Patienten (50%) der NavX-Gruppe konnte bereits mit einer Pulmonalvenenisolation ein stabiler, über den Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten anhaltender Sinusrhythmus registriert werden. Bei 11 (37%) bzw. 12 (40%) wurde bei einem Rezidiv der Vorhofflimmerepisoden eine zweite Sitzung erforderlich. Unter dem Therapieregime aus Pulmonalvenenablation (evtl. mit zweiter Sitzung) und antiarrhythmischer Begleitmedikation (sofern erforderlich) konnte bei 24 (80%) bzw. 23 (77%) der Patienten anhaltender Sinusrhythmus ohne symptomatische Vorhofflimmerepisoden erreicht werden ($p = 0,76$).

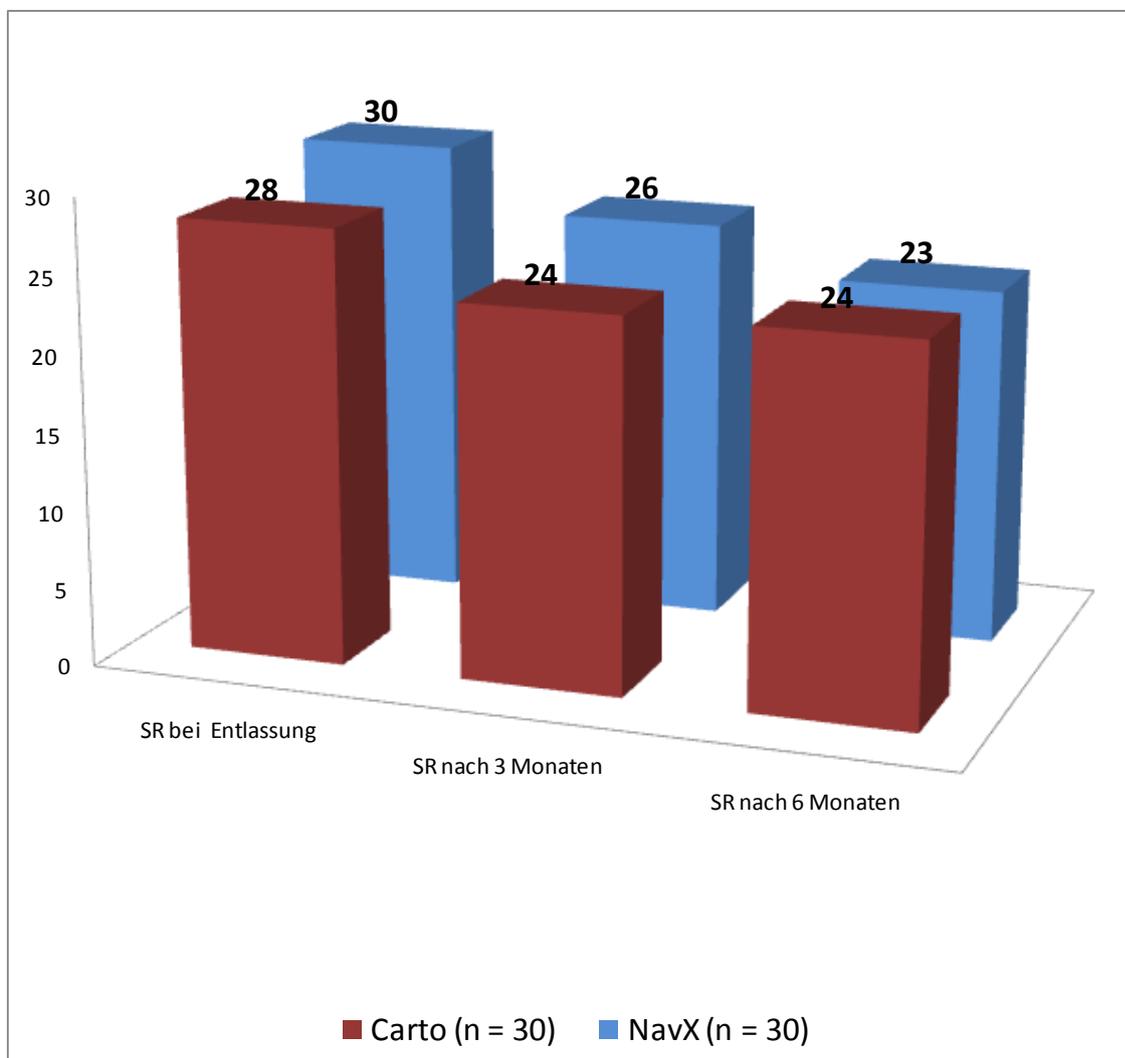


Abbildung 17: Anzahl der Patienten ohne Vorhofflimmerepisoden bei Entlassung, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten.

4. Diskussion

Es befinden sich derzeit zwei dreidimensionale Mappingsysteme zur Erfassung und Darstellung intrakardialer Binnenräume und intracardialer Katheter auf dem Markt, das Carto®-System (Biosense Webster; Inc., Diamond Bar, California, USA) und das EnSite NavX®-System (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA). Beide Verfahren sind geeignet ein elektroanatomisches Map des linken Vorhofs zu erstellen, aus vorliegenden CT-Daten eine 3D-Darstellung des linken Vorhofs zu extrahieren und beide Darstellungen synchron abzubilden oder zu verschmelzen. Darüberhinaus kann der Ablationskatheter in dieser erstellten 3D-Geometrie dargestellt und seine Bewegungen auch nonfluoroskopisch erfasst werden.

Die zirkumferentielle Ablation der ipsilateralen Pulmonalvenen zur Behandlung von paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ist zwischenzeitlich ein etabliertes Verfahren. Allerdings ist wissenschaftlich noch nicht abschließend geklärt, ob eine „anatomische“ Ablationslinie (ohne Erreichen einer elektrischen Isolation der Pulmonalvenen vom linken Vorhof) ausreichend ist oder die Effektivität dieser Therapie vom Erreichen einer solchen Isolation abhängig ist. Dies wird derzeit in der multizentrischen GAP-AF-Studie untersucht. In der hier vorliegenden Arbeit, wurde bei allen behandelten Patienten eine Ablationslinie unter Erreichen einer vollständigen elektrischen Isolation der Pulmonalvenen vom linken Vorhof angestrebt.

Anders als die meisten anderen, einer Ablation zugänglichen Verfahren, ist die Pulmonalvenenablation eine relativ gut standardisierbare Methode. D.h. bis auf das verwendete Navigationssystem wurde bei allen Patienten ein identisches Untersuchungsprotokoll eingehalten.

In dieser Arbeit werden beide verfügbaren 3D-Navigationsverfahren bezüglich Untersuchungsdauer, Strahlenbelastung, Komplikationsraten, Rezidivraten und anderer Parameter miteinander verglichen. Im Folgenden soll auf den Vergleich dieser Einzelaspekte genauer eingegangen werden.

4.1. Studienpopulation

Die Patienten wurden konsekutiv mit einem der beiden 3D-Navigationssysteme untersucht. Auch wenn keine Randomisierung im eigentlichen Sinne durchgeführt wurde, konnte eine ausgeglichene Verteilung erreicht werden. Bezüglich der relevanten Faktoren Geschlecht, Alter, BMI, paroxysmales / permanentes Vorhofflimmern, Anzahl der präinterventionell verordneten Antiarrhythmika, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, art. Hypertonus und echokardiographischer Kriterien (linksatrialer Durchmesser und EF) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

4.2. Verfahren

Die Gesamtdauer der Intervention war in beiden Gruppen mit $5,0 \pm 0,7$ Stunden (Carto) bzw. $4,9 \pm 1,1$ Stunden (NavX) relativ ähnlich.

