

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. G. RIEGGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EVALUATION VON PULMONALVENENSTENOSEN NACH ANTRALER
PULMONALVENENISOLATION UNTER EINSATZ DER
PHASENVERSCHOBENEN
RADIOFREQUENZABLATION

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christoph Eissnert

2013

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. G. RIEGGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EVALUATION VON PULMONALVENENSTENOSEN NACH ANTRALER
PULMONALVENENISOLATION UNTER EINSATZ DER
PHASENVERSCHOBENEN
RADIOFREQUENZABLATION

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christoph Eissnert

2013

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Christian von Bary

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Felix Schlachetzki

Tag der mündlichen Prüfung: 14.05.2014

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1. Epidemiologie des Vorhofflimmerns.....	2
2. Terminologie bei Vorhofflimmern	3
3. Pathophysiologische Aspekte	4
4. Therapeutische Strategien	6
4.1 Frequenzkontrolle	7
4.2 Rhythmuskontrolle.....	8
4.3 Orale Antikoagulation	8
4.4 Ablationsverfahren.....	10
4.4.1 Operative Verfahren	11
4.4.2 Katheterbasierte Verfahren	11
4.4.2.1 Ablationsstrategien	11
4.4.2.1.1 Segmentale ostiale Ablation	11
4.4.2.1.2 Zirkumferentielle Pulmonalvenenablation	12
4.4.2.1.3 Lineare Ablation des linken Vorhofs	13
4.4.2.1.4 Ablation komplex fraktionierter Potentiale	14
4.4.2.1.5 Ablation des autonomen Nervenplexus	14
4.4.2.2 Kathetertechniken	15
4.4.2.2.1 Gespülte Ablationsverfahren	15
4.4.2.2.2 Kryoablation	16
4.4.2.2.3 Phasenverschobene RFA mit PVAC®	17
4.4.3 Potentielle Komplikationen der Katheterablation.....	18
5. Zielsetzung der Arbeit	20
Methoden	21
1. Studiengruppe.....	21
2. Intra- und periprozedurale Bildgebung.....	21
2.1 Bildgebung mittels MRT	21
2.2 Bildgebung mittels CT	22
2.3 Intraprozedurale Bildgebung	22
3. Beurteilung und Klassifikation der Pulmonalvenenstenosen	25
4. Katheterablation	27

4.1 Technische Grundlagen des PVAC® und der phasenverschobenen Radiofrequenzablation.....	27
4.2 Elektrophysiologische Untersuchung und Pulmonalvenenisolation	31
5. Nachsorge.....	33
6. Statistische Analyse.....	33
Ergebnisse	34
1. Patientenkollektiv	34
2. Katheterablation	34
3. Kardiovaskuläre Bildgebung und Anatomie der Pulmonalvenen	35
4. Auftreten und Charakteristika von Pulmonalvenenstenosen	37
5. Nachsorge.....	39
Diskussion	41
1. Pulmonalvenenstenosen nach phasenverschobener Radiofrequenzablation	41
2. Wertigkeit des Pulmonalvenendurchmessers	43
3. Wertigkeit der intraprozeduralen Bildgebung.....	44
4. Limitationen	45
Zusammenfassung	46
Abkürzungsverzeichnis	47
Quellenverzeichnis	49
Danksagung	61
Lebenslauf	62
Ehrenwörtliche Erklärung	64

Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und weist aufgrund der damit assoziierten Morbidität und Mortalität eine erhebliche sozioökonomische Relevanz auf ¹. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Allein in der europäischen Union leiden ca. 4,5 Millionen Menschen an paroxysmalem oder persistierendem VHF ². Da der Einsatz der medikamentösen Therapie durch Antiarrhythmika aufgrund der zum Teil beschränkten Wirksamkeit sowie unerwünschter Nebenwirkungen häufig begrenzt bleibt, ist die Suche nach einer alternativen Therapieform unerlässlich. Zu den derzeit innovativsten Therapien zählen die Ablationsverfahren, welche unter Verwendung unterschiedlicher Energiequellen myokardiale Läsionen erzeugen und so das Auftreten von VHF unterbinden können. Prozeduralassozierte Komplikationen der Radiofrequenzablation, wie z.B. thrombembolische Ereignisse, Ösophagusläsionen und Pulmonalvenenstenosen (PVSTs) sind bereits gut untersucht ^{3,4,5,6,7}.

Neuartige Kathetertechnologien haben neben der Verkürzung der Prozedurdauer auch eine Verminderung der ablations-assoziierten Komplikationen zum Ziel. Der neuartige, 10-polige, zirkuläre Pulmonalvenenablationskatheter (PVAC[®]) der Firma Medtronic[™] ermöglicht sowohl das Mapping der Pulmonalvenenmündungen im Bereich des Vorhofs als auch eine Ablation mit nur einem Katheter und wird in Kombination mit einem multikanal Phasen-Radiofrequenz-Generator verwendet. Die Effektivität und Sicherheit dieses Katheters wurde bereits in mehreren klinischen Studien demonstriert ^{8,9}. Bisher gibt es jedoch keine Studien, die systematisch spezielle Risiken wie z.B. das Auftreten von PVSTs mit dieser alternativen Energiequelle evaluieren. Die vorliegende Studie untersucht mittels nicht-invasiver Bildgebung systematisch das Auftreten von PVSTs nach stattgehabter, phasenverschobener Radiofrequenzablation (RFA) mit dem PVAC[®]. Dabei werden durch eine prä- und postprozedurale kardiale Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), welche derzeit den Goldstandard bei der Diagnose von PVSTs darstellen ^{4,10,11,12,13}, genaue Aussagen über die Inzidenz, den Schweregrad sowie die Charakteristika des Auftretens einer PVST getroffen.

1. Epidemiologie des Vorhofflimmerns

VHF ist die häufigste Rhythmusstörung, die in der klinischen Praxis angetroffen wird, und ist für schätzungsweise ein Drittel aller Krankenhausaufenthalte im Rahmen von Herzrhythmusstörungen verantwortlich¹⁴. In den letzten Jahren hat die Anzahl der Klinikeinweisungen durch VHF um das 2- bis 3-fache zugenommen, wodurch die Belastung für das Gesundheitssystem erheblich gestiegen ist. In den weiteren Jahrzehnten kann mit einer kontinuierlichen Zunahme gerechnet werden¹⁵. Mit Behandlungskosten von ca. 3000 Euro pro Patient und Jahr avanciert das VHF vermehrt zu einem gesundheitsökonomischen Problem¹⁶. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter. Während in der Gesamtbevölkerung eine Prävalenz von 0,4% angenommen wird^{16,17}, steigt diese im Personenkreis der über 65-jährigen auf 5%, sowie auf 9% der über 80-jährigen¹⁸. Bei gleichem Alter sind Männer häufiger betroffen als Frauen¹. Allein in den USA wird die Zahl von betroffenen Patienten auf 2,3 Millionen geschätzt, in der europäischen Union geht man sogar von 4,5 Millionen Menschen aus, die an paroxysmale oder persistierendem VHF leiden². Das Lebenszeitrisiko einer Person, die das 40. Lebensjahr erreicht hat, VHF zu entwickeln, liegt bei 25%¹⁹. Eine genaue Angabe der Prävalenz und Inzidenz ist insofern schwierig, da es sich häufig um kurze oder asymptomatische Episoden von VHF handelt und somit eine hohe Dunkelziffer besteht.

Die klinischen Symptome des VHF sind äußerst vielgestaltig. Sie reichen von kompletter Symptomfreiheit bis zu Palpitationen, Leistungsabfall, Schweißausbrüchen, Luftnot und Schwindel. Weitere Untersuchungen belegen, dass mit VHF eine signifikante Morbidität, Mortalität, Verminderung der Leistungsfähigkeit sowie schlechtere Lebensqualität verbunden ist^{20,21,22}. So ist die Mortalität, abhängig von Alter und Geschlecht, gegenüber Sinusrhythmus (SR) unabhängig von anderen bekannten Prädiktoren verdoppelt^{23,24}. Ursächlich hierfür zeigt sich u.a. ein durch die Rhythmusstörung bedingtes Schlaganfallrisiko, das im Vergleich zum SR um das 5-fache erhöht ist^{1,23,25}.

Benjamin et al.²⁶ konnten bereits 1994 zeigen, dass es zahlreiche Erkrankungen gibt, die das Risiko für das Auftreten von VHF erhöhen. So sind außer dem Alter und dem männlichen Geschlecht auch ein Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, eine

linksventrikuläre Hypertrophie, kongestive Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Adipositas, COPD sowie Klappenvitien als relevante Risikofaktoren zu nennen^{27,28}.

2. Terminologie bei Vorhofflimmern

VHF ist als kardiale Arrhythmie mit folgenden Charakteristika definiert. Zum einen zeigt das Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) absolut arrhythmische RR-Abstände und zum anderen sind keine P-Wellen im EKG ableitbar. Die atriale Zykluslänge bzw. das Intervall ist zwischen zwei Vorhoferregungen, wenn überhaupt sichtbar, variabel und <200 ms bzw. >300 beats per minute (bpm) messbar. Im klinischen Gebrauch werden nach der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) von 2010 fünf Arten von VHF unterschieden²⁹. Jeder Patient, der zum ersten Mal VHF zeigt, wird als Patient mit erstmals diagnostiziertem VHF bezeichnet, unabhängig von der Dauer der Flimmerepisode oder der Anwesenheit und Schwere von VHF-assoziierten Symptomen. Paroxysmales VHF ist per Definition selbstlimitierend, normalerweise innerhalb von 48 Stunden. Trotzdem kann auch paroxysmales VHF bis zu 7 Tage andauern, lediglich die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konversion in den SR nimmt deutlich ab und der Einsatz von Antikoagulationsmaßnahmen sollte daher erwogen werden. Somit ist der 48-Stunden-Richtwert klinisch irrelevant. Wenn eine VHF-Episode länger als 7 Tage andauert oder eine Beendigung des Flimmerns durch Kardioversion (CV) erforderlich wird, so wird dies als persistierendes VHF bezeichnet. Langjährig persistierendes VHF besteht, wenn VHF ≥ 1 Jahr vorhanden ist und eine rhythmuskontrollierende Therapiestrategie verfolgt wird. Wird das Vorhandensein der Rhythmusstörung ohne rhythmuskontrollierende Maßnahmen toleriert, so wird dies als permanentes VHF bezeichnet. Sollte das Therapieprinzip der Rhythmuskontrolle verfolgt werden, wird die Rhythmusform als langjährig persistierendes VHF eingestuft. Oftmals sind fließende Übergänge zwischen den genannten Kategorien möglich, wie im unten stehender Abbildung 1 verdeutlicht wird.

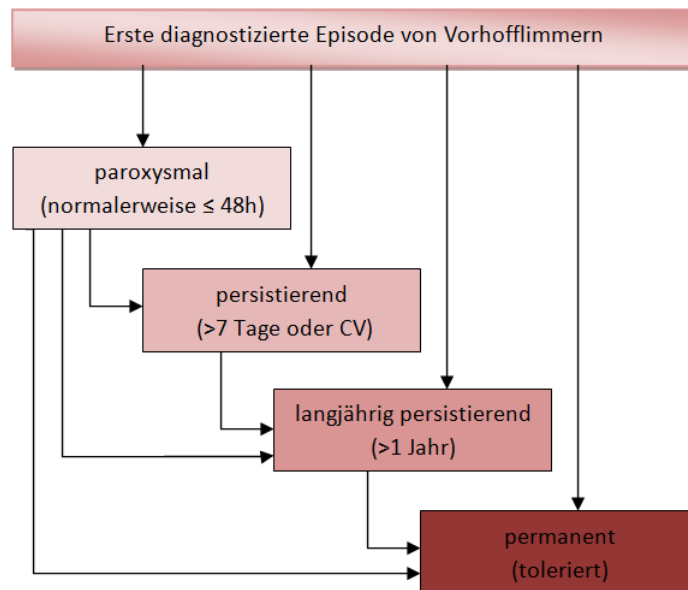


Abbildung 1: Verschiedene Arten von VHF. Die Arrhythmieform tendiert zur Chronifizierung. Quelle: ESC Guidelines 2010, European Heart Journal 2010

3. Pathophysiologische Aspekte

Ursache des VHF ist, wie Abbildung 2 zeigt, ein Mikro-Reentry, bei welchem mehrere unkoordinierte Wellenfronten vorwiegend im linksatrialen Myokard kreisen und immer wieder auf erregbares Gewebe treffen. Hierbei können die Wellenfronten auch kollidieren, sich gegenseitig teilen oder auslöschen³⁰.

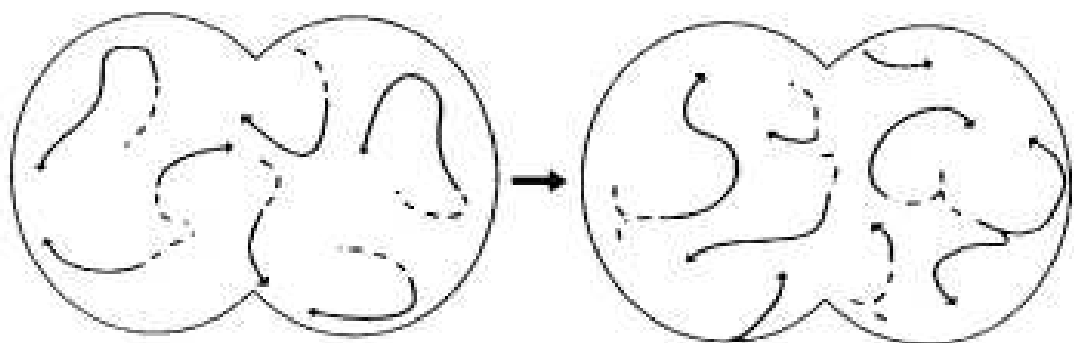


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Wellenfronten, die nebeneinander existieren und die Erregungsabläufe bei VHF verdeutlichen. Refraktäres Gewebe wird durch einen durchgezogenen Pfeil symbolisiert. Stößt eine Wellenfront auf refraktäres Gewebe, so wird sie durch Blockbildung ausgelöscht. Kollidieren Wellenfronten, können sie sich gegenseitig teilen. Aus Camm: Atrial Fibrillation for the Clinician, New York, 1995

Damit VHF entsteht, bedarf es einer Initiierung der Arrhythmie durch einen Triggermechanismus sowie der Aufrechterhaltung durch ein elektrophysiologisches Substrat. Als mögliche Trigger wurden sympathische und parasymphatische Stimulationen, Bradykardien, supraventrikuläre Extrasystolen und supraventrikuläre Tachykardien identifiziert ³¹. Desweiteren konnten bereits 1998 Haissaguerre et al. zeigen, dass Bereiche in den Mündungen der Pulmonalvenen (PVs) durch sogenannte „bursts“ VHF initiieren und aufrechterhalten können. Dabei handelt es sich um „ektople Foci“, die eine getriggerte, spontane Aktivität aufweisen. Eine Lokalisierung dieser Bereiche war in 80-90% in den myokardialen Ausläufern an den Mündungen der PVs zu finden ^{32,33,34,35,36,37,38}. Durch eine Ablation im Bereich der PV-Ostien gelang es, die Mündungen elektrisch zu isolieren und damit das Auftreten von VHF nachhaltig zu verhindern ³². Seither gelten die PV-Ostien als wichtigste Zielstruktur der VHF-Ablation. Zur Aufrechterhaltung eines persistierenden VHF ist zudem noch eine sogenannte „kritische Masse“ an Vorhofgewebe als elektrophysiologisches Substrat notwendig ^{39,40,41}. Oben genannte Wellenfronten können nur dann weiterexistieren, wenn diese immer wieder auf erregbares Myokardgewebe treffen. Durch eine Verkürzung der Refraktärzeit, die schon kurze Zeit nach Auftritt des VHF stattfindet ⁴², wird dieser Prozess unterstützt, da relativ vermehrt potentiell erregbares Gewebe vorhanden ist. Das heute immer noch geltende, mathematische Modell von Moe et al. ⁴³ beschreibt, dass die abnorme Erregung der Vorhöfe nicht zentrifugal von einigen Herden ausgehend erfolgt, sondern vielmehr aus einer Anzahl von 4-6 „Reentry-Wellenfronten“ besteht, die sich selbst aufrechterhalten. Bereits Wijffels et al. konnten 1995 mit dem Studientitel „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ zeigen, dass sich im Rahmen von VHF die atriale Refraktärzeit verkürzt und sich somit das VHF quasi selbst unterhält ⁴⁴. Entscheidend sind hier u.a. Umbauprozesse auf Ionenkanalebene, die zu einer Verkürzung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit sowie zur Abnahme der Abhängigkeit der Aktionspotentialdauer und der Herzfrequenz führen ^{44,45,46,47,48,49}. Sowohl tierexperimentelle Untersuchungen als auch elektrophysiologische Untersuchungen am Menschen zeigten, dass die Verkürzung der atrialen, effektiven Refraktärperiode auch über das Ende der Flimmerepisode hinaus weiter bestehen kann ^{50,46}. Insbesondere kommt es bei länger bestehendem VHF auch zu einem strukturellen Umbau (atriales Remodeling), wie Fibrosierung und Dilatation

der Vorhöfe, der letztendlich irreversibel und ursächlich für die Chronifizierung von VHF ist ⁴⁷. Nademanee et al. etablierten die Hypothese von Rotoren, die bei persistierendem VHF als Ziel einer Ablation dienen. Als Rotor wird dabei ein lokal hoch organisierter und sehr schneller Erregungskreis verstanden, in dessen Umgebung das myokardiale Gewebe der schnellen Erregung nicht folgen kann. Neben der oben genannten Verkürzung der Aktionspotentialdauer, benötigt ein stabiler Rotor zudem eine anatomische Verankerung, die prinzipiell an allen Orten der myokardialen Bündelung oder Verzweigung möglich ist. Dies ist insbesondere an den Mündungen der PVs, an denen Muskelbündel aus dem Atrium verlaufen, möglich ⁵¹.

