

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS OUTCOME NACH ABLATION
VON TYPISCHEM VORHOFFLATTERN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Viktoria Nevelö

2021

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS OUTCOME NACH ABLATION
VON TYPISCHEM VORHOFFLATTERN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Viktoria Nevelö

2021

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

PD Dr. Sabine Fredersdorf-Hahn

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Daniele Camboni

Tag der mündlichen Prüfung:

28.07.2021

FÜR MEINE FAMILIE.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	7
1.1 Überblick und Ziel der Arbeit	7
1.2 Definition und Epidemiologie des Vorhofflatterns	7
1.3 Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflattern	8
1.4 Pathogenese und Formen.....	9
1.4.1 Typisches Vorhofflattern.....	9
1.4.2 Atypisches Vorhofflattern	10
1.5 Symptomatik.....	10
1.6 Diagnostik.....	11
1.6.1 Körperliche Untersuchung.....	11
1.6.2 EKG.....	11
1.6.3 Weitere Untersuchungsmöglichkeiten.....	12
1.7 Abgrenzung und Zusammenhang zu Vorhofflimmern.....	13
1.8 Therapie	13
1.8.1 Akute Therapiemaßnahmen.....	13
1.8.1.1 Frequenzkontrolle	13
1.8.1.2 Kardioversion	14
1.8.1.3 Atriale Überstimulation	14
1.8.2 Langfristige Therapie	15
1.8.2.1 Medikamentöse Therapie	15
1.8.2.1.1 Antiarrhythmika.....	15
1.8.2.1.2 Antikoagulation	15
1.8.2.2 Katheterablation.....	15
1.8.2.2.1 Prinzip der Ablation.....	15
1.8.2.2.2 Schwierigkeiten während der Ablation und Komplikationen	16
1.8.2.2.3 Outcome und mögliche Einflussfaktoren	17
2 Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign.....	22
2.2 Patientenkollektiv	22

2.3	Technik der Katheterablation	22
2.4	Erhebung der Daten	23
2.4.1	Studium der SAP-, Archiv-Akten und EPU-Protokolle	23
2.4.2	Follow-Up.....	24
2.4.2.1	Patienteninterview	24
2.4.2.2	EKG.....	26
2.5	Statistische Auswertung	27
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Patientenkollektiv	29
3.1.1	Geschlecht und Alter	29
3.1.2	Vorerkrankungen	30
3.1.3	Echokardiographische Daten.....	36
3.1.4	Medikation bei Entlassung	38
3.2	Vorhofflatteranamnese	40
3.3	Radiofrequenzablation.....	42
3.3.1	Prozedurdaten	42
3.3.2	Ergebnis	43
3.3.3	Komplikationen	45
3.3.4	Einflussfaktoren auf den Ablationsverlauf und -erfolg	46
3.3.4.1	Endpunkt „bidirektionale Isthmusblockade“	46
3.3.4.2	Totale Energie.....	47
3.3.4.3	Absolute Ablationsdauer	49
3.3.4.4	Durchleuchtungsdauer	51
3.4	Follow-Up.....	54
3.4.1	Arrhythmie rezidive.....	54
3.4.2	Symptomatik und klinische Ereignisse im Verlauf	57
3.4.3	Therapie der Arrhythmie rezidive im Follow-Up.....	59
3.4.4	Gruppenvergleiche im Follow-Up.....	62
3.4.5	Einflussfaktoren auf das Rezidiv eines typischen Vorhofflatterns.....	65
3.4.6	Einflussfaktoren auf andere Rezidive.....	67

4 Diskussion.....	72
4.1 Einflussfaktoren auf den Ablationsverlauf und -erfolg	72
4.2 Klinik und Rezidiv-Rate im Follow-Up	74
4.3 Einflussfaktoren auf das Rezidiv eines typischen Vorhofflatterns.....	75
4.4 Einflussfaktoren auf andere Rezidive.....	76
4.5 Limitationen der Arbeit	80
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick	81
5 Zusammenfassung	82
6 Abkürzungsverzeichnis	84
7 Literaturverzeichnis	86
Danksagung.....	100
Eidesstattliche Erklärung	101

