Medizinische Fakultät Klinik für Innere Medizin/ Abteilung Kardiologie/
Sektion Rhythmologie der Universität Rostock
Leiter und Betreuer Prof. Dr. med. D. Bänsch

DISSERTATION

Pulmonalvenen-Isolation bei Vorhofflimmern: Verbessert die Wartezeit nach Ablation mit dem Schluss der Lücken während der Wartezeit die Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern?

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von

Jenny Bittkau

aus Rostock

geboren am 19.03.1988 in Neubrandenburg

urn:nbn:de:gbv:28-diss2016-0058-0

Gutachter

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dietmar Bänsch
Universitätsmedizin Rostock
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung Kardiologie, Sektion Rhythmologie
Ernst-Heydemann-Str. 6
18057 Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Stephan Willems
Universitäres Herzzentrum Hamburg
Klinik für Kardiologie, Schwerpunkt Elektrophysiologie
Martinistraße 52
20246 Hamburg

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Campus Virchow-Klinikum
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Datum der Einreichung: 16.11.2015
Datum der Verteidigung: 09.03.2016

Gliederung **3**

Inhaltsverzeichnis **3**

Schlüsselwörter **6**

Abkürzungsverzeichnis **7**

1. Einleitung

1.1. Vorhofflimmern **9**

1.2. Epidemiologie **9**

1.3. Begleiterkrankungen und Risikofaktoren **10**

1.4. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns **11**

1.5. Kardiales Remodeling durch Vorhofflimmern **14**

1.6. Therapie des Vorhofflimmerns **15**

1.7. Ziel der Untersuchung **18**

2. Methoden

2.1. Patientenauswahl **19**

2.2. EKG-Definition **19**

2.3. Vorbereitung des Patienten zur Ablation **19**

2.4. Elektrophysiologische Untersuchung **20**

2.5. Transseptale Punktion **20**

2.6. Pulmonalvenenangiogramm **21**

2.7. Mapping **21**

2.8. Definition von niedervoltagem und strukturell verändertem Areal **22**

2.9. Radiofrequenz-Katheterablation **23**

2.10. Endpunkt der Pulmonalvenenisolation **24**
2.11. Klinisches Protokoll **25**
2.12. Studienendpunkte **26**
2.13. Statistische Methodik **26**

3. Ergebnisse
3.1. Patientenkollektiv **28**
3.2. TTE/TEE-Daten präinterventionell **32**
3.3. HATCH-Score **34**
3.4. Prozedurdaten **36**
3.5. Lücken in der Ablationlinie **38**
3.6. Arrhythmien im Follow-Up **40**
3.7. Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv **43**
3.8. Re-Ablationen **45**
3.9. Prädiktive Parameter für ein Arrhythmie-Rezidiv **48**

4. Diskussion
4.1. Überblick **50**
4.2. Erfolg und Effektivität der initialen Ablationsbehandlung **50**
4.3. Vergleich der Effektivität der Radiofrequenz-Ablation mit der Cryoballon-Ablation **54**
4.4. Das Follow-Up im Vergleich zu ausgewählten Studien **56**
4.4.1. HATCH- Score **57**
4.5. Die Betrachtung der Re-Ablationen **59**
4.6. Patientenauswahl **62**
4.6.1. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern **63**
4.7. Prädiktoren eines Rezidivs nach erfolgreicher PVI **65**
4.8. Ausblick **67**
4.9. Grenzen der Studie **69**

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung 71

Abbildungsverzeichnis 74

Tabellenverzeichnis 75

Literaturverzeichnis 76

Thesen 87

Anhang 88

Eidesstattliche Erklärung 89

Schlüsselwörter

Arrhythmie
Katheterablation
Pulmonalvenenisolation
Rezidiv
Re-Ablation
Vorhofflimmern

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
ACT	Activated clotting time (= aktivierte Koagulationszeit)
AP	Aktionspotenzial
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
Bpm	Beats per minute
CFAE	komplex fraktionierten atrialen Elektrogramme
cm	Zentimeter
cm²	Quadratzentimeter
cm³	Kubikzentimeter
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CS	Koronarsinus
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F	French
Hz	Hertz
IBS	Integrated Backscatter (= Integrierte Rückstreuung)
IE	Internationale Einheiten
INR	International normalized ratio
kJ	Kilojoule
KHK	Koronare Herzerkrankung
kHz	Kilo-Hertz
LA	Linkes Atrium
LAA	Left atrial appendage (= linkes Vorhofohr)
LAMRT	Linksatriale Makro-Reentry-Tachykardie
LAO	Left anterior oblique (= linksschräge Projektion)
LAT	Lokale Aktivierungszeit
LSPV	Linke superiore Pulmonalvene
LIPV	Linke inferiore Pulmonalvene

LVEF	Linksventrikuläre Pumpfunktion
mA	Milliampere
MAAC	Multiarray Ablation Catheter
MASC	Multiarray Septal Catheter
min	Minute(n)
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde(n)
mV	Millivolt
ns	nicht signifikant
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
PV	Pulmonalvene(n)
PVAC	PV-Ablationskatheter
PVI	Pulmonalvenenisolation
RAO	Right anterior oblique (= rechtsschräge Projektion)
RF	Radiofrequenz
RSPV	Rechte superiore Pulmonalvene
RIPV	Rechte inferiore Pulmonalvene
s	Sekunde(n)
SCAR	vernarbtes Gewebe
SD	Standard deviation (= Standardabweichung)
SM	Schrittmacher
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
V.	Vena
VHF	Vorhofflimmern
vs.	Versus

1. Einleitung

1.1. Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung und geht mit einer eingeschränkten Prognose einher. Es entsteht durch isolierte elektrische Erregungsstörungen vor allem im linken Vorhof. In Folge des chronischen Verlaufs der Erkrankung kommt es zu elektrischen, kontraktilen und strukturellen Umbauprozessen im Vorhof, die zu funktioneller Beeinträchtigung des Herzens führen und zu einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse.[1,2]

1.2. Epidemiologie

In der Framingham Heart Studie[2,3] mit 5209 Patienten mit einer Beobachtungszeit von bis zu 40 Jahren lag das Erkrankungsalter für Vorhofflimmern im Mittelwert bei Männern bei 73,7 Jahren und bei Frauen bei 76,4 Jahren. Die Prävalenz von Vorhofflimmern in den Industrieländern wird auf 1,5 bis 2% in der Bevölkerung wahrscheinlich zu niedrig geschätzt mit steigender Tendenz in den nächsten 50 Jahren um das 2,5fache.[4,5] Die kumulative Inzidenz von Vorhofflimmern betrug in einer 22-jährigen Nachsorge der Framingham Studie 21,5 auf 1000 Einwohner bei Männern und 17,1 auf 1000 Einwohner bei Frauen.[6] Die Anzahl an Neuerkrankungen erhöht sich mit zunehmendem Alter, bis zum 70. Lebensjahr tritt die Herzrhythmusstörung eher spärlich auf und steigt dann exponentiell in den nachfolgenden Lebensdekaden an.[7] So wächst die jährliche Inzidenz mit dem Alter von 3,1 Fällen auf 1000 Einwohner bei Männern und 1,9 Erkrankte bei Frauen auf 38,0 bzw. 31,4 Fälle im Alter von 85 bis 94 Jahren.[3] Folglich ist das Risiko der Erkrankung an Vorhofflimmern für Männer höher als für Frauen. Das Lebenszeit-Risiko für die Entwicklung der Herzrhythmusstörung wurde über die Framingham Heart Studie mit einer Beobachtungszeit von 38 Jahren berechnet. Demgemäß betrug im Alter von 40 Jahren das Risiko eins zu vier bei nordamerikanischen Männern und Frauen. Gleichzeitig konnte ein Zusammenhang zu strukturellen Herzerkrankungen gezeigt werden, denn das Lebenszeit-Risiko stieg um den Faktor 6 bei Herzinsuffizienz oder nach einem akuten Myokardinfarkt. Die Mortalität bei Patienten jeglichen Alters und auch ohne Unterschied im Geschlecht ist mit Vorhofflimmern höher als in Patienten ohne diese Arrhythmie.[8] 1998 wurde in der veröffentlichten Framingham Heart Studie[2] eine Sterblichkeit über ein 10-jähriges Follow-Up im Alter

zwischen 55 bis 74 Jahren bei Männern von 61,5% registriert gegenüber 30% bei Männern ohne Vorhofflimmern. Bei Frauen war die Mortalität im Vergleich zu den Männern geringer. Doch auch hier konnte bei Patientinnen mit Vorhofflimmern eine Sterblichkeit von 57,6% verzeichnet werden gegenüber 20,9% ohne VHF. In der Renfrew/Paisley Studie[9] wurde bei einer Observationszeit von 20 Jahren das Vorhofflimmern als ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität ermittelt. Speziell bei Frauen konnte die Arrhythmie als Vorhersageparameter für kardiovaskuläre Ereignisse mit einem fünffach erhöhten Risiko gegenüber einem zweifach erhöhten Risiko bei Männern analysiert werden. Weiter galt in dieser Publikation die Herzrhythmusstörung als positiv prädiktiv für schwerwiegende bis tödliche und nicht schwerwiegende Schlaganfälle und für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

1.3. Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

Einige Erkrankungen gehen mit Vorhofflimmern einher oder können den Progress dieser Erkrankung beschleunigen. Zu Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern zählen rheumatische und nicht rheumatische Herzklappenerkrankungen, speziell bei Frauen. Gleichermaßen sind männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz und ein akuter Herzinfarkt bei Männern, fortgeschrittenes Alter, Hyperthyreose, Adipositas, Nikotinabusus, linksatriale Vergrößerung, linksventrikuläre Hypertrophie und die Koronare Herzerkrankung als Risikofaktoren nachgewiesen worden.[3,10–12] Die wichtigste Co-Morbidität scheint der Hypertonus zu sein, durch ihn steigt das Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern bei Frauen um 70% und bei Männern um 80%.[10] Am häufigsten zeigt sich eine Korrelation von Vorhofflimmern mit einem Schlaganfall, einer Herzinsuffizienz und einem akuten Koronarsyndrom.[1] Vorhofflimmern erhöht das Risiko für einen Apoplex um das Fünffache und die Inzidenz für eine Herzinsuffizienz steigt um das Dreifache durch diese Arrhythmie.[5]

Da eine starke wechselseitige Beziehung der Risikofaktoren und Vorhofflimmern existiert, ist es nicht verwunderlich, dass diese Faktoren zum einen starke Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv sind und ebenfalls Indikatoren für ein Progress des Vorhofflimmerns.[13,14] Über den HATCH-Score erfolgt eine Evaluierung des Risikos für einen Fortschritt von paroxysmalem zu persistierendem Vorhofflimmern. Hier finden sich die oben genannten Risikofaktoren wieder. Maximal können sieben Punkte erreicht werden, jeweils ein Punkt für das Vorliegen eines Hypertonus, Alter über 75 Jahre und COPD und zwei Punkte

für einen Apoplex/TIA in der Anamnese und für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz. De Vos wies mit seiner Studie nach, dass nach einem Jahr der Beobachtung nahezu 50% der Patienten mit einem Punktwert von sechs oder sieben einen Progress zu verzeichnen hatten und nur 6% mit einem HATCH-Score von eins.[13]

1.4. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Es gibt drei Typen des Vorhofflimmerns. Das paroxysmale Vorhofflimmern wird definiert als rezidivierende Rhythmusstörung, die sich innerhalb von sieben Tagen von selbst terminiert. Zu dieser Kategorie wird auch Vorhofflimmern mit einer Episodendauer unter 48 Stunden gezählt, welches durch elektrische oder pharmakologische Kardioversion in den Sinusrhythmus überführt wurde. Als zweiten Typ gibt es das persistierende Vorhofflimmern, das sich durch ein länger als sieben Tage bestehendes kontinuierliches Vorhofflimmern auszeichnet. Vorhofflimmer-Episoden, die zwischen 48 Stunden bis sieben Tage nach Beginn aktiv beendet werden, sind dem persistierendem Vorhofflimmern zugeordnet. Weitere Arten sind das lang-persistierende Vorhofflimmern mit einer Dauer von über 12 Monaten und das permanente Vorhofflimmern. Für das permanente VHF wurde die Entscheidung getroffen, keinen weiteren Therapieversuch zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus zu unternehmen. Die Zuordnung erfolgt im Hinblick auf den vorherrschenden Typ in einem Zeitraum von sechs Monaten vor einer Ablationsbehandlung.[15]

Die Entstehung des Vorhofflimmerns wird durch drei Mechanismen erklärt. Erstens kann die Herzrhythmusstörung aus multiplen, sich unabhängig wellenförmig ausbreitenden Erregungen in den Vorhöfen ausgehen. Die Wellen benötigen eine langsame atriale Überleitung, eine kurze Refraktärzeit und eine größere Masse erregbaren Gewebes. Die ungerichteten Erregungen im Vorhof werden „Rotoren“ genannt, sie fungieren auch als Induktoren. Die hochfrequente Erregung dieser Induktoren führt zur Entwicklung komplexer Aktivitätsmuster und resultieren in Vorhofflimmern.[16] Zweitens spielen fokale, elektrische Entladungen aus ektopen Foci im Atrium eine Rolle. Sie scheinen ihre Ursache in einer verzögerten Nachdepolarisation zu haben. Diese Nachdepolarisation kann zur Überschreitung des Schwellenpotenzials in den Kardiomyozyten führen und in einer Erregung während der Diastole resultieren. Bei multiplen Erregungen wird so eine atriale Tachykardie ausgelöst.[17,18]

Die Mehrheit der Patienten haben als grundlegende Ursache für die Entstehung der Arrhythmie eine fokale Entladung in einer Pulmonalvene (PV) oder weisen einen wiedereintretenden, kreisenden Mechanismus auf. [16,19,20] Demzufolge ist es ein

Zusammenspiel von Triggern und einem arrhythmogenen Substrat, das für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern verantwortlich ist.

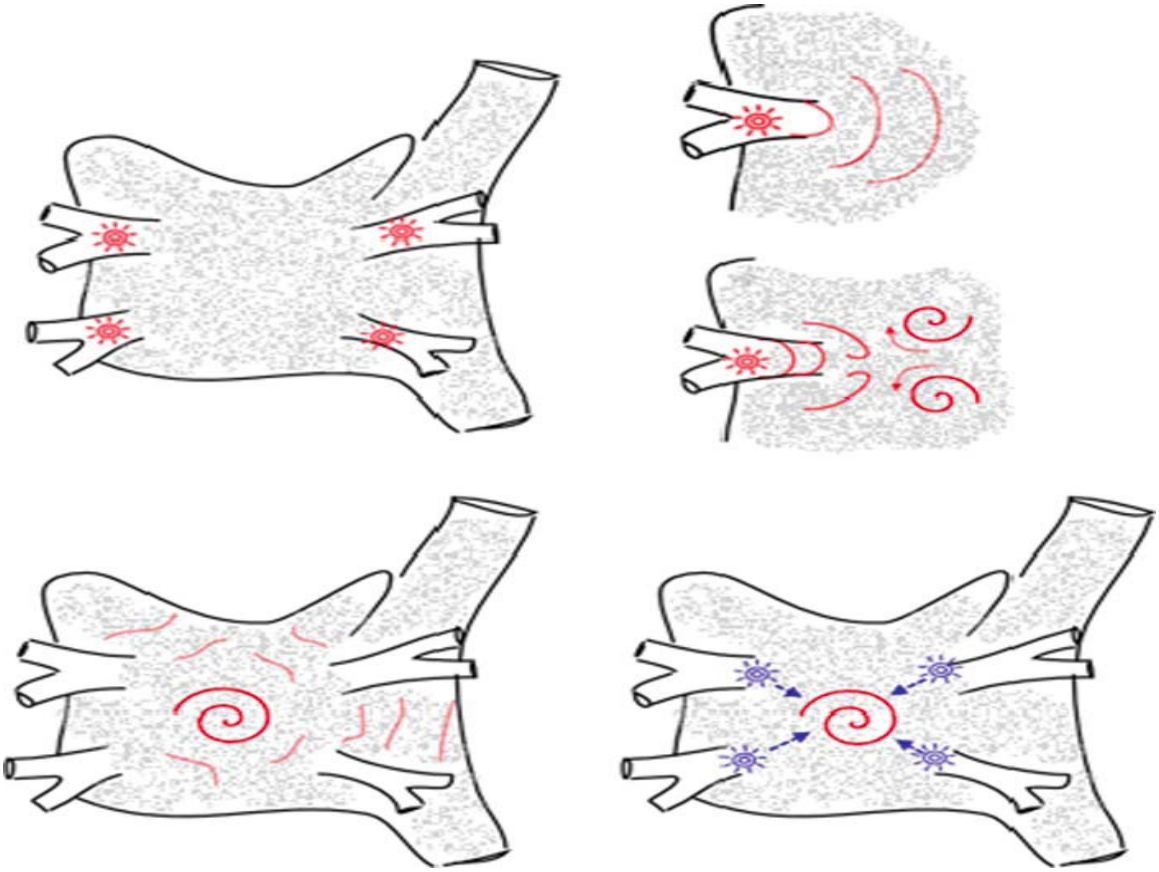


***Abbildung 1**: Schematische Darstellung der fokalen Trigger zur Initiierung eines Re-Entry-Mechanismus (Rotoren). Es besteht die Annahme, dass atriales Remodeling zusätzliche fokale Trigger hervorbringt und ebenfalls zu der Aufrechterhaltung des Re-Entry-Mechanismus beiträgt. (Quelle:[15])*

Mit der Entdeckung von Haissaguerre[21] änderte sich die Vorstellung. Er zeigte, dass die PV ein ganz wesentlicher Ort für Trigger des Vorhofflimmerns sind. Ektope Foci wurden im intrakardialen Elektrogramm als Ort der frühesten Aktivität innerhalb der PV lokalisiert und durch eine gezielte Ablation konnte das Vorhofflimmern behandelt werden.[22] Heute herrscht ein Konsens darüber, dass myokardiale Fasern vom LA in die PV reichen von ein bis drei Zentimeter Länge und einer Dicke von eins bis anderthalb Millimeter, welche nach distal hin in den PV abnehmen. Diese Fasern scheinen eine Induktion von Vorhofflimmern zu ermöglichen.[20,23,24] Aus elektrophysiologscher Sicht existieren Unterschiede zwischen atrialen Myozyten und PV-Myozyten hinsichtlich der Dichte von Ionenkanälen und sich daraus ergebener Divergenz im Aktionspotential (AP). Eine wichtige Abweichung ist ein kürzeres AP in den PV aufgrund eines größeren verzögert-gleichgerichteten Kalium-Ausstroms im Vergleich mit den atrialen Myozyten. Ebenso weisen die PV-Muskelzellen ein höheres

Ruhemembranpotenzial und eine geringere Anstiegsgeschwindigkeit auf sowie eine insgesamt kürzere Dauer des AP und der Refraktärzeit ohne spontane diastolische De- und Nachdepolarisationen oder Automatismen. So führt eine Verknüpfung dieser Eigenschaften zu der Neigung von Re-Entry-Kreisen in den Muskelfasern des Antrums der PV.[20,25–27] Über die Dauer des Vorhofflimmerns entwickelt sich der Mechanismus weiter und resultiert in einer Abnahme der Dominanz der PV als vorherrschender Trigger aufgrund atrialer Umbauprozesse und eines persistierenden Vorhofflimmerns.[28] Eine substrat-basierte Ablation mit einer Pulmonalvenenisolation (PVI) hat eine höhere Erfolgsrate und geringere Rate an erneuten Ablationen bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern als eine PVI alleine oder nur die Ablation der extravenösen Trigger.[29,30] In den letzten Jahren wurden diese Substratveränderungen stärker untersucht. Diese entstehenden komplex fraktionierten atrialen Elektrogramme (CFAE) wurden meist in Bereichen mit einer langsamen Überleitung im Myokard und/oder an dem Punkt der Richtungsänderung der wellenförmigen Erregung im linken Atrium (LA) an einem funktionellen Block erkannt. Areale mit CFAE können kontinuierliche Re-Entry-Kreise begünstigen oder durch zeitlich versetztes Einfallen von verschiedenen Erregungen in diesem Bereich Flimmer-Wellen mit Registrierung im Elektrogramm verursachen.[31] Definiert werden die CFAE über multiple Potenziale mit einer geringen Spannung von unter 0,15 mV und mit dem Nachweis einer oder beider nachfolgenden Kriterien, wie fraktionierte Potenziale von zwei oder mehreren Ausschlägen im Elektrogramm fakultativ mit der Aufrechterhaltung von kontinuierlichen Fraktionierungen im Elektrogramm bei einem verlängerten Aktivierungskomplex. Zweitens werden Elektrogramme mit einer sehr kurzen Zykluslänge von ≤ 120 ms und mit multiplen Potenzialen als CFAE definiert.[15,31,32] Die Detektion dieser Regionen ist in der Ablationsbehandlung schwer reproduzierbar.[33] In der STAR AF-Studie[30] wurde 2010 diese bestehende Herausforderung durch eine hohe Rezidivrate von 80% bei Patienten mit der alleinigen substrat-basierten Ablation untermauert und abermals auf die wichtige Rolle der PV als Vorhofflimmer-Trigger hingewiesen. Das parasympathische und sympathische Nervensystem sowie das autonome Nervensystem des Herzens über ganglionäre Plexi beeinflussen die Vorhofflimmer-Genese.[15] In Regionen mit CFAE sind oftmals die ganglionären Plexi lokalisiert, insbesondere an der Hinterwand des LA, in Nähe der PV, am Mitralannulus, an der Crista terminalis, dem Koronarsinus (CS), Linken Herzohr (LAA) und in räumlicher Nähe zum Marshall-Ligament.[15,32,34,35] Diese Vene befindet sich epikardial zwischen dem Linken Herzohr und den linken PV.[36] Die CFAE scheinen als orts-stabile und selbst-erhaltende Rotoren im LA mit einer hohen Aktivierungsfrequenz für die Initiierung und

Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns verantwortlich zu sein.[16] Durch die Ablation der CFAE wird eine zunehmende Verlängerung der Zykluslänge erreicht und eine Organisation im Elektrogramm. Diese Läsionen können eine Unterbrechung des Re-Entry-Kreislaufs erreichen, was letztendlich zur Terminierung des Vorhofflimmerns führen kann.[32]

1.5. Kardiales Remodeling durch Vorhofflimmern

Im Verlauf des Fortbestehen von Vorhofflimmern kommt es zu zahlreichen Umbauprozessen im Gewebe des Herzens auf struktureller, elektrischer und kontraktiler Ebene infolge der erhöhten Herzfrequenz mit konsekutiver Veränderung der Hämodynamik, inflammatorischen Prozessen und Fortschreiten oder Entstehen von Begleiterkrankungen.[19,37] Vorhofflimmern führt auf elektrischer Ebene zu einer Verkürzung der Refraktärzeit bei einem insgesamt verkürzten Aktionspotenzial durch eine Änderung der Ionenkanal-Expression mit einer erhöhten Empfindlichkeit für die Entstehung kreisender Erregungen.[38] Ebenfalls bedingt die Arrhythmie eine verlangsamte Überleitung in den Kardiomyozyten und eine Anisotropie durch eine Abnahme des einwärts gerichteten Natrium-Stroms sowie eine Verminderung der Konnexine und damit der Gap-Junctions durch eine zunehmende atriale und ventrikuläre Fibrose mit der Dauer des Vorhofflimmern.[19] Die wichtigste Folge des Vorhofflimmerns ist auf elektrophysiologischer Ebene die Abnahme des L-Typ Kalzium-Stroms. Die verkürzte Refraktärzeit und die herabgesetzte Adaptation der Dauer des Aktionspotenzials bei erhöhter Herzfrequenz scheinen auch nach Jahren des Vorhofflimmerns vollständig reversibel zu sein.[37] Die strukturellen Veränderungen in den Vorhöfen können als eine durch eine atriale Tachykardie induzierte Kardiomyopathie bezeichnet werden, bedingt durch eine initiale Hypokontraktilität und einer späteren Fibrose mit konsekutiver Narben-Bildung.[19] Die Fibrosierung ist wahrscheinlich ein eigenständiger Krankheitsprozess und nicht durch Vorhofflimmern getrieben. Die verminderte Expression der L-Typ Kalzium-Kanäle begünstigt die Hypokontrakitlität.[37] Die exzessive Bildung von Fibroblasten, elastischen Fasern und Kollagen wird durch eine hohe ventrikuläre Frequenz mit sich daraus ergebener Dilatation des Atriums gefördert.[39] Zahlreiche Mediatoren rufen die Fibroblasten-Aktivität hervor, wie das Angiotensin II, TGF-β_1 (Transforming Growth Factor beta-1), PDGF (Platelet-derived Growth Factor) und CTGF (Connective Tissue Growth Factor).[40] Zu den weiteren Veränderungen durch Vorhofflimmern gehören die atriale Dilatation in Folge einer Herzinsuffizienz durch hämodynamische Überladung sowie die Hypertrophie der Kardiomyozyten. Im Zuge der Abnahme der Kontraktilität steigt die Compliance des LA und

führt zu einer Zunahme der atrialen Dilatation. Dieser Mechanismus hält sich im Sinne eines Teufelskreis aufrecht.[37] Die Empfänglichkeit für die Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ist in dem dilatierten Atrium deutlich erhöht. Die De-Differenzierung zu einem eher fetalen Phänotyp ist eine bedeutende Strukturänderung durch die Herzinsuffizienz und hohe ventrikuläre Frequenzen. Perinukleäre Akkumulationen von Glycogen, sowie der Myolyse durch den zentralen Verlust des Sarkomers, der Änderung der Konnexin-Expression und der Mitochondrien zeichnen die Strukturänderung aus. Weiterhin gehört die Fragmentation des sarkoplasmatischen Retikulums, eine homogene Verteilung des nukleären Chromatins und die Abnormität in der Menge und der Verteilung der zellulären Strukturproteine zu der De-Differenzierung. Durch die Myolyse ist ein Verlust von weiteren 15% in der Kontraktilität des LA möglich.[37,39,41]

Wie Modifikationen auf elektrischer Ebene nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus innerhalb von Tagen komplett reversibel sind[42], kann sich auch die kontraktile Komponente erholen über einen aber längeren Zeitraum. Die Bildung von Sarkomeren verläuft langsam. Strukturelle Remodeling-Prozesse scheinen nur bedingt reversibel zu sein und eventuell in erster Linie für Rezidive nach Kardioversion oder Ablationsbehandlung verantwortlich zu sein.[43] Demzufolge ist die Prävention und Verzögerung der strukturellen Veränderungen für die erfolgreiche Wiederherstellung des Sinusrhythmus entscheidend.