Unter hämodynamischen Gesichtspunkten ist die wirksame Kontraktion der Vorhöfe bei Flimmerfrequenzen von 300-600 bpm nicht mehr möglich. Durch die Filterfunktion des AV-Knotens geht nur ein kleiner Teil der Vorhoferregungen in unregelmäßigen Abständen auf den Ventrikel über. Die unterschiedlichen diastolischen Füllungsdauern bedingen ständig wechselnde Schlagvolumina mit erheblichen Blutdruckschwankungen und Pulsdefizit.

4. Therapeutische Strategien

Die nicht-invasive Therapie des VHF beinhaltet unterschiedliche therapeutische Optionen: Frequenzkontrolle, Rhythmuskontrolle und Antikoagulationsmaßnahmen ²⁹. Ziel der Frequenzkontrolle ist es, die durch das VHF bedingten Tachyarrhythmien zu kontrollieren. Die Rhythmuskontrolle zielt auf die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines stabilen SR. Antikoagulationsmaßnahmen sollen das Risiko VHF-assoziiertes Embolien reduzieren. Oftmals greifen die Therapieprinzipien auch ineinander. Dies ist v.a. für das Prinzip der Antikoagulationsmaßnahmen zu statuieren, welche nach individueller Risikostratifizierung anhand des CHA₂DS₂-VASC-Scores und HASBLED-Scores Grundlage jeglicher Therapie darstellen. Genannte Einteilungen werden im Kapitel 4.3 entsprechend erläutert. In den letzten Jahren wurde vielfach über die Frage der Therapie des VHF sowie über die Vor- und Nachteile einer Frequenzkontrolle im Gegensatz zur Rhythmuskontrolle diskutiert. Bislang konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine Strategie der anderen in Bezug auf die Mortalität prognostisch überlegen ist ^{52,53,54}. Neben dem Kriterium der Mortalität wird oftmals auch das Kriterium der Lebensqualität beurteilt. In der AFFIRM- (Atrial

Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) und RACE-Studie (Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent arial fibrillation) konnte durch einen medikamentösen Rhythmisierungsversuch weder in bezug auf die Mortalität noch auf die Lebensqualität ein Vorteil dokumentiert werden^{55,56,54,57}. Dagegen konnten zuletzt zahlreiche Studien eine signifikante und dauerhafte Verbesserung der Lebensqualität durch eine Ablationstherapie belegen^{58,59}. Aktuell kann jedoch noch keine Aussage bezüglich einer eventuell reduzierten Mortalität durch eine rhythmuskontrollierende Ablationstherapie getroffen werden. Bezüglich dieser Fragestellung wird derzeit eine prospektive, randomisierte Studie (Ablation vs. medikamentöse Therapie) durchgeführt (Catheter Ablation Versus Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA)).

4.1 Frequenzkontrolle

Durch die Frequenzkontrolle sollen die durch das VHF auftretenden Tachyarrhythmien supprimiert werden, da diese als ursächlich für viele Symptome des VHF angesehen werden. So kommt es durch eine ineffizientere Pumpleistung zum Absinken des Herzminutenvolumens, was wiederum Dyspnoe, körperliche Leistungsminderung, Palpitationen und Synkopen bedingen kann. Nach den gemeinsamen Richtlinien des American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA) und der ESC werden Betablocker und die Kalziumantagonisten Diltiazem und Verapamil als Mittel der ersten Wahl zur pharmakologischen Frequenzkontrolle durch die Beeinflussung der AV-Knoten-Überleitung angesehen¹⁶. Eine Pulsfrequenz von <90 bpm in Ruhe wird hiermit lediglich in 67% der Fälle erreicht⁵⁴. Eine zusätzliche Option besteht in der Gabe von Digitalispräparaten, falls Patienten unter dieser Therapie unverändert tachykard bleiben. Die Anwendung von Digitalispräparaten in der Praxis nimmt jedoch aufgrund der engen therapeutischen Breite und anderer Medikationsmaßnahmen stetig ab. Klasse III Antiarrhythmika, insbesondere Amiodaron, spielen bei der Frequenzkontrolle eine untergeordnete Rolle^{16,60,61}. Als invasivstes Verfahren der Frequenzkontrolle kann durch Ablation des AV-Knotens die atrioventrikuläre Überleitung komplett unterbrochen werden, was jedoch die Implantation eines Schrittmachers erforderlich macht.

4.2 Rhythmuskontrolle

Die rhythmuskontrollierende Therapie verfolgt das Ziel, über medikamentöse bzw. interventionelle Maßnahmen einen stabilen SR aufrecht zu erhalten. Dabei kann eine Kardioversion medikamentös bzw. elektrisch durchgeführt werden. In der pharmakologischen CV finden v.a. Substanzen der Klasse III Antiarrhythmika sowie der Klasse Ic (Flecainid und Propafenon) Anwendung. Diese Präparate werden auch zur medikamentösen Rezidivprophylaxe eingesetzt²⁹. Bei Ineffektivität der medikamentösen Rezidivprophylaxe hat sich in den letzten Jahren die Ablationstherapie durchgesetzt. Diese beinhaltet die Elimination auslösender Trigger von VHF durch eine Pulmonalvenenisolation (PVI) sowie ggf. eine additive Substratmodifikation bei persistierendem VHF. Studien belegen eine längere Rezidivfreiheit und die deutlich höheren Erfolgschancen dieser Behandlung gegenüber der medikamentös antiarrhythmischen Therapie^{62,63}. Kapitel 4.4 behandelt die derzeit gängigen Ablationsverfahren.

4.3 Orale Antikoagulation

VHF stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse dar. Daher ist die orale Antikoagulation ein unabdingbarer Bestandteil einer frequenz- oder rhythmuskontrollierenden Therapie⁶⁴. Die Risikoabschätzung kann mittels des CHA₂DS₂VASc-Scores (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular disease) erfolgen. Zur Ermittlung dieses Punktesystems wurde ein Kollektiv von VHF-Patienten ohne Antikoagulationsmaßnahmen beobachtet. Es gehen verschiedene Komorbiditäten (siehe Tabelle 1) mit jeweils einem Punkt in den Score ein. Der bereits stattgefundenen Schlaganfall wird mit 2 Punkten bewertet. Auch ein Alter von ≥ 75 Jahren kommt mit 2 Punkten zur Wertung. Insgesamt können maximal 9 Punkte erreicht werden. Tabelle 1 zeigt die Risikostratifizierung nach dem CHA₂DS₂-VASc-Score, Tabelle 2 bildet die Schlaganfallrate von VHF-Patienten ohne Antikoagulationstherapie nach errechnetem CHA₂DS₂VASc-Score ab und Tabelle 3 erläutert die entsprechenden Therapieempfehlungen.

Risikofaktor	Punkte
Kongestive Herzinsuffizienz	1
Hypertonus	1
Alter 65 – 74 Jahre	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Z.n. Schlaganfall / Thrombembolie	2
Gefäßerkrankung (Myokardinfarkt, KHK)	1
Geschlecht (weiblich)	1
Gesamte Punkte	9

Tabelle 1: Risikostratifizierung nach dem CHA₂DS₂-VASc-Score

Es wurden folgende Schlaganfallraten ermittelt ²⁹ (Tabelle 2):

CHA ₂ DS ₂ VASc-Score	Patienten (n=7329)	Schlaganfallrate (% pro Jahr)
0	1	0%
1	422	1,3%
2	1230	2,2%
3	1730	3,2%
4	1718	4,0%
5	1159	6,7%
6	679	9,8%
7	294	9,6%
8	82	6,7%
9	14	15,2%

Tabelle 2: Schlaganfallrate von VHF-Patienten ohne Antikoagulationstherapie nach errechnetem CHA₂DS₂VASc-Score (jeweils ein Punkt für Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes, Gefäßerkrankung, stattgefundenen Schlaganfall in der Anamnese (2 Punkte), Alter (bis 2 Punkte)). Quelle: (Camm et al. 2010)

Risikofaktoren	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Empfohlene antithrombotische Therapie
Ein hoher Risikofaktor oder ≥2 moderate Risikofaktoren	≥2	Orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (Ziel INR 2,5) oder Dabigatran®
Ein moderater Risikofaktor	1	Aspirin® oder orale Antikoagulation (siehe oben)
Keine Risikofaktoren	0	Aspirin® oder keine antithrombotische Therapie

Tabelle 3: Risikofaktoren und CHA₂DS₂-VASc-Score mit empfohlener Therapie (Camm et al. 2010)

4.4 Ablationsverfahren

4.4.1 Operative Verfahren

Aktuell stehen unterschiedliche Ablationsverfahren als Therapie von paroxysmalem und persistierendem VHF zur Verfügung. Neben den im Folgenden erwähnten Katheterablationsverfahren existieren chirurgische endo- und epikardiale Ablationstechniken, die im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe angewandt werden. Zurückzuführen sind diese Verfahren auf die von 1989 von Cox vorgestellte MAZE-Prozedur, bei dem das Auftreten von VHF mittels Inzisionen in beiden Vorhöfen nach einem bestimmten Muster unterbunden werden sollte^{30,65}. Das ursprüngliche „cut & sew-Verfahren“ (Inzision und Naht) findet heute keine Anwendung mehr, vielmehr wird nun auf unterschiedliche, thermisch wirksame Energiequellen zurückgegriffen, die im Sinne eines Ablationsverfahrens myokardiale Läsionen erzeugen. Am häufigsten kommen dabei die Radiofrequenz-, Ultraschall- und Mikrowellenenergie zum Einsatz^{66,67,68}.

4.4.2 Katheterbasierte Verfahren

Während des letzten Jahrzehnts hat sich die PVI als eigenständige Therapiesäule zur Behandlung von paroxysmale und persistierendem VHF etabliert. Inzwischen liegt auch eine Klasse-IIa-Empfehlung in den internationalen Empfehlungen zur Ablationstherapie des VHF vor. Ziel der Behandlung ist eine Ausschaltung potentieller Trigger durch Isolation der PVs sowie eventuell die zusätzliche Modifikation des elektrophysiologischen Substrats bei persistierendem VHF (Substratmodifikation). Im Folgenden werden die gängigsten Katheterverfahren und Ablationsstrategien vorgestellt, bei denen unterschiedliche Energiequellen zur Anwendung kommen. Am häufigsten werden Kathetersysteme mit hochfrequentem Wechselstrom unter Benutzung von Radiofrequenzenergie (RF-Energie) mit 300-750 Kilohertz (kHz) eingesetzt. Dabei wird über einen speziellen Ablationskatheter Energie auf das Myokard übertragen, um eine Nekrose im Zielbereich zu induzieren. Alternative Verfahren nutzen auch Mikrowellen, Laser, Ultraschall und Kryoenergie als Energiequellen zur Induktion von Läsionen.

4.4.2.1 Ablationsstrategien

Die Arbeitsgruppe um Haissaguerre beschrieb erstmals ein Stufenkonzept, das bei Patienten mit persistierendem VHF angewandt wurde. Im ersten Schritt wurden hierbei die PVs isoliert. Bei erneutem Rezidiv erfolgte im zweiten Schritt das Ziehen einer Dachlinie im linken Vorhof (LA) von der rechten superioren Pulmonalvene (RSPV) zur linken superioren Pulmonalvene (LSPV), Schritt drei bestand in der Ablation komplex fraktionierter Potentiale im LA (posterior, basal, anterior und septal), im Sinne einer Substratmodifikation nach Nademanee. Als weitere Eskalation erfolgte eine Ablation des Mitralisthmus⁶⁹.

4.4.2.1.1 Segmentale ostale Ablation

Die segmentale ostale Ablation war die erste Ablationstechnik, die darauf zielte, VHF initiierende Trigger vom Vorhof elektrisch zu isolieren³². Hierbei wird ein zirkulärer Mapping-Katheter in das Ostium der PV eingebracht, der spezifische PV-Signale über die gesamte Zirkumferenz der PV ableitet. Die Ablation findet anschließend am Ort der frühesten Erregung proximal der gemappten Position statt, bis eine komplette

Isolation der PVs erreicht ist und keine Potentiale mehr ableitbar sind. Dabei erfolgt standardmäßig die Isolation aller PVs, da dies mit einer Verbesserung des Langzeiterfolgs einhergeht^{70,38}. Mit diesem Verfahren sind Erfolgsraten von ca. 60-70% zu erreichen^{71,72,73}. Dieses Verfahren ist jedoch nicht ausreichend für die Ablation von persistierendem VHF, da hier im Beobachtungszeitraum von 5 Monaten lediglich Erfolgsraten von ca. 20% erreicht werden können⁷⁴.

4.4.2.1.2 Zirkumferentielle Ablation

Pappone et al.^{75,76} stellten ein neues dreidimensionales, anatomisch geführtes Mapping-System sowie eine neue Strategie vor, bei der zirkumferentielle Läsionen um die jeweils ipsilateralen PVs erzeugt werden, wie unten stehende Abbildung 3 illustriert. Die Elimination der Potentiale wird mit einer Doppelkathetertechnik in beiden ipsilateralen PVs kontrolliert⁷⁷. Der Nutzen dieser Technik konnte sowohl für paroxysmales als auch für persistierendes VHF gezeigt werden, auch wenn die PVs nicht komplett elektrisch isoliert wurden⁷⁸. Karch et al. konnte jedoch keine Überlegenheit dieser Strategie gegenüber der segmentalen Ablation nachweisen⁷⁹.

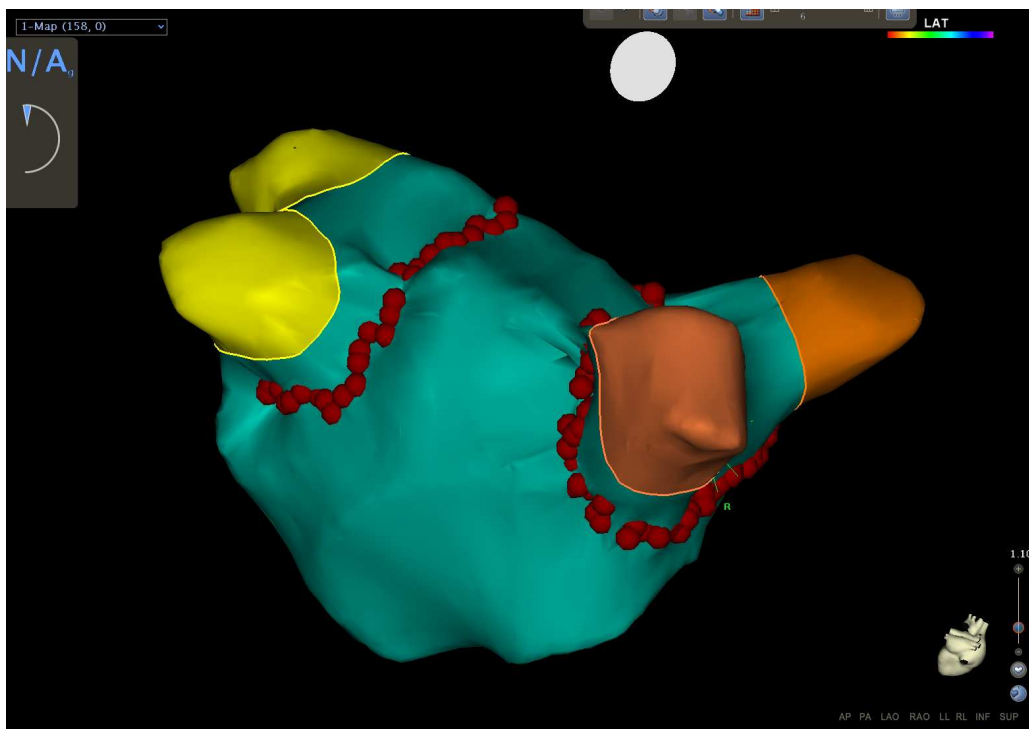


Abbildung 3: zirkumferentielle PVI im 3-D-Atrigramm. Die roten Punkte stellen Ablationsstellen um die ipsilateralen PV-Mündungen dar. Ansicht von posterior-anterior.

4.4.2.1.3 Lineare Ablation des linken Vorhofs

Um den Ablationserfolg insbesondere bei persistierendem VHF zu verbessern, wurden Ablationsprozeduren entwickelt, die zusätzlich lineare Läsionen im linken Vorhof erzeugen. Das elektrophysiologische Substrat wurde modifiziert und somit der Vorhof elektrisch verkleinert bzw. segmentiert. Oral et al. fügte eine Ablationslinie an der Hinterwand des linken Vorhofs hinzu (siehe Abbildung 4), die die beiden segmentalen Ablationslinien miteinander verband, und ablatierten zusätzlich, wie in Abbildung 5 und 6 erkennbar, den Mitralisthmus⁸⁰.