1 Einleitung

1.1 Überblick und Ziel der Arbeit

Die Katheterablation des cavotrikuspidalen Isthmus stellt eine First-Line-Therapie bei typischem Vorhofflattern dar. [1] Insgesamt wurden in Deutschland im Jahr 2017 etwa 87 500 Ablationen bei verschiedenen Herzrhythmusstörungen durchgeführt. [2] Diese sind somit eine der häufigsten Interventionen nach der PTCA. [3] Ursache dafür sind unter anderem die positiven Erfolgsraten. Diese belaufen sich nach aktueller Studienlage auf ca. 95% für die Vorhofflatterablation. [4] Allerdings differieren die Prozedurdaten erheblich und die Entstehung von atypischem Vorhofflattern und Vorhofflimmern im weiteren Verlauf stellt ein bedeutenderes Problem dar als das Wiederauftreten von typischem Vorhofflattern. [5,6] Daraus ergibt sich die Frage, welche Faktoren, wie z.B. Geschlecht, BMI und die Komorbiditäten Hypertonus, koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern und Schlafapnoe-Syndrom, den kurz- und langfristigen Erfolg der Vorhofflatterablation beeinflussen können und inwiefern diese Faktoren Einfluss auf das Auftreten anderer Arrhythmien im Verlauf haben. Diesbezüglich ist die momentane Studienlage recht kontrovers. Die Vorhersagekraft für das Wiederauftreten von Vorhofflattern oder das Neuauftreten von Vorhofflimmern nach Ablation ist sowohl für das Geschlecht und den BMI als auch für das Schlafapnoe-Syndrom umstritten. Hinsichtlich des Hypertonus und der koronaren Herzerkrankung liegen zurzeit noch keine Daten vor. Einzig für ein Vorhofflimmern in der Patientenanamnese konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang zu vermehrten Arrhythmierezidiven festgestellt werden. [7]

In dieser Arbeit soll die Bedeutung der eben genannten Einflussfaktoren auf das Outcome von Katheterablationen mit Radiofrequenzenergie bei typischem Vorhofflattern untersucht werden. Mittels Erhebung der Prozedurdaten, der klinischen Daten aus den Patientenakten und eines Follow-Up-Interviews sollen Indikatoren, die den kurzfristigen und langfristigen Erfolg voraussagen können, herausgearbeitet werden. Somit könnte das Ergebnis der Ablation durch Kenntnis und Einflussnahme auf bestimmte Komorbiditäten weiter verbessert werden.

1.2 Definition und Epidemiologie des Vorhofflatterns

Das Vorhofflattern, dessen Begriff auf McWilliam aus dem Jahre 1887 zurückgeht, [8] zählt zu den supraventrikulären Tachykardien und basiert auf einem Makro-Reentry-Mechanismus im Bereich des rechten Vorhofs, der unter 1.4 genauer besprochen wird. [9,10]

Laut der Marshfield-Epidemiological-Study-Area-Datenbank tritt es mit einer Inzidenz von 88/100 000 auf und betrifft mehr als doppelt so viele Männer wie Frauen. Darüber hinaus steigt die Inzidenz altersabhängig. [11] Im Vergleich zu Vorhofflimmern ist das Vorhofflattern um

1/10 seltener. [12] Auch die Mortalität innerhalb von 6 Monaten ist wesentlich geringer. Allerdings ist das Risiko, im Langzeitverlauf daran zu sterben, um 70% höher als zu Kontrollgruppen ohne Herzrhythmusstörungen. [13] Allgemein ist in den letzten Jahren eine Zunahme der Mortalität durch Herzrhythmusstörungen zu verzeichnen, wobei doppelt so viele Frauen versterben. [14]