1.6. Therapie des Vorhofflimmerns

Für eine Leitlinien konforme Therapie nach den Guidelines der „European Society of Cardiology (ESC)“[5] zur Prävention von Komplikationen des Vorhofflimmerns ist das frühzeitige Erkennen der Herzrhythmusstörung wichtig. Ein Screening von Patienten ab dem 65. Lebensjahr mittels Pulsmessung und anschließender Elektrokardiogramm-Aufzeichnung trägt laut ESC hierzu bei.[44]

Ein wichtiger Bestandteil der Therapie ist die Antikoagulation zur Prävention von Schlaganfällen und anderen thrombembolischen Ereignissen. Zur Evaluierung der Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein solches Ereignis und einem Profit aus einer antikoagulatorischen Behandlung wurde ein Score entwickelt zur Klassifizierung der Patienten nach ihrem Risiko. Der CHA2DS2-VASc Score beschreibt die Hauptrisikofaktoren und die klinisch relevanten Risikofaktoren für das Auftreten eines Apoplex unter Vorhofflimmern. Hierzu zählen die Herzinsuffizienz oder links-ventrikuläre Dysfunktion, der Diabetes mellitus, vaskuläre Erkrankungen, ein Alter zwischen 65-74 Jahren, das weibliche

Geschlecht und der arterielle Hypertonus mit jeweils einem weiteren Punkt, ein Alter über 75 Jahren mit zwei Punkten, stattgehabter Schlaganfall mit zwei Punkten.[45] Keine Empfehlung für eine Antikoagulation existiert für Patienten unter 65 Jahren und ohne weitere Risikofaktoren unabhängig vom Geschlecht. Dieses Bewertungssystem ist dem CHADS2-Score in der Identifizierung von Patienten mit realen niedrigem Risiko für einen Schlaganfall überlegen und beugt einem übermäßigen Einsatz von antikoagulatorischen Medikamenten in diesen Patienten vor.[5] Die Ereignisrate von Patienten mit einem CHA2DS2-VASc Score von eins beträgt 1,75%, mit zwei Punkten 2,69% und mit drei Punkten bereits 3,2%.[46] Auf der anderen Seite kann über den HAS-BLED Score das Blutungsrisiko in Vorhofflimmer-Patienten bewertet werden und lässt somit eine übersichtliche Abwägung zusammen mit dem CHA2DS2-VASc Score bezüglich des Einsatzes einer Antikoagulation zu. Für den HAS-BLED gelten Hypertonus, schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Schlaganfall, stattgehabte Blutung oder Blutungsneigung, labile INR-Einstellung, Alter über 65 Jahren und begleitende Medikamenteneinnahme (ASS, NSAR) oder Alkoholabusus als wichtige Faktoren.[47] So gehören Patienten mit einem HAS-BLED Score $\geq$ 3 zu einem Patientenkontingent mit einem erhöhten Blutungsrisiko. Allgemeine Empfehlung für eine Antikoagulation besteht bei einer Vorhofflimmerdauer über 48 Stunden oder bei unbestimmten Beginn und sollte im Rahmen einer Kardioversion über drei Wochen vor und über vier Wochen nach der pharmakologischen oder elektrischen Kardioversion weiter geführt werden aufgrund eines erhöhten thrombembolischen Risikos in den ersten Wochen nach Kardioversion.[5] Die Kardioversion stellt eine Therapiemöglichkeit im Rahmen der Rhythmuskontrolle dar, eine andere Methode ist die Frequenzkontrolle. Es existiert kein Konsens über eine Überlegenheit einer der beiden Optionen. Jedoch hat de Vos[48] gezeigt und bestätigte eine vorangegangene Hypothese von Wijffels[38] in einem Ziegenmodel, dass geringe Phasen des Vorhofflimmerns zu einer merklichen Verkürzung der Refraktärzeit führten, welche wiederum die Induktion und Aufrechterhaltung von VHF begünstigen. DE VOS schlussfolgerte, dass eine intensive Rhythmuskontrolle das elektrische Remodeling stoppen könnte. In der AFFIRM-Studie wurde zwar durch die Rhythmuskontrolle eine Reduktion der Mortalität unter Sinusrhythmus erreicht, aber mit dem Preis der Eskalation der Sterblichkeit durch den Einsatz von antiarrhythmischen Medikamenten, sodass im Endeffekt keine signifikante Differenz zwischen den beiden Therapieoptionen bestand.[49] Die STAF-Studie von 2003 kam zum gleichen Ergebnis, kein bedeutender Unterschied in den primären Studienendpunkten wie Tod, systemische Thrombembolien und kardiopulmonale Reanimation.[50] Wyse zeigte in einer Arbeit von 2002, dass die Hospitalisationsrate in

Patienten unter Rhythmuskontrolle höher war als in frequenzkontrollierten Patienten.[51] So hat es den Anschein, dass mit den etablierten antiarrhythmischen Medikamenten kein Überlebensvorteil gegenüber der Frequenzkontrolle erreicht werden kann. Aber eine Überlegenheit mit der Entwicklung neuerer Medikamente mit geringeren ungünstigen Auswirkungen oder auch neue Methoden für einen stabilen Sinusrhythmus könnten eine Dominanz der Rhythmuskontrolle mit geringerer Mortalität erreichen. Dies ist auf dem Hintergrund zu sehen, dass der Sinusrhythmus auf elektrischer, kontraktiler und struktureller Ebene die Remodeling-Effekte reduziert und präventive Wirkungen zeigt.[15,52] Dementsprechend zählen zu der Rhythmuskontrolle die chirurgische und die katheterbasierte Ablationsbehandlung. Mittels der Substratmodifikation und der Triggereliminierung ist eine gezielte Behandlung möglich mit der Folge der unmittelbaren Terminierung der Arrhythmie.[15]

Als ein Vorreiter gilt Cox mit der Maze-III-Prozedur mit der Installation eines Blocks durch Narbeneinbringung bei multiplen anatomisch kreisenden Erregungen in den Vorhöfen und führte so zu einer Terminierung des Vorhofflimmerns.[53] Diese Idee konnte auf die Radiofrequenzkatheter-Ablation übertragen werden und gilt weiterhin als die etablierte und meist eingesetzte Methode bei der Vorhofflimmer-Ablation. Als ein weiterer chirurgischer Eingriff in der Behandlung von Vorhofflimmern und den Folgen gilt die Exzision des linken Herzohres am offenen Herzen zur Prävention einer Thrombusbildung bei Vorhofflimmern, um einen Apoplex zu verhindern.[5] Mit dem Erfolg der Maze-Prozedur und weiterer Forschungen wurden Katheter und dreidimensionale Darstellungsprogramme des Herzens entwickelt, die den Fortschritt in der katheterbasierten Ablation in den letzten Jahren vorantrieben. Mittlerweile wurde die Cryoenergieapplikation als eine alternative Energiequelle für die Isolierung der PV zur Radiofrequenzenergie ermittelt und zeigte sich in einigen der neuesten Studien der Hochfrequenz-Stromverabreichung gleichwertig.[54–56] In weiteren zukünftigen Studien müssen ein ballonbasiertes Laserablationssystem und endoskopische Katheterablationsverfahren die Sicherheit und Effektivität noch beweisen, initiale Studien sprechen diesen Methoden erste Erfolge zu.[15,57–59] Das elektroanatomische Mapping, wie das CARTO®-System, kombiniert Informationen aus räumlicher und elektrophysiologischer Quelle und schafft eine Rekonstruktion der Vorhöfe mit diesen Daten, doch nur der Areale, die mit dem Katheter zu erfassen sind.[60] Es ermöglicht Bereiche des Vorhofs darzustellen, welche eine niedrige Spannung aufweisen, welche potentielle Substrate für kreisende Erregungen darstellen.[61,62] Komplexe Herzrhythmusstörungen in ihrem pathophysiologischen Mechanismus werden besser verstanden und können gezielter

behandelt werden.[60,63] Mappingsysteme unterstützen das Einbringen von Linearen Läsionen ähnlich der chirurgischen Maze-Prozedur mit der Kompartimentierung des Atriums.[62] Zugleich ist für die PVI zur Identifikation der Ostien und der Lücken in der Ablationslinie die elektroanatomische Methode eine große Hilfe mit Minimierung der Durchleuchtungszeit und Verbesserung des Ablationsergebnisses.[63–65]

In einigen Studien[66–68] konnte der Nachweis für eine Majorität der Radiofrequenzablation gegenüber der antiarrhythmischen Therapie erbracht werden und für den Erfolg in Patienten mit einer fehlgeschlagenen medikamentösen Therapie. Diese Studien verwiesen aber auch auf die Notwendigkeit weiterer detaillierter Analysen nicht nur bezüglich der Wiederherstellung des Sinusrhythmus, sondern auch hinsichtlich der Lebensqualität, Hospitalisierungsrate, Mortalität und Schlaganfallrate. Die Katheterablation insbesondere der PV war ein großer Meilenstein in der interventionellen Elektrophysiologie und bedarf der weiteren Optimierung und Effektivitätssteigerung des Verfahrens.

1.7. Ziel der Untersuchung

Als eine Lücke in der Ablationslinie wird eine wiederkehrende elektrische Verbindung zwischen Atrium und PV nach erfolgter erfolgreicher Diskonnektion mit Absenz von PV-Spikes im intrakardialen EKG bezeichnet. Der wesentliche Bestandteil der Studie war die Detektion von Lücken in der Ablationslinie innerhalb der Wartezeit von 60 Minuten.

Ein Rezidiv wurde definiert als jegliche wiederkehrende atriale Arrhythmie mit einer Dauer über 30 Sekunden im Follow-Up.

Die Untersuchung wurde mit zwei Zielen verfolgt. Zum Ersten wurde geprüft, ob Patienten mit einer Wartezeit und inbegriffenen Lückenschluss in der PVI eine Überlegenheit während der Nachsorge mit einer höheren Rezidivfreiheit erreichen gegenüber Patienten ohne Wartezeit. Dieser ersten Analyse schloss sich ein Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv an, mit dem Ziel signifikante Differenzen zu eruieren und mögliche Vorhersageparameter zu identifizieren.

2. Methoden

2.1. Patientenauswahl

Diese Studie umfasst 107 konsekutiv aufgenommene Patienten mit EKG-dokumentierten symptomatischen und teils medikamenten-refraktären Vorhofflimmern. In einem Zeitraum zwischen Februar 2010 bis März 2011 wurden diese Patienten mit einer Pulmonalvenenisolation in der Elektrophysiologie der Universitätsmedizin Rostock behandelt. Alleiniges Einschlusskriterium war die medizinisch gegebene Indikation zur Katheterablation bei symptomatischem Vorhofflimmern durch einen Kardiologen und Elektrophysiologen der Universitätsklinik Rostock. Als Ausschlusskriterium galt ein permanentes Vorhofflimmern bei einer Dauer von mehr als einem Jahr und erfolgloser Kardioversion, sowie ein echokardiographisch nachgewiesener Vorhofdiameter von über 60 mm. Eine stattgehabte Katheterablation war darüber hinaus ein weiterer Ausschlussgrund.

2.2. EKG-Definition

Das Vorhofflimmern wird im EKG über drei wichtige Aspekte definiert. Zur Diagnosestellung muss eine absolute Irregularität im RR-Intervall vorliegen. Weiter ist keine P-Welle im 12-Kanal Oberflächen-EKG eindeutig zu erkennen, eventuell können regelrechte atriale elektrische Aktivitäten auftreten, häufig in V1 zu sehen. Wenn zwei atriale Aktivitäten aufeinander folgend als ein Zyklus auszumachen sind, ist diese Zykluslänge meist <200ms (>300bpm)[69]. Eine Dokumentation über mindestens 30 Sekunden anhaltenden Vorhofflimmerns galt als ausreichend für die Diagnose, auch über Schrittmacher-, Revealrecorder- und Defibrillator-Aufzeichnungen.

2.3. Vorbereitung des Patienten zur Ablation

Patienten mit symptomatischen Vorhofflimmern und einem $CHADS_2$-Score von über 1 wurden vor der Ablation effektiv mit einem Vitamin K-Antagonisten antikoaguliert. Der INR wurde zwischen 2 bis 3 für mindestens 3 Wochen eingestellt. Die Phenprocoumon-Therapie wurde 3-7 Tage präoperativ ausgesetzt und bei einem INR-Wert von kleiner 2,0 mit einer subkutanen Antikoagulation mit niedermolekularen Heparin gewichtsadaptiert begonnen bis einen Tag vor der geplanten Prozedur. Obligat vor der Ablationsbehandlung war eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss eines intrakardialen Thrombus.

Die Patienten zeigten sich mit der elektrophysiologischen Untersuchung und mit der Teilnahme an unserer Studie einverstanden durch ihre Unterschrift im vorgefertigten Formular. Das ärztliche Aufklärungsgespräch erfolgte mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff.

2.4. Elektrophysiologische Untersuchung

Der Eingriff erfolgte unter Analgosedierung mit einer kontinuierlichen Propofol-Infusion und Bolusgaben von jeweils 2,5 mg Midazolam und 25 µg Fentanyl. Zwei steuerbare Standardkatheter (8- und 10-polig; Webster D., Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) wurden im Patienten wie folgt platziert: über die Vena femoralis links und die V. subclavia links unter Röntgenkontrolle eingeführt und am His-Bündel und Koronarsinus (CS) positioniert. Im Fall eines linksthorakalen Schrittmachers oder Defibrillators wurde ein alternativer Punktionsort genutzt, wie die V. jugularis dextra oder die V. subclavia dextra zum Einbringen des CS-Katheters. Der His-Katheter wurde am Trikuspidalklappenring platziert.

2.5. Transseptale Punktion

Über zwei SL1-Schleusen mit einer speziellen Punktionsnadel (8 und 8,5 F; St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) gelang die Sondierung des linken Atriums über die Fossa ovalis durch die modifizierte Brockenbrough Technik unter Röntgendurchleuchtung. Zur Orientierung dienen CS- und His-Bündel-Katheter.[70] Zur Sicherung der richtigen Punktion sollte durch Aspiration die Oxygenierung des Blutes überprüft werden, welche im linken Atrium zwischen 95 und 99% liegt und die Druckkurve zum Ausschluss einer Fehlpunktion in die Aorta.[71(p129f)] Unmittelbar im Anschluss an die regelrechte Punktion begann die intravenöse Heparinisierung als intermittierende Boli mit einer angestrebten aktivierten Koagulationszeit (ACT) von 250 bis 350 Sekunden. Initial mit einem Heparin-Bolus von 5000 IE bis 7000 IE. Zur Vermeidung der Thrombenbildung im linken Atrium und Luftembolie wurde zusätzlich eine Infusion mit heparinisierter Kochsalzlösung an die transseptalen Schleusen angeschlossen mit einer Flussrate von 10 ml/h. Anschließend erfolgte das Einbringen eines 3,5mm-tip Ablationskatheters (Navistar™ ThermoCool®, Biosense-Webster) und eines Mapping-Katheters (10-poliger Lasso-Katheter oder Webster D, Biosense-Webster, Diamond Bar, Kalifornien, USA) über die transseptal liegenden Schleusen.

2.6. Pulmonalvenenangiogramm

Über eine selektive Pulmonalvenenangiographie vor der Ablationsbehandlung erfolgte die Beurteilung der PV-Morphologie und –Lokalisation. Somit konnten Aussagen über mögliche Prozedurschwierigkeiten, wie Stenose, gemeinsame PV-Mündungen und akzessorische dritte PV getroffen werden. Die Intubation erfolgte mit einem 7F-Multipurpose-Katheter mit anschließender Injektion von 5 bis 10 ml röntgendichten Kontrastmittel unter Aufnahme von 10 Bildern/ Sekunde in links- und rechts-anterior-schräger Standardprojektion (RAO in 30 Grad, LAO in 40 Grad).

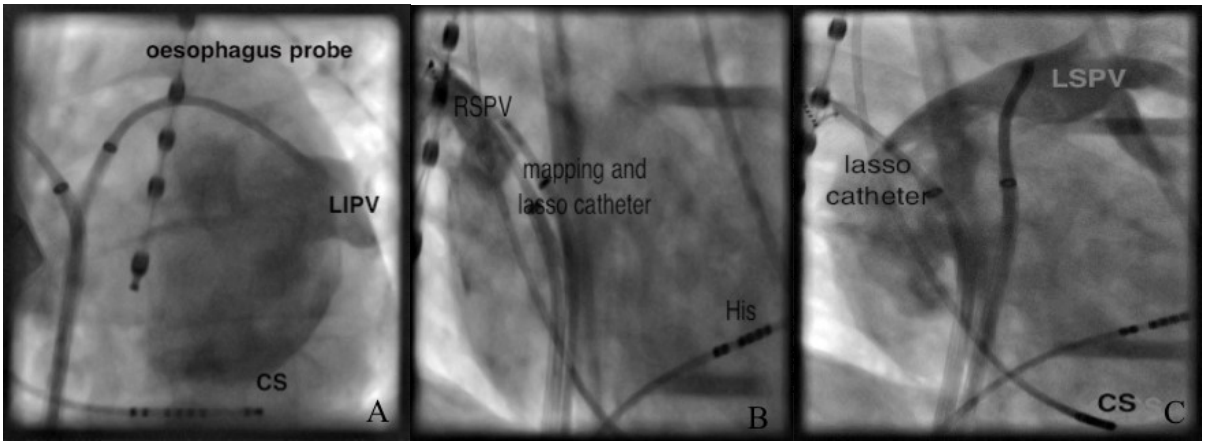


Abbildung 2: *Darstellung der Pulmonalvenen in der Angiographie und Lage der Ablations- und Mappingkatheter. A: LAO. B und C: RAO.*

2.7. Mapping

Eine exakte anatomische dreidimensionale Rekonstruktion des linken Atriums erfolgte über das Mappingsystem CARTO®. Hierbei ist eine Darstellung der Anatomie des linken Atriums über ein ultra-low Magnetfeld möglich.[60] Das Mapping erfolgte unter Sinusrhythmus oder atrialer Makro-Reentry-Tachykardie oder Vorhofflimmern und farbkodiert die lokale elektrische Aktivität oder Elektrogrammgröße. Als Referenzkatheter zum Mapping wurde der CS-Katheter genutzt mit der Möglichkeit stabile Pacing-Bedingungen zu erreichen. Die Lokalisation des Mapping-Katheters wurde auf einen Zielpunkt im Herzrhythmus abgestimmt, gleichzeitig seine Position zum Referenzkatheter aufgezeichnet, worüber ebenfalls Körper- und Herzbewegungen ausgeglichen wurden.[62,63,72] Eine ausreichende Punktedichte im Mapping gewährleistete eine präzise Abbildung des linken Atriums (> 100 Punkte). Über den Lasso-Katheter erfolgte das Mapping der PV unter Sinusrhythmus, atrialer

Stimulation oder VHF und eine genaue Beschreibung der PV-Mündung in das linke Atrium. Die PV-Ostien wurden anschließend im Map des linken Atriums markiert. Die Aufzeichnung der Tachykardie sollte über die gesamte Zykluslänge erfolgen. Anschließend wurde ein Vergleich der markierten Punkte in ihrer EKG-Morphologie mit dem Oberflächen-EKG durchgeführt, bei einem Missverhältnis der Punkte wurden diese aus dem Map entfernt. Über das Mapping-System wurde das Vorhofvolumen mitbestimmt unter Aussparung des linken Vorhofohrs und der Pulmonalvenen ab dem Antrumbereich. Als Begründung dieses Vorgehens ist eine verminderte Übersichtlichkeit durch die PV im Map zu nennen.
Parameter wie Vorhofvolumen, SCAR-Anteil, PV-Diameter, PV-Zirkumferenzen und Vorhofsignale wurden über das CARTO®-System gemessen.

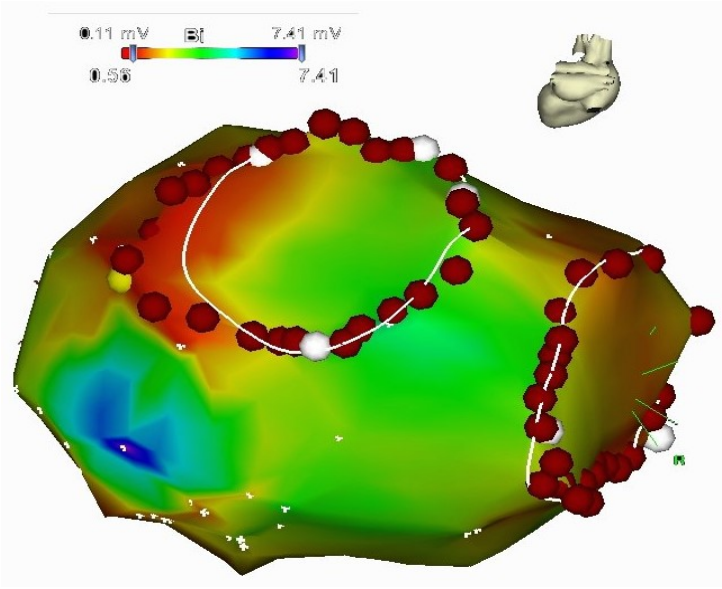


Abbildung 3: *Voltage Map im CARTO® System. Elektroanatomische Darstellung des LA mit Sicht von Dorsal. Abbildung der eingebrachten Ablationspunkte mit zirkumferentieller Isolationslinie um die lateralen und septalen PV. (LAT=Lokale Aktivierungszeit, rot dargestellt Areale mit niedriger Spannung; SCAR < 0,5mV)*

2.8. Definition von niedervoltagem und strukturell verändertem Areal

Über das Mapping-System besteht die Möglichkeit verschiedene Maps zu generieren. Im „Voltage-Map“ gilt rot als ein Areal niedriger Spannungsamplitude und violett als ein Bereich hoher Spannung. Eine rote Kodierung entspricht einer Fibrosierung des Endokards mit einer geringen elektrischen Amplitude und einer verminderten Leitungsgeschwindigkeit. Definiert als SCAR, Postinfarkt-Fläche ist eine Amplitude < 0,5 mV, normal gilt > 1,5 mV.[73] Bei einer Amplitude < 0,05 mV und ohne lokale bipolare Elektrogrammaktivität wurde von fehlenden abgrenzbaren elektrischen Signalen gesprochen. Dies wird als SCAR definiert, wenn

zusätzlich eine Stimulation bei 20 mA keine Erregung erzeugt.[74] Manuell wurde im CARTO®-System die gesamte SCAR-Fläche des Atriums in dieser Studie gemessen.
Während des gesamten Mappingvorgangs wurde bei der Führung des Katheters auf einen durchgehenden Kontakt mit dem Endokard geachtet und gegebenenfalls fluoroskopisch kontrolliert. Im Anschluss an die erfolgreiche Ablation konnten im Sinusrhythmus diese Bereiche wiederholt überprüft werden.
Die Aktivierungs- Map erbrachte Hinweise zur Leitungsgeschwindigkeit über die Messung der lokalen Aktivierungszeit zum Referenzkatheter am CS. Sie ließ sich über unipolare intracardiale Elektrogrammaufzeichnung bestimmen. Eine frühe lokale Aktivierung (LAT) definiert sich als rot in der Darstellung des Mapping-Systems und eine späte LAT als violett. [72] Es erfolgte eine Filterung von 30-500 Hz für die Messung der lokalen bipolaren Elektrogrammamplitude.

2.9. Radiofrequenz-Katheterablation

Der genutzte Ablationskatheter ist ein offen gekühlter Radiofrequenzkatheter (Navistar™ ThermoCool®, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA oder Thermocool Path Duo, St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA). Einer gewünschten Zieltemperatur des Ablationskatheters von 43°C und einer maximalen lokalen Leistung von 40W bei einer Infusionsflussrate von 17 ml/min wurden befolgt.
Die elektrische Energie der Radiofrequenzablation betrug zwischen 300 bis 750 kHz und wurde bei Berührung der Katheterspitze mit dem Gewebe in thermische Energie umgewandelt. Es folgte eine Koagulationsnekrose, regressiv in der Ausbreitung in die Tiefe.[73(p748)] Die Radiofrequenzenergie wurde am Ablationsort für mindestens 30 Sekunden appliziert bis die Amplitude des Elektrogramm-registrierten Signals um mindestens 70% vermindert oder ein lokales Doppelpotenzial zu erkennen war. Zur Bewahrung vor einem übermäßigen Temperaturanstieg im lokalen Gewebe wurde eine Temperatursonde mit einer Warngrenze bei 39°C im Ösophagus auf Höhe des linken Vorhofs eingebracht.