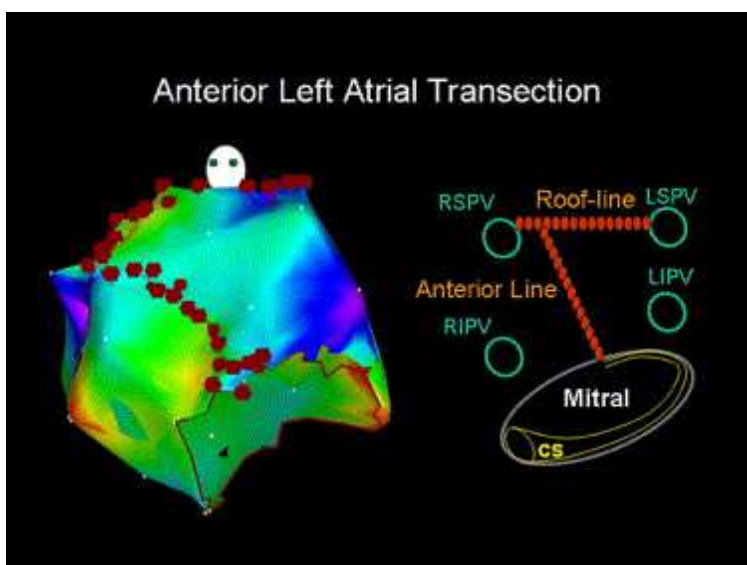


Abbildung 4: Beispiel für die Linienführung einer linearen Ablation ohne segmentale Ablationslinien

Quelle: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154752710400102X>

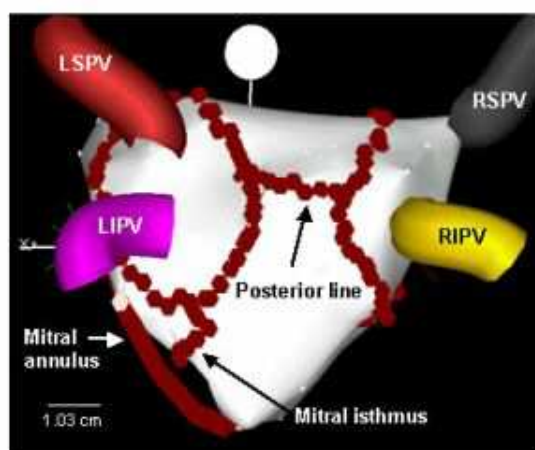
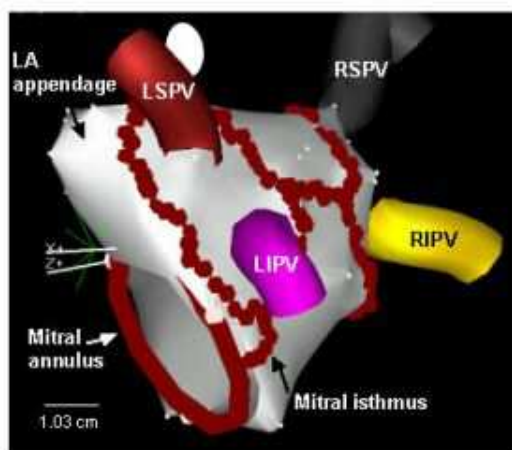


Abbildung 5 und 6: Lineare Ablationslinien mit zusätzlicher Hinterwandlinie und Ablation des Mitralisthmus

Quelle: <http://www.ipej.org/0304/knight13.jpg>

4.4.2.1.4 Ablation komplex fraktionierter Potentiale

Diese Technik mappt gezielt den linken und den rechten Vorhof während VHF auf komplex fraktionierte Potentiale (CFAEs). Dies sind Orte der langsamen elektrischen Leitung und Drehpunkte wiedereintretender Wellenfronten und stellen damit ein definiertes elektrophysiologisches Substrat als Zielpunkt der Ablation dar. Diese Bereiche werden anschließend selektiv verödet (siehe Abbildung 7). Die Wirksamkeit dieses Verfahrens ist sowohl für paroxysmales als auch für persistierendes VHF nachgewiesen, wird aber v.a. bei Patienten mit persistierendem VHF im Rahmen der Substratmodifikation verwendet ⁸¹.

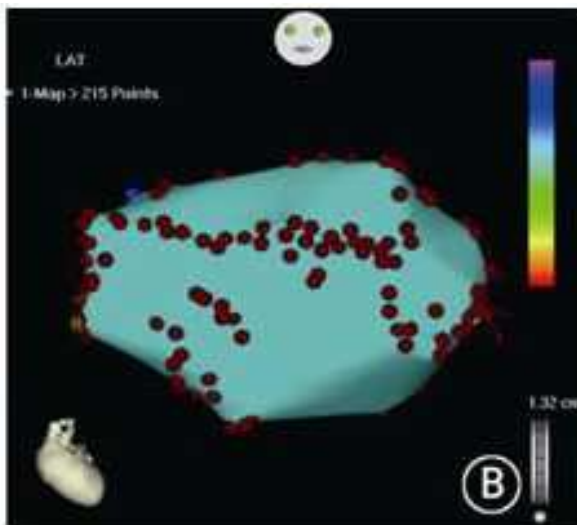


Abbildung 7: Diagramm einer CFAE-Ablation. Rote Punkte symbolisieren die ablatierten Stellen, an denen CFAEs ableitbar waren.

Quelle: <http://www.cmj.org/Periodical/images/201109/201192173611787.jpg>

4.4.2.1.5 Ablation des autonomen Nervenplexus

Schauerte et al. zeigten 2000 im Tierexperiment, dass sich durch vagale Stimulation die effektive atriale Refraktärzeit verkürzt und damit die Initiierung von VHF begünstigt. Epikardiale Fettpolster in der Nähe der PVs, des Vorhofseptums und im Mündungsbereich der Vena cava sind häufige Lokalisationen autonomer Nervenplexi ⁸². Die Initiation von VHF kann somit durch die gezielte Ablation dieser Strukturen beeinflusst werden ⁸³.

4.4.2.2 Kathetertechniken

4.4.2.2.1 Gespülte Ablationsverfahren

Diese Kathetertechnik kann mit allen oben genannten Strategien kombiniert werden. Hierbei handelt es sich um Ablationskatheter mit einer durch NaCl 0,9% gespülten Ablationsspitze. Mittlerweile kommen die verschiedensten Materialien zum Einsatz, die durch spezielle Konstruktion der Katheter gute Drehstabilität, Formbarkeit und sichere Platzierung ermöglichen. Die Auswahlpalette der Katheter bietet durch eine Vielzahl von wählbaren Eigenschaften, wie z.B. Durchmesser, Länge, Polanzahl, Pollänge, Polabstand, Steuerung, Kurvenform, Materialien und Lumina, Verwendung für die unterschiedlichsten Anforderungen. Exemplarisch wird an dieser Stelle die Wirkungsweise und Anwendungsform eines gespülten Ablationskatheters der Firma St. Jude Medical™ dargestellt (Abbildung 8). Dieses Kathetersystem wird mit hochfrequentem Wechselstrom betrieben (RF-Energie von 300-750 kHz). Der Widerstand am Übergang von der Elektrode zum Myokard verursacht eine Erhitzung des elektrodennahen Gewebes⁸⁴. Das Ausmaß der Gewebeerhitzung ist umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Radius. Daher sind die Läsionen durch RF-Energie örtlich begrenzt. Eine Vergrößerung der Nekrose kann durch einen größeren Elektrodendurchmesser oder durch die Verwendung einer elektrolythaltigen Spüllösung erreicht werden⁸⁵. Eine dauerhafte Gewebsschädigung setzt eine Temperatur von ca. 50° Celsius (C) im Zielgewebe voraus⁸⁶. Daher wird bei den meisten Prozeduren die Leistung des RF-Generators automatisch oder manuell so kontrolliert, dass Temperaturen von 60-75° C an der Elektroden-Gewebegrenze erreicht werden⁸⁷. Diese wird von einem Temperatursensor an der Spitze des Katheters während der gesamten Prozedur kontrolliert. Temperaturen an der Elektroden-Gewebegrenze von >100° C können Plasma koagulieren oder dazu führen, dass entwässertes Gewebe an der Elektrode haftet und dadurch eine effektive Stromapplikation in das Gewebe verhindert wird. Zudem kann sich koaguliertes Material vom Katheter lösen und zu thrombembolischen Komplikationen führen⁸⁸.



Abbildung 8: Gespülter Hochfrequenz-Ablationskatheter (St. Jude Medical, Inc., Saint Paul, Minnesota, USA)

Quelle: <http://www.sjm.de/media/2/11101018/001125.jpg>

4.4.2.2 Kryoablation

Kryoablationskatheter entsprechen in mehrerer Hinsicht einem konventionellen Ablationskatheter. Wesentlicher Unterschied ist, dass der Kryoablationskatheter ein zentrales Doppellumen besitzt, durch das Flüssigkeit, im Regelfall Stickstoffdioxid, unter Druck zur distalen Ablationsspitze gelangt. An der Spitze findet ein Phasenwechsel vom flüssigen zum gasförmigen Aggregatzustand statt, wodurch ein Temperaturabfall von bis zu -75°C erzeugt wird. Das Gas wird über das zweite Lumen abgesaugt. Im Zielgewebe kommt es bei Temperaturen unter -30°C zu einer intra- und extrazellulären Eiskristallbildung, was letztlich zur Ruptur der Zellmembran führt und eine Nekrose induziert. Sowohl die Energiemenge als auch die Geschwindigkeit der Entnahme kann vom Anwender kontrolliert werden. Es können transiente und permanente Effekte der elektrischen Leitungsfähigkeit in den Zielzellen erzeugt werden. Der Untersucher hat damit die Möglichkeit potentielle Ablationsläsionen vorher zu testen ⁸⁹.

Die soeben genannte Technologie kann auch zur PVI in Verbindung mit einem Ballonkatheter angewandt werden, wie in den Abbildungen 9 und 10 schematisch gezeigt. Dabei wird der Ablationsballon am Ostium der PV insuffliert und angepresst, wodurch eine zirkuläre ostiale Ablation erreicht werden soll. Durch ein im Innenlumen des Katheters in die PV vorgebrachten Mapping-Katheter kann der Ablationserfolg noch während der Energieabgabe kontrolliert werden ⁹⁰.



Abbildung 9 links:

Insufflierter Kryoballonkatheter mit Führungsdraht

Quelle:

<http://www.medtronic.de/erkrankungen/vorhofarrhythmien/produkt/kryoballon/index.htm>

Abbildung 10 rechts:

Kryoballon in Ablationsposition in der LSPV

Quelle: <http://www.mdv1.com/wp-content/uploads/2010/12/arctic-front-step3.jpg>

4.4.2.3 Phasenverschobene RFA mit PVAC®

Eine Weiterentwicklung der Hochfrequenzablation ist die phasenverschobene RFA.

Dabei kommen auf einem 10-poligen, zirkulär geformten 9-F-Katheter

Pulmonalvenenablationskatheter (PVAC®, Medtronic™, Minneapolis, USA) mehrere

hintereinander angeordnete Elektroden zum Einsatz, wie in Abbildung 11 gezeigt. Jede

Elektrode ist mit einem eigenen Temperatursensor zur Kontrolle der Energieabgabe

verbunden. Ein spezieller Hochfrequenz-Generator kann die Energie dann an alle

Elektroden gleichzeitig oder nur zu einem definierten Teil abgeben. Diese Technik

macht in Verbindung mit dem sogenannten „duty-cycling“, einer passiven Kühlung des

Katheters durch den Blutstrom, eine aktive Spülung des Katheters überflüssig. Für die

Energieabgabe existieren verschiedene Einstellungen, die im Methoden-Teil genauer

erläutert werden. Bei dem PVAC®-Verfahren wird das Gewebe mit Hitze verödet, um

die Weiterleitung von elektrischen Impulsen aus den PVs in den Vorhof zu verhindern.

Auf der Spitze des PVAC® ist eine hufeisenförmige Spirale angebracht, die einen

verstellbaren Durchmesser bis zu 25mm annehmen kann. Durch diese Gestaltung kann

der Katheter exakt an der Einmündung der PVs in das linke Atrium positioniert werden.

Eine wesentliche Neuerung ist zudem die Möglichkeit, mit dem PVAC® sequentiell PV-

Signale ableiten und diese im nächsten Schritt abladieren zu können („single-shot-

device“). Dadurch ist auch hier, ähnlich wie beim Kryoballon, eine einzelne

transseptale Punktion ausreichend. Durch Energieabgabe auf die in regelmäßigen Abständen angebrachten Platin-Elektroden kann ein hufeisenförmiger Bereich durch Hitze verödet werden. Im Verlauf der Ablationsprozedur wird der Katheter gedreht und weiteres Gewebe behandelt, bis eine komplette Isolation der PV erreicht ist. Die Praktikabilität des PVAC® in Verbindung mit dem GENius™ multikanal Phasen-Radiofrequenz-Generator wurde bereits in mehreren Beobachtungsstudien untersucht. Es konnten hohe Isolationsraten bei geringer Prozedurdauer und Durchleuchtungszeit sowie hohe Langzeiterfolgsraten erreicht werden ^{8,9}.



Abbildung 11: PVAC® in aufgestellter Position auf dem Führungsdraht
Quelle: <http://www.medtronic.de/erkrankungen/vorhofarrhythmien/produkt/pvac-katheter/index.htm>

4.4.3 Potentielle Komplikationen der Katheterablation

Katheterablationen bei VHF sind wie jeder interventionelle Eingriff mit potentiellen Komplikationen behaftet. Cappato et al. ⁹¹ konnten in einer weltweit retrospektiven Studie von VHF-Ablationen das Risiko einer schweren Komplikation mit 6% beziffern. Eine schwere Komplikation ist mit einem dauerhaften Schaden, einem Todesereignis, zusätzlichen interventionellen Maßnahmen oder einer hierdurch bedingten Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes vergesellschaftet. Eine hinlänglich bekannte Komplikation stellt die Perikardtamponade dar, die mit einer

Wahrscheinlichkeit von 1,2% beziffert wird ⁹¹. Das Risiko einer ösophagoatrialen Fistelbildung ist nicht genau bekannt, wird aber auf kleiner 0,25% geschätzt ⁹². Trotz der relativ geringen Inzidenz, ist die ösophagoatriale Fistel aufgrund der Gefahr einer Luftembolientwicklung eine schwerwiegende und potentiell lebensbedrohliche Komplikation. Eine Schädigung des rechten Nervus phrenicus ist aufgrund der eng benachbarten Lage zur RSPV mit einer Wahrscheinlichkeit bis zu 0,48% bei Ablation mit RF-Energie angegeben ⁹³. Bei Verwendung eines Kryoballonkatheters wird diese Komplikationswahrscheinlichkeit größer ⁹⁴. Weitere Komplikationen der VHF-Ablation können Embolien durch einen Thrombus oder Luft ⁹⁵, postinterventionelle Arrhythmien ^{96,97,98,99,100,101,80}, Mitralklappenverletzungen ^{102,103} oder Gefäßkomplikationen, wie z.B. Pseudoaneurysmata und arterio-venöse Fisteln, darstellen ¹⁰⁴. Eine bedeutende und gefürchtete Komplikation stellt außerdem die PVST dar, welche auch erst Wochen nach der Ablationstherapie in Erscheinung treten kann. Zu einer PVST kann es durch eine akzidentelle Energieabgabe distal des PV-Ostiums kommen und wurde bisher bei Verwendung nahezu aller Energiequellen beobachtet. Eine signifikante PVST geht mit einer Abflussbehinderung im entsprechenden pulmonalen Versorgungsgebiet einher. Die Inzidenz der PVST ist durch Dong et al. ¹⁰ erstmals systematisch evaluiert worden. Das Risiko für das Auftreten einer akuten PVST wird demnach mit 0,32% angegeben. Cappato et al. beziffern das Risiko einer persistierenden PVST auf 1,3% ⁹¹. Weitere Publikationen geben Inzidenzen von 0 bis 42 % an, wobei diese Zahlen auf dem Boden unterschiedlichster Ablationstechniken, verschiedenster Definitionen von PVSTs und einer sehr divergierenden Intensität des Screenings auf PVSTs zustande kommen. Eine Auflistung entsprechender Ergebnisse findet sich in unten stehender Tabelle 4).