1.3 Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflattern

Einerseits gibt es Risikofaktoren, die nicht beeinflussbar sind. Dazu zählen - wie schon aus den epidemiologischen Angaben zu entnehmen ist - das männliche Geschlecht und das Alter. Frauen vor der Menopause profitieren höchstwahrscheinlich von der Wirkung der Östrogene auf die elektrophysiologischen Parameter, da sie die absoluten Refraktärzeiten und die intraatrialen Überleitungszeiten verlängern und somit das Risiko für supraventrikuläre Tachykardien reduzieren können. [15,16]

Andererseits begünstigen Begleiterkrankungen die Entstehung dieser Arrhythmie. Die häufigsten Ursachen sind organische Herzerkrankungen. [17] Zu nennen wären hier die Herzinsuffizienz, ein arterieller Hypertonus und die koronare Herzerkrankung. [11,18] Ein erhöhter Blutdruck kann eine linksventrikuläre Hypertrophie verursachen, die mit einer diastolischen Dysfunktion, erhöhten Drücken und einer Dilatation der Vorhöfe einhergeht. [19] Zusätzlich zu diesen Veränderungen geht ein Hypertonus mit einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität mit Dominanz des Sympathikus und einer allgemeinen elektrischen Instabilität einher, sodass sich supraventrikuläre Tachykardien inklusive Vorhofflattern leichter ausprägen. [20,21] Zudem belegen Untersuchungen von de Bono et al., dass bei bis zu 54 % der Patienten mit Vorhofflattern eine Arteriosklerose der Koronarien nachzuweisen und folglich auch hier ein ätiologischer Zusammenhang dieser beiden Erkrankungen zu vermuten ist. [22] Des Weiteren spielen kongenitale Herzerkrankungen, Klappenvitien mit konsekutiver Rechtsherzbelastung und Zustand nach herzchirurgischen Eingriffen, insbesondere bei Atriumseptumdefekten, eine Rolle. [23,24] Ebenso haben Entzündungen wie Peri- oder Myokarditiden, Kardiomyopathien und Tumoren einen Anteil an der Entwicklung der Herzrhythmusstörung. [18]

Die Beziehung des Vorhofflimmerns zum Vorhofflattern wird gesondert in Punkt 1.7 beleuchtet.

Neben den erwähnten kardialen Risikofaktoren existieren auch Risikofaktoren, die andere Organsysteme betreffen: Erkrankungen mit Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks - beispielsweise nach einer Lungenembolie - die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung und

das obstruktive Schlafapnoesyndrom. [11,18] Letzteres kann aufgrund von Schwankungen des intrathorakalen Drucks mit Erhöhung des transmuralen Druckgradienten, aufgrund von oxidativem Stress durch Hypoxie und aufgrund der überdurchschnittlichen Aktivierung des Sympathikus bei Arousal-Reaktionen zu Arrhythmien führen. [25,26] Ferner sind eine chronische Niereninsuffizienz und insbesondere das dialysepflichtige terminale Nierenversagen assoziiert mit dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen. Ursachen dafür sind Mikroangiopathien, autonome Neuropathien, Inflammation, Elektrolytstörungen und Umbauprozesse einschließlich linksventrikulärer Hypertrophie. [27] Einige der eben geschilderten Erkrankungen können auch durch einen Diabetes mellitus hervorgerufen werden. Laut Movahed et al. haben bis zu 4% der Diabetes-Patienten Vorhofflattern. [28] Daneben werden in der Literatur Schilddrüsenfunktionsstörungen und Alkohol als Risikofaktoren genannt. [18]

Bei gesunden Patienten ohne die eben aufgezählten Punkte kommt es nur selten zu Vorhofflattern. Allerdings können über lange Zeit betriebene Ausdauersportarten die Entstehung von Herzrhythmusstörungen, wie Vorhofflattern oder Vorhofflimmern, durch supraventrikuläre Extrasystolen, durch Umbauprozesse und Vergrößerung der Vorhöfe und durch einen erhöhten vagalen Tonus triggern. [18,29]