2.10. Endpunkt der Pulmonalvenenisolation

Es wurde eine zirkumferentielle, lineare Ablation durchgeführt zur elektrischen Isolation der PV vom linken Vorhof.[65] Die erfolgreiche Isolation stellte sich durch die Dokumentation des Entrance- und Exit-Blockes dar. Diese elektrische Diskonnektion zeichnet sich durch das Ausbleiben der PV-Spikes aus und ein sich daraus ergebener bidirektionaler Block zwischen PV und linken Atrium. Die Aktivitätssequenz im EKG verändert sich nach Ablation eines solchen Links und führt zur Enttarnung eines residuellen Potentials durch eine differentielle Stimulation.[75] Mit dem Lasso-Katheter wurde in jedem Pulmonalvenenostium der Erfolg der Ablation geprüft (siehe Abbildung 4). Ein Abstand zum angiographisch identifizierten PV-Ostium wurde an der posterioren Atriumfläche mit über 1 cm und anterior mit mehr als 5 mm während der Energieapplikation eingehalten. Bei einem Abstand zwischen der anterioren Grenze der linken PV zum linken Herzohr kleiner als 5 mm wurde die Ablationslinie innerhalb der 5 mm Grenze gezogen. Das Ende der zirkumferentiellen Ablationslinie einer Seite erfolgte immer im Areal der inferioren Pulmonalvene.

In der elektroanatomischen Rekonstruktion des linken Atriums wurde die Ablationslinie markiert und für spätere Auswertungen gespeichert. Mit der Abwesenheit der elektrischen PV-Spikes im EKG galt die Ablation als erfolgreich beendet. Die elektrische Isolation der PV wurde in der „Wait-Gruppe“ mittels Lasso-Katheter für 60 Minuten kontrolliert und jedwedes Leitungsrezidiv innerhalb der Zeit registriert und erneut abladiert.

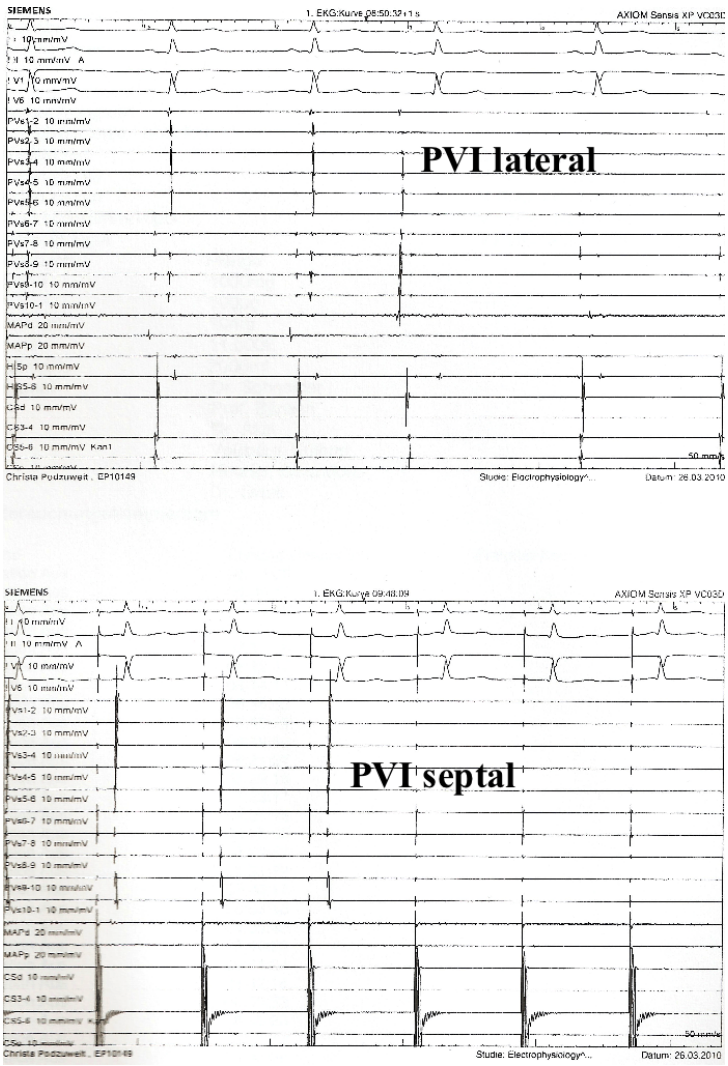


Abbildung 4: PV-Isolation lateral (oben) und septal (unten) unter Verlust der Pulmonalvene-Spikes im EKG.

2.11. Klinisches Protokoll

Es wurden allgemeine Patientendaten mit kardialen und nicht-kardialen Vorerkrankungen, die Art der Arrhythmie, ein prä-interventionelles EKG und TTE bzw. TEE und Daten der Ablationsprozeduren erfasst. Die präoperativ durchgeführte Transösophageale Echokardiographie erfolgte zum Ausschluss eines intrakardialen Thrombus. Der Body-Mass-Index wurde aus Patientendaten berechnet und ist definiert als die Division des Körpergewichts durch die Körpergröße zum Quadrat. Der HATCH-Score ist das Risiko des Fortschreitens von paroxysmalen VHF zu persistierenden VHF, die relevanten Daten zur Berechnung des Scores wurden registriert.[76]

Patienten wurden vor der Ablationsbehandlung einer der Studiengruppe konsekutiv zugeteilt. Die „Wait-Gruppe“ zeichnete sich durch eine 60-minütige Wartezeit nach initialer PVI aus. In der „Stop-Gruppe“ wurde eine PVI ohne Wartezeit durchgeführt. Rekonnektionen zwischen PV und linken Atrium während der Wartezeit wurden dokumentiert und erneut isoliert. In

einem vorgeschriebenen Ablationsprotokoll erfolgte die Dokumentation der Prozedur und der Lücken mit Ort, Zeitpunkt der Entstehung und der Isolation. (Siehe Anhang)
Die Überwachung der Patienten nach der Ablation erfolgte in den ersten zwei Tagen mit einer durchgehenden Telemetrie auf einer kardiologischen Wachstation. Am ersten postoperativen Tag erfolgte eine transthorakale Echokardiographie zum Ausschluss einer Perikardtamponade. Die antiarrhythmische Medikation wurde für drei Monate fortgesetzt und dann bei Rezidivfreiheit abgesetzt. Weiter bestand die Möglichkeit einen Ereignisrekorder (Reveal XT, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA oder AF Confirm, St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) am ersten postoperativen Tag zu implantieren. Die Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin wurde postinterventionell bei einem INR von über 2,0 auf Phenprocoumon am ersten postoperativen Tag umgestellt und für weitere drei Monate fortgeführt. Diesbezüglich erfolgte eine erneute Evaluierung des $CHADS_2$-Score nach der Prozedur, bei einem Wert von null oder eins wurde die Antikoagulation beendet.
Die Nachsorge mit rhythmologischen Kontrollen wurde regelmäßig nach drei, sechs und 12 Monaten durchgeführt. Zu diesen Zeitpunkten wurden Langzeit-EKGs für 4 bis 7 Tage angeordnet, ausgewertet und die klinische Symptomatik der Patienten festgehalten. Weiter wurden implantierte Ereignisrekorder und DDD-Geräte ausgelesen. Alle peri- und postinterventionellen Komplikationen wurden erfasst.

2.12. Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt war ein Rezidiv der Patienten jeglicher Art von Arrhythmien nach erfolgter Ablationsbehandlung ohne Blanking-Periode. Sekundär sollte analysiert werden, welche Art der Rhythmusstörung nach der Prozedur entstand. Bei einem symptomatischen Rezidiv wurde dem Patienten eine erneute Ablation angeboten und dies gleichfalls in die Studie miteinbezogen unter den gegebenen Studienendpunkten.

2.13. Statistische Methodik

Die Datensammlung erfolgte in einer SPSS-Datenbank sowie deren Auswertung mit Hilfe dieses Statistikprogramms IBM SPSS Statistics Version 20. Vor Durchführung jedes statistischen Tests wurde die Nullhypothese formuliert, dass zwischen den Studiengruppen kein Unterschied besteht. Die Auswertung der deskriptiven Analyse erfolgte über die Darstellung als Häufigkeitsaufzählung des gesamten Patientenkollektivs oder einzelner Subgruppen. Die quantitativen, metrischen Merkmale wurden mit Mittelwert und ±

Standardabweichung präsentiert und bei Vorliegen der Normalverteilung mit dem t-Test für unabhängige Stichproben in ihren Erwartungswerten auf Signifikanz geprüft. Der Kruskal-Wallis Test gelang zur Anwendung bei nicht-parametrischen Variablen zur Signifikanztestung hinsichtlich einer ordinalskalierten Variable, wie die Studiengruppen.[77] Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde zum Vergleich von zwei qualitativen Merkmalen mit ihren relativen Häufigkeiten in Kontingenztafeln und von zwei klassierten quantitativen Merkmalen zur Überprüfung der Unabhängigkeit der Variablen eingesetzt. Bei erwarteten Häufigkeiten unter 5 in einer Kreuztabelle wurde zusätzlich der exakte Fisher - Test verwendet. Der nicht-parametrische U-Test von Mann und Whitney wurde bei vorliegender Signifikanz angewandt zum Vergleich der Studiengruppen und ihres Ursprungs in der gleichen Grundgesamtheit.[78] Die Ereigniszeitanalyse der entstehenden Lücken in der Ablationslinie innerhalb der Wartezeit erfolgte mit dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0{,}05$ wurde bei allen statistischen Tests festgelegt. So ergab sich ein signifikanter Unterschied mit Ablehnung der Nullhypothese bei einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner gleich 5%.

Die statistische Power wurde aus eins minus die Wahrscheinlichkeit der Begehung des Fehlers 2. Art berechnet. Eine circa 75%ige Teststärke wurde mit einer Probandenstärke von 107 Patienten erreicht.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Die Sammlung der Patienten erfolgte zwischen Februar 2010 bis März 2011. Von 107 konsekutiv rekrutierten Patienten wurden 54 Patienten in die „Wait-Gruppe“ aufgenommen und den 53 Patienten der „Stop-Gruppe“ gegenüber gestellt. Circa Zweidrittel der Patienten waren in beiden Gruppen Männer, 37(68,5%) in der „Wait-Gruppe“ und 34(64,2%) in der „Stop-Gruppe“. So zeigte sich ein deutlicher größerer Anteil männlicher Patienten. Die Abbildung 5 erläutert anschaulich die Studienaufteilung.

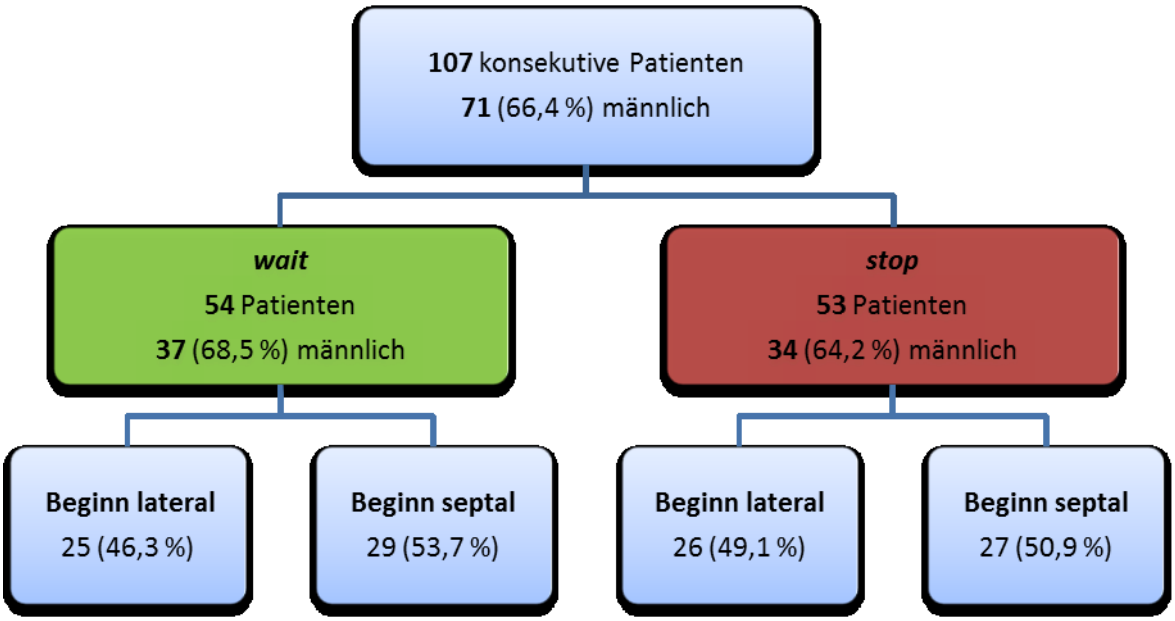


Abbildung 5: Studienklassifikation

In beiden Gruppen wurde alternierend mit der Ablation an den septalen oder an den lateralen PV begonnen mit einem nahezu ausgeglichenen Verhältnis.

Die Tabelle 1 gibt eine detaillierte Aufschlüsselung der Studiengruppen in Bezug auf grundlegende Patientencharakteristika. Der Mittelwert des Alters betrug in der „Wait-Gruppe“ 59,6 ± 10,8 Jahre und in der „Stop-Gruppe“ 61,6 ± 9,3 Jahre.

Die Patienten konnten anhand der Anamnese über die Dauer des Vorhofflimmerns in paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern eingeteilt werden. Der „Wait-Gruppe“ wurden marginal mehr Patienten mit paroxysmalen VHF zugewiesen (37 Patienten vs. 33 Patienten in der „Stop-Gruppe) und demzufolge wurden mehr Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern in der „Stop-Gruppe“ eingeschlossen (20 vs. 17 Patienten). Dieses Ergebnis

spiegelte sich in der Anzahl der VHF-Monate in den Studiengruppen wieder. Insgesamt ergab sich ein Patientenkollektiv mit 70 (65,4%) Patienten mit paroxysmalen VHF.
In beiden Gruppen wurden gleich viele Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz integriert (8 vs. 8 Patienten), jedoch gab es geringe Unterschiede im Hinblick auf das NYHA-Stadium der Patienten. 2 von 2 Patienten mit dem NYHA-Stadium I befanden sich in der „Stop-Gruppe“ und 6 von 11 Patienten mit einem anamnestischen NYHA-Stadium II in der „Wait-Gruppe“, 5 in der „Stop-Gruppe“. Das NYHA-Stadium III mit einer deutlichen Leistungseinschränkung bei geringer körperlicher Belastung wurde bei insgesamt 3 Patienten festgestellt, ein Patient in der „Wait-Gruppe“ und 2 Patienten in der „Stop-Gruppe“. Es entstand der Eindruck, dass die „Stop-Gruppe“ kränker zu sein scheint als die „Wait-Gruppe“, bezüglich Patienten mit persistierenden VHF (p= 0,546), arterieller Hypertonie (p= 0,614), Sick-Sinus-Syndrom (p= 0,363), Schrittmacher (p= 0,359) und Herzklappenvitien (p= 0,435) wurde ein höherer Anteil an Patienten in der „Stop-Gruppe“ evaluiert. Diese konnte aber bezüglich eines durchgemachten Apoplex/TIA (p= 0,052) und einer Herzoperation (p= 0,013) in der Anamnese erbracht werden mit einem größeren Prozentsatz an Patienten in der „Stop-Gruppe“. Alle Patienten mit einer Herzklappen-Operation in der Vergangenheit wurden der „Stop-Gruppe“ zugeordnet. Im Hinblick auf weitere Nebendiagnosen aus den Patientenakten ergab sich ein ausgeglichenes Bild. Marginal mehr Patienten mit einer KHK als Diagnose und einem Myokardinfarkt (16 vs. 12 Patienten und 5 vs. 4 Patienten, ns) befanden sich in der „Wait-Gruppe“, wie auch Patienten mit Diabetes mellitus (7 vs. 5 Patienten, ns). Der Vergleich des Body-Mass-Index erbrachte einen ähnlichen Wert in beiden Gruppen; 27,1 kg/m² in der „Wait-Gruppe“ und 28,8 kg/m² in der „Stop-Gruppe“.
Annähernd 90% der Patienten wurden medikamentös antiarrhythmisch behandelt, circa ein Drittel der Patienten in beiden Gruppen mit einem Antiarrhythmikum der Klasse I, vorwiegend Flecainid und Propafenon. Mit Amiodaron wurden nicht signifikant mehr Patienten in der „Stop-Gruppe“ behandelt (16 Patienten in der „Stop-Gruppe“ vs.12 Patienten).

Tabelle 1 grundlegende Patientencharakteristika

	alle	Wait	Stop	p
N	107	54	53	ns
Geschlecht: männlich (%)	66.4	68.5	64.2	ns
Alter ($\bar{x}$ ± SD)	60.4 ± 10.1	59.6 ± 10.8	61.6 ± 9.3	ns
Paroxysmales VHF (%)	65.4	68.5	62.3	ns
Persistierendes VHF (%)	34.6	31.5	37.7	ns
Dauer des VHF (Monate)	38 ± 80	29 ± 98	41.5 ± 69	ns
Koronare Herzkrankheit (%)	26.2	29.6	22.6	ns
Myokardinfarkt in der Vergangenheit (%)	8.4	9.3	7.5	ns
Arterieller Hypertonus (%)	82.2	79.6	84.9	ns
Diabetes mellitus (%)	11.2	13.0	9.4	ns
BMI (kg/m² in $\bar{x}$ ± SD)	28.6 ± 4.5	28.1 ± 4.0	29 ± 5.0	ns
NYHA I (%)	1.9	0	3.8	ns
NYHA II (%)	10.3	11.1	9.4	ns
NYHA III (%)	2.8	1.9	3.8	ns
Insult/TIA in der Vergangenheit (%)	**9.3**	**3.7**	**15.1**	**0.052**
Herzklappenvitium (%)	41.1	37.0	45.3	ns
Aortenklappenersatz (%)	**2.8**	**0**	**5.7**	**0,013**
Mitralklappenersatz (%)	2.8	0	5.7	**0,013**
Aorto-coronarer Bypass (%)	9.3	7.4	11.3	**0,013**
Perkutane Koronarintervention(%)	52.3	55.6	49.1	ns
Elektrokardioversion (%)	37.4	38.9	35.8	ns

BMI: Body-Mass-Index; NYHA: New York Heart Association; TIA: Transitorische ischämische Attacke

Fortsetzung Tabelle 1

	alle	Wait	Stop	p
Sick-Sinus-Syndrom (%)	3.7	1.9	5.7	ns
SM (ja/nein in %)	10.3	7.4	13.2	ns
medikamentöse antiarrhythmische Therapie (%)	89.7	88.9	90.6	ns
Antiarrhythmika der Klasse I (%)	35.5	38.9	32.1	ns
Amiodaron (%)	26.2	22.2	30.2	ns

SM: Schrittmacher.

3.2. TTE/TEE-Daten präinterventionell

Die Referenzwerte für den Vorhofdiameter sind zum einen geschlechts-, als auch von der Körperoberfläche abhängig. Ein Cut-Off zu einem krankhaft veränderten Atrium ist so bei circa 4 cm Durchmesser möglich.[79] In beiden Gruppen liegen die Mittelwerte deutlich über dieser Grenze. Insgesamt 14% (15 Patienten) der Patienten haben einen LA Diameter von ≤ 4 cm, vier männliche und 11 weibliche Patienten. 15,1% der eingeschlossenen Patienten besaßen einen LA Diameter von > 6 cm.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion hat eine Referenzgrenze bei ≥ 55%[79], beide Gruppen haben eine vergleichbare LVEF und liegen im Mittelwert geringfügig unter dem Referenzwert. 50,5% der Patienten haben eine LVEF ≥ 55%, das sind 28 Patienten in der „Wait"-Gruppe und 26 Patienten in der „Stop"-Gruppe.

Diese TTE/TEE-Parameter unterstrichen die Morbidität der Studienpatienten. (Tabelle 2)

Tabelle 2 präinterventionelle TTE/TEE - Daten

	Alle	**wait**	**stop**	**p**
LVEF (% in $\bar{x}$ ± SD)	53.8 ± 10.7	54.6 ± 11.2	53 ± 10.3	ns
LVEF ≥ 55% (%)	50.5	51.9	49.1	ns
LA Diameter quer (cm in $\bar{x}$ ± SD)	5.0 ± 0.9	5.1 ± 0.8	4.9 ± 1.0	ns
LA Diameter quer ≤ 4cm (%)	14.0	11.1	17.0	ns
Patienten mit LA Diameter quer > 60 mm (%)	15.1	17.0	13.2	ns
IVS (mm in $\bar{x}$ ± SD)	11.5 ± 2.0	11.5 ± 2.2	11.4 ±1.9	ns

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, IVS: Interventrikuläres Septum

3.3. HATCH-Score

In den Studiengruppen wiesen die Mehrheit der Patienten einen HATCH-Score von eins auf, in erster Linie durch die Diagnose der arteriellen Hypertonie. In der Gesamtheit waren dies 65 Patienten (60,7%), in der „Wait-Gruppe“ 32 (59,3%) und der „Stop-Gruppe“ 33 Patienten (62,3%). So ergab sich ein HATCH-Score im Mittelwert von 1,36 ± 1,1. Einen Score von fünf erreichte jeweils ein Patient. 19,6% der Patienten erzielten einen HATCH-Score von über zwei. In der „Wait-Gruppe“ waren dies acht Patienten (14,8%) und in der „Stop-Gruppe“ 13 Patienten (24,5%). Die Abbildung 6 gibt die Score-Verteilung wieder.

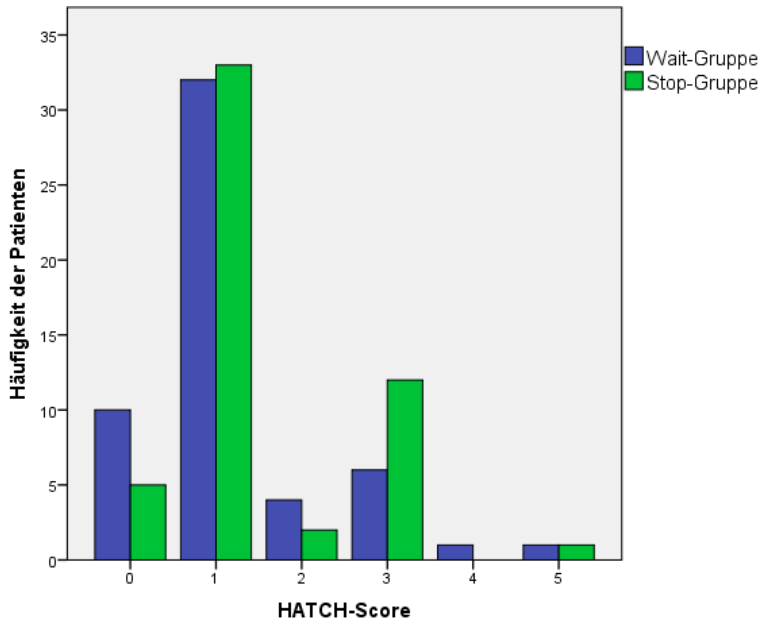


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des HATCH-Scores der Patienten im Vergleich der Studiengruppen

Eine Gegenüberstellung des HATCH-Scores mit den entstandenen Rezidiven im Follow-Up (siehe Tabelle 3) zeigte keine signifikante Differenz der Studienpatienten bezüglich des Scores und der Rezidivrate. Bei beiden Patienten mit einem Score von fünf manifestierte sich ein Rezidiv im Follow-Up. Bei 10 Patienten (14,5%) wurde eine Progression von paroxysmalem zu persistierendem Vorhofflimmern protokolliert, von denen aber keiner einen Score größer drei hatte und sechs Patienten nur einen Punkt aufwiesen. Die Rezidivraten aller Patienten mit einem präprozeduralen HATCH-Score von null, eins und größer zwei Punkten lagen bei jeweils 53,3%, 58,5% und 51,9%.

Tabelle 3 HATCH-Score im Vergleich der Patienten mit und ohne ein Rezidiv in der Nachsorge

	Rezidiv	**kein Rezidiv**	**p**
HATCH Score von 0	8 (13.3%)	7 (14.9%)	ns
HATCH Score von 1	38 (63.3%)	27 (57.4%)	ns
HATCH Score von 2	4 (6.7%)	2 (4.3%)	ns
HATCH Score von 3	8 (13.3%)	10 (21.3%)	ns
HATCH Score von 4	0	1 (2.1%)	ns
HATCH Score von 5	2 (3.3%)	0	ns

HATCH-Score: Punkte-Score für Hypertonus, Alter, Apoplex/TIA, COPD, Herzinsuffizienz.

3.4. Prozedurdaten

Alle PV wurden während der Prozedur isoliert ohne entstandene Komplikationen. In Tabelle 4 sind die Prozedurdaten zusammenfassend dargestellt. Bei Betrachtung des Mittelwertes der Ablationsdauer ergab sich eine circa 55 Minuten längere Prozedurdauer in der „Wait-Gruppe“, was der Wartezeit entsprach. Im CARTO-System ergab sich ein registriertes Vorhofvolumen von 100 cm³ im Mittelwert, dies lag im oberen Normbereich. In der „Wait-Gruppe“ lag ein leicht größeres Volumen als in der Vergleichsgruppe vor (107,4 cm³ vs. 93,8 cm³).