Das NavX-System erfasst die 3D-Punkte zur Erstellung einer Geometrie nahezu kontinuierlich (93 mal pro Sekunde) mit allen aktivierten Elektroden jedes beliebigen Katheters (so kann z.B. die Geometrie der Pulmonalvenen mit allen 10 Elektroden eines Lassokatheters erfasst werden), während beim Carto-System eine Erfassung der 3D-Punkte nur über den Navi-Star®-Katheter möglich ist. Zudem muss jeder einzelne Punkt „von Hand“ ausgewählt und quittiert werden. Dadurch ergab sich für das Carto-System eine durchschnittliche Mappingdauer von $19,7 \pm 8,9$. Diese war hochsignifikant länger als mit dem NavX-System ($13,3 \pm 4,9$ Minuten, $p = 0,001$). Ein im Durchschnitt $6,4$ Minuten kürzerer Zeitaufwand für das Erstellen der 3D-Geometrie, ist bei einer Gesamtinterventionsdauer von ca. 5 Stunden aber natürlich für den Ablauf irrelevant.

Der Zeitaufwand für die eigentliche Pulmonalvenenisolation (PV-Ablationsdauer) war mit $2,1 \pm 0,6$ Stunden bzw. $2,3 \pm 0,6$ Stunden wiederum auf ähnlichem Niveau. Es zeigt sich also, dass die Darstellbarkeit der Lassokatheter mit den einzelnen Elektroden im NavX-System nicht zu einer messbar besseren räumlichen Orientierung führt. Zumindest schlägt sich diese bei dem hier gewählten zirkumferentiellen Vorgehen nicht in einer kürzeren PV-Ablationsdauer nieder. Möglicherweise könnte die Darstellung der Lassokatheter mit den einzelnen Elektroden (einschließlich ihrer Nummern) bei der signalgesteuerten segmentalen Pulmonalvenenablation einen positiven Effekt bringen, da der jeweilige Kanal der EPU-

Anlage genau der entsprechenden Nummer der Elektrode des Lassokatheters zugeordnet werden kann.

Es gibt eine chinesische Arbeit aus dem Jahr 2005, in der die beiden Navigationssysteme ebenfalls bei der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation verglichen werden (allerdings ohne Integration von CT-Daten, also die LA-Darstellung lediglich als 3D-Map des jeweiligen Systems). Hierin wurden 75 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen (35 Carto, 40 NavX). Die Gesamtuntersuchungsdauer war in der NavX-Gruppe mit 170 ± 34 Minuten gegenüber der Carto-Gruppe mit 150 ± 23 Minuten signifikant länger ($p = 0,03$). Für die Erstellung des Maps zeigte sich eine tendenziell eine kürzere Dauer für das NavX-System, ohne dass das Signifikanzniveau erreicht wurde (Carto: 16 ± 11 Minuten versus NavX: 14 ± 8 Minuten; $p = 0,06$)⁷⁹.

Eine genaue Kenntnis der exakten Anatomie des linken Vorhofs und der mündungsnahen Abschnitte der Pulmonalvenen ist von enormer Bedeutung. Die zirkumferentielle Pulmonalvenenablation ist primär ein anatomisches Vorgehen und kann dementsprechend umso präziser und individueller erfolgen, je genauer die jeweilige Anatomie bekannt ist. Erstellt man ohne weitere „Vorkenntnisse“ des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen mit dem jeweiligen 3D-Mappingsystem ein anatomisches Map dieser Herzhöhlen, so können anatomische Varianten –wie zusätzliche Pulmonalvenen- durchaus verkannt oder übersehen werden. Durch die CT-Daten kann man sich bereits vor Beginn der Untersuchung ein genaues Bild der Anatomie machen.

Ein kritisches Areal ist zum Beispiel die Region zwischen der linken oberen Pulmonalvene und dem linken Vorhofrohr. Der Abstand zwischen den beiden Strukturen und die Morphologie des dazwischenliegenden Grates sind von einer erheblichen Variabilität geprägt. In diesem Areal ist zudem mit dem Ablationskatheter oft nur schwer Kontakt mit der Vorhofwand herzustellen, ein guter Kontakt ist aber entscheidend für eine effektive Energieabgabe.

Auch im Falle von komplexen Pulmonalvenenmorphologien und von gemeinsamen Ostien der Pulmonalvenen ist eine genaue Kenntnis derselben für die Planung und Durchführung der Ablation in diesem Bereich von erheblicher Bedeutung.

Ziel der Ablation war ja neben der Applikation einer zirkumferentiellen Läsionslinie auch das Erreichen eines vollständigen Konduktionblocks. D.h. nach dem Ziehen der zirkumferentiellen Linie wurden segmental –bis zum Erreichen einer vollständigen Pulmonalvenenisolierung- weitere Ablationspunkte appliziert. Auch hier hilft eine Kombination aus dreidimensionalem Map, Einspielbarkeit der Pulmonalvenenangiographie und konventioneller Durchleuchtung eine Ablation innerhalb der Pulmonalvenen möglichst zu vermeiden und damit das Risiko von konsekutiven Pulmonalvenenstenosen zu minimieren.

4.3. Technische Daten

Die durchschnittlich benötigte Durchleuchtungszeiten war mit $81,5 \pm 16,5$ und $79,0 \pm 22,1$ Minuten in beiden Gruppen auf vergleichbarem Niveau, ebenso das Flächendosisprodukt als Maß für die Strahlenbelastung mit 7065 ± 2888 bzw. 6829 ± 3599 cGy*cm².

In einer 2005 veröffentlichten Arbeit von Tondo et al. wurde das NavX-System verwendet, um bei Patienten mit paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern eine segmentale PV-Isolation (in Kombination mit linearen Ablationslinien) im linken Vorhof durchzuführen. Bei 60 Patienten wurde entweder eine klassisch fluoroskopisch gesteuerte Pulmonalvenenisolation oder eine Isolation mit Hilfe des NavX®-Systems durchgeführt. In der NavX-Gruppe wurde eine 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen erstellt. In beiden Gruppen gelang bei allen Patienten eine Isolation aller Pulmonalvenen. Im Falle von zum Interventionszeitpunkt bestehendem Vorhofflimmern wurden zusätzliche Ablationslinien gezogen (der „linksatriale Isthmus“ zwischen der linken unteren Pulmonalvene und dem Mitralklappenannulus sowie eine Dachlinie zwischen den beiden oberen Pulmonalvenen). Zusätzlich wurde bei allen Patienten der rechtsatriale Isthmus ablatiert. Die mittlere Durchleuchtungszeit war in der NavX-Gruppe mit 22 ± 8 versus 56 ± 10 Minuten signifikant niedriger, ebenso die mittlere Dauer der Radiofrequenzabgabe mit 5 ± 1 versus 10 ± 3 Minuten (p jeweils 0,05). Dies zeigt, dass man durch die Anwendung eines dreidimensionalen Navigationssystems nicht nur die Strahlenbelastung des Patienten senken kann, sondern auch die Ablationspunkte genauer setzen kann. Dies schlägt sich in einer kürzeren Dauer der Radiofrequenzabgabe nieder und weniger Läsionen im linken Vorhof reduzieren das Komplikationsrisiko.