1.4 Pathogenese und Formen

Beim Vorhofflattern führt eine abnorme Erregungsleitung durch kreisende Erregung zur Entstehung der Tachykardie. [30] Voraussetzung dafür ist das Vorhandensein von Geweben unterschiedlicher Leitungseigenschaften und Refraktärzeiten. Ein Bereich langsamer Leitung stellt der sogenannte cavotrikuspidale Isthmus im rechten Atrium dar. [10] Dieser ist zur einen Seite hin begrenzt durch die V. cava inferior, die eustachische Klappe und den Coronarvenensinus, zur anderen Seite durch den Trikuspidalklappenannulus. [31] Anhand der Beteiligung dieser Struktur an der Tachykardie wird das Vorhofflattern in ein typisches, vom Isthmus abhängiges Vorhofflattern und in ein atypisches Vorhofflattern, welchem andere Mechanismen zugrunde liegen, eingeteilt. [18]

1.4.1 Typisches Vorhofflattern

Beim typischen Vorhofflattern, auf das sich diese Arbeit primär bezieht, verläuft die Erregung in 90% der Fälle über die laterale Wand des rechten Atriums nach kaudal, über den Isthmus mit der langsameren Leitung und anschließend entlang des Septums wieder nach kranial zum Vorhofsdach. (*Abbildung 1*) Dieser Makro-Reentry verläuft gegen den Uhrzeigersinn und wird

deshalb auch counterclockwise genannt. [32] Gelegentlich kann die Erregung über denselben Weg auch im Uhrzeigersinn beim sogenannten clockwise Vorhofflattern kreisen. [33]

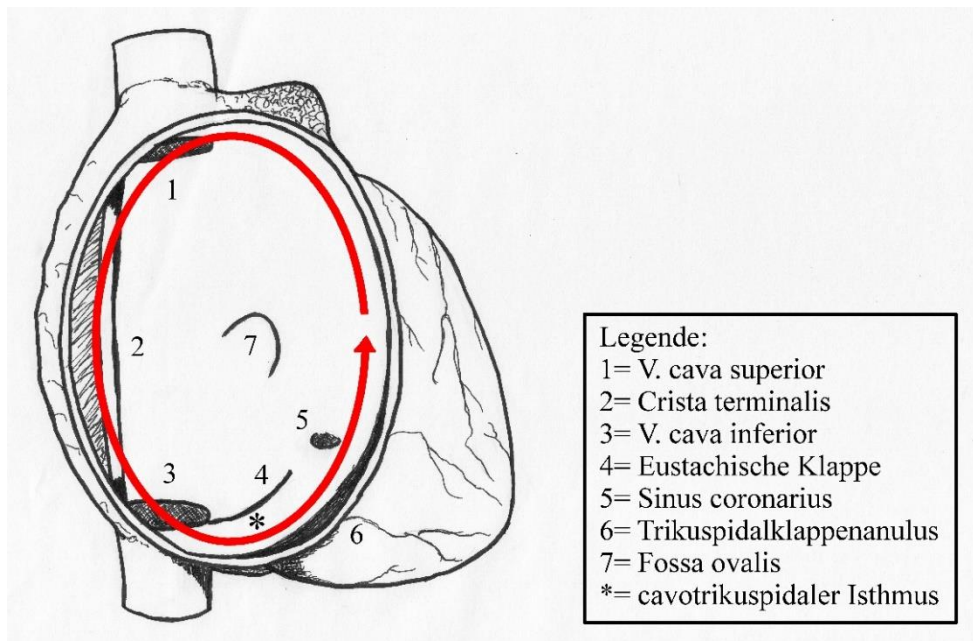


Abbildung 1: Blick auf den rechten Vorhof mit Darstellung des Reentry-Kreislaufs (rot) bei typischem, counterclockwise Vorhofflattern (Skizze in Anlehnung an Lee et al. [34])