Baman TS et al., 2011 ¹⁰⁵⁾	<0,01%
Dong et al., 2005 ¹⁰	0,32%
Holmes et al., 2009 ³	1-3%
Tan HB et al., 2009 ¹⁰⁶	12,5%
Arentz T et al., 2003 ⁴	28 %
Yu WC et al., 2001 ¹⁰⁷	40%
Chen et al., 1999 ³⁶	42 %

Tabelle 4: Prozentuales Auftreten von PVSTs nach stattgehabter PVI

5. Zielsetzung der Arbeit

Die Katheterablation stellt einen vielversprechenden Behandlungsansatz für Patienten mit symptomatischem VHF dar. Da Punkt-zu-Punkt-Ablationen (im Rahmen von zirkumferentiellen, linearen, segmentalen Ablationen und Ablationen von CFAEs) technisch anspruchsvoll und äußerst zeitaufwendig sind, ziehen „single-shot-devices“, wie der PVAC[®], großes Interesse auf sich. Letztere versprechen größere Sicherheit bei geringerer Interventionsdauer. Während die Komplikationen der konventionellen Ablationsverfahren gut untersucht sind, gibt es bisher nur klinische unsystematische Beobachtungsdaten von ablations-assoziierten Komplikationen, die den PVAC[®] betreffen. Insbesondere wurde das Auftreten der oben genannten PVST bisher nicht systematisch evaluiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die systematische Evaluation von PVSTs nach stattgehabter PVI mit dem PVAC[®] unter Verwendung einer prä- und postprozeduralen nicht-invasiven Bildgebung (CT bzw. MRT). In diesem Zusammenhang werden auch potentielle prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer PVST nach Ablation mit dem PVAC[®] untersucht.

Methoden

1. Studiengruppe

Im Zeitraum von September 2007 bis Dezember 2010 wurden am Universitätsklinikum Regensburg konsekutiv Studienpatienten mit hochsymptomatischem paroxysmalem und persistierendem VHF untersucht, die sich unter medikamentöser Therapie refraktär zeigten und eine PVI unter Einsatz des PVAC[®] erhielten. Einschlusskriterium war das Vorhandensein einer prä- sowie postprozeduralen auswertbaren CT- oder MRT-Bildgebung. Ausschlusskriterium zur Studienteilnahme waren das Nicht-Vorhandensein einer zweiten Bildgebung zur Verlaufsbeurteilung sowie eine qualitativ nicht verwertbare Bildgebung. Die Studie wurde retrospektiv ausgewertet. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag von allen Patienten vor Beginn der Ablation vor. Das Ethikvotum wurde von der zuständigen Ethikkommission vor Ort eingeholt.

2. Intra- und periprozedurale Bildgebung

Um vor einer geplanten PVI die individuelle Anatomie des linken Vorhofs und die Einmündung der PVs sowie möglicherweise postprozedural auftretende PVSTs ausschließen bzw. identifizieren zu können, wurde am Universitätsklinikum Regensburg regelhaft eine prä- bzw. postprozedurale Bildgebung mittels CT oder MRT durchgeführt. Zudem wurde vor dem Eingriff die Größe des linken Vorhofes und die Verkürzungsfraction (FS) in der langen parasternalen Achse mittels transthorakalem Ultraschall bestimmt und eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss kardialer Thromben durchgeführt.

2.1 Bildgebung mittels MRT

Die MRT-Bildgebung wurde an einem 1,5-Tesla MR-System (Magnetom Avanto[®], Siemens Healthcare[™], Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer 32-Kanal-Spule vorgenommen. Hierzu wurde eine Gadolinium-verstärkte, dreidimensionale Gradientenechosequenz in koronarer Schichtführung benutzt. Nach intravenöser (i.v.)-Injektion eines Testbolus zur Bestimmung des optimalen Kontrastmittel-Timings wurde die MR-Angiographie mit 0,1 Millimol (mmol)/Kilogramm (kg) Körpergewicht

Gadobutrol (Gadovist[®], Bayer Schering AG[™], Berlin, Deutschland) und einer Flussrate von 2 Milliliter (ml)/Sekunde (s) durchgeführt. Folgende Parametereinstellungen wurden verwendet: TE 1,18 Millisekunden (ms); TR 3,12 ms; Flip-Winkel 25°, field of view (FOV) 350 Millimeter (mm), Bildmatrix 269 x 384, Schichtdicke 1,2 mm (Voxelgröße: 1,3 mm x 0,9 mm x 1,2 mm). Bilder des linkem Atriums und der PVs wurden durch maximale Intensitätsprojektion (MIP) und multiplanare Reformation (MPR) rekonstruiert.

2.2 Bildgebung mittels CT

Zur CT-Bildgebung wurde ein 16-Zeilen Multidetektor CT-Scanner (Somatom Sensation 16[®], Siemens Healthcare[™], Erlangen, Deutschland) mit den folgenden Untersuchungsparametern eingesetzt: Kollimation 16 x 0,75 mm; Rotationszeit 0,5 s, Pitch 1,25; Röhrenspannung 120 Kilovolt (kV), moduliertes Röhrenstrom-Zeit-Produkt 50-200 Milliampere-Sekunden (mAs). Das Injektionsprotokoll bestand aus 100 ml nicht-ionischem, jodhaltigem Kontrastmittel (Iohexol[®], Accupaque 300[®], Amersham Health[™], Wien, Österreich), welches mit einer Flussrate von 3 ml/s i.v. verabreicht wurde. Die Datenaquisition wurde mit einer Verzögerung von 30 s nach Kontrastmittelinjektion gestartet, um eine optimale Kontrastierung im linken Vorhof und den PVs zu gewährleisten. Die Rekonstruktion der Rohdaten erfolgte mit einer effektiven Schichtdicke von 2 mm in axialer und koronarer Ebene unter Verwendung eines weichen Rekonstruktionskernels.

2.3 Intraprozedurale Bildgebung

Bei einem Teil der Studiengruppe erfolgte zur intraprozeduralen Navigation des PVAC[®] eine selektive Angiographie der einzelnen PVs. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen entsprechende Aufnahmen.

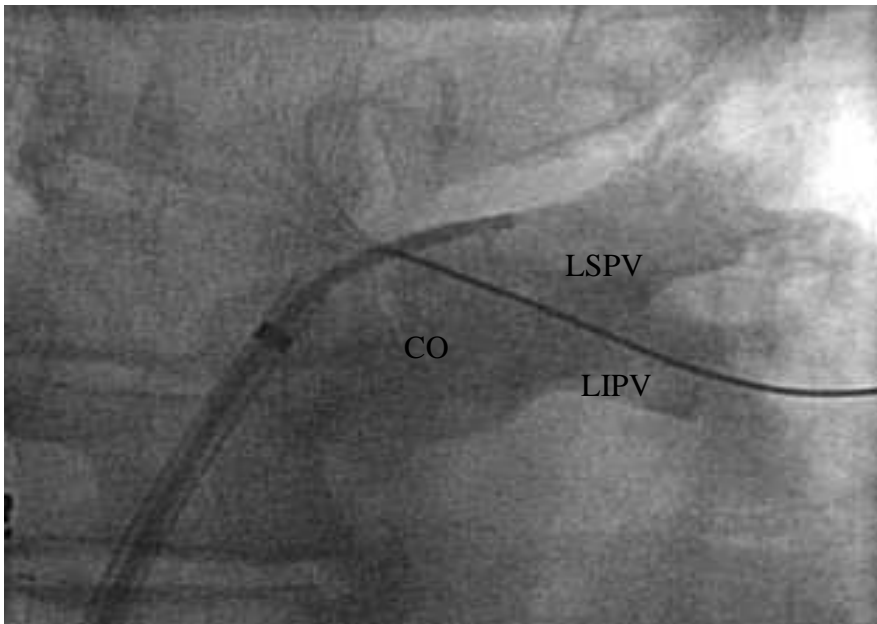


Abbildung 12: Selektive PV-Angiographie eines linksseitigen Common Ostiums (CO)

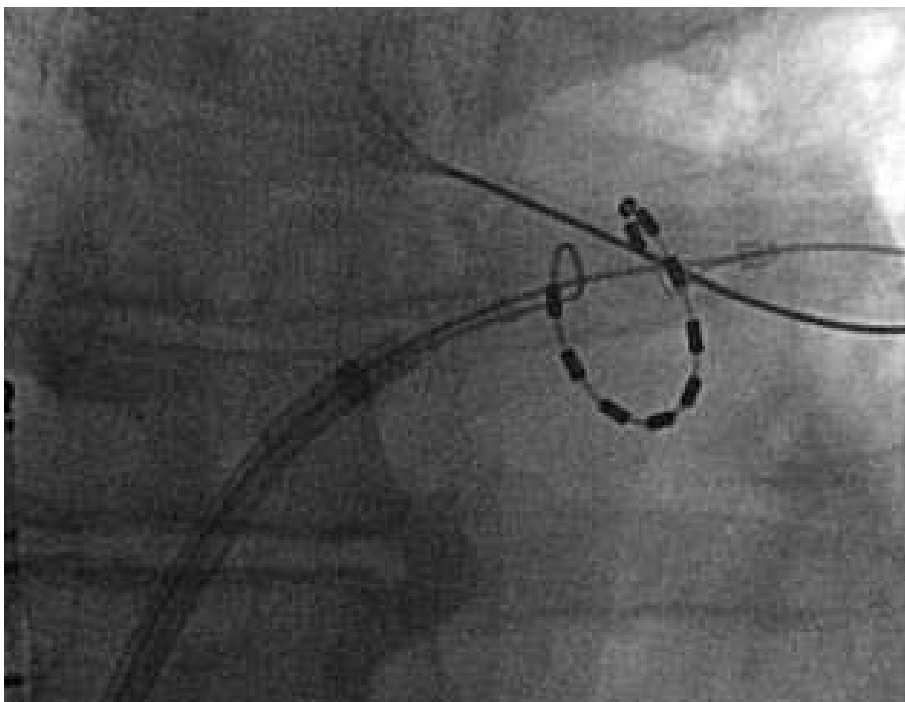


Abbildung 13: PVAC® in Mapping-Position

Nach Installation einer Rotationsangiographie im Studienzentrum Januar 2010 erfolgte konsekutiv anstatt der selektiven Angiographie eine dreidimensionale Bildgebung des linken Atriums. Zu diesem Zweck wurde eine Rotationsangiographie während Adenosin-induzierter ventrikulärer Asystolie durchgeführt. Der linke Vorhof und die

Mündungen der PVs wurden anschließend mit einer speziellen Atriographie Software (EP Navigator®, Philips Medical Systems™, Hamburg, Germany) errechnet. Das hierdurch entstandene 3-D-Bild des linken Atriums konnte auf das Röntgenbild überlagert und in unterschiedlichen Schnittebenen zur vereinfachten Navigation dargestellt werden. Dies wird in den unten stehenden Abbildungen 14 und 15 verdeutlicht. Nach stattgehabter Installation dieses Systems erfolgte bei allen Patienten die Darstellung der PVs ausschließlich mittels Rotationsangiographie.

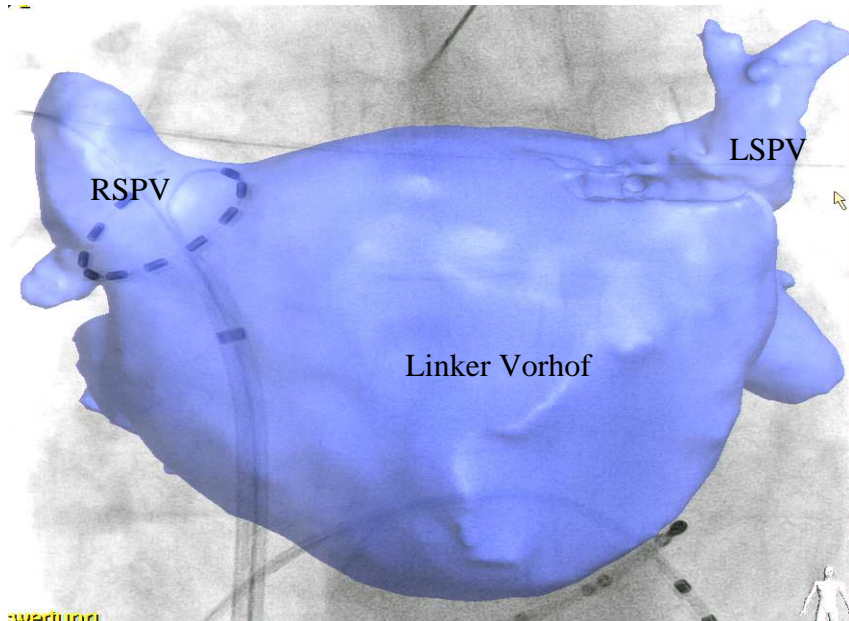


Abbildung 14: Dreidimensionale Atriographie mit PVAC® in der RSPV

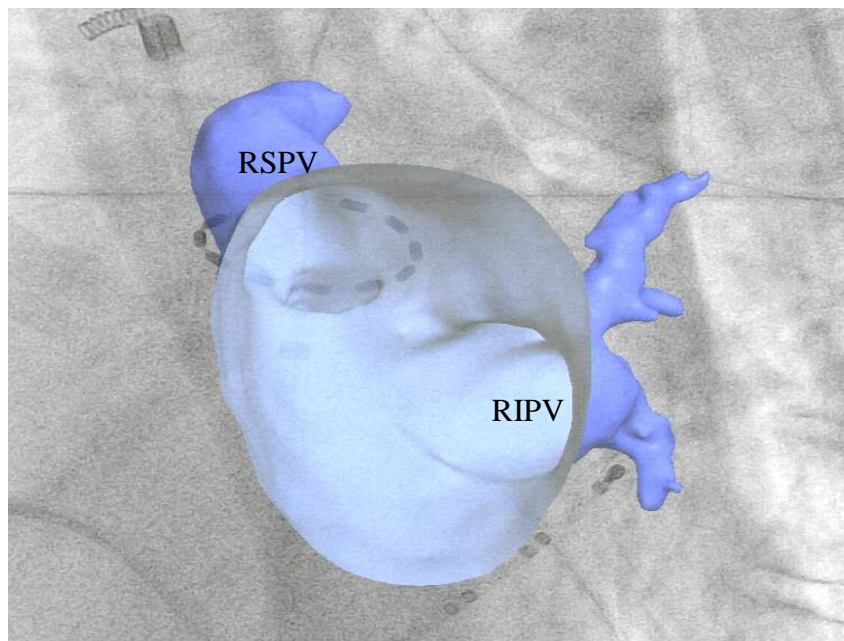


Abbildung 15: Dreidimensionale Atriographie mit PVAC® in der RSPV. Eine Dislokation des Katheters ist in der left anterior oblique (LAO)-Projektion zu erkennen.

3. Beurteilung und Klassifikation der PVSTs

Die Anatomie der PVs, einschließlich aller möglichen Varianten, wurde im Konsens von einem erfahrenen, vorwiegend auf kardiale Bildgebung spezialisierten Radiologen, sowie einem klinisch tätigen Elektrophysiologen untersucht. Die Qualität der Untersuchungen wurde visuell beurteilt und nach folgendem Score bewertet:

1	nicht auswertbar
2	mäßige Bildqualität (moderate Kontrastverstärkung, Analyse aber möglich)
3	gute Qualität (Analyse mit wenigen Einschränkungen möglich)
4	hervorragende Qualität (Analyse ohne Einschränkungen möglich)

Tabelle 5: Score-System der Bildqualität

Um eine mögliche PV-Verengung zu detektieren, wurde der Durchmesser jeder einzelnen PV vor und nach der Ablationsbehandlung an derjenigen Stelle bestimmt, an der die maximale Distanz zwischen zwei Punkten am Gefäßostium vorlag. Als PV-Ostium wurde der Übergang zwischen Vorhofwand zur PV-Wand definiert. Wenn die Distanz zwischen der Begrenzung des linken Vorhofs und der Bifurkation der PVs \geq 5mm betrug, wurde das Ostium als gemeinsame Mündung (common ostium = CO) definiert. Der PV-Durchmesser wurde sowohl an der Einmündung in den Vorhof als auch an der engsten Stelle der Stenose erhoben. Die nachfolgenden Abbildungen 16 bis 19 zeigen entsprechende repräsentative Messungen an der RSPV bzw. der linken inferioren Pulmonalvene (LIPV). Abhängig von der Gestalt der Stenose wurde zur Beurteilung entweder die axiale oder die koronare Ebene herangezogen. Die PVSTs wurden nach unten stehender Tabelle kategorisiert.