Ein nicht signifikanter Unterschied bestand zwischen den Studiengruppen im SCAR-Anteil des linken Atriums mit einer höheren Rate in der „Stop-Gruppe“ (23,3% in der „Wait-Gruppe“ vs. 30,8%). In der „Stop“-Gruppe ist der Mittelwert der maximalen Vorhofsignale signifikant geringer im Vergleich zur „Wait“-Gruppe (p= 0,018). Die PV-Diameter und PV-Zirkumferenzen stellten sich im Vergleich beider Gruppen und ebenfalls lateral und septal ähnlich dar.

Die verabreichte Energie in der Prozedur ergab bei den lateralen PV keine Abweichung zwischen den Studiengruppen. Bei den septalen PV wurde geringfügig mehr Energie in der „Wait-Gruppe“ appliziert, (ns). Der Mittelwert der verabreichten Energie aller Prozeduren zeigte eine höhere Dosis bei den lateralen PV im Verhältnis zu den septalen PV.

Tabelle 4 Prozedurdaten der ersten Ablation

	Alle	Wait	Stop	p
Dauer der Ablation (min)	188.0 ± 58.5	**231.9 ± 53.8**	**176.6 ± 55.6**	ns
LA Volumen CARTO (cm³)	100.6 ± 32.4	107.4 ± 34.8	93.8 ± 28.4	ns
LA CARTO SCAR-Anteil (%)	27.2 ± 28.3	**23.3 ± 25.2**	**30.8 ± 29.9**	ns
PV lateral Diameter (cm)	3.9 ± 0.7	4.0 ± 0.7	3.8 ± 0.6	ns
PV septal Diameter (cm)	3.9 ± 0.7	4.1 ± 0.6	3.8 ± 0.7	ns
PV lateral Zirkumferenz (cm)	12.1 ± 1.4	12.4 ± 1.4	11.8 ± 1.3	ns
PV septal Zirkumferenz (cm)	11.7 ±1.6	12.0 ± 1.5	11.4 ± 1.6	ns
Vorhofsignal max (mV)	5.3 ± 3.5	**6.1 ± 3.6**	**4.5 ± 3.1**	**0.018**
Vorhofsignal min (mV)	0.2 ± 0.5	0.3 ± 0,7	0,13 ± 0,14	ns
PV lateral Gesamtenergie bis zur Isolation (KJ)	39.7 ± 19.3	**38.1 ± 18.6**	**39.6 ± 20.3**	ns
PV septal Gesamtenergie bis zur Isolation (KJ)	34.5 ± 17.6	**38.2 ± 18.1**	**31.3 ± 17.5**	ns

SCAR: vernarbtes Gewebe.

3.5. Lücken in der Ablationslinie

In der Hälfte der 54 Prozeduren wurden Lücken in der Isolationslinie erfasst. Die Mehrheit entwickelte sich an den lateralen PV (58,7%). Bis zu 4 Lücken in einer Prozedur konnten während der Wartezeit aufgezeichnet und geschlossen werden. Die mittlere Wartezeit bis zur ersten Lücke betrug 21,9 min. Eine detaillierte Aufschlüsselung der Verteilung der Lücken gibt Tabelle 5 wieder. Abbildung 7 gibt eine Gegenüberstellung der Lücken zwischen den lateralen und septalen PV wieder. So war über die Hälfte der Lücken an den lateralen PV im superioren, superior-lateralen und lateralen Bereich aufgetreten. In Bezug auf die septalen PV konnten nahezu die Hälfte der Lücken im posterioren und septalen Bereich registriert werden. Im Folgenden kann ein Vergleich der Lokalisationen der Lücken mit den Re-Ablationen durchgeführt werden.

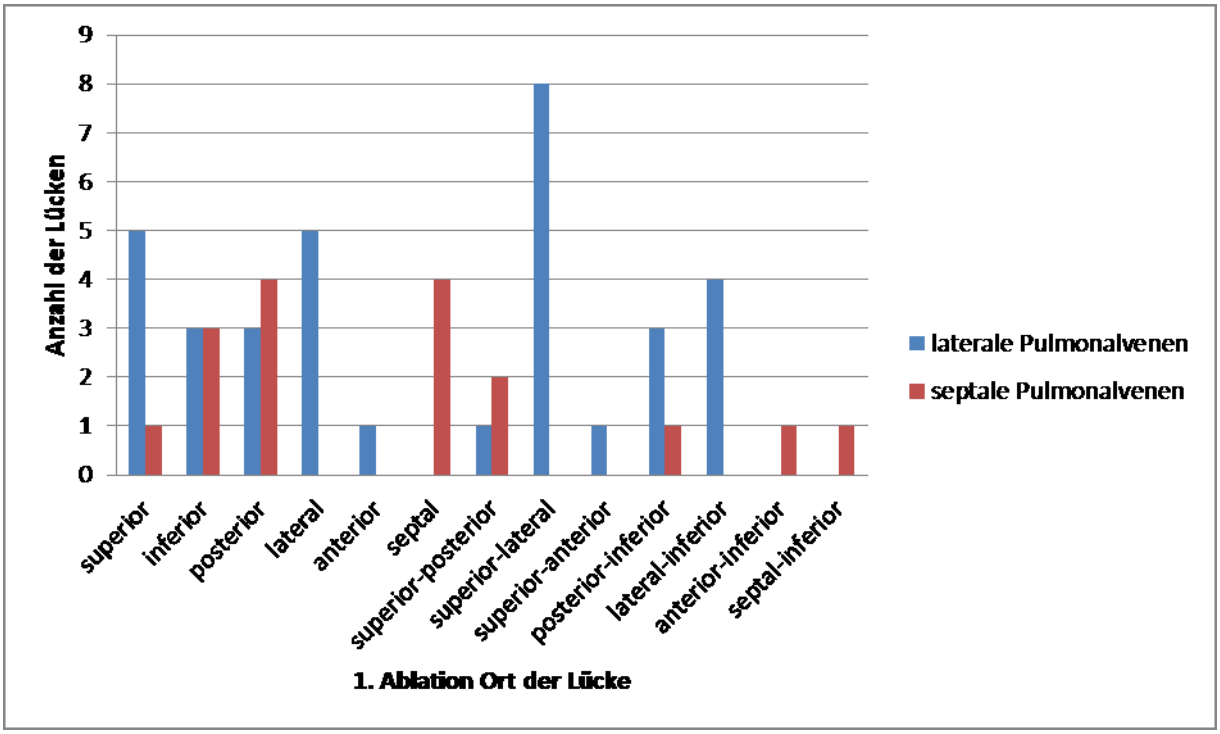


Abbildung 7: Ort der registrierten Lücken der initialen Ablation

Tabelle 5 Lücken in der Ablationslinie

	Lücken
Anzahl der registrierten Lücken	46
Prozeduren ohne Lücken	**27 (50%)**
Entstehung an lateralen PV	**27 (58.7%)**
Entstehung an septalen PV	**19 (41.3%)**
Wartezeit nach erster Isolation bis zur Lückenregistrierung (min)	**21.9 ± 26.6**
Prozeduren mit einer Lücke	16 (29.6%)
Prozeduren mit zwei Lücken	6 (11.1%)
Prozeduren mit drei Lücken	3 (5.6%)
Prozeduren mit vier Lücken	2 (3.7%)
Prozeduren ohne Lücken an lateralen PV	35 (64.8%)
Prozeduren mit einer Lücke an lateralen PV	12 (22.2%)
Prozeduren mit zwei Lücken an lateralen PV	7 (13%)
Prozeduren ohne Lücken an septalen PV	41 (75.9%)
Prozeduren mit einer Lücke an septalen PV	7 (13%)
Prozeduren mit zwei Lücken an septalen PV	6 (11.1%)

Unter Zuhilfenahme der Kaplan-Meier Methode konnte die Entstehung der Lücken über die Wartezeit analysiert werden (siehe Abbildung 8). Es traten 20% der insgesamt 46 Lücken innerhalb der ersten 10,4 Minuten auf, 50% bis 26,5 Minuten und nach 60 Minuten waren 94% der Lücken in der Ablationslinie nachzuweisen und konnten erfolgreich verschlossen werden.

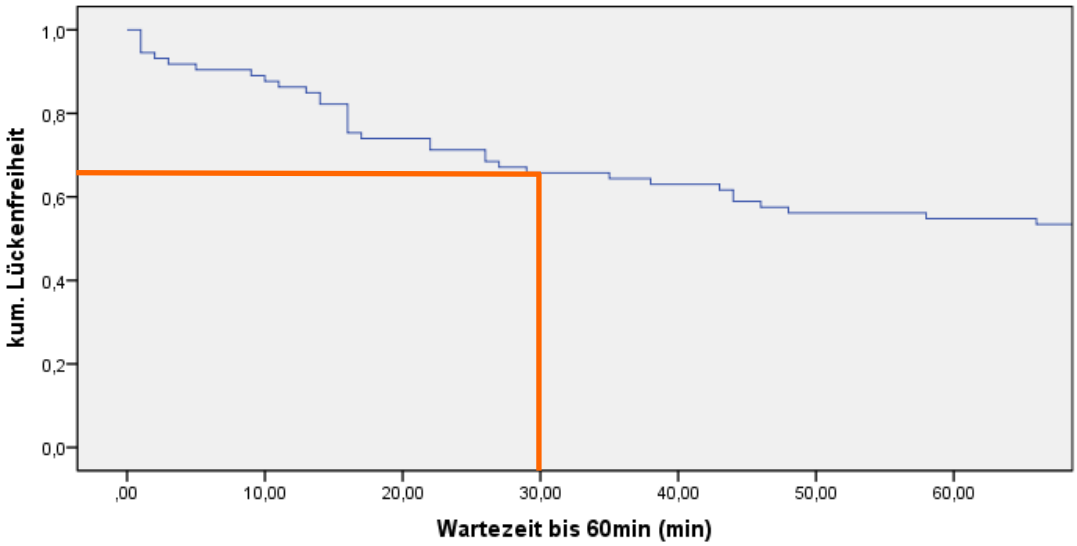


Abbildung 8: Kaplan-Meier Schätzer zur Lückenfreiheit über die Wartezeit

3.6. Arrhythmien im Follow-Up

Das mittlere Follow-Up war in beiden Gruppen nahezu gleich mit 9,6 Monaten. Die Rezidivrate war in beiden Gruppen ähnlich; in der „Wait-Gruppe“ 55,6% vs. 56,6% in der „Stop-Gruppe“ (Tabelle 6). Es bestand keine deutliche Differenz in der Art der aufkommenden Herzrhythmusstörungen zwischen den untersuchten Gruppen. In 38 Fällen trat ein paroxysmales VHF in der Nachsorge auf (17 Patienten in der „Wait-Gruppe“ und 21 Patienten in der „Stop-Gruppe“). Bei den regelmäßigen Nachkontrollen mittels Langzeit-EKG konnte in 10 Fällen ein persistierendes VHF festgestellt werden (4 in der „Wait-Gruppe“ vs. 6 in der „Stop-Gruppe“; ns). Alle 10 Patienten hatten vor der Ablation paroxysmales Vorhofflimmern aufgewiesen. Während in 20 Patienten mit persistierenden Vorhofflimmern vor der Ablation ein paroxysmales Vorhofflimmern in der Nachsorge nachgewiesen werden konnte, dies bedeutet eine Verbesserung in 55,6% der Patienten mit zuvor persistierenden Vorhofflimmern. Jeweils 3 Patienten in beiden Gruppen wiesen ein Vorhofflattern in den Kontrollen nach der PV-Isolation auf. Bei einem Patienten in der „Wait-Gruppe“ konnte vor Beginn der erneuten Ablation eine PV-Tachykardie und eine LAMRT in zwei Patienten in der

„Wait-Gruppe“ nachgewiesen werden. Ein Patient stellte sich mit einer monomorphen, nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie vor.

Jeweils 16 Re-Ablationen wurden im Verlauf durchgeführt. Dies ergab in der „Wait-Gruppe“ eine Re-Ablation-Rate von 29,6% und in der „Stop-Gruppe“ von 30,2%. Kein Unterschied zeigte sich im Hinblick auf persistierende VHF-Patienten (Rezidivrate 13 vs. 13 Patienten). Ähnliches galt bei Patienten mit paroxysmalen VHF mit jeweils 17 Patienten mit Rezidiv in beiden Studiengruppen mit einem leicht geringeren Anteil in der „Wait-Gruppe“. Daraus lässt sich ableiten, dass die Rezidivrate bei persistierenden VHF höher liegt als bei paroxysmalen VHF (70 Patienten mit paroxysmalen VHF vs. 37 Patienten mit persistierenden VHF).

Bei weiterführender Beobachtung der Patienten mit einer erneuten Ablation konnte eine Rezidivfreiheit bei 17 von 32 erneut abladierten Patienten erreicht werden (8 (50%) Patienten in der „Wait-Gruppe“ und 9 (56,2%) Patienten in der „Stop-Gruppe“). Sodass eine Rezidivfreiheit in 83,3% der Patienten in der „Wait-Gruppe“ und in 86,8% in der „Stop-Gruppe“ erreicht wurde.

Tabelle 6 Arrhythmien im Follow-Up

	Alle	Wait	Stop	p
N	107	54	53	
Follow-up (Monate)	9.6 ± 4.3	9.9 ± 4.4	9.4 ± 4.1	ns
Arrhythmien ohne Blanking (%)	60 (56.1%)	30 (55.6%)	30 (56.6%)	ns
Arrhythmien mit Blanking (%)	31 (29.0%)	15 (27.8%)	16 (30.2%)	ns
Paroxysmales VHF (%)	32.7	32.7	39.6	ns
Persistierendes VHF (%)	9.3	7.7	11.3	ns
Vorhofflattern (%)	5.6	5.8	5.7	ns
Pulmonalvenen-Tachykardie (%)	0.9	1.9	0	ns
LAMRT (%)	1.9	3.8	0	ns
Rezidiv von Patienten mit persistierendem VHF (%)	70.3	76.5	65.0	ns
Rezidiv von Patienten mit paroxysmalen VHF (%)	48.6	45.9	51.5	ns
Patienten mit Reablation	32 (29.9%)	16 (29.6%)	16 (30.2%)	ns
Rezidivfreiheit insgesamt mit Re-Ablation (%)	85.0	83.3	86.8	ns

LAMRT: Linksatriale Makro-Reentry-Tachykardie.

3.7. Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv

Nach der PV-Isolation von 107 Patienten stellte sich bei 60 Patienten ein Rezidiv ein, insgesamt 32 Patienten wurden erneut abladiert. Zwischen den beiden Studiengruppen gab es keine nennenswerten Unterschiede in der Rezidivrate. Bei einem Blick auf die Patienten mit persistierenden und paroxysmalen VHF als Diagnose vor der Ablation zeigte sich ein deutlicher Unterschied. Es konnten signifikant mehr Patienten mit persistierenden VHF und einem Rezidiv detektiert werden. 26 der 37 Patienten (70,3%) mit persistierenden VHF wiesen im Follow-Up ein Rezidiv auf ($p = 0,031$). Einen weiteren signifikanten Unterschied erbrachte die Gegenüberstellung bezüglich des arteriellen Hypertonus. Es erlitten deutlich mehr Patienten ein Rezidiv, wenn sie einen arteriellen Hypertonus hatten ($p= 0,005$). Es zeigte sich ein höheres Alter bei Patienten mit gegenüber Patienten ohne einen Rezidiv, 62,5 ± 10,1 Jahre vs. 60,7 ± 10,2 Jahre, ns. Darüberhinaus zeigte sich ein persistierendes VHF eher mit einem Rezidiv vergesellschaftet, siehe Tabelle 7. Zum Abschluss der Patientencharakteristika ist der höhere Anteil von Patienten mit einem Apoplex oder TIA und einem Rezidiv zu nennen gegenüber den Patienten ohne Rezidiv aber einem Schlaganfall in der Anamnese.

Im Weiteren wurden die Prozedurparameter der Patienten verglichen. Patienten mit einem Rezidiv hatten ein signifikant höheren SCAR-Anteil und ein größeres Volumen (Volumen 104,9cm^3 vs. 94,26 cm^3, ns und SCAR-Rate 35,9% vs. 16,7%, $p= 0,0001$). Der Diameter des Vorhofs, wie auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stellte sich in beiden Gruppen nahezu gleich dar (siehe Tabelle 7). Ferner wurden die Diameter der PV, die applizierte Energie und die Ablationsdauer betrachtet und wiesen vergleichbare Werte zwischen den Gruppen auf. Eine etwas längere Ablationsdauer konnte in der rezidivfreien Gruppe identifiziert werden, auch war die verabreichte Energie während der Prozedur in dieser Kohorte marginal höher. Die Diameter der PV zeigten einen vernachlässigbaren Unterschied mit einem größeren Durchmesser in der Rezidiv-Gruppe.

Tabelle 7 Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv

	Rezidiv	kein Rezidiv	p
N (%)	60 (56.1%)	47 (43.9%)	ns
„Wait“ (%)	55.6	44.4	ns
“Stop” (%)	56.6	43.4	ns
Paroxysmales VHF (%)	48.6	51.4	ns
Persistierendes VHF (%)	**70.3**	**29.7**	**0.031**
Alter (Jahre in $\bar{x}$ ± SD)	62.5 ± 10.1	60.77 ± 10.23	ns
Dauer des VHF (Monat in $\bar{x}$ ± SD)	78.4 ± 95.3	54.5 ± 54.4	0.386
Herzinsuffizienz (%)	35.3	64.7	ns
Myokardinfarkt (%)	66.7	33.3	ns
Arterieller Hypertonus (%)	**62.5**	**37.5**	**0.005**
KHK (%)	46.4	53.6	ns
Apoplex/TIA (%)	40.0	60.0	ns
Diabetes mellitus (%)	75.0	25.0	0.221
LA Diameter quer (cm)	5.1 ± 0.87	4.9 ± 0.89	ns
EF (%)	53.2 ± 11	53 ± 11.3	ns
CARTO Volumen (cm^3)	104.9 ± 36.4	94.26 ± 26.2	0.311
SCAR-Anteil (%)	**35.9 ± 28.8**	**16.7 ± 23.7**	**0.0001**
Vorhofsignal maximal (mV)	4.7 ± 3.4	6.0 ± 3.4	0.051
Ablationsdauer (min)	188.6 ± 55.5	196.5 ± 60.4	ns
PV lateral Diameter (cm)	4.09 ± 0.67	3.74 ± 0.6	ns
PV septal Diameter (cm)	3.96 ± 0.7	3.87 ± 0.7	ns
PV lateral Gesamtenergie bis zur Isolation (kJ)	37.1 ± 17.7	41.8 ± 20.2	ns
PV septal Gesamtenergie bis zur Isolation (kJ)	31.4 ± 16.3	38.6 ± 18.7	ns

KHK: Koronare Herzkrankheit, TIA: transitorische ischämische Attacke, EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SCAR: vernarbtes Gewebe.

3.8. Re-Ablationen

Es wurden insgesamt 32 Ablationen während der Nachsorge in den Patientengruppen durchgeführt. Dabei wurden in 27 Re-Ablationen Lücken nachgewiesen, wiederum besteht ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Studiengruppen „Wait“ und „Stop“. Anhand der Tabelle 8 wird gezeigt, dass 62,1% der Lücken an den lateralen PV aufgetreten sind. Von den 32 Re-Ablationen konnten in 16 bzw. in 25 Ablationen Lücken an den septalen bzw. lateralen PV verschlossen werden. Somit erschienen 78% der Lücken an den lateralen PV. Eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen bestand aber nicht. In der Summe wurden 66 Lücken bei 32 Patienten gefunden und abladiert. Es zeigte sich, dass mehr Lücken an den lateralen PV in der „Stop-Gruppe“ auftraten, (ns).

Nach der zweiten Ablation stellten sich 46,9% der erneut behandelten Patienten im weiteren Follow-Up mit einer erneuten Arrhythmie vor. Dies betraf 50% in der „Wait-Gruppe“ und 43,8% in der „Stop-Gruppe“. Damit waren nach zwei Prozeduren 50% der erneut abladierten Patienten in der „Wait-Gruppe“ und 56,2% in der „Stop-Gruppe“ rezidivfrei. Die Erfolgsrate durch eine zweite Ablation in 32 Patienten wurde auf insgesamt 85% der 107 Patienten gesteigert.

Tabelle 8 Parameter der Re-Ablationen

	Alle	Wait	Stop	p
Re-Ablation(N)	32 (29.9%)	16 (29.6%)	16 (30.2%)	
Ablationen pro Patient ($\bar{x}$ ± SD)	1.3 ± 0.46	1.3 ± 0.63	1.3 ± 0.64	ns
Registrierte Lücken (%)	27 (84.4%)	14 (87.5%)	13 (81.2%)	ns
Re-Ablation mit Lücken septal (%)	16 (50.0%)	11 (68.8%)	5 (31.2%)	0,076
Re-Ablation mit Lücken lateral (%)	25 (78.1%)	13 (81.2%)	12 (75.0%)	ns
Lücken (N)	66	39	27	
Lücken septal (%)	37.9	46.2	25.9	ns
Lücken lateral (%)	62.1	53.8	74.1	ns
Rezidiv nach Re-Ablation (%)	**15 (46.9%)**	**8 (50.0%)**	**7 (43.8%)**	**ns**

Mit Hilfe der CARTO-Maps des linken Vorhofs mit den erfassten Ablationspunkten konnte eine Aufschlüsselung der Lokalisationen der Lücken an den PV erfolgen. Die Abbildung 9 stellt dies für die lateralen und septalen PV dar. In beiden Fällen konnte die Majorität der Lücken am Dach um die superioren PV-Ostien lokalisiert werden (43,9% an den lateralen PV vs. 32% an den septalen PV). Nach Addition mit dem superior-anterioren und superior-posterioren Bereich ergab sich in der Summe ein Anteil von 46,3% an den lateralen PV und 44% septal und somit die Schlussfolgerung, dass jeweils über Zweifünftel der Lücken in diesem Areal gefunden wurde. Erst an zweiter Position folgten Lücken im inferioren Bereich um die PV-Mündungen, sowohl lateral als auch septal.

Ein Vergleich zu der Lückenposition während der Wartezeit der initialen Ablation in der „Wait-Gruppe“ erbringt eine Kongruenz in Bezug auf die lateralen PV. Sowohl in der Wartezeit gleichwohl in den Re-Ablationen konnte im superioren Sektor an den lateralen PV das Gros der Lücken registriert werden. Hinsichtlich der septalen PV gibt es eine Differenz über die führende Lokalisation. Innerhalb der Wartezeit bei der ersten Prozedur ergaben sich knapp 50% der Lücken im posterioren und septalen Bereich. Dem entgegengesetzt zeigte sich in den Re-Ablationen die Mehrheit im superioren Abschnitt.

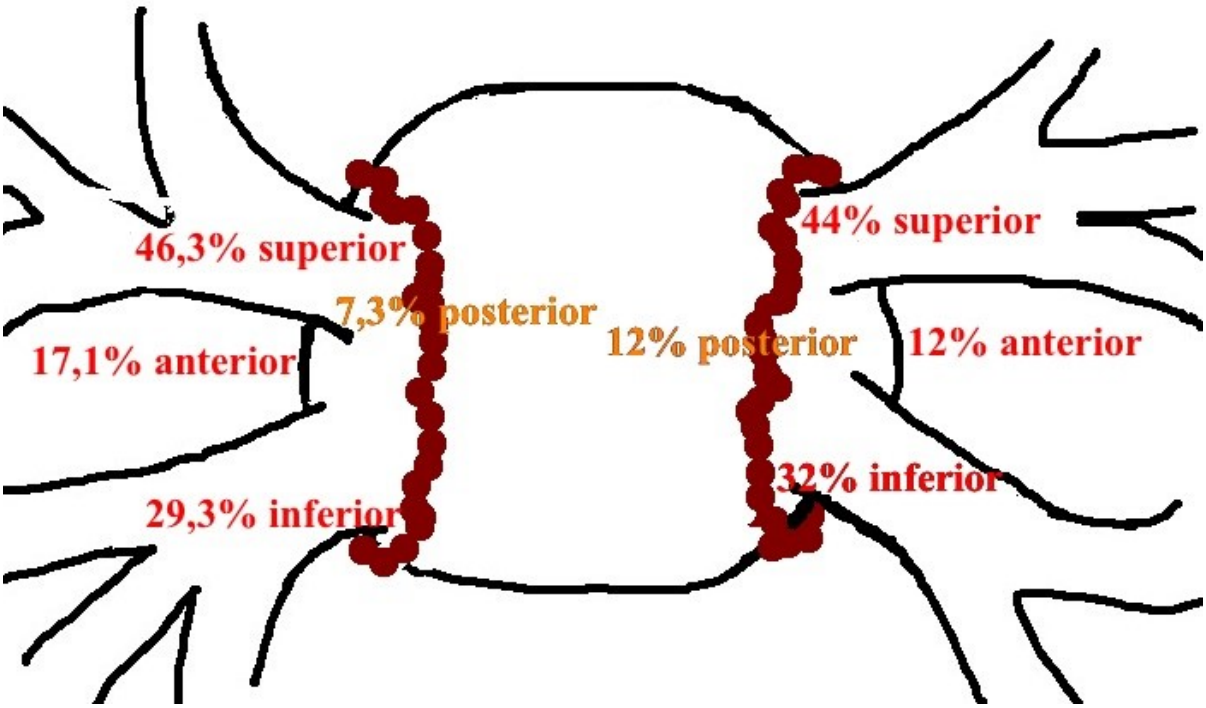


Abbildung 9: Ansicht des linken Atriums von dorsal mit Darstellung der Ablationslinie und der relativen Häufigkeiten in Prozent über die Entstehungsorte der Lücken.