Bei Betrachtung der Durchleuchtungszeiten ist festzustellen, dass diese deutlich länger sind als in der aufgeführten Vergleichsuntersuchung. Das Vorgehen ist zwar unterschiedlich (einmal segmental plus Zusatzlinien, einmal zirkumferentiell plus ggf. segmentale Vervollständigung) und auch das Einbringen von 3 transeptalen Schleusen mag einige wenige Minuten mehr Durchleuchtungszeit erfordern. Aber dennoch scheint hier ein deutlicher Unterschied zu bestehen. Möglicherweise wurde bei der vorliegenden Arbeit doch öfter als während der Vergleichsuntersuchung der Arbeitsgruppe von Tondo et. al während der Ablation simultan zur real-time-Darstellung im Mapping-System auch konventionell durchleuchtet. Dies ist im Weiteren zu prüfen, ggf. besteht hier die Möglichkeit die Strahlenbelastung für den Patienten zu reduzieren.

4.4. Komplikationsraten

Die Komplikationsrate insgesamt war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bei 2 Patienten aus der Carto-Gruppe und einem Patienten der NavX-Gruppe trat eine Leistenkomplikation auf (jeweils ein Hämatom, das zur Verlängerung des stationären Aufenthaltes führte, eine operative Intervention oder eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten war nicht erforderlich).

Eine Perikardtamponade entwickelte sich bei einem der Patienten aus der NavX-Gruppe, in der Carto-Gruppe war kein Patient betroffen. In anderen Studien wird die Häufigkeit einer Perikardtamponade mit 0,8 - 2,2 % angegeben (in Abhängigkeit von der applizierten maximalen Leistung)^{108 14 54}.

Eine ösophago-atriale-Fistel nach linksatrialer Ablation ist ein Krankheitsbild mit extrem hoher Letalität, die Häufigkeit wird mit bis zu 1% angegeben²⁷. Pappone et al. veröffentlichten 2004 einen Fallbericht von zwei Patienten mit einer Perforation des Oesophagus infolge zirkumferentieller Katheterablation. Der eine Patient konnte durch einen chirurgischen Noteingriff gerettet werden (als Residualzustand verblieb eine Hemiparese links), der andere verstarb an den Folgen systemischer Embolien. Die Fisteln entwickelten sich bei beiden Patienten an der Kreuzungsstelle zwischen der zirkumferentiellen Ablationslinie um die linken Pulmonalvenen und einer dorsalen Querlinie. Entscheidend für die Entstehung einer solchen Fistel ist eine entsprechend hochenergetische

Ablation (in den 2 Fällen mit maximal 100 W und 60 °C bzw. 70 W und 55 °C) mit entsprechend tiefreichenden Koagulationsnekrosen im Bereich der Dorsalwand des linken Vorhofs¹⁰⁶. Mit dem am Klinikum Großhadern praktizierten niederenergetischen Verfahren (im Bereich des linken Vorhofs maximal 30 W und 42 °C) trat im Rahmen dieser Untersuchung keine derartige Komplikation auf.

Eine weitere gefürchtete Komplikation einer Ablation im linken Vorhof stellt die Bildung von Thromben dar, die –sofern sie sich lösen- eine Embolie (Schlaganfall, periphere arterielle Embolie) verursachen können. Unter entsprechend intensiver intraprozeduraler Antikoagulation mit Heparin unter ACT-Kontrolle traten derartige thrombembolische Komplikationen bei keinem der 60 Patienten auf. Auch in anderen Veröffentlichungen war die Rate thrombembolischer Komplikationen gleich Null oder zumindest sehr gering. Bei zirkumferentieller Ablationstechnik fand die Arbeitsgruppe um Pappone bei 251 Patienten keine Thrombembolien¹⁰⁸, Oral et al. publizierte 2002 für die segmentale Pulmonalvenenisolation bei einem Patienten von siebzig Patienten eine thrombembolische Komplikation (Verschluss einer Retinaarterie drei Stunden nach der Intervention)¹⁰¹.

Pulmonalvenenstenosen nach Radiofrequenzablation im Bereich der Pulmonalvenenostien ist eine relativ häufige Komplikation, v.a. bei segmentaler Pulmonalvenenablation. Zu einer relevanten Flussreduktion im Bereich der stenosierten Vene kommt es ab einem Stenosegrad von mehr als 70%¹¹⁶. Das häufigere Auftreten von Pulmonalvenenstenosen stellt einen entscheidenden Nachteil für die segmentale Technik dar (es ist eine Häufigkeit von 2 - 8 % publiziert^{123 26}), da als Folgeerscheinungen anhaltender Husten, Hämoptoen, Pneumonien oder die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie entstehen können. Dies kann ggf. eine Intervention in Form einer Stentimplantation nötig machen^{115 29 147 43}. Im Gegensatz dazu werden nach zirkumferentieller Ablationstechnik sowohl von der Arbeitsgruppe um Pappone auch um Oral keine signifikanten Lumeneinengungen beschrieben^{108 103}. War bei einem Vorhofflimmerrezidiv im Rahmen dieser Untersuchung eine zweite Sitzung nötig, erfolgte eine neuerliche angiographische Darstellung der Pulmonalvenen. Hierbei konnte bei keinem der untersuchten Patienten eine relevante Pulmonalvenenstenose nachgewiesen werden. Bei allen anderen bestand im Rahmen des Follow-Up keine in diese Richtung weisende Symptomatik.

4.5. Follow-Up, Rezidivraten

In unserer Untersuchung lag die Gesamterfolgsrate (nach 6 Monaten Sinusrhythmus ohne symptomatische Vorhofflimmerepisoden) bei 80% in der Carto-Gruppe (24 von 30) und bei 77% in der NavX-Gruppe (23 von 30). Bei 16 Patienten (53%) in der Carto-Gruppe und bei 15 Patienten (50%) der NavX-Gruppe konnte bereits mit nach einer Pulmonalvenenisolation ein anhaltender Sinusrhythmus registriert werden, bei 11 (37%) bzw. 12 (40%) wurde bei einem Rezidiv der Vorhofflimmerepisoden eine zweite Sitzung erforderlich.

Für die segmentale Pulmonalvenenablation gibt die Arbeitsgruppe um Haissaguerre an, dass bei 73% der behandelten 70 Patienten in einem Follow Up von 4 ± 5 Monaten eine Rezidivfreiheit erreicht werden konnte, wobei sich allerdings 41 Patienten (59%) einer zweiten Prozedur unterziehen mussten⁴⁷. Andere Daten dieser Arbeitsgruppe an einem etwas größeren Kollektiv (110 Patienten) erbrachten mit der segmentalen Ablationstechnik eine Erfolgsrate von 74%, in dieser Untersuchung war bei 54% der Patienten eine Reablation erforderlich¹²³.

Auch von der Arbeitsgruppe um Oral wurde für bei ein gemischtes Patientenkollektiv (n=70) mit paroxysmalem (58) und permanentem (12) Vorhofflimmern für die segmentale Technik nach 5 Monaten eine Erfolgsrate von 70% für die Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und 22% für die Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern veröffentlicht. Eine Reablation wurde allerdings nur bei 9% der Patienten durchgeführt¹⁰¹.

Pappone et al geben in ihrer ersten Veröffentlichung zur zirkulären Pulmonalvenenablation (Kollektiv von 251 Patienten) an, dass bei 85% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und bei 68% der Patienten mit permanentem Vorhofflimmern während einer Follow-Up Periode von 6-12 Monaten ($10,4 \pm 4,5$) keine Vorhofflimmerepisoden mehr auftraten. Allerdings werden in dieser Arbeit keinerlei Angaben über die Häufigkeit von notwendigen Reablationen gemacht¹⁰⁸.