<25 %	25-50%	50-75%	>75%
unspezifisch	geringgradig	mittelgradig	schwer

Tabelle 6: Einteilung der Stenose nach Abnahme des Gefäßdurchmessers gemessen am PV-Durchmesser vor Ablation

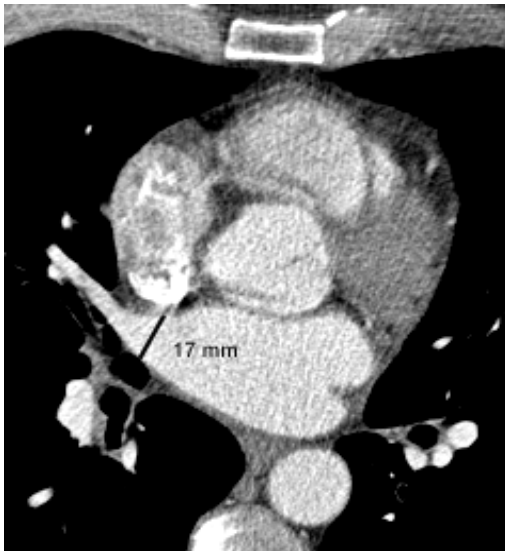


Abbildung 16: RSPV axial vor Ablation

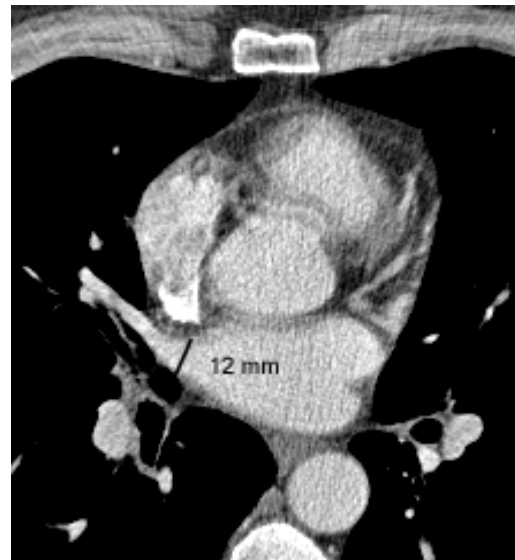


Abbildung 17: Geringgradige, konzentrische Stenose der RSPV axial nach Ablation

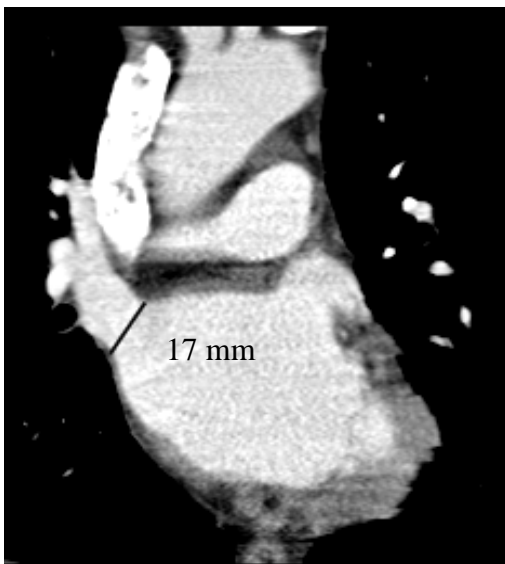


Abbildung 18: RSPV coronar vor Ablation

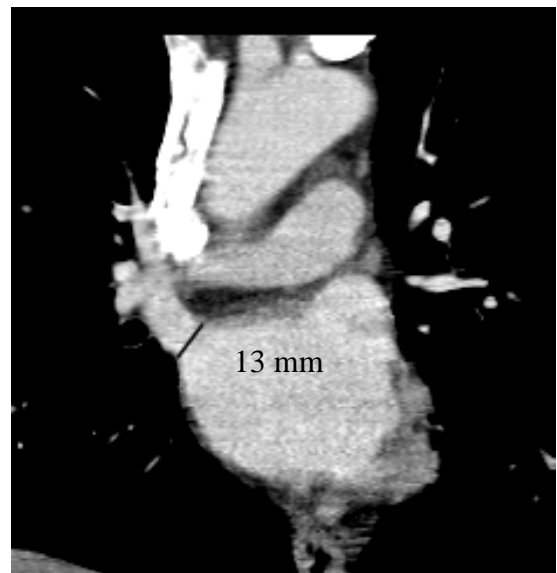


Abbildung 19: Geringgradige, konzentrische Stenose der RSPV coronar nach Ablation

Das Muster der Stenose wurde als konzentrisch, d.h. eine gleichmäßige Lumeneinengung von allen Seiten, oder als exzentrisch, im Sinne einer fokalen Stenose festgelegt (vgl. Abb. 16 – 21).

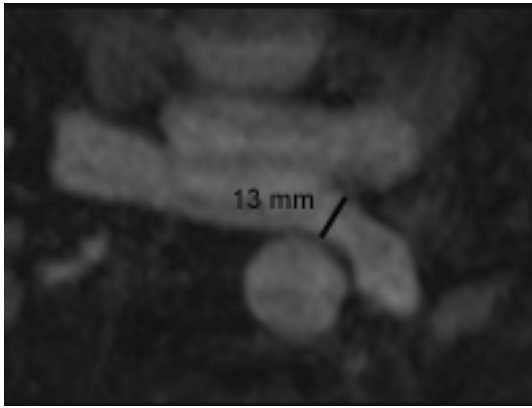


Abbildung 20: LIPV axial vor Ablation

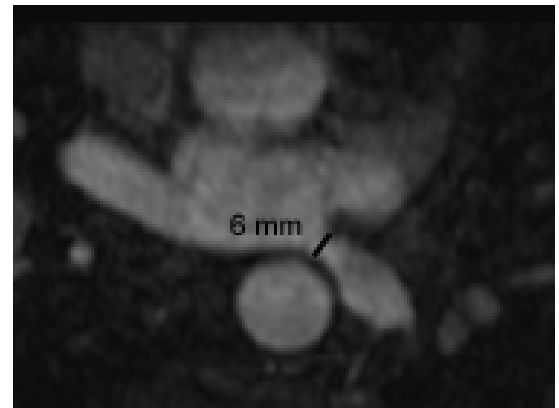


Abbildung 21: Mittelgradige, exzentrische Stenose der LIPV axial nach Ablation

4. Katheterablation

4.1 Technische Grundlagen des PVAC® und der phasenverschobene RFA

Wie bereits im Vorangegangenen beschrieben, ist der PVAC® ein 9-French (F) durchmessender, zirkulärer, 10-poliger Mapping- und Ablationskatheter, der über einen Führungsdraht vorgeschoben wird und zur antralen Ablation entwickelt wurde. Der zirkuläre Teil kann eingeschränkt angepasst werden, um Durchmesser zwischen 20mm und 25mm anzunehmen. Dies ermöglicht sowohl ein Mapping innerhalb der PVs als auch eine Platzierung des Katheters zur Ablation im Antrumbereich der PVs. Jede Platinelektrode (3mm lang, 1,5mm Außendurchmesser, 3mm Abstand) ist mit einem Temperatursensor unter der Oberfläche an der Vorderseite gekoppelt und liegt bei Ablation direkt dem Endokard auf, um so eine exakte Messung der Temperaturen an der Gewebeoberfläche zu ermöglichen. Der GENius™ multikanal Phasen-Radiofrequenz-Generator der Firma Medtronic™ erlaubt eine temperaturkontrollierte variable uni- und bipolare Energieabgabe an alle Elektroden. Bei unipolarer Energieabgabe fließt der Strom von der Katheterelektrode zur Neutralelektrode, die auf dem Rücken des Patienten angebracht ist. Bipolare Energieabgabe lässt Strom zwischen den benachbarten Katheterelektroden fließen. Alle Elektroden können separat angesteuert werden. Für die bipolare Energieabgabe werden die Elektroden als Paare verwendet. Die Energie kann zu allen fünf Paaren oder nur einem Teil der Paare abgegeben werden. Die Kühlung des Katheters findet ohne aktive Spülung statt, sondern wird durch den Blutstrom erreicht, wie Abbildung 22 verdeutlicht.

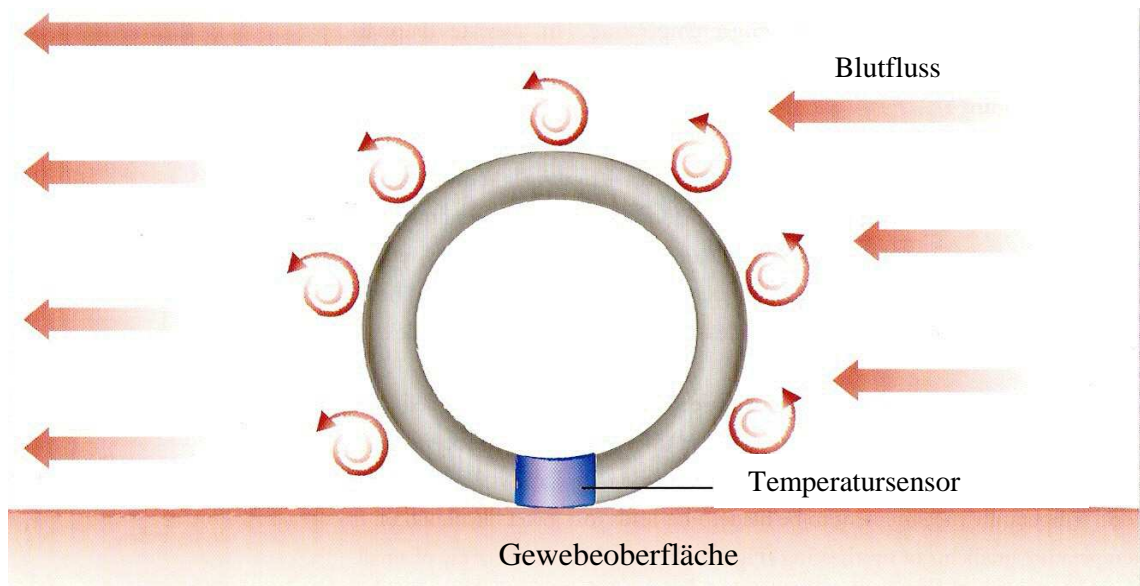


Abbildung 22: Kühlung der PVAC®-Elektrode durch spezielles Elektrodendesign, modifiziert aus Boersma, „The PVAC Workbook“, 2010

Dies geschieht in den Phasen, in denen sich der Katheter im „Aus“-Modus befindet, wie im Folgenden erläutert wird. Diese Kombination, die die aktive Kühlung ersetzt, wird als „duty-cycled“ bezeichnet. Im „duty-cycled“-Modus kann der Generator maximal 100 W liefern. Hierbei folgen Perioden von ein- und ausgeschalteten Phasen aufeinander.

RF-Energie wird nur während der angeschalteten Phase abgegeben, die insgesamt auf 10% der Gesamtperiode begrenzt ist. Somit ergibt sich eine maximal mögliche RF-Energieabgabe bei einer Ablation von 10 W (Abbildung 23).

max. 100 W

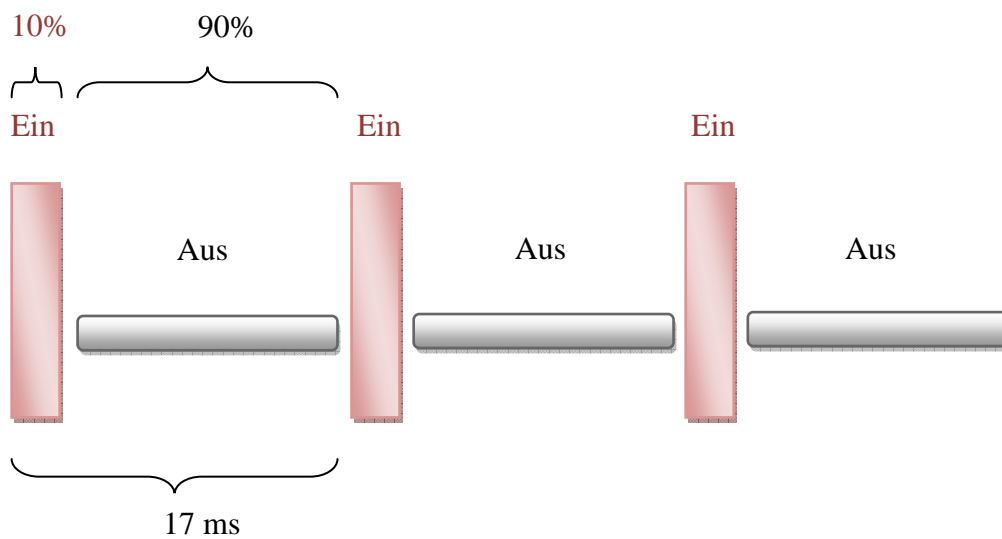


Abbildung 23: Beispiel von abgegebener RF-Energie während PVAC®-Ablation, modifiziert aus Boersma, „The PVAC Workbook“, 2010

Falls weniger Leistung nötig ist, um die gewünschte Temperatur im Zielgewebe zu erreichen, wird die „An“-Phase verkürzt. Beispielsweise wird, um 8 Watt (W) zu erreichen, die „An“-Periode auf 8 % verkürzt. Die „Aus“-Zeit zwischen den Energieabgaben erlaubt es der Elektrode abzukühlen. Da das System die Möglichkeit besitzt, eine Mischung aus unipolarer und bipolarer Energie zu liefern, kann zudem die Technologie des „phasing“ verwendet werden. Dies ist eine Kombination von uni- und bipolarer Energieabgabe. Ist ein Elektronenpaar „in Phase“, liegt keine Spannungsdifferenz zwischen den Elektroden vor und der Strom fließt auf unipolare Weise zur am Patientenrücken angebrachten Neutralelektrode. Ist ein Elektrodenpaar dagegen „außer Phase“, ist immer noch unipolarer Stromfluss vorhanden, jedoch fließt jetzt zusätzlich Strom zwischen den Elektroden aufgrund ihrer Spannungsdifferenz. Der Generator verfügt über fünf voreingestellte Energieeinstellungen: bipolar, unipolar und drei verschiedene Energieverhältnisse: 4:1 (80% bipolar, 20% unipolar), 2:1 (66,7% bipolar, 33,3% unipolar), 1:1 (50% bipolar, 50% unipolar). Die Tiefe der gesetzten Läsionen kann durch verschiedene Mischungen von unipolarer und bipolarer Energie beeinflusst werden, wie die folgende Abbildung verdeutlicht. Je mehr unipolare Energie verwendet wird, desto tiefer ist der Effekt im Zielgebiet, einhergehend mit entsprechender Gefahr auch umgebendes Gewebe zu schädigen.

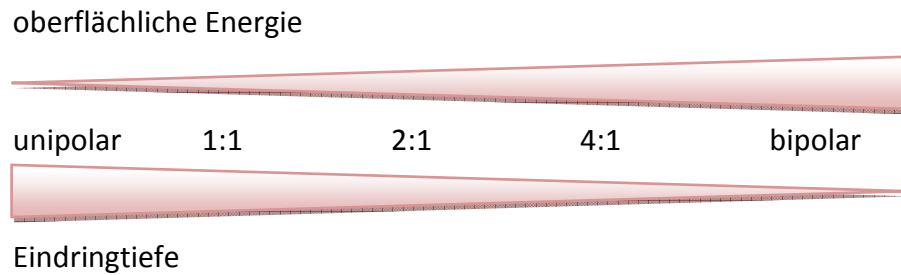


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen Energieverhältnis und Eindringtiefe, modifiziert aus Boersma, „The PVAC Workbook“, 2010

Jede einzelne Elektrode ist temperaturkontrolliert und in der Energieabgabe limitiert. Zudem errechnet und beeinflusst eine zugehörige Software den Energiebedarf, um eine vordefinierte Zieltemperatur im Gewebe zu erreichen. Das wiederum schützt die Elektroden vor Überhitzung und Temperaturüberschreitung. Die Energieabgabe ist auf maximal 8 W pro Elektrode bei 4:1-Voreinstellung und auf 10 W bei allen anderen Grundeinstellungen begrenzt.

Wie auf der unten stehenden Abbildung zu erkennen, können über den Bildschirm des GENius™ multikanal Phasen-Radiofrequenz-Generators die verschiedensten Parameter nachverfolgt werden. So ist beispielsweise jederzeit nachvollziehbar, welche Energie auf die einzelnen Elektroden abgegeben wird und welches Energieverhältnis vorliegt (hier 4:1). Ebenso wird die Gesamtablationszeit aufgezeichnet und die Ablationszeiten der einzelnen Elektroden im Temperaturzielbereich erfasst. Die gewünschte Zieltemperatur liegt bei $60 \pm 5^{\circ} \text{C}$. Das Erreichen dieser Temperatur wird auf dem Grafikmonitor mit einem grünen Balken symbolisiert.

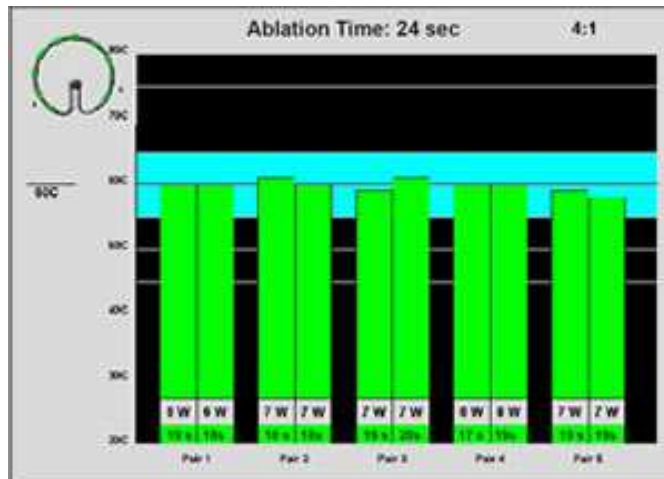


Abbildung 24: Kontrollbildschirm des GENius™ multikanal Phasen-Radiofrequenz-Generators

Quelle: <http://www.ablationfrontiers.com/ous/products-OUS-genius-ablation-catheter-generator.htm>

4.2 Elektrophysiologische Untersuchung und PVI

Die elektrophysiologische Untersuchung wurde bei allen Patienten in nüchternem Zustand unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Vor Ablation wurden alle Patienten einer transösophagealen Echokardiographie unterzogen, um das Vorhandensein intrakardialer Thromben auszuschließen. Nach venöser Punktion rechts- und linksseitig wurden eine 8-F, zwei 6-F und eine 5-F-Schleuse in die Vena femoralis eingebracht. Über die 6-F-Schleuse erfolgte die Anlage eines 8-poligen steuerbaren Katheters in den Koronarsinus. Nach einmaliger transseptaler Punktion wurde eine systemische Antikoagulation mit intravenösem Heparin begonnen, um die aktivierte Gerinnungszeit auf ≥ 300 s anzuheben. Zur intraprozeduralen Bildgebung wurde bei einem Teil der Patienten eine Rotationsangiographie, wie oben beschrieben, durchgeführt. Bei den verbleibenden Patienten erfolgte die selektive PV-Angiographie. Der PVAC® wurde über eine lange, steuerbare 12-F Schleuse (Channel Schleuse, Fa. BARD™, New Jersey, USA) in das linke Atrium vorgebracht. Daraufhin erfolgte zunächst das Mapping von PV-Potentialen mit dem PVAC® innerhalb des PV-Ostiums. Hierzu wurde der Katheter detorquiert, um Potentiale aus der distalen PV ableiten zu können. Im Anschluss erfolgte die antrale Ablation der PVs mittels PVAC®.