3.9. Prädiktive Parameter für ein Arrhythmie-Rezidiv

Abschließend soll ein Blick auf mögliche prädiktive Parameter zur Vorhersage eines Arrhythmie-Rezidivs erfolgen. Unter Punkt 7 wurden Variablen univariat geprüft auf ihre Signifikanz im Vergleich von Patienten mit einem Rezidiv im Follow-Up zu Patienten ohne einen Rückfall. Tabelle 9 fasst den Sachverhalt zusammen. Persistierendes VHF stellte einen Risikofaktor dar, (p= 0,031). Weiter war die Diagnose eines arteriellen Hypertonus in der Anamnese als potentiell ungünstig hinsichtlich eines VHF-Rezidivs nach einer PV-Isolation einzustufen (p-Wert von 0,005).
Bei Betrachtung der Prozedurparameter fällt als einzige Variable der SCAR-Anteil (p= 0,0001) und damit verbunden das maximale Vorhofsignal ins Gewicht.

Tabelle 9 Prädiktive Parameter mit erbrachter Signifikanz

	Rezidiv	kein Rezidiv	p
Persistierendes VHF (%)	70.3	29.7	**0.031**
Arterieller Hypertonus (%)	62.5	37.5	**0.005**
SCAR-Anteil (%)	35.9 ± 28.8	16.7 ± 23.7	**0.0001**
Vorhofsignal maximal (mV)	4.7 ± 3.4	6.0 ± 3.4	**0.051**

4. Diskussion

4.1. Überblick

Eine erneute LA-PV-Leitung ist die häufigste Ursache für ein Rezidiv in der Nachsorge sind.[15]Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigten jedoch, dass der Lückenschluss innerhalb von 60 Minuten nach der initialen Prozedur für betreffende Patienten keinen Vorteil erbrachten. Aus den vorgelegten Daten ging hervor, dass nicht in allen Reablationen Lücken in der Ablationslinie aus der initialen Prozedur detektiert werden konnten (84,4% der Ablationen mit Lücken). Die Mehrheit der Lücken konnte um den linken PV registriert werden (62,1% vs. 37,9% der rechten PV). Die superioren PV waren größtenteils von erneuten elektrischen Verbindungen zwischen PV und linken Atrium betroffen. Nach erfolgter Reablation konnte in beiden Gruppen eine vergleichbare Rezidivfreiheit erreicht werden (50% in der „Wait-Gruppe“ vs. 56,2% in der „Stop-Gruppe“).

4.2. Erfolg und Effektivität der initialen Ablationsbehandlung

Die Pulmonalvenenisolation gilt als eine mögliche Firstline-Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Wunsch des Patienten und bei Versagen der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie.[4] Alle PV konnten während der ersten Prozedur unserer Studie erfolgreich isoliert werden. Eine Isolation der PV konnte durch Cheema et al. als ein unabhängiger Marker für eine Rezidivfreiheit im Follow-Up gezeigt werden.[80,81] Mehrheitlich verantwortlich für Vorhofflimmer-Rezidive scheinen Verbindungen zwischen Vorhof und PV zu sein.[82] In Studien hatten 80% bis nahezu 100% der Patienten mit einem Rezidiv rekonnektierte PV.[82–86] Während über 80% der Patienten ohne Rezidiv hingegen eine weiterhin bestehende Isolation zu verzeichnen hatten.[87,88] Die gegenwärtige Studie konnte dies in einem ähnlichen Prozentsatz zeigen; 84,4% der Re-Ablationen wiesen erneute elektrische Verbindungen der PV auf. Das kann bedeuten, dass eine komplette Isolation in der Akutphase vorübergehenden Erfolg erbracht hatte, dies jedoch nicht ein Indikator für eine anhaltende Isolation der PV war. In circa 80 % dieser Patienten im Follow-Up trat ein Verlust der elektrischen Isolation auf.[83]

Nach einem 9,6 Monate Follow-Up verzeichnet die Studie einen Erfolg bei 43,9% der Patienten nach der initialen Prozedur. Eine Wartezeit von 60 Minuten konnte im Follow-Up hier keine Verbesserung erbringen. In der Literatur lassen sich Erfolgsraten der initialen

Prozedur von 32% - 78% nach einem Follow-Up von circa einem Jahr nachweisen.[22,81,83,89–91] Oral et al.[92] erreichte eine Rezidivfreiheit nach einer Prozedur in 70% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und in 22% der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. In unserer Studie fiel diese Differenz geringer aus (Rezidivfreiheit bei paroxysmalem Vorhofflimmern (51,4%), bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (29,7%)).

Eine Wartezeit wurde bereits in vielen Studien in den Prozedurablauf integriert und evaluiert. Die Prävalenz der Erholung der elektrischen Verbindungen von PV und LA wird in der Literatur mit etwa 30% angegeben.[93] In einer Studie von Cappato et al. von 2003 konnte innerhalb einer 30-minütigen Wartezeit am häufigsten in der LSPV eine Rekonnektion beobachtet werden.[83] Wie auch in der hier präsentierten Studie schien in der Literatur die LSPV als die am häufigsten betroffene PV bezüglich erneute elektrische Verbindung zum LA zu sein.[82,94,95] Hierfür könnte ein anatomischer Grund verantwortlich sein: am Übergang zum linken Herzohr ist die Gewebedicke größer als im übrigen LA zwischen 1 bis 5 mm.[96,97] Die Applikation von Radiofrequenz-Energie in diesem Bereich benötigt mehr Energie und eine längere Applikationsdauer für eine transmurale Läsion.[97] Ebenfalls könnte an diesem schmalen Übergang die schwierige Stabilisierung des Ablationskatheters bei einigen Patienten zu einer inkonstanten Ablationslinie beitragen.[93] Auf Prädilektionsstellen sollte bei der PVI ein besonderes Augenmerk gelegt werden, da sie nicht nur häufig Orte früher wiederkehrender Verbindungen sind, sondern auch in der Re-Ablation die prädominanten Lokalisationen des Leitungsrezidivs darstellen. Zu diesen bevorzugten Bereichen zählen sowohl bei den lateralen als auch bei den septalen PV die intervenöser Übergang, sowie der vorher beschriebene Übergang zum linken Herzohr an den LSPV und septal das Dach der RSPV und der Boden der RIPV.[98] Myokardiale Stränge aus den PV, die die ipsilateralen PV miteinander verbinden, scheinen dominante Lokalisationen der Rezidive zu sein aufgrund elektrischer Impulse zwischen den superioren und den inferioren PV.[24]

Cheema et al. konstatierte 2007 in einer Studie, dass innerhalb einer Beobachtungszeit von 30 Minuten nach initialer Isolation zwei Drittel der Lücken auftraten und in den zweiten 30 Minuten ein Drittel entstanden. In seiner Untersuchung waren über 90% der Patienten von einer erneuten Interaktion betroffen. Zu berücksichtigen ist jedoch ein Stichprobenumfang von nur 14 Patienten, in denen eine solche Rezidivrate sehr gut möglich sein kann und mit der hier präsentierten Studie nur schwer zu vergleichen ist.[82] In der vorliegenden Studie bestätigte sich die Verteilung der Lücken mit zwei Drittel in den ersten 30 Minuten, doch wurden in nur insgesamt 50% der Patienten Lücken in der Ablationslinie registriert. Weitere

Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv zeigen gleichfalls in etwa der Hälfte der Patienten Rekonnektionen innerhalb der Wartezeit.[86,94,95]

Jiang et al. führte 2009 eine Untersuchung mit ATP-Provokation und 30 minütiger Wartezeit durch. Insgesamt wurden 80 Lücken erkannt, 48 durch ATP-Gabe, von denen aber nur 14 sich als beständige Rekonnektionen aufdecken ließen. Von den 34 kurzzeitigen Lücken durch ATP-Wirkung waren nach der 30 minütigen Wartezeit nur noch 15 Lücken nachzuweisen. Die Lokalisation dieser stimmte überwiegend mit den Lücken unter ATP-Wirkung überein. Jiang wies statistisch eine größere Effektivität der Wartezeit gegenüber der ATP-Provokation nach (19,8% gegenüber 14,6% für die ATP-Provokation). Die Kombination aus beiden Verfahren wurde als vorteilhaft erachtet.[94]

Nakamura et al.[86] beschäftigte sich 2013 mit der Frage, wie lange die Wartezeit mindestens sein sollte um einen zufriedenstellenden Ablationserfolg zu erreichen. Die Mehrheit der Lücken konnten in der rechten PV erfasst werden, mit Wiederverbindungen in 34,1% der RSPV und in 35,8% der RIPV. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von späteren Rezidiven mit Zunahme der Wartezeit von 77,7% bei einer Wartezeit von unter 30 Minuten bis auf 42,6% bei einer über 90- minütigen Wartezeit fällt. Nakamura stellte in der Analyse fest, dass eine Beobachtungszeit von über 35 Minuten notwendig sei, um mögliche Rezidive im Follow-Up zu verhindern. Dennoch ist hier festzuhalten, dass eine Observationszeit von 90 Minuten in den patientenorientierten aber auch ökonomisch ausgerichteten Klinikalltag schwer zu integrieren ist und bei einer Prävalenz von knapp über 40% an späteren Rezidiven auch keinen überzeugenden Nutzen darstellt. In der präsentierten Studie traten die Lücken in der Wartezeit vorzugsweise an mehrmals abladierten Orten auf und wurden wie bei Nakamura mit zunehmender Wartezeit weniger. Yamane et al.[99] sah keinen Nutzen in einer Wartezeit von mehr als 90 Minuten. In seiner geführten Studie mit zusätzlicher ATP-Provokation konnte er mit einer Wartezeit von 90 Minuten eine Rezidivfreiheit in 92% erreichen. Diese Zahl muss durch den ATP-Einsatz aber differenziert betrachtet werden, ob durch eine längere Wartezeit alleine diese Rate erreicht werden könnte, ist nicht sicher. Doch schien ein additiver ATP-Einsatz die Rezidivrate bedeutend zu verringern mit 92% an rezidivfreien Patienten in der Nachsorge, im Vergleich zu der Effektivität der reinen Wartezeit dieser Studie. Einer Publikation zur Observationszeit von Wang et al.[93] von 2007 konnte in der Rezidivfreiheit keinen signifikanten Unterschied zwischen einer 30 und einer 60 minütigen Wartezeit erbringen. Hier stellte sich eine signifikante Überlegenheit der Wartezeit im Follow-Up heraus mit 84,3% bis 86,7% an rezidivfreien Patienten im Vergleich zu 60,7% in der Gruppe ohne Wartezeit. Dies konnte in

der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Gründe könnten eine einmonatige Blanking-Periode von Wang sein, in der die Prävalenz für Rezidive in den ersten zwei Wochen nach Ablation am höchsten war, was sich in dem relevant Werden klinisch zuvor maskierten Trigger und der erhöhten Vulnerabilität des Gewebes durch inflammatorische Reaktionen gründet.[32,100,101] Weiter war die mittlere Follow-Up-Zeit mit 6,7 Monaten in Wangs Untersuchung kurz gewählt, die Mehrzahl der Rezidive entsteht zwar in den ersten Monaten,[89] doch um eine Langzeit-Prognose abzugeben war sie nicht ausreichend. Es sollte ebenfalls festgehalten werden, dass es in dieser Studienpopulation nur Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eingeschlossen wurden.

Der von der präsentierten Studie nicht belegbare Nutzen der Wartezeit kann von Cappato et al.[83] gestützt werden, trotz eines Lückenschlusses innerhalb der Wartezeit waren in der zweiten Ablation 72,5% - 83,3% zeigten zuvor isolierten PV elektrische Signale zum LA. Aus der Untersuchung von Sauer[95] kann die gleiche Schlussfolgerung gezogen werden mit einer höheren Rezidivfreiheit im Vergleich zu der vorliegenden Untersuchung. Hier hatten Patienten mit einer detektierten und verschlossenen Lücke in der Observationszeit im Vergleich zu Patienten ohne eine Lücke eine ähnliche Erfolgsrate in der Nachsorge zu verzeichnen. Anter[102] konnte in einer kleinen Stichprobe von 44 Patienten dokumentieren, dass die späteren Rezidive zum größten Teil in den Patienten entstanden sind, die Lücken in einer 30 minütigen Wartezeit aufwiesen (8 von 16 Patienten vs. 3 von 28 Patienten ohne Lücken innerhalb der Observationszeit). In dieser Publikation von Anter wurde ein frühes Rezidiv innerhalb der Wartezeit als negativer Prädiktor für einen Erfolg der Ablation analysiert. Eventuell tragen erneute Applikationen von Radiofrequenzenergie zu einer Steigerung der Vulnerabilität des Gewebes bei, sowie die Verabreichung auf bereits ödematösem Gewebe eine geringe Effektivität vorweisen könnte. Für eine weitere Validierung dieser Vermutung sind Studien von größeren Patientenumfängen notwendig. Die mehrmalige Ablation von Lücken in der Wartezeit schützt folglich nicht vor Rezidiven, sie könnte sogar ein Hinweis sein auf ein erhöhtes Risiko für spätere Rückfälle. Jedoch kann eine komplette PVI mit einer kontinuierlichen Ablationslinie vor Rezidiven schützen. Hierfür spricht, dass die Majorität der Patienten mit Rezidiven in der Re-Ablation wiederkehrende Überleitungen zeigten[27,83,85–87,97] und Patienten ohne Rezidiv zum größten Teil isolierte PV aufwiesen. Konträr hierzu zeigte Verma[88], dass asymptomatische Patienten in einer zweiten Ablation erneute PV-Verbindungen zum LA zeigten, doch hatten diese Patienten unter der Prozedur eine starke Leitungsverzögerung aufgewiesen und blieben eventuell aus diesem Grund asymptomatisch. Es könnte angenommen werden, dass die komplette PVI nicht der

entscheidende Faktor für den Erhalt der Rezidivfreiheit ist. Vermas Erklärung lautete, dass durch eine ausreichend starke Leitungsverzögerung trotz Lücken in der Ablationslinie keine Initialisierung von Vorhofflimmern möglich ist, da es zu einem LA-PV Block bei Steigerung der Herzfrequenz kommt. Es wird aber auch ein erhöhtes Ansprechen auf antiarrhythmische Medikation und eine verringerte Induzierbarkeit der Trigger durch eine Verzögerung erreicht, obwohl eventuell neue Überleitungen vorliegen.[88] Demzufolge bleiben Zweifel an dem Konzept der kompletten Isolierung mit einer kontinuierlichen Ablationslinie durch Eliminierung von PV-Spikes weiterhin bestehen, da die Abwesenheit der PV-Spikes im intrakardialen Elektrogramm kein ausreichend verlässlicher Indikator für eine lange bestehende Rezidivfreiheit zu sein scheint. So wird oftmals eine starke Leitungsverzögerung von LA und PV in Patienten ohne Rezidiv registriert gegenüber Patienten mit einem Rezidiv.[27] Es ergibt sich die These, dass die Leitungsverzögerung spezifischer für einen Erfolg der Behandlung ist und als Marker herangezogen werden sollte. Dokumentiert ist eine Zunahme der Überleitungsverzögerung im Vergleich der ersten zur zweiten Prozedur, sogar unter einem Rezidiv. Selbst im Vergleich der zweiten zu einer dritten Ablation nimmt die Verzögerung zu und terminiert die Arrhythmie ab einer bestimmten Prolongation der Überleitung.[83,93] Jedoch ein allgemeingültiger prozentualer Zuwachs dieser Übertragungsverzögerung, um eine Blockbildung bei einer steigenden Vorhofstimulation sicherzustellen, wie auch eine längerfristige Isolation und Terminierung der Arrhythmie, lässt sich bis jetzt noch nicht eruieren. Zur Zeit gilt als ein Marker für die Kontinuität der Ablationslinie eine Verzögerung der lokalen LAT von über 30ms und geringe bipolare Peak-to-Peak Potenziale (≤0,1mV) innerhalb einer Läsion bestimmt über die lokale Elektrogrammanalyse und im Voltage Map. Diese LAT wird zwischen zwei benachbarten Punkten berechnet, die sich in einer axialen Ebene extern und intern von der Ablationslinie befinden.[65]

4.3. Vergleich der Effektivität der Radiofrequenz- mit der Cryoballon-Ablation

Die Radiofrequenz-Ablation wird seit ca. 1990 in zahlreichen Studien überprüft, während die Cryoballon-Ablation ein relativ neues Verfahren ist.[103,104] Die Erfolgsraten der Cryo-Ablation schienen im Vergleich zu der Radiofrequenz-Ablation ähnlich zu sein mit einer Rezidivfreiheit von 49% bis 78% bei einem Follow-Up von ungefähr einem Jahr.[54,103,105,106] War bei der Einführung der Cryoballon-Ablation die Ablationsdauer und die Durchleuchtungszeit noch verlängert gegenüber der Radiofrequenz-Ablation,[56] so hatte sich

dies mit Zunahme der Lernkurve gewandelt. So ist zum heutigen Stand der Entwicklung die Fluoroskopie-Zeit in Prozeduren mit der Cryoballontechnik signifikant kürzer mit ebenso verkürzter Prozedurdauer bei gering verlängerter Ablationsdauer.[55] Der Einsatz des Cryokatheter zusätzlich zum Ballon wurde vereinzelt für verlängerte Durchleuchtungs- und Prozedurzeiten verantwortlich gemacht. Durch den kombinierten Einsatz von Cryoballon und –katheter konnte aber die Erfolgsrate im Vergleich zu der alleinigen Aufwendung des Ballons erhöht werden, da hiermit die Anzahl der isolierten PV in der Prozedur gesteigert wurde und dem Radiofrequenzkatheter gleichwertig war.[54] Die zweite Generation von Cryoballons erreichte in einer ersten Studie von Chierchia et al.[106] eine Verbesserung der Anzahl isolierter PV auf 100%, womit eine Äquivalenz zur Radiofrequenzablation erreicht wurde. In einer der ersten Studien von 2009 von Chierchia et al.[107] und Kollegen wurde das Auftreten von Lücken in der Ablationslinie mit der Cryoballontechnik nach 30 bis 60 Minuten Wartezeit evaluiert. In dem zwar kleinen Patientenkollektiv entstanden Lücken in nur 3 RIPV von insgesamt 104 vorher isolierten PV nach 30 Minuten, nach 60 Minuten konnte keine weitere erneute Überleitung registriert werden. Diese geringe Prävalenz könnte durch das Einbringen von homogenen Läsionen erklärt werden, was ein entscheidender Vorteil gegenüber der punktuellen, eher antralen Applikation des Radiofrequenzkatheters ist. Weniger inflammatorische Prozesse und funktionsfähige Kardiomyozyten konnten unter Kälteeinsatz in den Läsionen entgegen der Hitzewirkung der Radiofrequenzenergie nachgewiesen werden.[108] Der Nachteil ist aber eine fehlende Flexibilität des Ballons bei anatomischen Varianten der PV,[54] was für den Radiofrequenzkatheter eher selten ein Problem darstellt. In dieser Studie von Linhart[54] wurden Patienten gegenübergestellt, die mit dem Cryoballon und eventuell zusätzlich mit einem Cryokatheter oder mit der Radiofrequenzenergie behandelt wurden. Es ergab sich eine statistisch nicht signifikante Überlegenheit des Cryoballons in der Nachsorge (55%, bzw. 66% unter additiven Einsatz des Cryokatheters in sechs Patienten vs. 45% bei der Radiofrequenz-Ablation). So könnte die Cryoballon-Ablation als initiale Ablationsform etabliert werden und die Radiofrequenzenergie für den Lückenschluss innerhalb der initialen Prozedur und in der zweiten Ablation eingesetzt werden. Diese mögliche Vorgehensweise wird mit besseren Ergebnissen des Radiofrequenzkatheters in der zweiten Ablation und den Kathetervorteilen untermauert.[109,110]

Das Problem der erneuten Überleitung von PV und LA bleibt auch bei der Cryoablation bestehen. Bei einer zweiten Prozedur zeigten sich 39% bis 92% der PV nicht isoliert und entspricht damit den Ergebnissen der Radiofrequenzkatheter-Technik. Am häufigsten scheint die LIPV nicht mehr isoliert zu sein.[97,111,112] Godin et al. zeigte gleichwohl in der

Cryoablation keinen Vorteil einer kompletten Isolation der PV für die Rate erneuter Ablationsbehandlungen.[97]

Bei der Anwendung der Cryoballon-Ablation ist als ernst zu nehmende Komplikation die Nervus phrenicus-Lähmung zu berücksichtigen. Diese entsteht in der Mehrzahl der betroffenen Patienten nur transient mit spontaner Remission nach circa 6 Monaten. Beziffert wird dies in Studien mit 2,1% bis 19% je nach Patientenumfang, häufig auftretend bei der Energieapplikation in der RSPV.[56,103,105,106] Auf 4,5% wurde die periprozedurale Komplikationsrate in der Radiofrequenzablation in einer weltweiten Umfrage von 2006 quantifiziert und war 2007 bis 2012 auf 2,6% gefallen. Hierbei wurde am häufigsten die Perikardtamponade angegeben.[113,114] In der vorliegenden Studie konnten keine periprozeduralen Komplikationen konstatiert werden. So könnte weiterhin die Radiofrequenz-Ablation als sicherer gelten und den Vorteil der homogenen Isolation des Cryoballons wettmachen. So blieb die Radiofrequenzablation die präferierte Option, auch aufgrund größerer Erfahrungen der Untersucher mit dieser Applikationsform und war durch einen adäquaten Katheter-Gewebe-Kontakt mit einer geringeren Katheterfläche, wie auch der Möglichkeit der Energietitration weiterhin der Cryoballontechnik überlegen. Weiterhin war die selektive Applikation der Energie um die PV-Ostien ein großes Plus des Radiofrequenzkatheters gegenüber dem Cryoballon, mit dem die gleiche Applikationsintensität über den gesamten Ballonumfang gegeben wurde.[97]

4.4. Das Follow-Up im Vergleich zu ausgewählten Studien

Bei einem Follow-Up von 9,6 Monaten im Mittelwert konnten bei 60 Patienten Arrhythmien registriert werden, das sind 55,6% in der „Wait-Gruppe“ und 56,6% in der „Stop-Gruppe“. Die Hälfte dieser Rezidive wurde innerhalb der ersten 3 Monate verzeichnet, dies waren insgesamt circa 27% der Patienten. In 15% der Rezidive der ersten 3 Monate bestand die Möglichkeit der spontanen Rückbildung, in dieser Zeit entwickelte sich erst eine stabile Formation der Ablationslinie, sodass Rezidive im Verlauf spontan degenerieren.[115] Dies bildete den Grund für eine zurückhaltende Einstellung bezüglich einer Re-Ablation in den ersten drei Monaten.[116] In der Literatur war die Rezidivrate in diesem Zeitraum vergleichsweise höher, mit 45% bis 65%.[85,101,117] Der wesentliche Grund für die geringere Rezidivrate in der präsentierten Studie könnte in den längeren Nachsorgeintervallen mit nur intermittierender Rhythmusanalyse zu finden sein. Joshi et al.[101] konnten durch die telefonische Überwachung mit einem tragbaren Ereignisrecorder die höchste Prävalenz in den

ersten zwei Wochen identifizieren, nach drei Monaten fiel die Prävalenz auf 22% ab. Als positiv konnte die Abwesenheit eines Rezidivs in diesen ersten zwei Wochen für die Langzeitprognose evaluiert werden. Für den Einschluss der Ereignisse der ersten ein bis drei Monate in die Nachsorge sprach, dass in der genannten Studie von Joshi et al. die Hälfte der Patienten mit einem Rezidiv innerhalb der ersten zwei Wochen nach einem Jahr kein Vorhofflimmern mehr hatten, somit konnten diese 50% frühzeitig erkannt werden. Ouyang et al.[115] konnte die meisten Rezidive im ersten halben Jahr nach der Ablation verzeichnen und im zweiten Jahr war der Anteil vergleichbar jedoch auf 12 Monate verteilt. Durch eine intensive Überwachung mit Beginn unmittelbar nach der Prozedur konnten Patienten mit erhöhtem Risiko für spätere Rezidive zeitnah detektiert und adäquat behandelt werden. Für dieses Vorgehen sprach der Nachweis von Neumann et al.[118], dass das Vertrauen in die Wahrnehmung des Patienten für ein Rezidiv nicht zuverlässig war und es zu geringeren Nachweisen von Vorhofflimmerrückfällen führte angesichts einer fehlenden Symptomatik. Dieser Sachverhalt konnte mit einer Sensitivität von nur 75% belegt werden, doch hatten symptomatische Patienten oftmals recht mit einer Spezifität von 92%. Asymptomatische Vorhofflimmer-Episoden oder eine Fehleinschätzung der Symptome konnte in beiden Studien mit 31% bzw. 32,6% konstatiert werden.[101,118]