Im Jahr 2003 wurde von der Arbeitsgruppe um Oral et al. eine Untersuchung publiziert, die beide Ablationsverfahren miteinander vergleicht (80 konsekutive Patienten, 40 mit segmentaler und 40 mit zirkumferentieller Pulmonalvenenisolation, Nachbeobachtungszeitraum von 5 Monaten, 164 ± 100 Tage). Diese Arbeit gibt ein positives Ergebnis (keine symptomatischen Vorhofflimmerepisoden mehr) von 88% nach zirkumferentieller Ablation

und von 67% nach segmentaler PV-Ablation an. In der Gruppe der zirkumferentiellen Ablation wurden bei allen Patienten zusätzliche Ablationslinien im linken Vorhof appliziert, im Sinne einer zusätzlichen Substratmodifikation. Eine Reablation wurde bei 7 Patienten (18%) nach segmentaler PV-Ablation durchgeführt, dann aber mit zirkumferentieller Ablationstechnik. Bei keinem der Patienten nach zirkumferentieller Ablationstechnik und Vorhofflimmerrezidiv erfolgte eine Reablation ¹⁰³.

Die Erfolgsraten mit dem bei im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Procedere (Endpunkt der Ablation war neben dem „Ziehen“ einer anatomischen Linie um die Pulmonalvene, das Erreichen einer vollständigen Isolation der Pulmonalvenen) liegt somit im Bereich der international publizierten Ergebnisse.

4.6. Limitationen der Untersuchung

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist sicherlich die relativ kleine untersuchte Patientengruppe und die nicht erfolgte Randomisierung. Aber durch das gewählte konsekutive Verfahren zeigte sich zumindest bezüglich der untersuchten Patientenparameter kein signifikanter Unterschied.

Primäres Ziel der Untersuchung war es, die beiden verfügbaren 3D-Navigationssysteme miteinander zu vergleichen. Die bezog sich v.a. auf die prozeduralen Parameter wie Untersuchungsdauer, Anzahl der erforderlichen Radiofrequenzenergieabgaben und ähnliches.

Wenn auch der postinterventionelle Verlauf mitbeobachtet wurde, war diese Untersuchung natürlich nicht dafür ausgelegt statistisch valide Aussagen über die Erfolgsraten, den Langzeitverlauf oder gar eine Beurteilung der Methode im Vergleich zu anderen Vorgehensweisen zu ermöglichen. Dies wäre in einer größeren, randomisierten Studie mit vorangegangener Fallzahlkalkulation zu prüfen.

Zu Beurteilung des Langzeiterfolges nach Pulmonalvenenisolation ist ein Punkt aber von ganz entscheidender Bedeutung, die relativ häufig auftretenden asymptomatischen Vorhofflimmerepisoden. Zum einen sind asymptomatische Vorhofflimmerphasen per se relativ häufig ^{105 57}. Zum anderen scheint eine ablationsbedingte Abnahme der

Episodenhäufigkeit und –länge zu einer deutlich verringerten oder gar fehlenden Symptomatik der Patienten zu führen und dadurch Rezidive zu verschleiern^{131 90 101 123 108}.

Selbst mit einem 24h-Langzeit-EKG gelingt eine Erfassung solcher Episoden bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern in weniger als der Hälfte der Fälle⁵⁷.

Ein Absetzen der oralen Antikoagulation bei fortbestehenden asymptomatischen Vorhofflimmerepisoden geht allerdings mit einem hohen Risiko für thrombembolische Ereignisse einher⁶⁶.

D.h., wenn präinterventionell –entsprechend der aktuellen Leitlinien- eine Indikation für eine Dauerantikoagulation mit Phenprocoumon bestand, ist ein Absetzen dieser Dauerantikoagulation im Verlauf –auch bei jetzt asymptomatischen Patienten- als sehr kritisch zu betrachten. Oder anders formuliert, der Patientenwunsch, eine bestehende Antikoagulation, beenden zu können, sollte in keinem Fall die einzige Indikation für die Durchführung einer Pulmonalvenenablation sein.

5. Zusammenfassung

Die zirkumferentielle Pulmonalvenenablation bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern ist zwischenzeitlich ein zunehmend etabliertes Verfahren zur Rhythmuskontrolle, also zur Erhaltung des normalen Sinusrhythmus.

Eine genaue Kenntnis der Anatomie des linken Vorhofs und der ostialen Abschnitte der Pulmonalvenen ermöglicht, dass das interventionelle Vorgehen den jeweiligen anatomischen Verhältnissen angepasst werden kann. Hierzu ist eine dreidimensionale Rekonstruktion des linken Vorhofs aus den CT-Daten mit Integration in ein 3D-Mapping-Systeme und die dadurch mögliche simultane Darstellung der importierten Vorhofgeometrie, der elektroanatomischen Geometrie und des Ablationskatheters außerordentlich hilfreich.

Dies ist mit beiden verfügbaren Mapping-Systemen, also dem Carto®-System und dem NavX®-System, gleichermaßen möglich. Die Erfassung der 3D-Geometrie mittels des NavX-Systems ist mit signifikant kürzerem Zeitaufwand verbunden. Bezüglich aller anderen untersuchten Parametern wie Gesamtuntersuchungsdauer, Zeitaufwand für das Setzen der Ablationslinien um die Pulmonalvenen, erforderliche Anzahl von Radiofrequenz-Energieabgaben, Durchleuchtungsdauer und prozeduralen Komplikationsraten ergaben sich keine Unterschiede. Auch die Gesamterfolgsrate (im Follow-Up nach 6 Monaten Sinusrhythmus ohne symptomatische Vorhofflimmerepisoden) waren mit 80% für die Carto-Gruppe und 77% für die NavX-Gruppe nahezu identisch. Hierzu war bei 37% bzw. 40% der Patienten eine zweite Sitzung erforderlich.

Die Kombination aus rekonstruierter Vorhofgeometrie, 3D-Mappingsystem und konventionellem Röntgen ermöglicht ein stark individualisiertes Vorgehen und erhöht damit die Effektivität der Maßnahme sowie die Sicherheit für den Patienten.

Die Ablationstrategien werden sicherlich in den nächsten Jahren -in Abhängigkeit von der jeweiligen Form des Vorhofflimmerns- noch modifiziert und weiter verfeinert werden. Entscheidend für einen anhaltenden Therapieerfolg wird ein individuelles Vorgehen mit einer Kombination aus Triggerelimination, Substratmodifikation und ggf. eine Ablation extrapulmonalvenöser Triggerfoki sein.

6. Verzeichnis der Abkürzungen

ABL	Ablation
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AVNRT	AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
CL	Zykluslänge
CMP	Kardiomyopathie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CS	Coronarsinus
LA	Linker Vorhof
LAO	Left anterior oblique
Lasso	Lassokatheter
LIPV	Linke untere Pulmonalvene
LMPV	Linke mittlere Pulmonalvene
LSPV	Linke obere Pulmonalvene
PA	Posterior-anterior
PFO	persistierendes Foramen ovale
PV	Pulmonalvene(n)
RA	Rechter Vorhof
RAO	Right anterior oblique
RIPV	Rechte untere Pulmonalvene
RMPV	Rechte mittlere Pulmonalvene
RSPV	Rechte obere Pulmonalvene
RF	Radiofrequenz
RV	Rechter Ventrikel
VHF	Vorhofflimmern

7. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Umfang und Wellenlänge einer kreisenden Erregung.