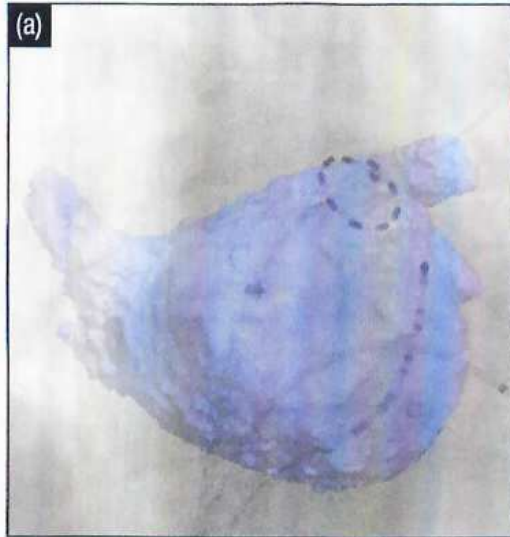


Abbildung 26: Ablations-Position des PVAC® in der LISV aus Boersma, „The PVAC Workbook“ 2010

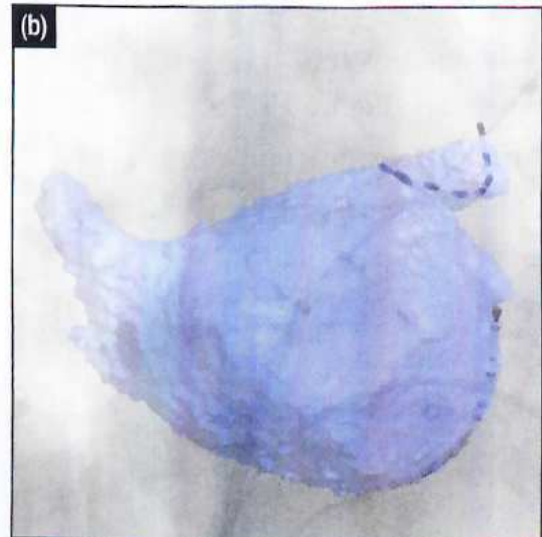


Abbildung 27: Mapping-Position des PVAC® in der LSPV aus Boersma, „The PVAC Workbook“ 2010

Hierzu wurde der Katheter proximal an der ostealen Mündung mittels des Führungsdrahtes positioniert, wie in Abbildung 28 gezeigt.

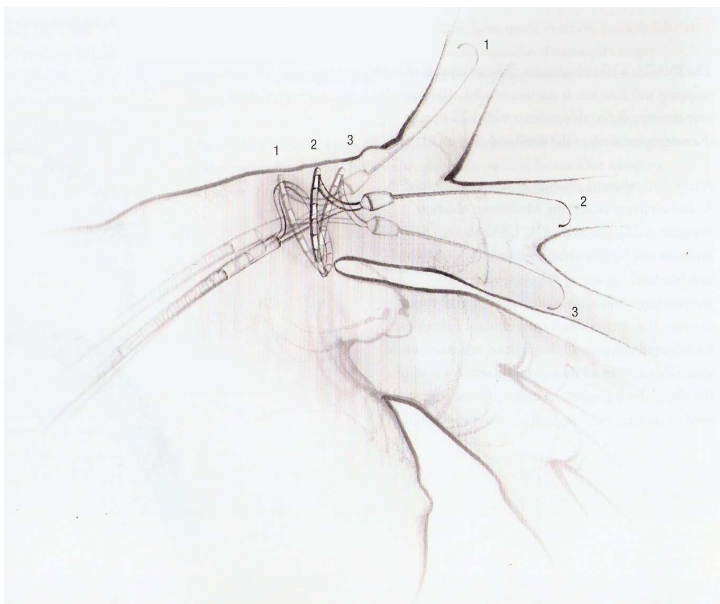


Abbildung 28: Optimale Positionierung des PVAC® durch Sondierung verschiedener PV-Äste mit dem Führungsdraht aus Boersma, „The PVAC Workbook“ 2010

Die Energieabgabe erfolgte mit 60 s pro Applikation und einer Zieltemperatur von 60°C. Die Ablation wurde immer mit einer Energieeinstellung von 4:1 bipolar/unipolar gestartet. Immer wenn ausreichend Gewebekontakt mit dem PVAC® hergestellt

werden konnte, wurden komplette halbzirkuläre Ablationen über alle Elektroden durchgeführt. Nur nach mehreren Ablationen, wenn keine PVI erreicht werden konnte, wurde der Energieabgabemodus auf 2:1 programmiert, um die Läsionstiefe zu erhöhen. Die PVAC®-Ablation wurde solange fortgeführt, bis eine komplette Isolation der PVs erreicht werden konnte. Die Daten von 4:1- und 2:1-Applikationen, Durchleuchtungszeit und Gesamtdauer der Prozedur wurden am Ende der Sitzung erfasst.

5. Nachsorge

Alle Patienten wurden 3, 6 und 12 Monate nach der Ablation klinisch nachuntersucht. Hierbei wurde zum einen das Auftreten symptomatischer Flimmerepisoden eruiert und ein 72-Stunden Langzeit-EKG der Patienten zu jedem Nachuntersuchungstermin ausgewertet, um klinisch asymptomatisches Wiederauftreten von VHF zu ermitteln. Zum anderen wurden alle Patienten auf die für eine PVST typischen klinischen Symptome, wie Husten, Dyspnoe, Hämoptysen oder rezidivierender Bronchitiden, befragt.

Bei allen Patienten, die in der postprozeduralen Bildgebung eine PVST >25% aufwiesen, wurde eine weitere Bildgebung mittels CT oder MRT angefertigt, um eine etwaige Progression der Stenose feststellen zu können.

6. Statistische Analyse

In die statistische Analyse wurden nur PVST >25% eingeschlossen. Die Daten werden im Folgenden als arithmetischer Mittelwert, \pm Standardabweichung, Anzahl oder Prozentwerte angegeben. Die vergleichende Statistik wurde mittels multivarianter Regressionsanalyse mit einem mehrstufigen, subjekt-spezifischen Zufallseffekts-Modell durchgeführt, das eine Clusterbildung auf einer individuellen Stufe erlaubt. Zusätzliche Parameter, wie Alter, Geschlecht und Anzahl der Patienten, wurden als kontinuierliche Variablen (unter der Annahme einer linearen Lernkurve des Untersuchers mit dem Verfahren) zusätzlich zum PV-Durchmesser vor Ablation in das Modell eingefügt. Zusammenhänge für das Auftreten von PVSTs nach PVAC®-Ablation sind als Odds-Ratio mit einem 95% Konfidenzintervall und dem exakten 2-seitigen p-Wert angegeben. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant erachtet.

Ergebnisse

1. Patientenkollektiv

Eine prä- und postprozedurale Bildgebung wurde bei 100 Patienten (55 Männer und 45 Frauen) durchgeführt. Das Alter in der Studiengruppe betrug im Mittel 60 ± 10 Jahre. Alle Patienten wurden bis dahin erfolglos mit zuletzt $1,3 \pm 0,66$ Antiarrhythmika, einschließlich der Klasse I und III Antiarrhythmika, behandelt. Die Größe des linken Vorhofs wurde echokardiographisch ermittelt und betrug im Mittel 43 ± 6 mm. Die mittlere Verkürzungsfraction, gemessen im transthorakalen Ultraschall, betrug 39 ± 7 %. 16 Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung, 52 Patienten eine Hypertonie. Eine linksventrikuläre Hypertrophie konnte bei 19 Patienten festgestellt werden. 15 Patienten wiesen eine Mitralinsuffizienz auf.

2. Katheterablation

Die gesamte Prozedurzeit, vom Gefäßzugang bis zum Rückzug des Katheters belief sich auf 163 ± 36 Minuten, die mittlere Durchleuchtungszeit 30 ± 11 Minuten. Die reine Ablationszeit, um alle PVs erfolgreich zu isolieren, betrug im Mittel 30 ± 11 Minuten. Die durchschnittliche Anzahl von PVAC[®]-Applikationen für die komplette Isolierung aller Venen war 23 ± 9 im 4:1- und 7 ± 8 für die Energieabgabe im 2:1-Verhältnis, wie unten stehende Abbildung 29 verdeutlicht. Eine komplette Isolierung konnte am Ende der Prozedur bei allen PVs erreicht werden.

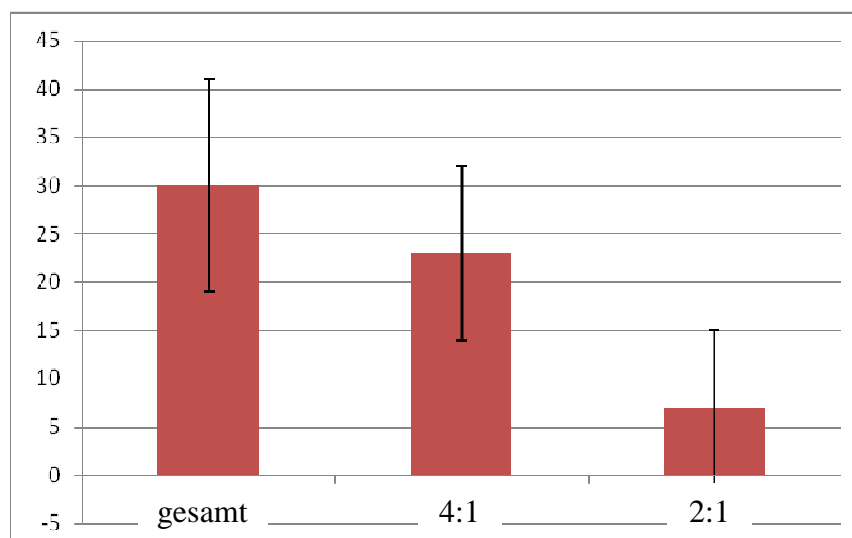


Abbildung 29: Anzahl der Ablationen gesamt und pro Abgabemodus

3. Kardiovaskuläre Bildgebung und Anatomie der PVs

Die PVI wurde bei 70 (70%) Patienten in Verbindung mit einer selektiven Angiographie sowie bei 30 (30%) Patienten in Verbindung mit einer dreidimensionalen Atriographie (3-D-ATG) während des Ablationsverfahrens durchgeführt. Insgesamt wurden bei 100 Patienten 410 PVs in einer präprozeduralen Bildgebung dargestellt. Hiervon wurden, wie nachstehende Grafiken zeigen, mittels CT 43 (43%) Patienten und mittels MRT 57 (57%) Patienten untersucht. Ebenso fand eine postprozedurale Bildgebung statt, die bei 32 (32%) Patienten mittels CT und bei 68 (68%) Patienten mittels MRT erfolgte. Die Bildgebung vor der Ablation wurde einen Tag vor dem Ablationsverfahren erhoben, die postprozedurale Bildgebung im Mittel nach 93 ± 78 Tagen.

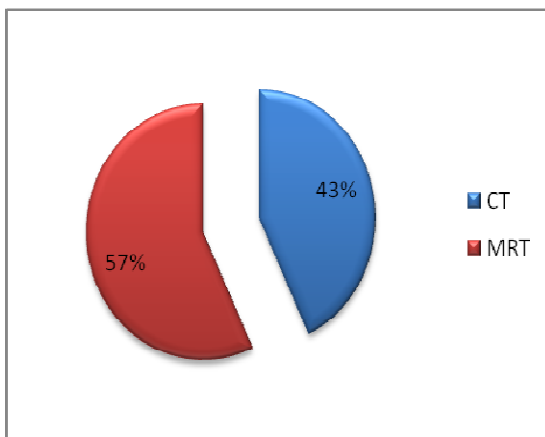


Abbildung 30:
Anteile Bildgebung vor Ablation

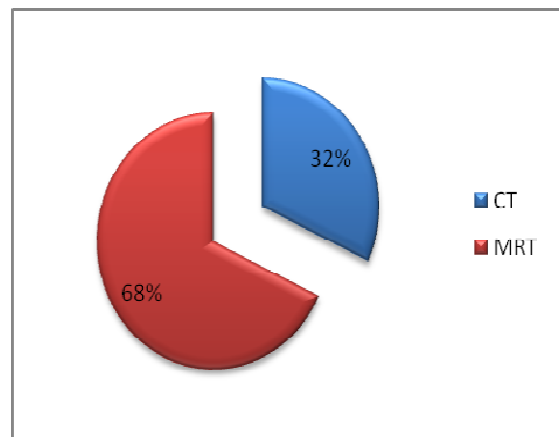


Abbildung 31:
Anteile Bildgebung nach Ablation

Sowohl CT als auch MRT zeigten sich als hervorragende diagnostische Mittel, um mögliche PVSTs mit einem hohen Maß an Bildqualität in der Routinebildgebung zu detektieren (Tabelle 7).

	Unverwertbar	Mäßig	Gut	Hervorragend	Gesamt
MRT vor Ablation	0	5	24	28	57
CT vor Ablation	0	0	4	39	43
MRT nach Ablation	0	8	22	38	68
CT nach Ablation	0	0	2	30	32

Tabelle 7: Qualität der Bildgebung der PVs mittels CT oder MRT. Anzahl in n.

Wie das Diagramm 4 zeigt, betrug der mittlere Durchmesser der LSPV vor der Ablation $17 \pm 3,6$ mm, der LIPV $15 \pm 3,6$ mm, der RSPV $17 \pm 3,4$ mm und der rechten inferioren Pulmonalvene (RIPV) $16 \pm 3,1$ mm.

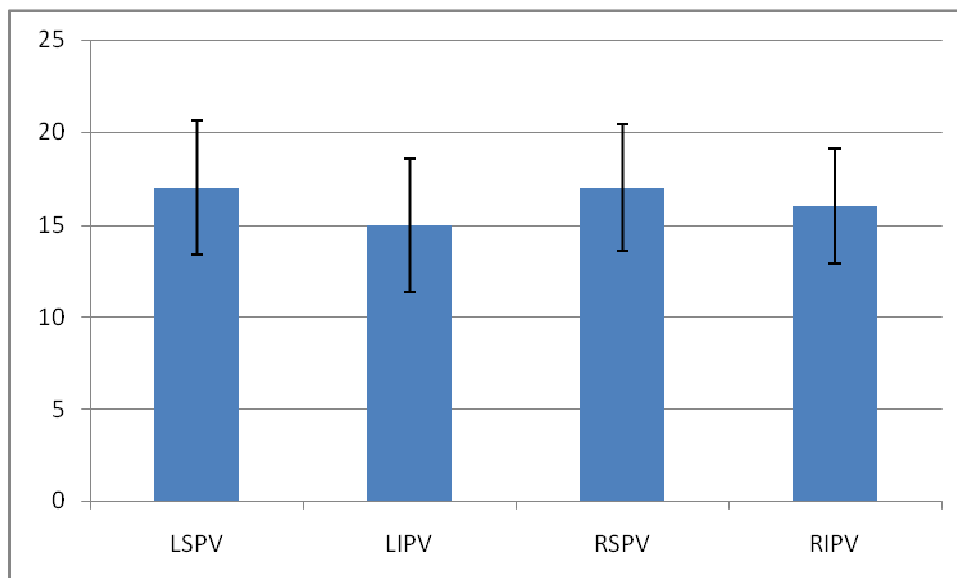


Diagramm 4: Durchmesser der PVs vor Ablation in mm

Die kardiale Bildgebung konnte eine zusätzliche rechte mittlere Pulmonalvene (RMPV) bei 10 Patienten (10%) dokumentieren, sowie ein linksseitiges CO der PVs bei 17 Patienten (17%). Obwohl die PVI im proximalen Bereich des CO durchgeführt werden sollte, erfolgte die Ablation jedoch nahe der gemeinsamen Mündung der LSPV und der LIPV, um eine Isolation der Venen bei allen Patienten zu erreichen. Damit besteht ein Risiko für PVSTs bei Patienten mit einem CO sowohl für die LSPV als auch für die LIPV. Daher wurden alle in ein CO mündenden Venen separat und unabhängig ausgewertet.