Zum größten Teil handelte es sich im Follow-Up in der vorliegenden Studie um paroxysmales Vorhofflimmern in einem Drittel der Patienten mit Rezidiv, gefolgt von 9,3% der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Jeweils drei Patienten wurden in den Studiengruppen mit Vorhofflattern registriert, ein Patient in der „Wait-Gruppe“ mit PV-Tachykardie und zwei Patienten in der selbigen Gruppe mit LAMRT. Bertaglia et al.[119] konnte nach den Ablationsbehandlungen von Patienten mit persistierenden Vorhofflimmern ebenso paroxysmales Vorhofflimmern als führende Arrhythmie im Follow-Up bestimmen in nahezu der doppelten Prozentzahl der Patienten. Weiter konnte auch Mulder et al. in einer Studie fast ausschließlich Vorhofflimmern in einem Follow-Up von über zwei Jahren detektieren, ein Patient stellte sich mit Vorhofflattern vor. Eine Unterscheidung zwischen paroxysmalen und persistierenden Vorhofflimmern wurde nicht getroffen.[120]

4.4.1. HATCH-Score

Die Betrachtung des HATCH-Scores in der präsentierten Arbeit sollte mit dem Hintergrund erfolgen, ob es möglich sei Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv auswählen zu können. Die grundlegenden Patientencharakteristika zeigten, dass circa ein Fünftel der

Patienten einen Score von über zwei aufwiesen. Zwei Patienten wiesen fünf Punkte als Maximum in diesem Score auf. Der HATCH-Score unterstützte die Vermutung, dass die „Stop-Gruppe“ kränker war, mit einem größeren Anteil an Patienten mit einem Score von über zwei Punkten. Die zwei Patienten mit einem Wert von fünf, stellten sich mit paroxysmalem Vorhofflimmern als Rezidiv vor und waren nach der Re-Ablation arrhythmiefrei. Demzufolge könnte die These aufgestellt werden, dass ein hoher HATCH-Score negativen Einfluss auf die Rezidivfreiheit haben könnte. Der Patientenumfang ist aber zu gering mit wenigen Patienten in einen Score von drei und höher, um eine zuverlässige Aussage treffen zu können. Weiter muss als maßgeblicher Nachteil dieser Studie der fehlende Einschluss der COPD in die Datenaufnahme angesehen werden. Dies wurde in einer Arbeit mit 484 Patienten und einem geringeren Anteil an Patienten, vergleichend zu der präsentierten Studie, mit einem HATCH-Score größer gleich zwei von circa 11,1% untersucht. Der Mittelwert war niedriger mit 0,7 zu der vorliegenden Arbeit (1,36 ± 1,1). 11% der Patienten mit einem Score größer gleich zwei zeigten keinen Fortschritt nach der Ablationsbehandlung und lediglich ein Patient von sieben (14%) mit einer Progression von Vorhofflimmern wies einen HATCH-Score größer gleich zwei auf. Es wurde resümiert, dass der HATCH-Score nicht fähig sei eine Progression nach einer RF-Ablation zu prognostizieren.[121] Tang et al. konnte zeigen, dass die Rezidive bei einem HATCH-Score ≥2 mit 28,3% sogar niedriger lagen, als bei einem HATCH-Score von null oder eins mit 36,4% bzw. 37,8%.[122] Ausgeglichene Rezidivraten zwischen den vorher genannten HATCH-Scores konnte Ribo et al. verzeichnen.[123] Zu einem ganz anderen Ergebnis kam Dandan et al., in der eine signifikant höhere Rezidivrate erreicht wurde in Patienten mit einem HATCH-Score größer gleich zwei als zu null oder einem Punkt (64,7% vs. 27,7%, 36,6%). Dem konnte eine Sensitivität von 25% und Spezifität von 92,4% zugeordnet werden.[124] Gleichwohl stellte eine vergleichbare Studie mit 449 Patienten einen Zusammenhang zwischen HATCH-Score und dem Auftreten eines Rezidivs im Follow-Up her, im Mittelwert war der HATCH-Score der vorliegenden Studie sehr ähnlich. So war die Erfolgsrate der Ablation bei einem Score über drei wesentlich geringer als bei Patienten mit null bis einen Punkt (30% vs. 50,7% bis 60,3%).[125]

In der vorliegenden Arbeit konnte durch den HATCH-Score kein Zusammenhang zur Progression des Vorhofflimmern nach einer Ablationsbehandlung gezeigt werden. Mit 10 (14,5%) Patienten, die eine Progression des paroxysmalen Vorhofflimmerns erfuhren, ist diese Studie vergleichbar mit der von Bertaglia et al., welche eine Progression von 11,2% über 4 Jahre herausstellte.[126] Aber sechs dieser Patienten hatten vor Ablation nur einen Punkt im Scoresystem, das höchste waren drei Punkte in zwei Patienten. In vier dieser Patienten

erfolgte eine Re-Ablation, von denen 50% danach arrhythmiefrei waren. Es ist nicht mehr zu evaluieren, warum in den anderen sechs Patienten keine erneute Ablation erfolgte. Der Lückenschluss im Re-Ablation schien eine wichtige Rolle in Patienten mit Verschlechterung des Vorhofflimmerns zu spielen.[122] Schmidt et al. zeigte, dass eine Steigerung der Erfolgsrate um 30% mit einer zweiten Ablation möglich war unter allen HATCH-Punkten. Es wurde konstatiert, dass für eine gewisse Zeit die PVI das Fortschreiten der Arrhythmie aufhalten kann und es schwieriger zu sein scheint eine komplette Isolation der PV in Patienten mit einem hohen HATCH-Score zu erreichen, was durch die deutlich niedrigere Erfolgsrate erklärt wird.[125] Die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus wurde als ein Schlüsselfaktor für das Unterbinden der Progression beschrieben.[121] So war die Wahrscheinlichkeit für das Fortschreiten zu persistierenden Vorhofflimmern mit der Ablation deutlich geringer mit 0,6% pro Jahr als ohne PVI mit 8,6% bis 15%.[48,121,127]

Hingegen konnte die Hälfte der hier eingeschlossenen Studienpatienten mit zuvor persistierenden Vorhofflimmern durch die Ablationsbehandlung eine Verbesserung hin zu paroxysmalen erfahren, dies sind 18,7% aller Patienten. Somit konnte in knapp einem Fünftel der Patienten durch die Behandlung auch eine Reduktion der Auswirkungen von Vorhofflimmern erreicht werden. Eine Progression stellte eine Verschlechterung der Prognose für den Patienten dar, mit Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse. Eine additive Therapie zu der PVI könnte die strikte medikamentöse Rhythmuskontrolle darstellen, die das elektrische Remodeling unterbricht und die Progression des Vorhofflimmerns minimiert.[48]

4.5. Die Betrachtung der Re-Ablationen

Eine zweite Ablation wurde in beiden Studiengruppen gleich häufig durchgeführt mit 1,3 ± 0,63 Prozeduren pro Patient in der „Wait-Gruppe“ und 1,3 ± 0,64 Prozeduren in der „Stop-Gruppe“. Erneute PV-LA Verbindungen konnten in 27 von 32 Ablationen registriert werden. Es traten mehr Lücken in der Ablationslinie der lateralen PV auf. Insgesamt wurden 66 Lücken erneut verschlossen, das sind 2,06 ± 1,3 Lücken pro Ablation. Nach der zweiten Ablation konnten 85% der 107 Patienten als arrhyhthmiefrei eingestuft werden. Das ist eine Steigerung von 41,1% zu der Rezidivfreiheit mit nur einer Ablation. Ouyang et al.[115] konnte mit 161 Patienten nahezu die gleichen Zahlen erbringen mit einem Erfolg in 46,6% der Patienten nach einer Prozedur und einer Steigerung auf 79,5% nach einer bis drei Prozeduren. So schien eine einzelne Prozedur in circa der Hälfte der Patienten zum Erfolg zu führen und konnte mit einer erneuten Ablation eine komplette Isolation der PV in abermals guten 50%

dieser Patienten erreicht werden. Die „Wait-Gruppe“ zeigte sogar nach einer erneuten Behandlung ohne Observationszeit keine Überlegenheit für die betreffenden Patienten auf. Im Gegenteil, die Rezidivrate nach der Re-Ablation lag mit 50% höher als bei der „Stop-Gruppe“ mit 43,8%. Dennoch zeigt die hohe Rezidivfreiheit in Studien von 76% bzw. 82% der zum zweiten Mal abladierten Patienten, dass eine komplette Isolation der PV für den Erfolg entscheidend ist.[35,87] Dies war ein deutlich höherer Anteil als in der vorliegenden Studie. Isolierte PV sind ein wichtiger Faktor für die Rezidivfreiheit. Eine größere Anzahl der nicht-isolierten PV in der Reablation geht mit einem lange bestehenden VHF, einem großen LA und einem höheren Lebensalter einher.[128]

Gerstenfeld et al.[35] konnte in einer zweiten Ablation an 34 weiterhin an Vorhofflimmern leidenden Patienten in 32% der Prozeduren nicht isolierte PV nachweisen. In 14% galten die PV nicht als Ursprungsort des Rezidivs, die Trigger waren extrapulmonal wie von der posterioren Wand des LA, vom Koronarsinus und dem AV-Knoten über eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie. In 5 Patienten unserer Studie konnte in der Re-Ablation keine PV als Trigger für die Arrhythmie im Follow-Up identifiziert werden. Bei einem Patenten konnte das Vorhofflattern über die Ablation des kavotrikuspidalen Isthmus terminiert werden. Zwei Patienten wiesen eine linksatriale Makro-Re-Entry-Tachykardie auf und wurden durch lineare Läsionen am Dach des linken Atriums und an der septalen Wand therapiert. Bei einem weiteren Patienten konnte der Ursprungsort des Rezidivs an der Crista terminalis nachgewiesen werden. Bei dem Fünften Patienten ließ sich ein Ursprungsort nicht eruieren. Es deckten sich die präferierten Lokalisationen mit denen von Gerstenfeld et al. und konnten auch in weiteren Studien als häufige extravenöse Trigger eruiert werden, die dennoch wesentlich seltener in Erscheinung traten als die LA-PV-Verbindungen.[99,129,130] Häufig konnten die nachgewiesenen Lücken in der zweiten Ablation in den lateralen PV detektiert werden[83–85,115], vergleichbar mit der hier präsentierten Studie. In der Literatur zeigt sich eine homogene Verteilung der Lücken an den RPV, an den LPV wird in der Studie von Balt et al.[84] eher anterior als posterior eine Lücke gefunden und von Ouyang et al.[87] eher inferior. Die eher anteriore Lokalisation konnte in dieser Arbeit an den LPV bestätigt werden, doch standen sowohl lateral als auch septal Lücken im inferioren Bereich an zweiter Stelle. Demzufolge gehen die Lückenregistrierungen in der zweiten Ablation mit den dargebotenen Studien konform. Die Gründe für die LSPV als präferierte Lokalisation der Lücken in der Ablationslinie wurden bereits unter einem vorhergehenden Punkt eruiert. So bleibt die Aufrechterhaltung der kompletten PVI das oberste Ziel in der erfolgreichen Behandlung von paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern. Doch sollten die extravenösen Trigger

in jede Ablationsbehandlung einbezogen werden, um die maximale Erfolgswahrscheinlichkeit zu erreichen.

Nach der letzten erfolgreichen Isolation der PV betrug die jährliche Rezidivrate weiterhin 8,9% pro Jahr.[89] Dies könnte auf Alterungsprozesse des Herzens zurückzuführen sein, mit Zunahme der atrialen Fibrose steigt die inhomogene Verteilung von elektrischen Leitungen im LA, womit es zu einer Zunahme der Foci für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern kommen kann.[38,131] Auch nimmt die Rezidivfreiheit über ein längeres Follow-Up von über einem Jahr wieder ab.[89,115,126] Durch das Einbringen von Ablationslinien und der Fraktionierung des LA durch zusätzliche lineare Läsionen und der sich ergebenen Zerstörung von Gewebe durch Hitze oder Kälte könnte es zur erneuten Umstrukturierung des linken Vorhofs auf elektrischer und struktureller Ebene kommen, was zur Etablierung neuer Trigger führen könnte. Dieses Remodeling zusammen mit der Substratveränderung durch die atriale Fibrose könnten zu einer Störung in der intra-atrialen Leitung führen und die Empfänglichkeit für Vorhofflimmer-Rezidive erhöhen.[37,43]

Für die Erscheinung neuer Trigger würde sprechen, dass bei Rajappan et al. frühe erneute Verbindungen von LA und PV nahe der vorher erstellten Ablationslinie lagen. Doch spätere Rezidive davon eher weiter entfernt zu finden waren und nichts mehr mit Lücken in der Ablationslinie zu tun hatten.[98] Entscheidend war aber, dass die überwiegende Anzahl an Studien mit einem Follow-Up von höchstens 12 Monaten durchführt wurden. PVI wurde unter einem großen Konsens in kurativer Absicht durchgeführt.[15] Doch konnten die Langzeitstudien zeigen, dass die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus über vier bis sechs Jahre bei der Majorität der Patienten nicht für die Ewigkeit war, da es auch nach über einem Jahr seit der letzten Ablationsbehandlung zu einem Vorhofflimmer-Rezidiv kommen konnte.[32,89,91,115,126] Weerasooriya konnte in einer fünfjährigen Nachsorge eine jährliche Rezidivrate von 8,9% aufzeigen. Im gleichen Zeitraum waren 29% nach einer Prozedur rezidivfrei.[89] Es sollte das Bewusstsein geschärft werden, dass bei Eskalation der Rezidivwahrscheinlichkeit nach Jahren der Ablation das thrombembolische Risiko wieder sich erhöht.[126] Daraus resultiert eine repetitive und langfristige Überwachung des Herzrhythmus von Patienten mit Risikofaktoren und eine regelmäßige Evaluierung des CHA2DS2vasc Scores.

4.6. Patientenauswahl

Die Ausschlusskriterien konnten nicht bei allen Teilnehmern der Studie eingehalten werden. 15% der Patienten haben dennoch einen LA Diameter von über 60 mm, die Grenze, die eigentlich den Ausschluss bedeutete. Studien konnten zeigen, dass mit einem LA Diameter über 43 mm bzw. 45 mm eine höhere Rezidivrate in der Nachsorge verbunden ist, trotz einer kompletten PVI in der initialen Prozedur.[132,133] Bei einem Mittelwert von 50 mm für den Diameter und einer geringen Standardabweichung von ± 0,9 konnte von einem Patientenkollektiv ausgegangen werden, die ein hohes Rezidivrisiko haben. Die berücksichtigten Studien zur Erfolgsrate der Ablation zeigten LA Diameter von 40 mm bis 44 mm als Mittelwert.[81,83,90,91] Es wurde auch beschrieben, dass der LA Diameter mit dem Grad der atrialen Fibrose korrelierte. So könnte angenommen werden, dass bei einem großen Diameter eine stärkere atriale Fibrose möglich sein könnte, welche die Entwicklung von morphologischen Substraten für Re-Entry-Kreise begünstigen.[134] Dieser Sachverhalt sollte bei der Beurteilung der Ergebnisse der vorliegenden Studie berücksichtigt werden und ließ vermuten, dass bei einer strikten Einhaltung der Studienkriterien eine höhere Erfolgsrate hätte erreicht werden können. Weiter hatten über 80% der Patienten in dieser Studie einen Hypertonus, der sowohl Risikofaktor für Vorhofflimmern darstellte, als auch für den Progress von paroxysmalen zu persistierenden Vorhofflimmern.[135]

Die Herzinsuffizienz spielte eine wichtige Rolle in der Entstehung oder als Folge des Vorhofflimmerns. Beide Erkrankungen führten zu strukturellen Veränderungen des Herzens, insbesondere zur atrialen Fibrose, zellulären Hypertrophie, De-Differenzierung, Apoptose und zum Verlust der Kontraktilität durch die Myolyse.[37] Die Herzinsuffizienz konnte durch einen erhöhten Füllungsdruck des LA die atriale Dilatation bewirken und hierdurch die Entstehung von Vorhofflimmern unterstützen.[136] Bei gleichzeitiger Präsenz beeinflussten diese Erkrankungen negativ den Erfolg einer jeden möglichen Behandlung, wie auch der PVI und steigerten die Mortalität.[137] In unserer Studie wurden 15% der Patienten mit einer Herzinsuffizienz eingeschlossen. Von diesen 15% hatten 10,3% ein NYHA Stadium II, wenige mehr in der „Wait-Gruppe“, dafür leicht häufiger das NYHA Stadium III in der „Stop-Gruppe“.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, männliches Geschlecht, Übergewicht und höheres Alter, sowie strukturelle Herzerkrankungen, wie rheumatische und nicht-rheumatische Klappenerkrankungen und Herzinsuffizienz[3] waren in der präsentierten Studie häufig stärker vertreten im Vergleich zu der Literatur.[81,89–91] Es

wurden in großer Zahl Patienten mit beträchtlicher Co-Morbidität integriert. Insgesamt schien die „Stop-Gruppe“ kränker zu sein als die „Wait-Gruppe“, aufgrund einer größeren Anzahl an Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, höheren Alter, längerer Dauer der Arrhythmie in der Vorgeschichte, mit Insult/TIA und Hypertonus. Hervorzuheben ist, dass unwissentlich alle Patienten mit einer Herzoperation in der Anamnese in die „Stop-Gruppe“ aufgenommen wurden. Es wurde vor der Auswertung der Daten demzufolge erwartet, dass eine starke Überlegenheit der Patienten der „Wait-Gruppe“ in der Nachsorge auftreten würde. Doch konnte dies trotz der schlechteren Patientencharakteristika nicht bestätigt werden.

4.6.1. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

Die Ablationsbehandlung von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern gestaltete sich oftmals schwieriger als im Vergleich zur Behandlung von paroxysmalen Vorhofflimmern.[90,92,138] Diese fortgeschrittene Erkrankung war häufiger vergesellschaftet mit strukturellen Herzerkrankungen und folglich mit einem veränderten LA als Substrat,[139] oftmals war das Remodeling durch die Herzrhythmusstörung stark ausgeprägt, sodass ein Konvertieren in eine Atriale Tachykardie oder sogar in den Sinusrhythmus mit seiner Aufrechterhaltung über längere Zeit durch die begrenzte Reversion der strukturellen Veränderungen schwerer zu erreichen war.[140] In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls eine deutlich höhere Rezidivrate bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern verzeichnet werden. 70% dieser Patienten hatten ein Rezidiv. In vergleichbaren Studien waren ähnliche Angaben zu finden mit 25% bis 64% der Patienten frei von Vorhofflimmern bei unterschiedlichen Nachsorgezeiten.[34,92,133,141,142] Patienten mit einer erneuten Ablation wurden auf 24% bis 62% in Studien bemessen.[34,138,142] Diese Zahlen gingen mit der Re-Ablation-Rate in der präsentierten Studie von 40,5% konform. In den ausgewerteten Publikationen wurden aber auch diese Werte mit linearen Läsionen an der posterioren Wand, dem Dach und dem Mitral-Isthmus des LA, sowie durch die Ablation von CFAE erreicht. Die Dauer der Arrhythmie, aber auch ein paroxysmales Vorhofflimmern in der Vorgeschichte hatten auf das Ergebnis der Ablation der Patienten einen großen Einfluss, so war ein länger bestehendes und ein paroxysmales Vorhofflimmern schlecht für die Rezidivfreiheit.[133,143] Tilz et al.[142] konnte herausarbeiten, dass Patienten mit einem Vorhofflimmern von über zwei Jahren in der Anamnese ein dreimal höheres Risiko für ein Rezidiv nach Ablation aufwiesen als Patienten mit einer Dauer von unter zwei Jahren. Für jedes Jahr mit persistierendem Vorhofflimmern stieg in seiner Arbeit die Gefahr eines Rezidivs um 10%.

Die Observationszeit erbrachte keinen Vorteil bei gesonderter Betrachtung der persistierenden Vorhofflimmer-Patienten, mit 76,5% der Patienten mit einem Rezidiv in der „Wait-Gruppe“ und 65% in der „Stop-Gruppe“ war die Wartezeit sogar unterlegen. Da insbesondere in dieser Studie die PV und Lücken in der PV-Ablationslinie im Fokus standen, wäre davon auszugehen, dass diese Ergebnisse die These unterstützten, dass extravenöse Trigger eine größere Rolle in persistierendem Vorhofflimmern spielten.

Die LAMRT war eine häufig beobachtete Arrhythmie in der Nachsorge nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern. Vor allem konnte der Ursprung am Dach des LA, dem Mitral-Isthmus des LA und am Kavotrikuspiden Isthmus detektiert werden.[34,144] Lücken in den Ablationslinien mit der Möglichkeit von kreisenden Erregungen im LA waren verantwortlich für diese Arrhythmie[145], wenn die zusätzlichen linearen Läsionen im LA kontinuierlich waren, konnte diese Atriale Tachykardie terminiert werden und der Patient in den Sinusrhythmus überführt werden.[34] Diese dann entstehende Atriale Tachykardie wurde häufig von fokalen Triggern bewirkt, die prädisponierend ebenfalls an den PV Ostien, dem CS und dem LAA zu finden waren.[129,144] Aufgrund der fortgeschrittenen strukturellen Veränderungen des LA bei persistierendem Vorhofflimmern wurden diese fokalen Trigger häufiger in Gewebe mit höherem Narben-Anteil registriert[134] und konnten nur durch kontinuierliche Ablationslinien terminiert werden. Diese Annahme wurde in einer Studie von Knecht et al.[34] mit der Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne lineare Läsionen am Dach des LA und am Mitral-Isthmus verifiziert. Es konnte eine Überlegenheit der Patienten mit linearen Läsionen konstatiert werden durch eine geringere Inzidenz von LA-Makro-Re-Entry-Tachykardien im Follow-Up. In dieser beschriebenen Studie gelang die Termination von Vorhofflimmern während der Prozedur in 96% der Patienten nur mit einer Dachlinie im LA und in 86% nur durch eine Mitral-Isthmus-Linie. Insofern gab es Patienten, die mit einer PVI alleine in den Sinusrhythmus überführt werden konnten und solche, in denen der ausschlaggebende Trigger die PV nicht zu sein schienen. Durch Ablation dieser CFAE bei erfolgloser PVI konnte ein vergleichbarer Prozentsatz an rezidivfreien Patienten erreicht werden gegenüber denen mit einer erfolgreichen PVI.[142] Der überwiegende Ursprungsort für Trigger waren die PV, doch gab es Patienten, die nicht auf die PVI ansprachen, wo dann das Augenmerk auf extravenöse Trigger im LA gelegt werden sollte. Für das Erreichen einer geringen Rezidivrate bei persistierendem Vorhofflimmern war das Konzept der einfachen PVI nicht ausreichend, eine komplexe multifokale Ablationsstrategie wäre sinnvoll. Eine Überlegenheit der PVI mit der Ablation von CFAE gegenüber der PVI alleine in Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern konnte nachgewiesen werden.[29] Haissaguerre et al.[144] schlug

folgenden Ablauf vor: zuerst eine PVI durchzuführen mit anschließender linearer Läsion am Dach des LA, gefolgt von der Ablation des Linken Herzohres und des Koronarsinus und bei Bestehen des Vorhofflimmerns sich fokalen Triggern zu zuwenden, die über eine geringe Zykluslänge detektierbar waren und erst am Ende der Prozedur würde sich die Mitral-Isthmus-Linie anschließen. Um weiter zu verdeutlichen welche Komplexität hinter der Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern stand, unterstrich Haissaguerre et al., dass nach Überprüfung der kompletten Isolation der vorhergehenden Ablationspunkte in seiner Studie das RA über eine biatriale Aufrechterhaltung der Arrhythmie als der entscheidende Faktor in zwei Patienten agierte und eine RA-Ablation zur Terminierung des Vorhofflimmerns führte. Doch stellte Tilz et al.[142] in einer Studie von 202 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern heraus, dass es durch eine ausgedehntere Ablation zu einer nicht signifikanten Steigerung der Komplikationsrate kam. Demzufolge ging eine ausgedehnte Ablation mit einer Steigerung der Komplikationsrate einher, der Benefit für den Patienten in der Risiko-Nutzen-Abwägung ist offen. Eine Möglichkeit zur Steigerung der Rezidivfreiheit wäre die antiarrhythmische Medikation nach Ablationsbehandlung beizubehalten. Bertaglia et al.[119] zeigte, dass zusätzlich zu den linearen Läsionen und den mehrmaligen Ablationen durch die Medikation die Erfolgsrate weiter gesteigert werden konnte. Insofern wäre eine weitere Validierung dieser Möglichkeit sinnvoll in Gegenüberstellung zu den Linearen Läsionen, um den Erfolg der Ablation in Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zu steigern und diesen Erfolg auch auf lange Sicht zu festigen.