Abbildung 2: Es besteht die Annahme, dass mindestens sechs Erregungskreise vorhanden sein müssen, um VHF aufrechtzuerhalten. Ein vergrößerter Vorhof mit entsprechend mehr Myokardmasse sowie kurze Refraktärzeiten und langsame Leitungsgeschwindigkeiten ermöglichen eine größere Anzahl von Erregungskreisen.

Abbildung 3: Grundprinzip des Carto™-3D-Mappingsystems.

Abbildung 4: Physikalische Grundlagen des NavX™-3D-Mappingsystems.

Abbildung 5: NavX-Map des linken Vorhofs und der vier Pulmonalvenen mit Darstellung der zwei Lasso-Katheter (rot, hellblau), des CS-Katheters (gelb), und des Ablationskatheters (grüne Spitze), Darstellung von LAO, MA: Mitralklappenannulus.

Abbildung 6: Segmentation der 3D-Geometrie des linken Vorhofs mittels Ensite Verismo® aus den DICOM 3 CT-Daten.

Abbildung 7: Angiographische Darstellung der Pulmonalvenen, zum Vergleich CT-Rekonstruktion des linken Vorhofs (Vorhofgeometrie mittels der Segmentierungssoftware Polaris 2® erstellt).

Abbildung 8: Doppellassotechnik (zwei Lassokatheter ostial in den linken Pulmonalvenen (rechts: rot und hellblau), ein Ablationskatheter (rechts: grüne Spitze), jeweils über eine lange Schleuse in den LA eingebracht), links konventionelle Darstellung in PA, rechts Darstellung mit NavX®-3D-System.

Abbildung 9: Das anatomische Carto®-Map des linken Vorhofs wird anhand gesetzter Landmarken und anatomische Kriterien mit der CT-Geometrie des linken Vorhofs überlagert (Carto-Merge®), Darstellung der gemeinsamen Geometrie in RAO- und PA-Darstellung.

Abbildung 10: Synchronisierte Darstellung des NavX-Map und der importierten CT-Geometrie auf dem Bildschirm des NavX-Systems (NavX-Sync®).

Abbildung 11: NavX-Fusion® mit direkter Darstellung und Manövrieren aller Katheter in der CT-Geometrie sowie Darstellung der Ablationspunkte (links rot, rechts gelb).

Abbildung 12: Carto-Merge®-Darstellung des linken Vorhofs mit kompletten zirkulären Isolationslinien um die Pulmonalvenenabgänge beidseits. Darstellung einer mittleren rechten Pulmonalvene mit einer eigenen Röhrenstruktur (gelb).

Abbildung 13: Komplette Ablationslinie um die Pulmonalvenen einer Seite (links rot, rechts gelb) von schräg rechts dorsal in der NavX-Ensite®-Geometrie. Ablationskatheter weiß, Lassokatheter grau und grün, Koronarsinuskatheter grün (unten).

Abbildung 14: Oben: RAO-Blick auf das Carto-Merge®-Map mit kompletter Ablationslinie (rote Punkte). Unten links: Blick auf die Ablationslinie um die rechten Pulmonalvenen von rechts lateral. Unten rechts: Blick auf die rechte Ablationslinie aus dem Lumen des linken Vorhofs (sagitaler Schnitt durch den LA).

Abbildung 15: Links: Passives Pulmonalvenensignal in der rechten oberen Pulmonalvene während Sinusrhythmus (Pfeil), Rechts: Nach kompletter Pulmonalvenenisolation ist dieses Signal verschwunden (Nachweis der erfolgreichen Isolation mit Eingangsblock).

Abbildung 16: Übersicht über die Anzahl der bereits nach einer Sitzung beschwerdefreien Patienten, der Anzahl und dem Zeitraum einer zweiten Sitzung sowie der Anzahl der Patienten mit zuletzt fortbestehenden Vorhofflimmerepisoden.

Abbildung 17: Anzahl der Patienten ohne Vorhofflimmerepisoden bei Entlassung, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten.

8. Literaturverzeichnis

- (1) Abildskov JA, Lux RL. Effects of premature responses on vulnerability to fibrillation in a computer model. *J Electrocardiology* 1996; 29(3):213-21.
- (2) Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):230-46.
- (3) Allesie, M. A., Bonke, F. I., and Schopman, F. J. Circus Movement in Rabbit Atrial Muscle As a Mechanism of Tachycardia. III. The "Leading Circle" Concept: a New Model of Circus Movement in Cardiac Tissue Without the Involvement of an Anatomical Obstacle. *Circ.Res.* 1977;41(1):9-18.
- (4) Allesie, M. A., Bonke, F. I., and Schopman, F. J. Circus Movement in Rabbit Atrial Muscle As a Mechanism of Tachycardia. II. The Role of Nonuniform Recovery of Excitability in the Occurrence of Unidirectional Block, As Studied With Multiple Microelectrodes. *Circ.Res.* 1976;39(2):168-77.
- (5) Allesie, M. A., Bonke, F. I., and Schopman, F. J. Circus Movement in Rabbit Atrial Muscle As a Mechanism of Trachycardia. *Circ.Res.* 1973;33(1):54-62.
- (6) Allesie, M. A., Boyden, P. A., Camm, A. J., Kleber, A. G., Lab, M. J., Legato, M. J., Rosen, M. R., Schwartz, P. J., Spooner, P. M., Van, Wagoner, and Waldo, A. L. Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. *Circulation* 6-2-2001;103(5):769-77.
- (7) Allesie, M. A.; Lammers, W. J.; Bonke, F. I.; Hollen, J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. Zipes, D. P. and Jalife, J. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. NY: Grune&Stratton; 1985. pp.265-75.
- (8) Alpert JS, Petersen P. Atrial Fibrillation: Natural history, complications and management. *Ann Rev Med* 1988; 39:41-52.
- (9) Arentz T, Jander N, von Rosenthal J, Blum T, Furmaier R, Gornandt L, Josef NF, Kalusche D. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003 May;24(10):963-9.
- (10) Arita T, Kubota S, Okamoto K, Kuma F, Nakasuga K, Koga H, Ito H, Maruyama T, Kaji Y, Harada M. Bezold-Jarisch-like reflex during Brockenbrough's procedure for radiofrequency catheter ablation of focal left atrial fibrillation: report of two cases. *J Interv Card Electrophysiol* 2003 June;8(3):195-202.
- (11) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 98(10):946-952, 1998
- (12) Borggrefe M, Hindricks G, Haverkamp W, Breithardt G. Catheter ablation using radiofrequency energy. *Clin Cardiol* 13 (1990) 127-131

- (13) Büchner M, Effert S. Bedingungen für die Entstehung von Vorhofflimmern. *Cardiologia* 1966; 49:154-55.
- (14) Bunch TJ, Asirvatham SJ, Friedman PA, Monahan KH, Munger TM, Rea RF, Sinak LJ, Packer DL. Outcomes after cardiac perforation during radiofrequency ablation of the atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16: 1172–1179.
- (15) Camm AJ, Murgatroyd FD. The epidemiology of atrial fibrillation. In: Camm AJ, *Atrial fibrillation for the clinician*. Armonk, NY: Futura publishing company, 1995: 10-25.
- (16) Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dissociation Between Ionic Remodeling and Ability to Sustain Atrial Fibrillation During Recovery From Experimental Congestive Heart Failure. *Circulation* 2004 January 12.
- (17) Chen SA, Chen YJ, Yeh HI, Tai CT, Chen YC, Lin CI. Pathophysiology of the pulmonary vein as an atrial fibrillation initiator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 July;26(7 Pt 2):1576-82.
- (18) Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999 November 2;100(18):1879-86.
- (19) Chen SA, Tai CT, Yeh HI, Chen YJ, Lin CI. Controversies in the mechanisms and ablation of pulmonary vein atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 June;26(6):1301-7.
- (20) Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Prakash VS, Ding YA, Chang MS. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999 March;10(3):328-35.
- (21) Coletta A, Thackray S, Nikitin N, Cleland JG. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of The American College of Cardiology 2002: LIFE, DANAMI 2, MADIT-2, MIRACLE-ICD, OVERTURE, OCTAVE, ENABLE 1 & 2, CHRISTMAS, AFFIRM, RACE, WIZARD, AZACS, REMATCH, BNP trial and HARDBALL. *Eur J Heart Fail* 2002 June;4(3):381-8.
- (22) Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrialfibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406 –26.
- (23) Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 April;101(4):569-83.
- (24) Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996 October 1;94(7):1600-6.