4. Auftreten und Charakteristika von PVSTs

Die prä- und postprozedurale Bildgebung konnte eine Reduktion des PV-Durchmessers > 25% bei 23 (23%) Patienten identifizieren. Männer waren häufiger von PVSTs betroffen als Frauen (10 Männer versus 3 Frauen, p=0,08). Wie in Tabelle 8 dargestellt, kam es bei 5 (5%) Patienten zu mehr als einer PVST.

Patienten mit zweifacher PVST	Betroffene PVs	Art der Stenose
1 (1%)	LSPV/LIPV	geringgradig/mittelgradig
1 (1%)	LSPV/LIPV	unspezifisch/unspezifisch
1 (1%)	RSPV/LSPV	unspezifisch/geringgradig
2 (2%)	LIPV/RSPV	geringgradig/geringgradig

Tabelle 8: Mehrfachauftreten von PVSTs

Bezogen auf die PVs konnte eine Reduktion des PV-Durchmessers bei 28 von 410 (7%) PVs nachgewiesen werden. Dabei wurden unspezifische PVSTs in 12 (2,9%) Fällen, geringgradige PVSTs in 15 (3,7%) Fällen und mittelgradige PVSTs in 1 (0,2%) Fall beobachtet. Es wurde keine schwere PVST (>75%) entdeckt. Die beobachteten

Stenosen betrafen die LSPV in 12 (12%) Fällen, die RSPV in 10 (10%) Fällen, die LIPV in 5 (5%) Fällen und die RIPV in 1 (1%) Fall. Die Mehrheit der PVSTs zeigte einen konzentrischen Charakter, lediglich eine geringgradige und eine mittelgradige PVST waren exzentrisch geformt. Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die betroffenen PVs und den Schweregrad der PVST. Die mittelgradige PVST der LIPV ist als 3-D-Rekonstruktion eines MRT-Datensatzes in Abbildung 28 zu sehen.

	unspezifische Stenose <25%	geringgradige Stenose 25-50%	mittelgradige Stenose 50-75%	schwere Stenose >75%	Gesamt (%)
RSPV (n=100)	2	8	0	0	10 (10%)
RIPV (n=100)	1	0	0	0	1 (1%)
RMPV (n=10)	0	0	0	0	0 (0%)
LSPV (n=100)	7	5	0	0	12 (12%)
LIPV (n=100)	2	2	1	0	5 (5%)
Gesamt (n=410)	12 (2,9%)	15 (3,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)	28 (7%)

Tabelle 9: Charakteristika der PVSTs



Abbildung 28: 3-D-Rekonstruktion eines MRT-Datensatzes. Rot markiert eine mittelgradige, exzentrische PVST der LIPV

Die Implementierung einer 3-D-ATG war mit einer signifikanten Reduktion von PVSTs assoziiert. In der Gruppe von 30 Patienten, die eine 3-D-ATG erhielten, traten in 0,8% PVSTs auf (95% CI, 0,0%-2,2). In der Vergleichsgruppe mit 70 Patienten, die eine zweidimensional geführte Untersuchung erhielten, traten 5,4% PVSTs auf (95% CI, 2,7%-8,1%). Dies entspricht einer Odds Ratio von 0,048 (95% CI, 0,003-0,70; $p=0,027$). Keiner der anderen Faktoren (Alter, Geschlecht oder Erfahrung des Untersuchers) war mit dem gehäuften Auftreten einer PVST assoziiert. Insbesondere konnte kein Zusammenhang zwischen dem Durchmesser der PV vor der Ablation und dem Auftreten einer PVST >25% nachgewiesen werden.

5. Nachsorge

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 221 ± 101 Tagen, waren 78 (78%) Patienten ohne die zusätzliche Einnahme von Antiarrhythmika rezidivfrei. Keiner der Patienten mit einer nachgewiesenen PVST zeigte typische klinische Symptome, wie Husten, Dyspnoe, Bluthusten oder rezidivierende Bronchitiden. Eine zusätzliche kardiale Bildgebung mittels MRT wurde nach einer mittleren Zeit von 706 ± 251 Tagen

bei allen 13 Patienten mit einer PVST von mehr als 25% durchgeführt. Dies schließt Patienten mit zweifacher PVST ein. Es konnte in keinem Fall ein Fortschreiten der Stenosierung nachgewiesen werden.

Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals das Auftreten von PVSTs nach Anwendung des PVAC® und der phasenverschobenen RFA. Dabei konnte zum einen gezeigt werden, dass eine nachweisbare Abnahme des PV-Durchmessers nach einer phasenverschobenen RFA bei 7% der PVs und bei 23% der Patienten auftrat. Die Mehrheit der PVSTs war unspezifisch oder geringgradig. Lediglich eine mittelgradige PVST wurde gefunden. Es konnte bei keinem Patienten eine schwere PVST nachgewiesen werden. Alle betroffenen Patienten waren frei von Symptomen. Nachgewiesene PVSTs verschlechterten sich nicht im Laufe des beobachteten Zeitraums. Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die Implementierung einer 3-D-ATG während des Eingriffs das Risiko einer PVST gegenüber der selektiven Angiographie deutlich verringert. Weiterhin scheint das Auftreten von PVSTs nicht mit dem PV-Durchmesser zu korrelieren.

1. PVSTs nach phasenverschobener RFA

PVSTs sind eine bekannte Komplikation nach konventioneller RFA von paroxysmalem und persistierendem VHF bei der Verwendung der Punkt-zu-Punkt-Ablationstechnik mit einem gespülten Ablationskatheter^{3,71,5,6,7}. Dieses Verfahren zeigt eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von PVSTs von bis zu 28%⁴. Diese sind in Verbindung mit einer hämodynamischen Beeinträchtigung zum Teil lebensbedrohlich und eine Herausforderung in der weiterführenden Behandlung. Zudem wird eine symptomatische PVST nach RFA zunächst häufig fehldiagnostiziert¹⁰⁸. Als Behandlungsmethode der Wahl kommt eine PV-Angioplastie mittels Ballondilatation mit oder ohne Stentimplantation zum Einsatz¹⁰⁹. Diese Therapieform zieht jedoch in 44-70% der Fälle eine Restenose nach sich. Verlässliche Daten zum Langzeitverlauf nach Stentimplantation sind derzeit noch nicht gesichert^{110,111}. Steliga et al. beschreiben einen Fall eines kompletten PV-Verschlusses nach RFA, der eine lobäre Thrombosierung, Pleuraschmerzen und persistierenden Husten nach sich zog¹¹². In diesem Falle konnte lediglich eine Lobektomie zur Linderung der Symptome durchgeführt werden. Neue Technologien, wie z.B. die phasenverschobene RFA mit dem PVAC®, der speziell für zirkuläre, antrale PVI entwickelt wurde, weckten die

Hoffnung, den Ablationseingriff zu vereinfachen und das Risiko dieser iatrogenen Komplikationen zu minimieren. Dennoch konnte in einem Fallbericht von De Greef et al.¹¹³ eine schwere Stenose der LSPV bei einem 44-jährigen Patienten nach einer phasenverschobenen RFA nach einem Zeitraum von 5 Monaten beschrieben werden. Die Autoren begründen das Auftreten dieser PVST mit einer hohen Anzahl erforderlicher RF-Applikationen sowie dem vermehrten Gebrauch vom 2:1-Ablations-Modus abhängigen Energieabgaben. Trotz mehrerer klinischer Studien, die die Durchführbarkeit und Effizienz des PVAC[®] untersuchten^{9,8,114,115,116,117,118} gibt es bisher noch keine systematische Evaluierung bezüglich des Auftretens von PVSTs, die anhand nicht-invasiver kardialer Bildgebung mittels CT bzw. MRT gut erfasst werden können^{4,10,11,12,13}.

Dong et al.¹⁰ zeigten eine Abnahme des PV-Durchmessers bei 38% der PVs nach einer konventionellen, zirkumferenziellen PVI. Eine asymptomatische Abnahme des PV-Durchmessers in der untersuchten Studiengruppe der hier vorliegenden Arbeit konnte deutlich seltener beobachtet werden (7%). Dies könnte zum einen durch den vorrangigen Gebrauch des 4:1-Ablations-Modus erklärt werden, der weniger traumatisch als die gespülte Einzelkatheterspitze sein könnte. Zum anderen könnte die zirkuläre Gestaltung des PVAC[®] eine Begründung darstellen, da dieser speziell für die optimale antrale Positionierung und Energieabgabe entwickelt wurde, wie oben bereits beschrieben. Dadurch wird eine vom Untersucher unbemerkte Dislokation des Katheters während der Ablation in die PV unwahrscheinlicher. Zusätzlich führten Dong et al.¹⁰ das hohe Auftreten von geringgradigen PVSTs in ihrer Studiengruppe eher auf ein inverses Remodeling der PVs nach erfolgreicher Ablation zurück, als auf tatsächliche Stenosen. Inverses Remodeling beschreibt hierbei den gegenläufigen Umbauprozess zum atrialen Remodeling. Durch den wiederhergestellten SR werden Vorgänge induziert, die den durch das VHF bedingten Umbauprozessen entgegenlaufen. Dies führt schließlich zu einer Abnahme des atrialen Volumens und damit proportional auch zu einer Verminderung des PV-Durchmessers. Diese Theorie wird von Dong's Studienergebnissen insofern gestützt, als dass zum einen alle geringgradigen Stenosen häufiger konzentrisch als exzentrisch waren und zum anderen die meisten PV-Verengungen mit einer Abnahme des linksatrialen Volumens einhergingen. In Bezug auf die Charakterisierung der PVSTs stimmen Daten unserer

Studiengruppe mit diesem Ergebnis überein. Dadurch wird allerdings die Frage aufgeworfen, ob eine Abnahme des PV-Durchmessers um weniger als 50% als obligat pathologisch erachtet werden muss, oder vor dem Hintergrund des inversen Remodelings einen physiologischen Vorgang beschreibt und somit klinisch irrelevant ist. Zusammengefasst zeigen unsere Daten, dass PVSTs eine mögliche, aber seltene Komplikation im Anschluss an eine Ablationsbehandlung mit dem PVAC® darstellen und dass der Schweregrad von aufgetretenen Stenosen im Verlauf nicht zunimmt. Eine kürzlich erschienene Studie von De Greef et al.¹¹⁹ untersucht ebenfalls das Auftreten von PVSTs nach RFA mittels PVAC® in einem Nachsorgezeitraum von 3 Monaten durch CT. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine mittelgradige Abnahme des PV-Durchmessers in 30% der PVs und bei 78% der Patienten. Allerdings erfolgt in De Greef's-Studie lediglich eine Einteilung in geringgradige PVSTs (10-24%), mittelgradige PVSTs (25-50%) und schwere PVSTs (>50%), was von der in unserer Studie angewandten Einteilung abweicht. Nichtsdestotrotz ist auch bei Angleichung der Kategorisierung eine 25-50%ige Stenosierung in 30% der PVs von De Greef et al. beachtlich hoch (im Vergleich zu 3,7% der PVs in unserem Patientenkollektiv). Diese Diskrepanz könnte zum einen auf die deutlich kleinere Anzahl von lediglich 50 Studienpatienten zurückzuführen sein. Zum anderen verwendeten De Greef et al. keine Rotationsangiographie im Rahmen der intraprozeduralen Bildgebung, was in unserem Studienkollektiv die Inzidenz von PVSTs deutlich minimierte. Auf diesen Sachverhalt wird im Folgenden noch detaillierter diskutiert. Nicht zuletzt findet auch die Art der Energieabgabe im Vergleich der Daten von De Greef et al. und unserer Studie Beachtung. Während bei den in unserer Studie untersuchten Patienten eine Ablation bevorzugt im 4:1-Modus begonnen wurde und nur bei Nichterreichen einer PVI auf den wahrscheinlich traumatischeren 2:1-Modus umgestellt wurde, wurden die von De Greef et al. untersuchten Patienten primär im 2:1-Modus ablatiert, woraus eine verstärkte Stenosierung resultieren könnte.

2. Wertigkeit des PV-Durchmessers

Dong et al.¹⁰ beschreiben einen größeren PV-Durchmesser vor Ablationstherapie als einen Prädiktor für das Auftreten einer PVST. Theoretisch könnte ein größerer Durchmesser der PV das Risiko einer unbemerkten Dislokation des PVAC® während der

Ablation in die PV bedingen, was die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PVST erhöht. Dieser Sachverhalt konnte für unsere Studiengruppe jedoch nicht bestätigt werden, obwohl der mittlere PV-Durchmesser etwas kleiner als in der von Dong et al. untersuchten Studiengruppe war. Auch De Greef et al.¹¹⁹ konnten in ihren Analysen keine Korrelation bezüglich des Auftretens von PVSTs und dem PV-Durchmesser vor Ablation herstellen.

Andere Faktoren, wie Alter, Geschlecht oder Erfahrung des Untersuchers hatten ebenfalls keinen Einfluss auf das Auftreten einer PVST. Lediglich die intraprozedurale Bildgebung zeigte sich in diesem Punkt signifikant verändert.

3. Wertigkeit der intraprozeduralen Bildgebung

Die Fallbeschreibung einer schweren PVST als Komplikation der phasenverschobenen RFA von De Greef et al.¹¹³ überrascht in soweit, als dass das primäre Ziel der PVI mit dem PVAC® eine zirkumferentielle antrale Ablation ohne Energieabgabe innerhalb der PV ist. De Greef et al.¹¹³ fanden als wahrscheinlichste Erklärung dafür die Ungenauigkeit bei der ostialen Begrenzung unter Verwendung der selektiven PV-Angiographie. Tatsächlich gibt es Anhalt dafür, dass die Verwendung einer optimierten dreidimensionalen Bildgebung während der Ablationsprozedur die Sicherheit, insbesondere in Hinblick auf das Auftreten von PVSTs, verbessert^{120,121,122}. Bei der Benutzung des PVAC® ist prinzipiell kein ausgiebiges, anatomisches Mapping der linksatrialen Strukturen erforderlich, was letztlich kürzere Prozedurdauern ermöglicht. Die in vor der PVAC-Ablation oftmals durchgeführte selektive Angiographie der PVs erlaubt dabei nur eine grobe, zweidimensionale Abbildung der realen PV-Anatomie und kann somit die genaue Lokalisation des PVAC® in Lagebeziehung zu den PVs verzerren. Dies stellt folglich einen potentiellen Risikofaktor für das Auftreten einer PVST dar. In der vorliegenden Studie wurden PVSTs deutlich häufiger bei der Studiengruppe mit zweidimensional kathetergeführter, selektiver PV-Angiographie gegenüber der angewandten 3-D-ATG beobachtet. Durch die Implementierung einer dreidimensionalen Bildgebung während der Prozedur scheint die Rate an Komplikationen durch PVSTs abzunehmen, da ein unerwünschtes Verlagern des Katheters in die PV klarer erkennbar wird. Dieser beschriebene Sachverhalt wird in der von De Greef et al.¹¹⁹ durchgeführten Studie untermauert, da dort lediglich ein

zweidimensionales Mapping-System angewandt wurde, was als weiterer Grund der häufigeren Stenosingen erachtet werden kann.

4. Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist folgende Limitationen auf. Erstens handelt es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Beobachtungsstudie ohne Randomisierung und Kontrollgruppe. Sie ist somit als Grundlagenstudie von zukünftigen Multicenter-Studien zu werten, welche die Sicherheitsaspekte einer phasenverschobenen RFA mit denen einer konventionellen Ablationsmethode, insbesondere für das Auftreten von PVSTs, prospektiv und randomisiert vergleichen. Zweitens wurde die postprozedurale Bildgebung im Mittel nach 93 ± 78 Tagen durchgeführt. Folglich ist unklar, ob im späteren Verlauf unentdeckte PVSTs in der Studiengruppe aufgetreten sind, obwohl alle Patienten mit einer nachgewiesenen PVST $>25\%$ nach einem Nachuntersuchungsintervall von 706 ± 251 Tagen im MRT keinen Hinweis auf ein Fortschreiten der PVSTs zeigten. Zuletzt können Differenzen in der Sensitivität, Spezifität und Bewertung von PVSTs zwischen der Bildgebung mittels MRT und CT auftreten. Hamdan A et al.¹²³ konnten jedoch die Vergleichbarkeit von MRT- und CT-Verfahren zeigen, sowohl in Bezug auf die detaillierte anatomische Darstellung als auch auf die quantitative Information der PVs.

Zusammenfassung

VHF hat als die am häufigsten vorkommende, anhaltende Arrhythmie mit begleitendem Embolie- und Mortalitätsrisiko eine hohe sozioökonomische Relevanz. Da viele medikamentöse Ansätze aufgrund geringer therapeutischer Langzeiterfolge und hoher Nebenwirkungsrate begrenzt sind, nehmen katheterbasierte Ablationsverfahren einen immer größer werdenden Stellenwert ein. Derzeit kommen dabei die verschiedensten Kombinationen von Kathetertechnik und Energiequelle zum Einsatz. Als konventionelles Verfahren wird die gespülte RFA erachtet, wobei deren Komplikationen bereits durch Studien mehrfach untersucht sind. Auch das Auftreten von PVSTs wurde auf dieser Grundlage evaluiert. Mit der Einführung neuer „single-shot-devices“ könnte eine wünschenswerte Reduktion peri- und postinterventioneller Komplikationen einhergehen. Bezüglich des PVAC® gibt es bisher unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte nur wenige Daten aus klinischen Beobachtungsstudien. Die vorliegende Studie untersucht daher systematisch das Auftreten von PVSTs nach stattgehabter PVI mittels phasenverschobener RFA. Dies erfolgte durch den Vergleich von prä- und postinterventionellen CT- bzw. MRT-Aufnahmen der linksatrialen Strukturen, einschließlich aller PVs.