4.7. Prädiktoren eines Rezidivs nach erfolgreicher PVI

Es galt Parameter zu eruieren, die Patienten präinterventionell selektieren, nach denen mit dem größten Benefit für den Patienten. Demnach ist eine gezieltere Nachsorge mit dem Ziel die Erfolgsrate der Ablationsbehandlung zu steigern möglich. In der Literatur wurden verschiedenste Konstanten aus Patientencharakteristika und Prozedurdaten in multivariaten Analysen als Prädiktoren genannt. Mögliche Vorhersageparameter aus der vorliegenden Studie, die einen signifikanten Unterschied in Patienten mit und ohne einem Rezidiv in der Nachsorge erbrachten, hätten sich möglicherweise bei weiterer Prüfung in der multivariaten Statistik zur Rezidivprognose bewiesen. Zu diesen Parameter gehörten persistierendes Vorhofflimmern, arterieller Hypertonus, erhöhter Narben-Anteil im LA, sowie vermindertes maximales Vorhofsignal im „Voltage Map“. Die Dauer des Vorhofflimmerns in Monaten in

der Vorgeschichte konnte sich nicht als möglicher Prädiktor behaupten, jedoch mit einer längeren Dauer von Vorhofflimmern bei Patienten mit einem Rezidiv im Follow-Up. In mehreren Studien wurde aber ein Zusammenhang nachgewiesen, ein länger bestehendes Vorhofflimmern war eher mit einem Rezidiv vergesellschaftet.[133,146,147] Wie auch die Variable persistierendes Vorhofflimmern für ein Rezidiv in der Literatur bestätigt wurde.[116,142,147] Wiederum zeigte sich, dass ein strukturell modifiziertes LA, welches sich durch die Remodeling-Prozesse bei einer längeren Zeit des Vorhofflimmerns stärker entwickelte[37,39], kein optimales Substrat für eine erfolgreiche Ablationsbehandlung war. Ebenso konnte ein vergrößerter Vorhof mit großem Diameter[14,90,133,148] und großen Volumen[146,149–151] als eine Folge der Umbauprozesse und Begleiterkrankungen des Herzens durch die Arrhythmie betrachtet werden[39,137] und konnten gleichwohl als Prognoseparameter für ein Versagen der Ablation durch Studien bestätigt werden. Balk et al.[152] fasste in seiner kritischen Betrachtung Studien über mögliche Konstanten im Hinblick auf spätere Rezidive zusammen. Unter anderen wurde die Ejektionsfraktion angeführt, doch nur in 5 von 17 Studien wurde ein geringer Auswurfanteil des Herzens als ein unabhängig signifikanter Parameter für einen Rückfall in der Nachsorge angesehen. In der vorliegenden Studie konnte dies nicht verifiziert werden. Das Alter und Geschlecht wurde in nur wenigen Studien als signifikante unabhängige Prädiktoren in der multivariaten Analyse beschrieben, zum Einen wurde ein Alter unter 50 Jahren als vorteilhaft für die Erfolgsrate der Ablation genannt[153] und in einer zweiten Studie ein Alter über 74 Jahre als unabhängiger Faktor für eine erhöhte Rezidivrate[125]. In zwei Studien[81,86] wurde das Geschlecht als eine Einflussvariable beschrieben, wobei eine der Studien sich auf eine negative Einflussnahme auf die Rezidivfreiheit im Falle eines männlichen Geschlechts festlegte. Wie in der präsentierten Studie wurde auch in der Literatur der Hypertonus als ein wichtiger Prädiktor für ein Rezidiv beschrieben.[14,95,117,147,154] Der arterielle Hypertonus bewirkte eine Vergrößerung des LA,[135] über die Vorhofdilatation mit strukturellen Veränderungen stellte der Hypertonus einen bedeutenden und unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung des Vorhofflimmerns dar.[3] Das häufige Auftreten des Bluthochdrucks in Studien als Einflussfaktor auf das Ergebnis der Ablation könnte auch durch eine ungenügende Einstellung des Hypertonus begründet sein.[14] Des Weiteren wurde insbesondere die SCAR-Rate des LA als intraprozeduraler Parameter mit indirekt proportionalen Einfluss auf die Rezidivfreiheit genannt[131,155] und wurde bereits in dieser Studie als möglicher Prädiktor angeführt. Mit einer vermehrten atrialen Fibrose ging eine Reduktion der Amplitude im bipolaren Elektrokardiogramm einher. Diese verminderten Vorhofsignale wurden in dieser Arbeit und auch durch Yamaguchi et al.[156] als eine mögliche

Vorhersagevariable für ein postablatives Rezidiv beschrieben. Die Reduktion des diastolischen Membranpotenzial führte zu einer Verminderung der Amplitude des zellulären Aktionspotenzials ausgelöst durch eine verminderte Verfügbarkeit von Natriumionen-Kanälen aufgrund einer Dichteabnahme der Kanäle und Verlangsamung der Inaktivierungskinetik der Ionenkanäle.[156,157] In der Literatur waren noch weitere mögliche Prädiktoren zu finden, die bei der Patientenselektion helfen könnten und auch eine präoperative Risikostratifizierung im Hinblick auf ein mögliches Versagen der Therapie ermöglichten. Hierzu gehörten der Diabetes[125], CHA2DS2vasc Score[46], HATCH Score[124], BMI[148], Schlafapnoe-Syndrom[95] und strukturellen Herzerkrankungen[133].
Oral et al.[158] untersuchte mögliche Prädiktoren für ein frühes Rezidiv innerhalb von zwei Wochen und für einen später auftretenden Rückfall. Für die Entstehung früher Wiederkehr von Vorhofflimmern konnte kein Parameter für die Vorhersage errechnet werden. Eine späte Rezidivfreiheit wurde eher prognostiziert bei der Abwesenheit eines frühen Rezidivs, dies deckte sich mit weiteren Studien.[102,147] Der Zusammenhang zwischen frühen Rezidiven, die spätere Arrhythmien prognostizierten, konnte durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden. 40,7% der Patienten mit einem frühen Rezidiv innerhalb der Wartezeit wurden in der Nachsorge mit einem Rezidiv verzeichnet. Im Gegensatz hierzu fielen in der Überwachung nach Ablation 70,4% der Patienten ohne eine akute Erholung der Überleitung von LA und PV auf. So wirkte sich eher die fehlende Lückendetektion ungünstig auf die spätere Erfolgsrate aus und könnte wiederum für den Nutzen des Lückenschluss sprechen und damit für die Installation einer kontinuierlichen Ablationslinie mit geringer Wahrscheinlichkeit einer Arrhythmie in der Nachsorge.

4.8. Ausblick

In Zusammenschau der Studie und der Literatur sind weitere Verbesserungen mit dem Ziel der Steigerung der Erfolgsrate nach der Ablationsbehandlung notwendig. Es gibt viele Ansätze in der Forschung mit neuen Ablationsstrategien und Kathetern. So bleiben die PV weiter im Fokus des Geschehens. Es müssen Fortschritte in der Bildgebung über 3-D-Darstellung durch MRT und CT, als auch in der räumlichen Rekonstruktion durch elektroanatomische Informationen erreicht werden. Anatomische Varianten, wie eine gemeinsame Mündung der ipsilateralen PV oder einer mittleren rechten PV oder verschiedene Konstitutionen der Ostien[91] sollten präoperativ erkannt und evaluiert werden, damit eine optimale Ablationsstrategie gefunden werden kann. Durch MRT-Einsatz lässt sich die

Strahlenexposition reduzieren, eine präzisere Darstellung des LA, der PV und angrenzender Strukturen wie des Ösophagus ist realisierbar. Weiter besteht die Möglichkeit des untersucherunabhängigen Vergleichs zu nach der Ablationsbehandlung in der Beurteilung einer PV-Stenose.[159] Die Multislice-Computertomografie und das kardiovaskuläre MRT sind aber nicht nur zeitintensiv, sie sind auch mit einer Kostenfrage verbunden. Im Übrigen ist eine Anfertigung nur im Sinusrhythmus für eine gute Qualität sinnvoll und schränkt seine Anwendbarkeit bei Vorhofflimmern eventuell ein.[160] Das Kontrastmittel MRT des Herzens gibt eine exakte Abbildung der atrialen Fibrose des LA wieder und lässt Rückschlüsse auf den Narben-Anteil des Vorhofs zu.[156,161] Über die Evaluierung des vernarbten Areals könnte eine mögliche Prognose für den Erfolg der Ablation getroffen werden. Eine neue einfache Möglichkeit zur Beurteilung der atrialen Fibrose im LA könnte die kalibrierte, zweidimensionale, echokardiografisch Integrierte Rückstreuung (IBS) (engl. Integrated Backscatter) im Ultraschall sein. Dies ist eine nicht-invasive Methode und wird durch die Gewebsreflexion in der Sonografie berechnet und hilft die Struktur des Myokards im LA zu charakterisieren und bietet damit einen Maßstab für die atriale Fibrose. Dieser Parameter könnte auch als ein Prädiktor im Sinne des Narben-Anteils evaluiert werden.[155]

Weiterhin bilden Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ein spezielles Patientenkollektiv. Zusätzliche Ablationslinien, insbesondere um den Mitral-Isthmus, sowie am Dach des LA, am CS und die Ablation des LAA konnten in den zuvor genannten Ausführungen bessere Ergebnisse in der Nachsorge erzielen im Gegensatz zu Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern. So gibt es weitere Ansatzmöglichkeiten, die ihren Vorteil in weiteren Studien für persistierende Vorhofflimmer-Patienten noch belegen lassen müssen. Hierzu zählen die Ablation von CFAE und der Einsatz neuer Kathetertechniken wie dem PV-Ablationskatheter (PVAC), Multiarray Septal Catheter (MASC) und Multiarray Ablation Catheter (MAAC). Der PVAC ist ein decapolar-angeordneter ringförmiger Ablations- und Mappingkatheter mit einem Diameter von 25mm für die PVI, der MASC ist ein dreiarmiger mehrdimensionaler Katheter mit jeweils vier Elektroden und der MAAC ist ein vierarmiger Ablations- und Mappingkatheter mit jeweils zwei Elektroden beide zur Ablation von CFAE am Septum und im LA. Gute Erfolgsraten, wenige Komplikationen und eine relativ kurze Prozedurdauer ließen sich in Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern durch diese drei Multielektroden-Katheter erreichen.[141,162] Der Nutzen der Ablation von multiplen atrialen Potentialen im niedervoltagen Bereich von $\leq 0{,}15$ mV und einer Zykluslänge von < 120 ms wurde in zahlreichen Studien belegt und zeigte eine Überlegenheit der PVI mit CFAE-Eliminierung zu der alleinigen PVI.[29,32,34,143] Durch die progredienten Remodeling-Prozesse

bei persistierendem Vorhofflimmern scheinen Arrhythmie-Substrate im LA, wie CFAE eine dominante Rolle zu spielen. Bei paroxysmalen Vorhofflimmern sind die PV die vorrangigen Trigger für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern,[22] angedeutet zum einen durch die guten Ergebnisse der PVI und der mangelnden Steigerung des Erfolgs bei Kombination mit der CFAE-Eliminierung. Ein weiterer Ansatz für eine Verbesserung des Prozedurergebnisses könnte bei persistierendem Vorhofflimmern die Weiterführung oder Einsatz von antiarrhythmischer Medikation in der Nachsorge sein. Bertaglia konnte zumindest eine geringere Erfolgsrate ohne Antiarrhythmika vorweisen.[119]

Für eine Steigerung der Erfolgsrate könnte zukünftig auch die Kombination der Cryo- und der Radiofrequenz-Energie beitragen mit der Formation einer stabileren Läsion. Mit dem Einsatz des Radiofrequenz-Katheters für den Lückenschluss in der initialen oder in der zweiten Ablation könnte mit einer höheren Rezidivfreiheit in den Patienten erreicht werden.[110] Dies lässt sich durch die homogene Energieapplikation des Cryoballon erklären und der besseren Applikation und Flexibilität des punktförmigen Radiofrequenz-Katheters für den Lückenschluss.

Kontrovers wird weiterhin die Observationszeit betrachtet, es besteht aber die Möglichkeit über den Einsatz von ATP in diesem Intervall und dem konsekutiven Lückenschluss die Erfolgsrate zu steigern.[94,163] Durch die ATP-Injektion könnten sich Lücken leichter detektieren lassen, die ATP-positiven Wiederverbindungen wurden in der Studie von Jiang[94] nach 30 Minuten erneut evaluiert und bei Persistenz der Überleitung wurden diese isoliert. In derselben Studie konnte aber auch gezeigt werden, dass unter dem ATP-Einsatz alleine weniger Lücken registriert wurden, konträr zu der kombinierten Anwendung von ATP und Wartezeit.

4.9. Grenzen der Studie

Trotz des höheren Anteils an Patienten in der „Stop-Gruppe“ mit strukturellen Herzerkrankungen und kardiovaskulären Eingriffen konnte kein Nachteil dieser Patienten in den Ablationsergebnissen sichergestellt werden. Aufgrund der stärker vertretenen kardiovaskulären Erkrankungen wäre eine höhere Wahrscheinlichkeit der Progression des Vorhofflimmerns zu verzeichnen gewesen. Möglicherweise würde sich bei einer Verlängerung der Observationszeit auf 90 Minuten ein signifikanter Unterschied in der Nachsorge ergeben. Während der Prozedur wurde versucht die Wartezeit in allen PV durch einen wechselnden Beginn der Ablation in septalen und lateralen PV möglichst gleich zu

halten. Doch konnten unter den derzeitigen Verfahrensabläufen nicht alle vier PV gleichzeitig behandelt werden, sodass geringfügige Unterschiede in der Wartezeit entstanden trotz des Versuchs diese Differenz möglichst gering zu halten.

Es wurden Patienten mit größeren LA Diameter und längerer Dauer des Vorhofflimmerns in die Studie eingeschlossen, die bei strikter Einhaltung der Ausschlusskriterien nicht teilgenommen hätten. Es könnte daraus abgeleitet werden, dass die Erfolgschancen der PVI bei diesen Patienten schlechter waren und die exspektative Überlegenheit der „Wait-Gruppe" möglicherweise verschleiert haben.

Bezogen auf die Analyse der Studie kann es bemängelt werden, dass bei der Erhebung der Daten und der Eingabe keine eindeutige Zuordnung der Patienten in der Nachsorge bezüglich der Einnahme antiarrhythmischer Medikamente erfolgte und auch zur exakten Berechnung des HATCH-Scores die COPD als ein Faktor nicht erhoben wurde. Dies könnte eine Verschiebung des maximal erreichten HATCH Scores in der Studie von fünf auf sechs Punkte bedeuten und eine eventuelle Steigerung des erzielten Scores in der Mehrheit der Patienten von ein auf zwei Punkte. Dennoch würde sich das Verhalten zu der Rezidivbildung im Follow-Up nicht verändern.

In wenigen Studien wurden asymptomatische Patienten in einer erneuten elektrophysiologischen Untersuchung auf die Präsenz der Isolation der PV untersucht. Mit Hilfe dieser Patienten in einem größeren Umfang wäre es möglich zu klären, ob eine komplette PVI für das Vorhofflimmerrezidiv eindeutig verantwortlich ist. Es könnte aber auch möglich sein, dass aufgrund der Kenntnislosigkeit des Status der PV in den rezidivfreien Patienten die Prozentzahl der PV mit erneuter Überleitung statistisch überschätzt wird in der Annahme, dass eine komplette PVI vor einem Rezidiv schützt. So bedarf es der weiteren Klärung der Bedeutung der PVI und der Lücken für die Rezidivbildung und dem Nutzen der Wartezeit nach initial erfolgreicher Isolation durch erfahrene Elektrophysiologen.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Hypothese dieser Arbeit lautete, ob durch den Lückenschluss in der Ablationslinie während der initialen PVI eine Steigerung der Rezidivfreiheit in der Nachsorge erreicht werden kann. In der Gegenüberstellung der „Wait-Gruppe“ mit Observationszeit und konsekutivem Lückenschluss zu der „Stop“-Gruppe, der Kontrollgruppe, ergab sich keine Überlegenheit der „Wait“-Gruppe in der Nachsorge. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,6 Monaten erreichte die „Wait-Gruppe“ eine Rezidivrate von 55,6% und die „Stop-Gruppe“ von 56,6%. Ebenso stellte sich die Anzahl an Patienten in beiden Gruppen mit einer erneuten Ablation ausgeglichen dar. Die PVI als eine Erstlinientherapie ist weiter gerechtfertigt, doch ist ein Erfolg in knapp unter 50% der Patienten in dieser Arbeit unbefriedigend. Zu unserem Ablationskonzept gehörte weiter eine zweite Prozedur für symptomatische Patienten. Das Resultat nach zwei Prozeduren sind über 80% der Patienten ohne Arrhythmie in beiden Gruppen.

Innerhalb der untersuchten Wartezeit konnten in 50% der Patienten PV mit erneuten Überleitungen registriert werden, in der zweiten Ablation waren über 80% der PV nicht isoliert.

Im zweiten Abschnitt der Studie wurden die Patienten mit und ohne Rezidiv verglichen und wiesen in wenigen Faktoren deutliche Differenzen auf, die in der Literatur als mögliche Vorhersageparameter konstatiert wurden. Diese Variablen sind präoperativ zu erfassen und könnten in ihrer Gesamtheit künftig zur Prognoseevaluierung und Patientenselektion vor der Prozedur einbezogen werden.

Viele Arbeiten sehen in der Aufrechterhaltung der kompletten PVI mit der Kontinuität der Ablationslinie über längere Zeit den Erfolg der Prozedur gesichert und werden durch den Nachweis von erneuten LA-PV-Verbindungen in den Folgeablationen von Patienten mit einem Rezidiv bestärkt. Dafür spricht weiter eine lang anhaltende Terminierung der Arrhythmie durch den Lückenschluss in den nachfolgenden Prozeduren. Doch ist die praktische Umsetzung mit einem punktförmigen Radiofrequenz-Katheter in einem schlagenden Herzen schon für erfahrene Operateure ein schwieriges Unterfangen. Auf der anderen Seite gibt es Studien, die eine Ineffektivität der Lückenschließung in einem zweiten Eingriff sehen. Diese These wird gestützt durch den Nachweis der PV-Überleitungen in erneuten Prozeduren von symptomatischen Patienten, obwohl in der initialen Ablation auftretende Lücken in der Ablationslinie verschlossen wurden. Für diese Annahme spricht auch, dass asymptomatische Patienten Lücken in der Ablationslinie aufwiesen. Weiterhin

konnte in einigen Patienten die Terminierung der Arrhythmie nicht durch die PVI erreicht werden, sondern durch die Eliminierung von CFAE, der Isolation des LAA und dem Einbringen von linearen Läsionen. Demzufolge standen in diesen Patienten extravenöse Trigger im Vordergrund. Abschließend lässt sich konstatieren, dass vorwiegend die PV Auslöser für Vorhofflimmern sind, jedoch Patienten mit extra-pulmonalvenösen Triggern im linken und rechten Atrium unterschieden werden müssen. Extravenös getriggertes Vorhofflimmern zeichnet sich durch eine stärkere Substratveränderung aufgrund eines progredienten atrialen Remodelings aus, insbesondere in Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Die Ablationsstrategie sollte mit Hilfe bekannter Prädiktoren und präoperativer Bildgebung auf dreidimensionaler und elektroanatomischer Ebene evaluiert und individualisiert werden. Diese Maßnahmen scheinen durch eine sorgfältige Patientenselektion das größte Potenzial für eine Steigerung der Erfolgsrate der PVI zu haben.

Abstract

Circumferential pulmonary vein isolation (PVI) is the current standard of interventional atrial fibrillation (Afib) therapy. However, recurrence rate of Afib varies considerably after ablation between different series and is mainly attributed to the recovery of pulmonary vein (PV) conduction after initial successful PVI.

Waiting longer during the initial PVI procedure and re-ablating any re-conduction may prolong procedure duration but should improve outcome with fewer relapses during follow-up.

Circumferential PVI with radiofrequency energy according to an electro-anatomical reconstruction of the left atrium and the PV ostia. A total of 107 consecutive patients who were presented to our hospital for circumferential PVI, were randomly assigned to prolongation of the waiting period (*n*= 54, 50.5%) or immediate termination of the procedure after initial successful isolation (*n*= 53, 49.5%). Ablation was started in an alternating manner at the lateral (*n*= 51, 47.7%) or septal veins (*n*= 56, 52.3%). Patients had paroxysmal (*n*= 70, 65.4%) and persistent Afib (*n*= 37, 34.6%). A total of 36 gaps occurred in 27 patients (50%) during 1 h after initial successful PVI. Without any blanking period 24 patients (44.4%) were free of any arrhythmia in the wait group and 23 patients (43.4%) in the stop group. Sixteen patients (29.6 and 30.2%) underwent re-ablation for symptomatic recurrences of atrial arrhythmias in each group. With re-ablation 45 patients (83.3%) were free of any arrhythmia in the wait group and 46 patients (86.8%) in the stop group. In addition there was no difference in the type of recurring arrhythmia in both groups.

The risk of early PV recovery was considerable. However, immediate re-ablation of early re-conduction did not result in a reduced recurrence rate of Afib during follow-up.

Keywords: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, electro-anatomical reconstruction, early re-conduction

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung der fokalen Trigger zur Initiierung eines Re-Entry-Mechanismus

Abbildung 2 Darstellung der Pulmonalvenen in der Angiographie und Lage der Ablations- und Mappingkatheter

Abbildung 3 Voltage Map im CARTO® System. Elektroanatomische Darstellung des LA mit Sicht von Dorsal.

Abbildung 4 PV-Isolation lateral und septal im EKG

Abbildung 5 Studienklassifikation

Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung des HATCH-Scores der Patienten im Vergleich der Studiengruppen

Abbildung 7 Ort der registrierten Lücken der initialen Ablation

Abbildung 8 Kaplan-Meier Schätzer zur Lückenfreiheit über die Wartezeit

Abbildung 9 Ansicht des linken Atriums von dorsal mit Darstellung der Ablationslinie und der relativen Häufigkeiten in Prozent über die Entstehungsorte der Lücken.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Grundlegende Patientencharakteristika

Tabelle 2 Präinterventionelle TTE/TEE - Daten

Tabelle 3 HATCH-Score im Vergleich der Patienten mit und ohne ein Rezidiv in der Nachsorge

Tabelle 4 Prozedurdaten der ersten Ablation

Tabelle 5 Lücken in der Ablationslinie

Tabelle 6 Arrhythmien im Follow-Up

Tabelle 7 Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv

Tabelle 8 Parameter der Re-Ablationen

Tabelle 9 Prädiktive Parameter mit erbrachter Signifikanz

Literaturverzeichnis

1. Ball JJ, Carrington MJ, McMurray JJ V., Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1807-1824. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
2. Benjamin EJ, Wolf P a., D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death : The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-952. doi:10.1161/01.CIR.98.10.946.
3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-844. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8114238. Accessed March 20, 2014.
4. Darius H, Willems S, Kirchhof P, et al. ESC Pocket Guidelines Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern. *DGK Pocket Leitlinien*. 2013:64. http://leitlinien.dgk.org/files/Pocket_Leitlinien_Vorhofflimmern_Update2013.pdf.
5. Camm a J, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-2747. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
6. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306(17):1018-1022. doi:10.1056/NEJM198204293061703.
7. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1996;131(4):790-795. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721656. Accessed March 27, 2014.
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-1046. doi:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
9. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ V. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-364. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401529. Accessed March 27, 2014.
10. 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809895. Accessed March 27, 2014.
11. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455-2461. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9337224. Accessed March 27, 2014.
12. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292(20):2471-2477. doi:10.1001/jama.292.20.2471.
13. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):725-731. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.040.
14. Berruezo a., Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007;28(7):836-841. doi:10.1093/eurheartj/ehm027.

15. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14(4):528-606. doi:10.1093/europace/eus027.
16. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):204-216. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062327.
17. Wakili R, Voigt N, Kääb S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin …*. 2011;121(8):2955-2968. doi:10.1172/JCI46315.cells.
18. Dobrev D, Voigt N, Wehrens XHT. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):734-743. doi:10.1093/cvr/cvq324.
19. Munger TM, Wu L-Q, Shen WK. Atrial fibrillation. *J Biomed Res*. 2014;28(1):1-17. doi:10.7555/JBR.28.20130191.
20. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009.
21. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
22. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological Breakthroughs From the Left Atrium to the Pulmonary Veins. *Circulation*. 2000;102(20):2463-2465. doi:10.1161/01.CIR.102.20.2463.
23. Chen S -a., Hsieh M-H, Tai C-T, et al. Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating From the Pulmonary Veins : Electrophysiological Characteristics, Pharmacological Responses, and Effects of Radiofrequency Ablation. *Circulation*. 1999;100(18):1879-1886. doi:10.1161/01.CIR.100.18.1879.
24. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Fuertes B, Murillo M, Sánchez-Quintana D. Morphological evidence of muscular connections between contiguous pulmonary venous orifices: relevance of the interpulmonary isthmus for catheter ablation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(8):1192-1198. doi:10.1016/j.hrthm.2009.04.016.
25. Melnyk P, Ehrlich JR, Pourrier M, Villeneuve L, Cha T-J, Nattel S. Comparison of ion channel distribution and expression in cardiomyocytes of canine pulmonary veins versus left atrium. *Cardiovasc Res*. 2005;65(1):104-116. doi:10.1016/j.cardiores.2004.08.014.
26. Ehrlich JR, Cha T-J, Zhang L, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol*. 2003;551(Pt 3):801-813. doi:10.1113/jphysiol.2003.046417.
27. Nanthakumar K, Plumb VJ, Epstein AE, Veenhuyzen GD, Link D, Kay GN. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? *Circulation*. 2004;109(10):1226-1229. doi:10.1161/01.CIR.0000121423.78120.49.
28. Jais P. Distinctive Electrophysiological Properties of Pulmonary Veins in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2002;106(19):2479-2485. doi:10.1161/01.CIR.0000036744.39782.9F.
29. Li W, Bai Y, Zhang H, et al. Additional ablation of complex fractionated atrial electrograms after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(2):143-148. doi:10.1161/CIRCEP.110.958405.