- (25) Defauw JJ, Guiraudon GM, van Hemel NM et al. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the "corridor" operation. *Ann Thorac Surg* 1992;53(4): 564-70
- (26) Deisenhofer I, Schneider MA, Bohlen-Knauf M, Zrenner B, Ndrepepa G, Schmieder S, Weber S, Schreieck JJ, Weyerbrock S, Schmitt C. Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003 January 15;91(2):159-63.
- (27) Doll N, Borger M, Fabricius F et al. Esophageal perforation during left atrial radiofrequency ablation: is the risk too high? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125:836-842
- (28) Duru F. CARTO three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping for catheter ablation of arrhythmias: a useful tool or an expensive toy for the electrophysiologist? *Anadolu Kardiyol Derg* 2002 December;2(4):330-7.
- (29) Ernst S, Ouyang F, Goya M, Lober F, Schneider C, Hoffmann-Riem M, Schwarz S, Hornig K, Muller KM, Antz M, Kaukel E, Kugler C, Kuck KH. Total pulmonary vein occlusion as a consequence of catheter ablation for atrial fibrillation mimicking primary lung disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 April;14(4):366-70.
- (30) Ernst S, Schluter M, Ouyang F, Khanedani A, Cappato R, Hebe J, Volkmer M, Antz M, Kuck KH. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 1999 November 16;100(20):2085-92.
- (31) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992 September;20(3):527-32.
- (32) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J-Y, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, HuntmSA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, mMcGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL. 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). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e149 –246.
- (33) Gaita F, Riccardi R, Calo L, Scaglione M, Garberoglio L, Antolini R, Kirchner M, Lamberti F, Richiardi E. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. Electrophysiological findings and ablation results. *Circulation* 1998 June 2;97(21):2136-45.
- (34) Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998 October 16;82(8A):18N-28N.

- (35) Gepstein L, Evans SJ: Electroanatomical mapping of the heart: basic concepts and implications for the treatment of cardiac arrhythmias. *PACE* 1998; 21: 1268–1278.
- (36) Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA: A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation* 1997; 95: 1611–1622.
- (37) Gerstenfeld EP, Guerra P, Sparks PB, Hattori K, Lesh MD. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001 August;12(8):900-8.
- (38) Guy DJ, Boyd A, Thomas SP, Ross DL. Increasing power versus duration for radiofrequency ablation with a high superfusate flow: implications for pulmonary vein ablation? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 June;26(6):1379-85.
- (39) Haines DE, Watson DD, Verow AF. Electrode radius predicts lesion radius during radiofrequency energy heating. Validation of a proposed thermodynamic model. *Circ Res.* 67 (1990) 124-129
- (40) Haines DE, Watson DD. Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall. *Pacing Clin Electrophysiol* 12 (1989) 962-976
- (41) Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P: Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1138-1147.
- (42) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Arentz T, Kalusche D, Takahashi A, Garrigue S, Hocini M, Peng JT, Clementy J. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 January;11(1):2-10.
- (43) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000 March 28;101(12):1409-17.
- (44) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Metayer P, Roudaut R, Clementy J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996 December;7(12):1132-44.
- (45) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998 September 3;339(10):659-66.
- (46) Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu L, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P: Catheter ablation of long-

- lasting persistent atrial fibrillation: Critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1125-1137.
- (47) Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clementy J. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000 November 14;102(20):2463-5.
- (48) Hennesdorf, M. G., Perings, C., Kelm, M., and Strauer, B. E. Vorhofflimmern. [Atrial Fibrillation]. *Internist.(Berl.)* 2001;42(12):1631-40
- (49) Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H (2005). Perception of atrial fibrillation before an after Radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 112:307-313
- (50) Hnatkova K, Murgatroyd FD, Camm AJ. Atrial premature beats preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20:2003-8.
- (51) Hnatkova K, Waktare EP, Murgatroyd FD. Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *American Heart Journal* 1998; 135(6):1010-19.
- (52) Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jais P, Janse MJ, Haissaguerre M, De Bakker JM. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 2002 May 21;105(20):2442-8.
- (53) Honjo H, Boyett MR, Niwa R, Inada S, Yamamoto M, Mitsui K, Horiuchi T, Shibata N, Kamiya K, Kodama I. Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation* 2003 April 15;107(14):1937-43.
- (54) Hsu LF, Jais P, Hocini M, Sanders P, Scavee C, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Clementy J, Haïssaguerre M. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005; 28 (suppl 1): S106–S109.
- (55) Huang JL, Tai CT, Chen JT, Ting CT, Chen YT, Chang MS, Chen SA. Effect of atrial dilatation on electrophysiologic properties and inducibility of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2003 February;98(1):16-24.
- (56) Huang SK, Graham AR, Wharton K. Radiofrequency catheter ablation of the left and right ventricles: anatomic and electrophysiologic observations. *Pacing Clin Electrophysiol* 11 (1988) 449-459
- (57) Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004 January 7;43(1):47-52.

- (58) Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997 February 4;95(3):572-6.
- (59) Jais P, O'Neill MDO, Takahashi Y, Anders J, Hocini M, Sacher F, Sanders P, Kodali S, Rostock T, Rotter M, Clementy J, Haissaguerre M. Stepwise Catheter Ablation of Chronic Atrial Fibrillation: Importance of Discrete Anatomic Sites for Termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 17, Suppl. 3, December 2006, pp. S28-S36.
- (60) Jais P, Weerasooriya R, Shah DC, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Scavee C, Haissaguerre M, Clementy J. Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): past, present and future. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):337-46.
- (61) Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):204-16.
- (62) Kanagaratnam L, Tomassoni G, Schweikert R, Pavia S, Bash D, Beheiry S, Lesh M, Niebauer M, Saliba W, Chung M, Tchou P, Natale A. Empirical pulmonary vein isolation in patients with chronic atrial fibrillation using a three-dimensional nonfluoroscopic mapping system: long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001 December;24(12):1774-9
- (63) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983 August;106(2):389-96.
- (64) Kannel WB, Abbott RD. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306:1018-22.
- (65) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82(8A):2N-9N
- (66) Kaufman ES, Waldo AL. The impact of asymptomatic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004 January 7;43(1):53-4
- (67) Khoury DS, Berrier KL, Badruddin SM et al.: Three-dimensional electrophysiological imaging of the intact canine left ventricle using a noncontact multielectrode cavitory probe: study of sinus, paced, and spontaneous premature beats. *Circulation* 1998; 97: 399-409.
- (68) Khoury DS, Taccardi B, Lux RL et al.: Reconstruction of endocardial potentials and activation sequences from intracavitary probe measurements. Localization of pacing sites and effects of myocardial structure. *Circulation* 1995; 91: 845-863.
- (69) Killip T, Gault JH. Mode of onset of atrial fibrillation in man. *Am Heart J* 1965; 70(2):172-79.
- (70) Kottkamp H, Hugel B, Krauss B et al.: Electromagnetic versus fluoroscopic mapping of the inferior isthmus for ablation of typical atrial flutter: A prospective randomized study. *Circulation* 2000; 102: 2082-2086.