Zusammenfassend lassen sich folgende Ergebnisse der Studie hervorheben. PVSTs sind eine seltene aber mögliche Komplikation nach phasenverschobener RFA. Eine dreidimensionale Bildgebung während des Verfahrens mittels Rotationsangiographie und anschließender 3-D-Rekonstruktion scheint das Risiko für das Auftreten einer PVST zu reduzieren und sollte möglichst in Kombination mit dieser Technik angewandt werden, um eine exakte Positionierung des PVAC® im Vorhof zu ermöglichen. Das Auftreten von PVSTs in unserer Studie stand in keinem Zusammenhang mit dem PV-Durchmesser vor der Prozedur, Alter, Geschlecht oder Erfahrung des Untersuchers. Dokumentierte PVSTs zeigten bzgl. des Stenosegrades im Verlauf keine Progredienz. Um weiterführende Erkenntnisse, diese wichtige Fragestellung betreffend, gewinnen zu können, sind randomisierte, prospektive Studien erforderlich, die das Auftreten von PVSTs mit und ohne 3-D-ATG während der Prozedur sowie zwischen konventioneller PVI und der Benutzung des PVAC® untersuchen.

Abkürzungsverzeichnis

3-D-ATG	dreidimensionale Atriographie
Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
bpm	beats per minute
C	Celsius
CFAE	komplex fraktioniertes Potential
CI	Konfidenzintervall
CO	Common Ostium
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CV	Kardioversion
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F	French
FOV	Field Of View
FS	Fractional Shortening (Verkürzungsfraktion)
i.v.	intravenös
kHz	Kilohertz
kV	Kilovolt
LA	linker Vorhof
LAO	left anterior oblique
LIPV	linke inferiore Pulmonalvene
LSPV	linke superiore Pulmonalvene
Mappen	Ableiten elektrischer Potentiale
mAs	Milliampere-Sekunden
MIP	maximale Intensitätsprojektion
ml	Milliliter
mm	Millimeter

mmol	Millimol
MPR	Multiplanare Reformation
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
PV	Pulmonalvene
PVAC	Pulmonalvenenablationskatheter
PVI	Pulmonalvenenisolation
PVST	Pulmonalvenenstenose
RF	Radiofrequenz
RFA	Radiofrequenzablation
RIPV	rechte inferiore Pulmonalvene
RMPV	rechte mittlere Pulmonalvene
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
RSPV	rechte superiore Pulmonalvene
s	Sekunde
SR	Sinusrhythmus
TE	Echo Time
TR	Repetition Time
VHF	Vorhofflimmern
W	Watt

Quellenverzeichnis

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306(17): 1018–1022.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285(18): 2370–2375.
3. Holmes, JR, Monahan KH and Packer D. Pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation: clinical spectrum and interventional considerations. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(4): 267–276.
4. Arentz T, Jander N, Rosenthal J von, et al. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003; 24(10): 963–969.
5. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98(17): 1769–1775.
6. Scanavacca MI, Kajita LJ, Vieira M, et al. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11(6): 677–681.
7. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, et al. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation* 2003; 108(25): 3102–3107.
8. Boersma LV, Wijffels MC, Oral H, et al. Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy with a multielectrode ablation catheter. *Heart Rhythm* 2008; 5(12): 1635–1642.
9. Fredersdorf S, Weber S, Jilek C, et al. Safe and rapid isolation of pulmonary veins using a novel circular ablation catheter and duty-cycled RF generator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20(10): 1097–1101.
10. Dong J, Vasamreddy CR, Jayam V, et al. Incidence and predictors of pulmonary vein stenosis following catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic pulmonary vein ablation approach: results from paired magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(8): 845–852.

11. Maeda S, Iesaka Y, Otomo K, et al. No severe pulmonary vein stenosis after extensive encircling pulmonary vein isolation: 12-month follow-up with 3D computed tomography. *Heart Vessels* 2011; 26(4): 440–448.
12. Cirillo S, Tosetti I, Gaita F, et al. Magnetic Resonance angiography of the pulmonary veins before and after radiofrequency ablation for atrial fibrillation. Angiografia con Risonanza Magnetica (MRA) delle vene polmonari prima e dopo procedure di radioablazione per fibrillazione atriale. *Radiol Med* 2005; 109(5-6): 488–499.
13. Anselme F, Gahide G, Savoure A, et al. MR evaluation of pulmonary vein diameter reduction after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Radiol* 2006; 16(11): 2505–2511.
14. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996; 131(4): 790–795.
15. Wattigney WA, Mensah GA and Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108(6): 711–716.
16. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114(7): e257-354.
17. Levy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9(8 Suppl): S78-82.
18. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am. J. Cardiol* 1998; 82(8A): 2N-9N.
19. Lloyd-Jones D, Wang T, Leip E, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110(9): 1042–1046.
20. Valderrama AL, Dunbar SB and Mensah GA. Atrial fibrillation: public health implications. *Am J Prev Med* 2005; 29(5 Suppl 1): 75–80.

21. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98(10): 946–952.
22. Thrall G, Lane D, Carroll D, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119(5): 448.e1-19.
23. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007; 9(11): 1006–1023.
24. Stewart S, Hart C, Hole D, et al. 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.
25. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29(17): 2125–2132.
26. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271(11): 840–844.
27. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm A, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26(22): 2422–2434.
28. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11(4): 423–434.
29. Camm A, Kirchhof P, Lip G, 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.
30. 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.
31. Lemola K, Brunckhorst C, Duru F, et al. Die kathetertechnische Ablation von Vorhofflimmern. *Praxis (Bern 1994)* 2003; 92(31-32): 1298–1306.

32. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95(3): 572–576.
33. Haïssaguerre M, Jais 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.
34. Lau CP, Tse HF and Ayers GM. Defibrillation-guided radiofrequency ablation of atrial fibrillation secondary to an atrial focus. *J. Am. Coll. Cardiol* 1999; 33(5): 1217–1226.
35. Tsai CF, Chen SA, Tai CT, et al. Bezold-Jarisch-like reflex during radiofrequency ablation of the pulmonary vein tissues in patients with paroxysmal focal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 1999; 10(1): 27–35.
36. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, 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.
37. Lin WS, Prakash VS, Tai CT, et al. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation. *Circulation* 2000; 101(11): 1274–1281.
38. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2000; 11(1): 2–10.
39. Falk RH. Atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2001; 344(14): 1067–1078.
40. Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ, et al. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 77(3): 10A-23A.
41. Lammers WJ and Allessie MA. Pathophysiology of atrial fibrillation: current aspects. *Herz* 1993; 18(1): 1–8.
42. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res* 1999; 42(2): 298–308.
43. MOE GK and ABILDSKOV JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am. Heart J* 1959; 58(1): 59–70.

44. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92(7): 1954–1968.
45. Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 1998; 9(12): 1378–1393.
46. Franz MR, Karasik PL, Li C, et al. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J. Am. Coll. Cardiol* 1997; 30(7): 1785–1792.
47. Nattel S, Li D and Yue L. Basic mechanisms of atrial fibrillation--very new insights into very old ideas. *Annu. Rev. Physiol* 2000; 62: 51–77.
48. Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T, et al. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9(6 Pt 2): 1095–1100.
49. Lévy S and Sbragia P. Remodelage dans la fibrillation auriculaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98(4): 308–312.
50. Lau CP and Tse HF. Electrical remodelling of chronic atrial fibrillation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol* 1997; 24(12): 982–983.
51. Nademanee K, Lockwood E, Oketani N, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *J Cardiol* 2010; 55(1): 1–12.
52. Hohnloser SH, Kuck KH and Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(9244): 1789–1794.
53. van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2002; 347(23): 1834–1840.
54. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2002; 347(23): 1825–1833.
55. Grönfeldt GC, Lilienthal J, Kuck KH, et al. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur. Heart J.* 2003; 24(15): 1430–1436.

56. Chinitz JS, Halperin JL, Reddy VY, et al. Rate or rhythm control for atrial fibrillation: update and controversies. *Am. J. Med.* 2012; 125(11): 1049–1056.
57. Hagens V, Ranchor A, Van S, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(2): 241–247.
58. Sang C, Chen K, Pang X, et al. Depression, anxiety, and quality of life after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2013; 36(1): 40–45.
59. Weerasooriya R, Jais P, Hocini M, et al. Effect of catheter ablation on quality of life of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005; 2(6): 619–623.
60. Watson T and Lip GYH. Management of atrial fibrillation. *Herz* 2006; 31(9): 849–856.
61. Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, et al. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J. Am. Coll. Cardiol* 2001; 38(5): 1498–1504.
62. Wilber D, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(4): 333–340.
63. 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.
64. Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8): 983–988.
65. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg* 1993; 56(4): 814-823; discussion 823-4.
66. Schopka S, Schmid C, Keyser A, et al. Ablation of atrial fibrillation with the Epicor system: a prospective observational trial to evaluate safety and efficacy and predictors of success. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5: 34.

67. Mazzitelli D, Park C, Park K, et al. Epicardial ablation of atrial fibrillation on the beating heart without cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg* 2002; 73(1): 320–321.
68. van Brakel TJ, Bolotin G, Nifong LW, et al. Robot-assisted epicardial ablation of the pulmonary veins: is a completed isolation necessary? *Eur. Heart J* 2005; 26(13): 1321–1326.
69. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(11): 1138–1147.
70. 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.
71. Arentz T, Rosenthal J von, Blum T, et al. Feasibility and safety of pulmonary vein isolation using a new mapping and navigation system in patients with refractory atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108(20): 2484–2490.
72. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation* 2002; 106(10): 1256–1262.
73. Chen SA, Tai CT, Tsai CF, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation initiated by pulmonary vein ectopic beats. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2000; 11(2): 218–227.
74. Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105(9): 1077–1081.
75. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999; 100(11): 1203–1208.
76. 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.
77. Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110(15): 2090–2096.

78. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104(21): 2539–2544.
79. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005; 111(22): 2875–2880.
80. Oral H, Knight BP and Morady F. Left atrial flutter after segmental ostial radiofrequency catheter ablation for pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26(6): 1417–1419.
81. 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.
82. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102(22): 2774–2780.
83. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, et al. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol* 2007; 50(1): 61–68.
84. Borggrefe M, Hindricks G, Haverkamp W, et al. Catheter ablation using radiofrequency energy. *Clin Cardiol* 1990; 13(2): 127–131.
85. Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, et al. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation* 1995; 91(8): 2264–2273.
86. Nath S, Lynch C, Whayne JG, et al. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation. *Circulation* 1993; 88(4 Pt 1): 1826–1831.
87. Langberg JJ, Calkins H, el-Atassi R, et al. Temperature monitoring during radiofrequency catheter ablation of accessory pathways. *Circulation* 1992; 86(5): 1469–1474.

88. Haines DE and Verow AF. Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium. *Circulation* 1990; 82(3): 1034–1038.
89. Piccini J and Daubert J. Cryoablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 32(3): 233–242.
90. Hoyt RH, Wood M, Daoud E, et al. Transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation: results of a feasibility study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 Suppl 1: S78-82.
91. Cappato R, Calkins H, Chen S, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111(9): 1100–1105.
92. Calkins H, Brugada J, Packer D, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4(6): 816–861.
93. Bai R, Patel D, Di Biase L, et al. Phrenic nerve injury after catheter ablation: should we worry about this complication? *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2006; 17(9): 944–948.
94. Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2012; 12(2): 39–53.
95. Oral H, Chugh A, Ozaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114(8): 759–765.
96. Chugh A, Oral H, Good E, et al. Catheter ablation of atypical atrial flutter and atrial tachycardia within the coronary sinus after left atrial ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(1): 83–91.
97. Chugh A, Oral H, Lemola K, et al. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005; 2(5): 464–471.

98. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, et al. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation* 2004; 110(11): 1351–1357.
99. Gerstenfeld E, Callans D, Sauer W, et al. Reentrant and nonreentrant focal left atrial tachycardias occur after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2005; 2(11): 1195–1202.
100. Jais P, Sanders P, Hsu L, et al. Flutter localized to the anterior left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(3): 279–285.
101. 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.
102. Kesek M, Englund A, Jensen SM, et al. Entrapment of circular mapping catheter in the mitral valve. *Heart Rhythm* 2007; 4(1): 17–19.
103. Wu RC, Brinker JA, Yuh DD, et al. Circular mapping catheter entrapment in the mitral valve apparatus: a previously unrecognized complication of focal atrial fibrillation ablation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2002; 13(8): 819–821.
104. Waigand J, Uhlich F, Gross CM, et al. Percutaneous treatment of pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas after invasive vascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 47(2): 157–164.
105. Baman T, Jongnarangsin K, Chugh A, et al. Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22(6): 626–631.
106. Tan H, Yang X and Wen X. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009; 29(1): 128–132.
107. Yu WC, Hsu TL, Tai CT, et al. Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12(8): 887–892.
108. Qureshi A, Prieto L, Latson L, et al. Transcatheter angioplasty for acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation. *Circulation* 2003; 108(11): 1336–1342.

109. Bedogni F, Brambilla N, Laudisa ML, et al. Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation treated by angioplasty and stent implantation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8(8): 618–624.
110. Neumann T, Kuniss M, Conradi G, et al. Pulmonary vein stenting for the treatment of acquired severe pulmonary vein stenosis after pulmonary vein isolation: clinical implications after long-term follow-up of 4 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20(3): 251–257.
111. Packer D, Keelan P, Munger T, et al. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111(5): 546–554.
112. Steliga MA, Ghouri M, Massumi A, et al. Lobectomy for pulmonary vein occlusion secondary to radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21(9): 1055–1058.
113. Greef Y de, Schwagten B, Keulenaer G de, et al. Pulmonary vein stenosis after pulmonary vein ablation catheter-guided pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2010; 7(9): 1306–1308.
114. Wieczorek M, Hoeltgen R, Akin E, et al. Results of short-term and long-term pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation using duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21(4): 399–405.
115. Duytschaever M, Anne W, Papiashvili G, et al. Mapping and isolation of the pulmonary veins using the PVAC catheter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33(2): 168–178.
116. 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.
117. Deneke T, de Groot, JR, Horlitz M, et al. Pulmonary vein isolation using a novel decapolar over-the-wire mapping and ablation catheter. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(11): 1341–1347.
118. Bulava A, Hanis J, Sitek D, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison between multielectrode catheter and point-by-point ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33(9): 1039–1046.

119. Greef Y de, Tavernier R, Raeymaeckers S, et al. Prevalence, characteristics, and predictors of pulmonary vein narrowing after isolation using the pulmonary vein ablation catheter. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(1): 52–60.
120. Martinek M, Nesser HJ, Aichinger J, et al. Impact of integration of multislice computed tomography imaging into three-dimensional electroanatomic mapping on clinical outcomes, safety, and efficacy using radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30(10): 1215–1223.
121. Saremi F and Tafti M. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in ablation procedures for treatment of atrial fibrillation. *Semin Ultrasound CT MR* 2009; 30(2): 125–156.
122. Niinuma H, George RT, Arbab-Zadeh A, et al. Imaging of pulmonary veins during catheter ablation for atrial fibrillation: the role of multi-slice computed tomography. *Europace* 2008; 10 Suppl 3: iii14-21.
123. Hamdan A, Charalampos K, Roettgen R, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for characterization of pulmonary vein morphology before radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 104(11): 1540–1546.

Danksagung

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank Priv.-Doz. Dr. med. Christian von Bary. Während der gesamten Zeit, die ich an meinem Promotionsthema gearbeitet habe, wurde ich von ihm stets freundlich, geduldig und zuverlässig betreut. Sein Engagement diesbezüglich war überdurchschnittlich hoch und sehr effektiv. Die vorliegende Dissertationsausarbeitung erfolgte unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Fragestellungen, wurde ergebnisorientiert erarbeitet und zielte auf Richtigkeit in jeder Hinsicht ab. Desweiteren ermöglichte mir Herr von Bary über meine Promotionsarbeit hinaus den wertvollen Einblick in die klinische Kardiologie und in das weitreichende Spektrum der Elektrophysiologie. Durch ihn habe ich Begeisterung am wissenschaftlichen Arbeiten gefunden, und ich hoffe, diese auch in Zukunft ausleben zu können.

Ebenso bedanke ich mich bei meiner Ehefrau Kate, die unentwegt zu mir gehalten hat und meine Dissertationsbemühungen stets konstruktiv kritisch in Augenschein nahm. Ihre moralische Unterstützung hat mich angespornt, „mein Werk“ zu vollenden. Zu guter Letzt erwähne ich an diesem Punkt noch meinen im Juli 2012 geborenen Sohn Felix. Er stellte für mich eine wichtige Inspirationsquelle und notwendige Ablenkungsmöglichkeit dar, wenn sich bei mir eine kompensatorische Schreibpause einnistete.

An alle nochmals ein herzliches Dankeschön. Ich fühle mich euch zutiefst verbunden.