30. Verma A, Mantovan R, Macle L, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J*. 2010;31(11):1344-1356. doi:10.1093/eurheartj/ehq041.
31. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allessie M a. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1997;95(5):1231-1241. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054854.
32. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2044-2053. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.054.
33. Kappenberger L. A new look at atrial fibrillation: lessons learned from drugs, pacing, and ablation therapies. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2739-2745a. doi:10.1093/eurheartj/eht252.
34. Knecht S, Hocini M, Wright M, et al. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(19):2359-2366. doi:10.1093/eurheartj/ehn302.
35. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Zado E, Marchlinski FE. Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implications for ablation strategies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(7):685-690. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930245.
36. Hwang C, Chen P-S. Ligament of Marshall: why it is important for atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2009;6(12 Suppl):S35-S40. doi:10.1016/j.hrthm.2009.08.034.
37. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):230-246. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062329.
38. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-1968. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7671380. Accessed March 9, 2014.
39. De Jong AM, Maass AH, Oberdorf-Maass SU, Van Veldhuisen DJ, Van Gilst WH, Van Gelder IC. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):754-765. doi:10.1093/cvr/cvq357.
40. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564.
41. Ausma J, Borgers M. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes: from in vivo to in vitro. *Cardiovasc Res*. 2002;55(1):9-12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062703.
42. Hobbs WJ, Fynn S, Todd DM, Wolfson P, Galloway M, Garratt CJ. Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2000;101(10):1145-1151. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715261. Accessed April 6, 2014.
43. Ausma J, van der Velden HMW, Lenders M-H, et al. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 2003;107(15):2051-2058. doi:10.1161/01.CIR.0000062689.04037.3F.
44. Hobbs FDR, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005;9(40):iii - iv, ix - x, 1-74. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16202350. Accessed April 13, 2014.

45. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584.
46. Chao T-F, Lin Y-J, Tsao H-M, et al. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(23):2380-2385. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.045.
47. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100. doi:10.1378/chest.10-0134.
48. De Vos CB, Breithardt G, Camm a J, et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J*. 2012;163(5):887-893. doi:10.1016/j.ahj.2012.02.015.
49. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12):1509-1513. doi:10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11.
50. Carlsson J ör., Miketic S, Windeler J ürge., et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1690-1696. doi:10.1016/S0735-1097(03)00332-2.
51. Wyse D, Waldo A. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *New Engl …*. 2002;347(23):1825-1833. doi:10.1056/NEJMoa021328.
52. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of Dofetilide in the Treatment of Atrial Fibrillation-Flutter in Patients With Reduced Left Ventricular Function: A Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide (DIAMOND) Substudy. *Circulation*. 2001;104(3):292-296. doi:10.1161/01.CIR.104.3.292.
53. 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 atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(3):406-426. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999934. Accessed March 28, 2014.
54. Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, et al. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(12):1343-1348. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01560.x.
55. Xu J, Huang Y, Cai H, et al. Is cryoballoon ablation preferable to radiofrequency ablation for treatment of atrial fibrillation by pulmonary vein isolation? A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e90323. doi:10.1371/journal.pone.0090323.
56. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(1):1-7. doi:10.1111/jce.12267.
57. Metzner A, Schmidt B, Fuernkranz A, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):988-993. doi:10.1016/j.hrthm.2011.02.030.
58. Dukkipati SR, Kuck K-H, Neuzil P, et al. Pulmonary vein isolation using a visually guided laser balloon catheter: the first 200-patient multicenter clinical experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(3):467-472. doi:10.1161/CIRCEP.113.000431.

59. Gerstenfeld EP. New technologies for catheter ablation of atrial fibrillation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011;13(5):393-401. doi:10.1007/s11936-011-0141-x.
60. Ernst S, Broemel T, Krumsdorf U, et al. [Three-dimensional reconstruction of pulmonary veins and left atrium. Implications for catheter ablation of atrial fibrillation]. *Herz*. 2003;28(7):559-565. doi:10.1007/s00059-003-2496-6.
61. Ernst S, Ouyang F, Löber F, Antz M, Kuck K-H. Catheter-induced linear lesions in theleft atrium in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1271-1282. doi:10.1016/S0735-1097(03)00940-9.
62. 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 AKD= Anatol J …*. 2002;1996(1):330-337. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460832. Accessed March 3, 2014.
63. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim S. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation*. 1997;95(6):1611-1622. doi:10.1161/01.CIR.95.6.1611.
64. Duru F, Hindricks G, Kottkamp H. Atypical left atrial flutter after intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: successful ablation using three-dimensional electroanatomic mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(5):602-605. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386524. Accessed April 21, 2014.
65. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia : A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2000;102(21):2619-2628. doi:10.1161/01.CIR.102.21.2619.
66. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2340-2347. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.037.
67. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-2505. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582.
68. Cleland JGF, Coletta AP, Buga L, Ahmed D, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology meeting 2010: DOSE, ASPIRE, CONNECT, STICH, STOP-AF, CABANA, RACE II, EVEREST II, ACCORD, and NAVIGATOR. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(6):623-629. doi:10.1093/eurjhf/hfq083.
69. Camm a J, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
70. Earley MJ. How to perform a transseptal puncture. *Heart*. 2009;95(1):85-92. doi:10.1136/hrt.2007.135939.
71. Holubarsch C, Gildein HP, Just H. *Interventionelle Kardiologie, Angiologie Und Kardiovaskularchirurgie: Technik, Klinik, Therapie ; Mit 194 Tabellen*. (Hombach V, ed.). Schattauer Verlag; 2001. http://books.google.com/books?id=ezJ6IKRtcVcC&pgis=1. Accessed January 7, 2014.
72. Shpun S, Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim S a. Guidance of radiofrequency endocardial ablation with real-time three-dimensional magnetic navigation system. *Circulation*. 1997;96(6):2016-2021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9323094.
73. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. http://books.google.com/books?id=0Q--epKpkWYC&pgis=1. Accessed January 14, 2014.
74. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, et al. Mapping and Ablation of Left Atrial Flutters. *Circulation*. 2000;101(25):2928-2934. doi:10.1161/01.CIR.101.25.2928.

75. Gill JS. How to perform pulmonary vein isolation. *Europace*. 2004;6(2):83-91. doi:10.1016/j.eupc.2003.12.003.
76. Barrett TW, Self WH, Wasserman BS, McNaughton CD, Darbar D. Evaluating the HATCH score for predicting progression to sustained atrial fibrillation in ED patients with new atrial fibrillation. *Am J Emerg Med*. 2013;31(5):792-797. doi:10.1016/j.ajem.2013.01.020.
77. Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc*. 1952;47(260):583-621. http://links.jstor.org/sici?sici=0162-1459%28195212%2947%3A260%3C583%3AUORIOV%3E2.0.CO%3B2-A.
78. Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bull*. 1945;1(6):80-83. http://sci2s.ugr.es/keel/pdf/algorithm/articulo/wilcoxon1945.pdf. Accessed January 23, 2014.
79. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-1463. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
80. Cheema A, Dong J, Dalal D, et al. Long-term safety and efficacy of circumferential ablation with pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(10):1080-1085. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00569.x.
81. Tanner H, Makowski K, Roten L, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation as first-line therapy--a single-centre experience. *Europace*. 2011;13(5):646-653. doi:10.1093/europace/eur065.
82. Cheema A, Dong J, Dalal D, et al. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(4):387-391. doi:10.1111/j.1540-8167.2007.00760.x.
83. Cappato R, Negroni S, Pecora D, et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(13):1599-1604. doi:10.1161/01.CIR.0000091081.19465.F1.
84. Balt JC, Karadavut S, Mulder AAW, Luermans JGLM, Wijffels MCEF, Boersma LVA. Conduction recovery in patients with recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation using multi-electrode duty cycled radiofrequency ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37(2):197-204. doi:10.1007/s10840-013-9787-5.
85. Deisenhofer I, Schneider M. Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J ...*. 2003;91:159-163. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03102-8.
86. Nakamura K, Naito S, Kaseno K, et al. Optimal observation time after completion of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation to prevent chronic pulmonary vein reconnections. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5300-5310. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.011.
87. Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation*. 2005;111(2):127-135. doi:10.1161/01.CIR.0000151289.73085.36.
88. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation*. 2005;112(5):627-635. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.533190.

89. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):160-166. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.061.
90. Den Uijl DW, Tops LF, Delgado V, et al. Effect of pulmonary vein anatomy and left atrial dimensions on outcome of circumferential radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):243-249. doi:10.1016/j.amjcard.2010.08.069.
91. Mulder A a W, Wijffels MCEF, Wever EFD, Boersma LV a. Pulmonary vein anatomy and long-term outcome after multi-electrode pulmonary vein isolation with phased radiofrequency energy for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(11):1557-1561. doi:10.1093/europace/eur236.
92. Oral H. Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2002;105(9):1077-1081. doi:10.1161/hc0902.104712.
93. Wang X, Liu X, Sun Y, et al. Early identification and treatment of PV re-connections: role of observation time and impact on clinical results of atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2007;9(7):481-486. doi:10.1093/europace/eum101.
94. Jiang C-Y, Jiang R-H, Matsuo S, et al. Early detection of pulmonary vein reconnection after isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a comparison of ATP-induction and reassessment at 30 minutes postisolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(12):1382-1387. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01564.x.
95. Sauer WH, McKernan ML, Lin D, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE. Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3(9):1024-1028. doi:10.1016/j.hrthm.2006.05.007.
96. Kistler PM, Ho SY, Rajappan K, et al. Electrophysiologic and anatomic characterization of sites resistant to electrical isolation during circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: A prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(12):1282-1288. doi:10.1111/j.1540-8167.2007.00981.x.
97. Godin B, Savoure A, Gardey K, Anselme F. Lessons From Radiofrequency Redo-Procedure After Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2013;77(8):2009-2013. doi:10.1253/circj.CJ-13-0046.
98. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, et al. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(12):1598-1605. doi:10.1111/j.1540-8159.2008.01232.x.
99. Yamane T, Matsuo S, Date T, et al. Repeated provocation of time- and ATP-induced early pulmonary vein reconnections after pulmonary vein isolation: eliminating paroxysmal atrial fibrillation in a single procedure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(5):601-608. doi:10.1161/CIRCEP.110.960138.
100. Sohns C, von Gruben V, Sossalla S, et al. Antiarrhythmic drug therapy for maintaining sinus rhythm early after pulmonary vein ablation in patients with symptomatic atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(1):7-12. doi:10.1111/1755-5922.12052.
101. Joshi S, Choi AD, Kamath GS, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(10):1089-1094. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01506.x.
102. Anter E, Contreras-Valdes FM, Shvilkin A, Tschabrunn CM, Josephson ME. Acute pulmonary vein reconnection is a predictor of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014. doi:10.1007/s10840-013-9864-9.

103. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J*. 2007;28(18):2231-2237. doi:10.1093/eurheartj/ehm227.
104. Warin JF, Haissaguerre M, d'Ivernois C, Lemetayer P, Montserrat P. [Interventional rhythmology]. *Rev Prat*. 1990;40(26):2431-2439. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2277935. Accessed July 2, 2015.
105. Defaye P, Kane A, Chaib A, Jacon P. Efficacy and safety of pulmonary veins isolation by cryoablation for the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(6):789-795. doi:10.1093/europace/eur036.
106. Chierchia G-B, Di Giovanni G, Ciconte G, et al. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up. *Europace*. 2014:2-7. doi:10.1093/europace/eut417.
107. Chierchia GB, de Asmundis C, Müller-Burri S-A, et al. Early recovery of pulmonary vein conduction after cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective study. *Europace*. 2009;11(4):445-449. doi:10.1093/europace/eun352.
108. Rodriguez LM, Leunissen J, Hoekstra A, et al. Transvenous cold mapping and cryoablation of the AV node in dogs: observations of chronic lesions and comparison to those obtained using radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(10):1055-1061. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817557. Accessed March 12, 2014.
109. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, et al. Cryoballoon versus radiofrequency for pulmonary vein re-isolation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(3):274-279. doi:10.1111/jce.12038.
110. Kettering K, Gramley F. Catheter ablation of atrial fibrillation: Radiofrequency catheter ablation for redo procedures after cryoablation. *World J Cardiol*. 2013;5(8):280-287. doi:10.4330/wjc.v5.i8.280.
111. Van Belle Y, Janse P, Theuns D, Szili-Torok T, Jordaens L. One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10(11):1271-1276. doi:10.1093/europace/eun218.
112. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, et al. The permanency of pulmonary vein isolation using a balloon cryoablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(7):731-737. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01703.x.
113. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32-38. doi:10.1161/CIRCEP.109.859116.
114. Gupta A, Perera T, Ganesan A, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(6):1082-1088. doi:10.1161/CIRCEP.113.000768.
115. Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122(23):2368-2377. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946806.
116. Cheema A, Vasamreddy CR, Dalal D, et al. Long-term single procedure efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;15(3):145-155. doi:10.1007/s10840-006-9005-9.
117. Lodziński P, Kiliszek M, Koźluk E, et al. Does a blanking period after pulmonary vein isolation impact long-term results? Results after 55 months of follow-up. *Cardiol J*. 2014. doi:10.5603/CJ.a2013.0144.

118. Neumann T, Erdogan A, Dill T, et al. Asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2006;8(7):495-498. doi:10.1093/europace/eul056.
119. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, et al. Documentation of pulmonary vein isolation improves long term efficacy of persistent atrial fibrillation catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2014;171(2):174-178. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.055.
120. Mulder A a W, Wijffels MCEF, Wever EFD, Boersma LV a. Freedom from paroxysmal atrial fibrillation after successful pulmonary vein isolation with pulmonary vein ablation catheter-phased radiofrequency energy: 2-year follow-up and predictors of failure. *Europace*. 2012;14(6):818-825. doi:10.1093/europace/eus010.
121. Jongnarangsin K, Suwanagool A, Chugh A, et al. Effect of catheter ablation on progression of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(1):9-14. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02137.x.
122. Tang R, Dong J, Long D, YU R, NING M. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation beyond HATCH score. *Chin Med J*. 2012;125(30900628):3425-3429. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.19.012.
123. Ribo T, Jianzeng D, Xingpeng L, Deyong L, Ronghui Y, Changsheng M. e0570 Can hatch score predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation? *Heart*. 2010;96(Suppl 3):A176-A177. doi:10.1136/hrt.2010.208967.570.
124. Dandan M, Shulong Z. ASSA13-02-17 Predictive Value of HATCH Score on Atrial Fibrillation Recurrence Post Radiofrequency Catheter Ablation. *Heart*. 2013;99(Suppl 1):A9-A10. doi:10.1136/heartjnl-2013-303992.030.
125. Schmidt EU, Schneider R, Lauschke J, Wendig I, Bänsch D. The HATCH and CHA2DS 2-VASc scores : Prognostic value in pulmonary vein isolation. *Herz*. 2013;(April):1-5. doi:10.1007/s00059-013-3835-x.
126. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace*. 2010;12(2):181-187. doi:10.1093/europace/eup349.
127. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2005;149(3):489-496. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.053.
128. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological End Point for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Initiated From Multiple Pulmonary Venous Foci. *Circulation*. 2000;101(12):1409-1417. doi:10.1161/01.CIR.101.12.1409.
129. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left Atrial Appendage: An Underrecognized Trigger Site of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2010;122(2):109-118. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928903.
130. Lin W-S, Tai C-T, Hsieh M-H, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003;107(25):3176-3183. doi:10.1161/01.CIR.0000074206.52056.2D.
131. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):285-292. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.035.
132. Lo L-W, Lin Y-J, Tsao H-M, et al. The impact of left atrial size on long-term outcome of catheter ablation of chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(11):1211-1216. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01546.x.
133. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(3):355-361. doi:10.1093/europace/euq434.

134. Knackstedt C, Gramley F, Schimpf T, et al. Association of echocardiographic atrial size and atrial fibrosis in a sequential model of congestive heart failure and atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol*. 2008;17(5):318-324. doi:10.1016/j.carpath.2007.12.003.
135. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1995;25(6):1155-1160. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768556. Accessed March 20, 2014.
136. Ouzounian M, Lee DS, Liu PP. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(7):375-386. doi:10.1038/ncpcardio1245.
137. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-2925. doi:10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.
138. Eitel C, Hindricks G, Sommer P, et al. Circumferential pulmonary vein isolation and linear left atrial ablation as a single-catheter technique to achieve bidirectional conduction block: the pace-and-ablate approach. *Heart Rhythm*. 2010;7(2):157-164. doi:10.1016/j.hrthm.2009.10.003.
139. Burkhardt JD, Di Biase L, Natale A. Long-standing persistent atrial fibrillation: the metastatic cancer of electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1930-1932. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.058.
140. Teh AW, Kistler PM, Lee G, et al. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):473-480. doi:10.1016/j.hrthm.2011.11.013.
141. Scharf C, Boersma L, Davies W, et al. Ablation of persistent atrial fibrillation using multielectrode catheters and duty-cycled radiofrequency energy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(15):1450-1456. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.009.
142. Tilz RR, Rillig A, Thum A-M, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1921-1929. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.060.
143. Miao C, Yin X, Dong J, Liu X, Yu R. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation with and without a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Chin Med J*. 2012;125(6):1175-1178. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.06.037.
144. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(11):1125-1137. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.00307.x.
145. Nilsson B, Chen X, Pehrson S, Køber L, Hilden J, Svendsen JH. Recurrence of pulmonary vein conduction and atrial fibrillation after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: a randomized trial of the ostial versus the extraostial ablation strategy. *Am Heart J*. 2006;152(3):537.e1-e8. doi:10.1016/j.ahj.2006.05.029.
146. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, et al. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(9):1005-1010. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01504.x.
147. Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, et al. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm*. 2008;5(5):679-685. doi:10.1016/j.hrthm.2008.01.031.
148. Guglin M, Maradia K, Chen R, Curtis AB. Relation of obesity to recurrence rate and burden of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;107(4):579-582. doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.018.

149. Maciel W, Andréa E, Araújo N. Prognostic criteria of success and recurrence in circumferential ablation for the treatment of atrial fibrillation. *Arq Bras ...*. 2007:115-123. doi:dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007000200002.
150. Parikh SS, Jons C, McNitt S, Daubert JP, Schwarz KQ, Hall B. Predictive capability of left atrial size measured by CT, TEE, and TTE for recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(5):532-540. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02693.x.
151. Shin S-H, Park M-Y, Oh W-J, et al. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(6):697-702. doi:10.1016/j.echo.2007.10.022.
152. Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali A a, Terasawa T, Chung M, Ip S. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(11):1208-1216. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01798.x.
153. Vasamreddy CR, Lickfett L, Jayam VK, et al. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(6):692-697. doi:10.1046/j.1540-8167.2004.03538.x.
154. Schnabel R, Sullivan L, Levy D. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373(9665):739-745. doi:10.1016/S0140-6736(09)60443-8.
155. Den Uijl DW, Delgado V, Bertini M, et al. Impact of left atrial fibrosis and left atrial size on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart*. 2011;97(22):1847-1851. doi:10.1136/hrt.2010.215335.
156. Yamaguchi T, Tsuchiya T, Nagamoto Y, et al. Long-term results of pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation: an analysis in regards to substrates and pulmonary vein reconnections. *Europace*. 2013. doi:10.1093/europace/eut265.
157. Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S. Tachycardia-induced changes in Na+ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res*. 1997;81(6):1045-1052. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400386. Accessed March 24, 2014.
158. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):100-104. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103262.
159. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. Imaging and atrial fibrillation: the role of multimodality imaging in patient evaluation and management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(5):542-551. doi:10.1093/eurheartj/ehq005.
160. De Groot NMS, Schalij MJ. Imaging modalities for measurements of left atrial volume in patients with atrial fibrillation: what do we choose? *Europace*. 2010;12(6):766-767. doi:10.1093/europace/euq140.
161. Mahnkopf C, Badger T, Burgon N. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter. *Hear Rhythm*. 2010;7(10):1475-1481. doi:10.1016/j.hrthm.2010.06.030.
162. Mulder AAW, Balt JC, Wijffels MCEF, Wever EFD, Boersma LVA. Safety of pulmonary vein isolation and left atrial complex fractionated atrial electrograms ablation for atrial fibrillation with phased radiofrequency energy and multi-electrode catheters. *Europace*. 2012;14(10):1433-1440. doi:10.1093/europace/eus086.
163. Matsuo S, Yamane T, Date T, et al. Reduction of AF recurrence after pulmonary vein isolation by eliminating ATP-induced transient venous re-conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(7):704-708. doi:10.1111/j.1540-8167.2007.00842.x.

Thesen

1.) Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Die Katheterablation ist eine First-Line-Therapie mit der Möglichkeit der Heilung.

2.) Die Pulmonalvenenisolation hat sich als Therapieansatz der Ablation durchgesetzt, wobei die Pulmonalvenen als häufigste ursächliche Trigger für das Vorhofflimmern fungieren.

3.) Lücken in der Ablationslinie sind vorwiegend verantwortlich für eine erneute Arrhythmie in der Nachsorge. In Reablationen werden diese geschlossen.

4.) In der vorliegenden Studie konnte eine Wartezeit in der initialen Prozedur mit konsekutivem Lückenschluss keine Überlegenheit der Patientengruppe in der Nachsorge bezüglich der Rezidivfreiheit erbringen. Circa 50% der Patienten aus beiden Studiengruppen verzeichneten ein Rezidiv.

5.) Nach zwei Eingriffen sind mindestens 80% der Patienten beider Gruppen rezidivfrei nach einer mittleren Nachsorgezeit von 9,6 Monaten.

6.) Erneute elektrische Verbindungen mit PV-Spikes im intrakardialen EKG zwischen Pulmonalvene und linken Atrium zeigten sich in der vorliegenden Studie in 80% der Pulmonalvenen innerhalb der zweiten Prozedur.

7.) Es kristallisierten sich mögliche Vorhersageparameter in dieser Studie heraus, die verdeutlichen, dass eine stärkere Patientenselektion den Erfolg der Pulmonalvenenisolation steigern könnte. Zu diesen Variablen gehören die Vorhofflimmerdauer, ein strukturell verändertes Atrium mit größeren Narbenanteilen und ein arterieller Hypertonus.

8.) In Reablationen wurden extrapulmonalvenöse Trigger im linken Atrium als Rezidive in Form von Makro-Reentry-Tachykardien und AV-Knoten-Reentry-Tachykardien sowie Vorhofflattern in der präsentierten Studie und in der Literatur nachgewiesen.

9.) Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (CFAE) sind Regionen langsamer Leitung im Myokard, insbesondere im linken Atrium und am Mitral-Isthmus, welche verantwortlich sind für Reentry-Tachykardien. Sie stellen eine wichtige Alternative zu pulmonalvenösen Triggern dar und sind für eine erfolgreiche Ablation zu berücksichtigen.

Anhang

Ablationsprotokoll mit studienrelevanten Prozedurdaten

Wait and Burn

Name _____ Geburtsdatum _____

Untersuchungsdatum _____ Untersuchungsnummer _____

Wait (90 min) ☐ Do not wait ☐ Lateral begonnen ☐ Septal begonnen ☐

Vorgeschichte

PAF ☐ persist. Afib ☐ Monate _____

AA versucht _____

Vorhofgröße (cm): lang _____ quer _____ Volumen CARTO (cm²): lang _____

LV EF _____ (%) IVS _____ (mm)

Grunderkrankung

Keine ☐ KHK ☐ DCM ☐ Vitium ☐

Hypertonus ☐ D. mellitus ☐ andere_____

LZ-EKG

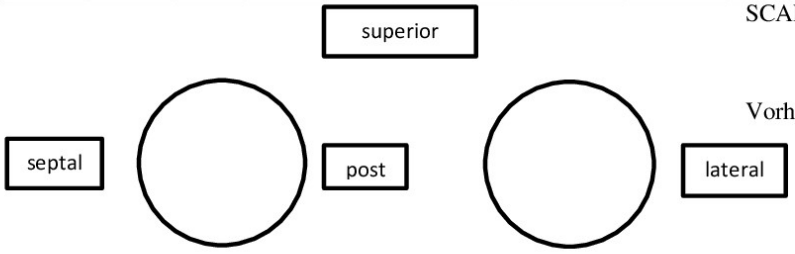
Vorhofflimmerdauer von Untersuchungsdauer_____ SVES (N/h) _____

(%)_____

Ablation

Sinusrhythmus ☐ Vorhofflimmern ☐ kardiovertiert ☐ nicht kardiovertiert ☐ terminert bei Ablation ☐

	Diameter Angiographisch	Zirkumferenz	Fläche	Anteil von Gesamtoberfläche	Gesamt Applikationen bis Isolation	Gesamt Applikationen bis Isolation	Gesamt Energie bis Isolation	Zeitpunkt der Isolation	Zeitpunkt der Lücke oder Ende der Prozedur	Zeit bis zur Lücke oder Ende der Prozedur
	(cm)	(cm)	(cm²)	%	N	(min)	Joule	Uhrzeit	Uhrzeit	(min)
Lateral										
								Delay:		
								Impedanz:		
								Ektrogramgröße		
Septal										
								Delay:		
								Impedanz:		
								Ektrogramgröße:		



SCAR-Anteil: _____ cm²

_____ %

Vorhofsignal (mV):

Max: _____

Median: _____

Min: _____

KM _____ (ml) Durchleuchtung _____ (min)

Prozedurdauer _____ (min) AA im FU _____

Betablocker _____ ACE/AT _____ Falithrom ☐

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt durch meine eigene Unterschrift, dass ich die vorstehende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und alle Stellen, die wörtlich oder annähernd wörtlich aus Veröffentlichungen genommen sind, als solche kenntlich gemacht habe. Die Versicherung bezieht sich auch auf in der Arbeit gelieferte Zeichnungen, Skizzen, bildliche Darstellungen und dergleichen.

Rostock, den 16.11.2015 Jenny Bittkau