- (71) Kuck KH, Ernst S, Cappato R et al.: Nonfluoroscopic endocardial catheter mapping of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: S57–S62 (Suppl).
- (72) Lammers WJ, Allessie MA, Bonke FI. Reentrant and focal arrhythmias in low potassium in isolated rabbit atrium. *Am J Physiol* 1988 December;255(6 Pt 2):H1359-H1369.
- (73) Langberg JJ, Borganelli SM, Kalbfleisch SJ, Strickberger SA, Calkins H, Morady F. Delayed effects of radiofrequency energy on accessory atrioventricular connections. *Pacing Clin Electrophysiol* 16 (1993) 1001-1005
- (74) Langberg JJ, Calkins H, Kim YN, Sousa J, el-Atassi R, Leon A, Borganelli M, Kalbfleisch SJ, Morady F. Recurrence of conduction in accessory atrioventricular connections after initially successful radiofrequency catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 19 (1992) 1588-1592
- (75) Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2004;110:3181– 6.
- (76) Lévy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1998; 9(8):78-82.
- (77) Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel S. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res* 2001 June 8;88(11):1168-75.
- (78) Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003 July 1;107(25):3176-83.
- (79) Liu X, Wang XH, Gu JN, Zhou L, Qiu JH. Electroanatomical systems to guided circumferential pulmonary veins ablation for atrial fibrillation: initial experience from comparison between the Ensite/NavX and CARTO system. *Chin Med J (Engl)*. 2005 Jul 20;118(14):1156-60.
- (80) Louis A, Cleland JG, Crabbe S, Ford S, Thackray S, Houghton T, Clark A. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Fail* 2001 June;3(3):381-7.
- (81) Macle L, Jais P, Weerasooriya R, Hocini M, Shah DC, Choi KJ, Scavee C, Raybaud F, Clementy J, Haissaguerre M. Irrigated-tip catheter ablation of pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 November;13(11):1067-73.
- (82) Maessen JG, Nijs JF, Smeets JL, Vainer J, Mochtar B. Beating-heart surgical treatment of atrial fibrillation with microwave ablation. *Ann Thorac Surg* 2002 October;74(4):S1307-S1311.

- (83) Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194 –99.
- (84) Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* 2003 August;89(8):939-43.
- (85) Melo J, Adragao P, Neves J, Ferreira M, Timoteo A, Santiago T, Ribeiros R, Canada M. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 August;18(2):182-6.
- (86) Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959 July;58(1):59-70.
- (87) Moe, G. K., On the Multiple Wavelet Hypothesis of Atrial Fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962;140:183-8.
- (88) Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., and Abildskov, J. A. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-20.
- (89) Mohr FW, Fabricius AM, Falk V, Autschbach R, Doll N, Von Oppell U, Diegeler A, Kottkamp H, Hindricks G. Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short-term and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 May;123(5):919-27.
- (90) Morady F., Treatment of paroxysmal atrial fibrillation by pulmonary vein isolation. *Circ J* 2003 July;67(7):567-71.
- (91) Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T: A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-2053.
- (92) Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, Beckman KJ, McClelland JH, Lazzara R, Jackman WM. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation* 91 (1995) 2264-2273
- (93) Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Sasako Y, Nakatani T, Kitamura S. The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: case matched study. *Circulation* 2002 September 24;106(12 Suppl 1):I46-I50.
- (94) Nath S, Lynch C III, Whayne JG, Haines DE. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation. *Circulation* 88 (1993) 1826-1831

- (95) Nath S, Whayne JG, Kaul S, Goodman NC, Jayaweera AR, Haines DE. Effects of radiofrequency catheter ablation on regional myocardial blood flow: possible mechanism for late electrophysiological outcome. *Circulation* 89 (1994) 2667-2672
- (96) Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966 September;34(3):412-22.
- (97) Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999 May;42(2):298-308.
- (98) Nattel S. Basic electrophysiology of the pulmonary veins and their role in atrial fibrillation: precipitators, perpetuators, and perplexers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 December;14(12):1372-5.
- (99) Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-226
- (100) O'Donnell D, Furniss SS, Dunuwille A, Bourke JP. Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003 January 1;91(1):83-5.
- (101) 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. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002 March 5;105(9):1077-81.
- (102) Oral H, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Scharf C, Hassan S, Lai S, Greenstein R, Pelosi F, Jr., Knight BP, Strickberger SA, Morady F. Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 July;13(7):645-50.
- (103) Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F, Jr., Morady F. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003 November 11;108(19):2355-60.
- (104) Oral H, Veerareddy S, Good E, Hall B, Cheung P, Tamirisa K, Han J, Fortino J, Chugh A, Bogun F, Pelosi F, Jr., Morady F. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 August;15(8):920-4.
- (105) Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994 January;89(1):224-7.
- (106) Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, Torracca L, Benussi S, Alfieri O, Hong R, Lau W, Hirata K, Shikuma N, Hall B, Morady F. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004 June 8;109(22):2724-6.

- (107) Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabro MP, Conversano A, Ben Haim SA, Cappato R, Chierchia S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999 September 14;100(11):1203-8.
- (108) 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. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001 November 20;104(21):2539-44.
- (109) 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. 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.* 2003 Jul 16;42(2):185-97.
- (110) Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000 November 21;102(21):2619-28.
- (111) Pappone C, Rosanio S. Evolution of non-pharmacological curative therapy for atrial fibrillation. Where do we stand today? *Int J Cardiol* 2003 April;88(2-3):135-42.
- (112) Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM, III, Cox JL, Damiano RJ, Jr. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 December;126(6):1822-8.
- (113) Reithmann C, Hoffmann E, Dorwath U, Remp T, Steinbeck G: Electroanatomical mapping for visualisation of atrial activation in patients with incisional atrial tachycardias. *Eur Heart J* 2001; 22: 237–246
- (114) Rensma, P. L., Allessie, M. A., Lammers, W. J., Bonke, F. I., and Schalij, M. J. Length of Excitation Wave and Susceptibility to Reentrant Atrial Arrhythmias in Normal Conscious Dogs. *Circ.Res.* 1988;62(2):395-410.
- (115) Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, Kay GN. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998 October 27;98(17):1769-75.
- (116) 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, Raviolo A, Bonso A, Themistoclakis S, Brachmann J, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation* 2003 December 23;108(25):3102-7.

- (117) Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 August;11(8):888-94.
- (118) Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jais P, Vaidyanathan R, Hsu LF, Garrigue S, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Scavee C, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Haissaguerre M: Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005;112:789-797.
- (119) Sanders P, Morton JB, Deen VR, Davidson NC, Sparks PB, Vohra JK, Kalman JM. Immediate and long-term results of radiofrequency ablation of pulmonary vein ectopy for cure of paroxysmal atrial fibrillation using a focal approach. *Intern Med J* 2002 May;32(5-6):202-7.
- (120) Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, Karch MR, Deisenhofer I, Schreieck J, Zrenner B, Schomig A. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002 June 15;89(12):1381-7.
- (121) Schotten U, Neuberger HR, Allessie MA. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol* 2003 May;82(1-3):151-62.
- (122) Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 July;26(7 Pt 2):1631-5.
- (123) Shah DC, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Garrigue S, Clementy J. Curative catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation in 200 patients: strategy for presentations ranging from sustained atrial fibrillation to no arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001 October;24(10):1541-58.
- (124) Shah DC, Haissaguerre M, Jais P. Current perspectives on curative catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart* 2002 January;87(1):6-8.
- (125) Sie HT, Beukema WP, Elvan A, Ramdat Misier AR. New strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2003 June 1;58(3):501-9.
- (126) Simmers TA, Wittkamp FHM, Hauer RNW, Robles de Medina EO. In vivo ventricular lesion growth in radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 17 (1994) 523-531
- (127) Smeets, J. L., Allessie, M. A., Lammers, W. J., Bonke, F. I., and Hollen, J. The Wavelength of the Cardiac Impulse and Reentrant Arrhythmias in Isolated Rabbit Atrium. The Role of Heart Rate, Autonomic Transmitters, Temperature, and Potassium. *Circ.Res.* 1986;58(1):96-108.
- (128) Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, de Simone A, Zerbo F, Carreras G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M. Feasibility of pulmonary vein ostia radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation: a multicenter study (CACAF pilot study). *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 January;26(1 Pt 2):284-7.

- (129) Sueda T, Imai K, Ishii O, Orihashi K, Watari M, Okada K. Efficacy of pulmonary vein isolation for the elimination of chronic atrial fibrillation in cardiac valvular surgery. *Ann Thorac Surg* 2001 April;71(4):1189-93.
- (130) Szalay ZA, Skwara W, Pitschner HF. Midterm results after the mini-maze procedure. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999;16: 306-11.
- (131) Tada H, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Ito S, Shinbo G, Takahashi T, Hoshizaki H, Oshima S, Taniguchi K, Nogami A. Segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation improves quality of life and clinical outcomes. *Circ J* 2003 October;67(10):861-5.
- (132) Taylor GW, Kay GN, Zheng X, Bishop S, Ideker RE. Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs. *Circulation* 2000 April 11;101(14):1736-42.
- (133) Tondo C, Mantica M, Russo G, Karapatsoudi E, Lucchina A, Nigro F, Wild M, Molinaro C, Bavila R (2005) A new nonfluoroscopic navigation system to guide pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 28(Suppl 1):102–105
- (134) Tsai CF, Tai CT, Chen SA. Pulmonary vein ablation: role in preventing atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2003 January;18(1):39-46.
- (135) Van der Velden HM, Jongsma HJ. Cardiac gap junctions and connexins: their role in atrial fibrillation and potential as therapeutic targets. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):270-9.
- (136) Wang, J., Bourne, G. W., Wang, Z., Villemaire, C., Talajic, M., and Nattel, S. Comparative Mechanisms of Antiarrhythmic Drug Action in Experimental Atrial Fibrillation. Importance of Use-Dependent Effects on Refractoriness. *Circulation* 1993;88(3):1030-44.
- (137) Wang, J., Feng, J., and Nattel, S. Class III Antiarrhythmic Drug Action in Experimental Atrial Fibrillation. Differences in Reverse Use Dependence and Effectiveness Between D-Sotalol and the New Antiarrhythmic Drug Ambasilide. *Circulation* 1994;90(4):2032-40.
- (138) Wang, Z., Page, P., and Nattel, S. Mechanism of Flecainide's Antiarrhythmic Action in Experimental Atrial Fibrillation. *Circ.Res.* 1992;71(2):271-87.
- (139) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995 October 1;92(7):1954-68.
- (140) Willems R. Atrial fibrillation / Atrial flutter. *Guidant CPI Research* 1997;1-21
- (141) Willems S, Weiss C, Ventura R et al.: Catheter ablation of atrial flutter guided by electroanatomic mapping (CARTO): A randomized comparison to the conventional approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1223–1230.

- (142) Wittkampfh FH, Wever EF, Derksen R, Wilde AA, Ramanna H, Hauer RN, Robles de Medina EO. Localisa: New technique for real-time 3-dimensional localization of regular intracardiac electrodes. *Circulation* 1999(10):1312–1317
- (143) Wolf PA, Abbott RD. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147(9):1561-4.
- (144) Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *AM Heart J* 131:790-795, 1996
- (145) Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. *Arch Intern Med* 158:229-234, 1998
- (146) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 December 5;347(23):1825-33.
- (147) Yu WC, Hsu TL, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Lin WS, Lin YK, Tsao HM, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001 August;12(8):887-92.
- (148) Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997 October;81(4):512-25.
- (149) Zimmermann M, Adamec R, Metzger J. Atrial vulnerability in patients with paroxysmal "lone" atrial fibrillation. *PACE* 1998; 21:1949-51.

9. Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Zeit als Gastarzt zur Ausbildung in klinischer Elektrophysiologie an der Medizinischen Klinik I am Klinikum Großhadern. Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. G. Steinbeck und Herrn Prof. Dr. med. Robert H. G. Schwinger, dass sie mir diese Ausbildung ermöglicht haben.

Meine besondere Dankbarkeit gebührt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Ch. Reithmann für die freundliche Aufnahme in die elektrophysiologische Arbeitsgruppe, die fundierte klinische Ausbildung während meiner Zeit in Großhadern und natürlich die Überlassung dieses Themas zur Bearbeitung. Er stand fortwährend diskutierend und beratend zur Verfügung. In ihm hatte ich einen Lehrer, der durch eine Kombination aus enormer fachlicher und menschlicher Kompetenz zu führen imstande ist.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. A. Hahnefeld für sein Engagement und seine große Geduld bei meiner Unterstützung im Herzkatheterlabor, bei der Beantwortung vieler Fragen sowie für seine konstruktive Kritik zu vielen Aspekten dieser Arbeit

Ich danke den Schwestern und Pflägern des Herzkatheterlabors des Klinikum Großhadern für die kooperative Zusammenarbeit und die praktische Unterstützung.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an das gesamte Ärzteteam der Medizinischen Klinik und Poliklinik I für ihre kollegiale Hilfsbereitschaft und die in jeder Hinsicht freundschaftliche Zusammenarbeit.

10. Curriculum Vitae

Joachim Peter Ulrich Sonna, Domprediger-Dr.-Maier Str. 82, 92637 Weiden

geb. am 2.1.1968 in Weiden/OPf.

Eltern: Beate und Ulrich Sonna

verheiratet mit Eva Sonna (geb. Thiem), keine Kinder

Schulbildung:

Sep. 1974 – Juli 1978 Volksschule in Weiden/OPf.

Sep. 1978 – Juni 1987 Kepler-Gymnasium in Weiden/OPf.

Studium:

Okt. 1987 – Apr. 1995 Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg
Ärztliche Vorprüfung 1990
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1991
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1994
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1995

Beruflicher Werdegang:

Juni 1995 – Feb. 1999	Arzt im Praktikum/Assistenzarzt, Klinikum Weiden, Med. Klinik I (Gastroenterologie)
März 1999– Dez. 2004	Assistenzarzt, Klinikum Weiden, Med. Klinik II des (Kardiologie)
Okt. 2004	Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin
Ab Jan. 2005	Funktionsoberarzt in der Med. Klinik II des Klinikum Weiden
Mai 2006	Erwerb der Schwerpunktbezeichnung Kardiologie
Juni 2006 – Dez. 2007	Ausbildung in klinischer Elektrophysiologie in der Medizinischen Klinik I am Klinikum Großhadern in München
Seit Jan. 2008	Oberarzt in der Med. Klinik II des Klinikum Weiden