1.4.2 Atypisches Vorhofflattern

Atypisches Vorhofflattern, das den cavotrikuspidalen Isthmus nicht miteinbezieht, ist seltener als typisches und kann neben dem rechten Vorhof auch den linken Vorhof betreffen. Meist finden sich Narben, z.B. nach Herzoperationen oder interventionellen Maßnahmen wie der Vorhofflimmerablation, die als Hindernis für die Erregung dienen können und somit ebenfalls zu Reentry-Tachykardien führen. [35]

1.5 Symptomatik

Vorhofflattern kann paroxysmal oder häufiger anhaltend auftreten. Es ist nur selten asymptomatisch, variiert aber stark in Ausprägung und Art der Symptome. [10,18] Entscheidend für das Ausmaß der Beschwerden ist die Kammerfrequenz. Bei einer 4:1-Überleitung kann diese normofrequent sein und das Vorhofflattern asymptomatisch. [36] Patienten klagen z.T. über Herzrasen oder Herzstolpern, Leistungsschwäche und Dyspnoe, seltener über Angina pectoris, Angstzustände, niedrigen Blutdruck oder synkopale Ereignisse. [37] Normalerweise kommt es beim Vorhofflattern zu einem schützenden AV-Block, um die

Kammerfrequenz zu reduzieren, sodass meist eine 2:1- oder 4:1-Überleitung von den Vorhöfen auf die Ventrikel stattfindet. [17,37] Falls es jedoch zu einer 1:1-Überleitung kommt, beispielsweise im Rahmen körperlicher Belastung, kann dies zu lebensbedrohlichen Ereignissen mit hämodynamischer Instabilität bis hin zum plötzlichen Herztod führen. [35,38] Darüber hinaus besteht ein mit 1-5 % erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse. [39] Im Langzeitverlauf über 10 Jahre entwickeln sogar bis zu 32% der Patienten mit Vorhofflattern eine transitorische ischämische Attacke oder einen manifesten Schlaganfall. [40] Eine dauerhaft erhöhte Herzfrequenz kann außerdem eine tachykardieinduzierte Kardiomyopathie verursachen. [41]

1.6 Diagnostik

1.6.1 Körperliche Untersuchung

Neben einer ausführlichen Anamnese bezüglich des Arrhythmie-Charakters und bestehender Risikofaktoren ist bei der körperlichen Untersuchung auf einen erhöhten Puls, einen erniedrigten Blutdruck, Kaltschweißigkeit und Anzeichen einer Herzinsuffizienz zu achten. Bei der kardialen Auskultation können ein irregulärer Herzschlag, abnorme Klappengeräusche oder ein Gallop zu hören sein. Möglicherweise können sogar Flutterwellen im Bereich der Jugularvenen gesehen werden. [37]

1.6.2 EKG

Zur Standard-Diagnostik von Herzrhythmusstörungen zählt das Schreiben eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs zum Zeitpunkt der Herzrhythmusstörung. [42] Beim Vorhofflattern lässt sich meist ein typisches Sägezahnmuster der P-Wellen und eine Vorhoffrequenz von 240-300 Schlägen/min feststellen. Die Kammerfrequenz ist abhängig von der Überleitung des AV-Knotens und liegt bei etwa 130-150 Schlägen/min. [9] Da bei einer 2:1-Überleitung die sägezahnartigen Flutterwellen vom QRS-Komplex und den T-Wellen überlagert werden, kann sich die Interpretation schwierig gestalten. [38] Durch einen passageren AV-Block, der entweder durch vagale Manöver oder durch Gabe von Adenosin hervorgerufen werden kann, können die Flutterwellen demaskiert werden. [36]

Betrachtet man das counterclockwise Vorhofflattern, besteht das Sägezahnmuster aus einem langsam deszendierenden Anteil gefolgt von einem steilen Anstieg der Welle. [43] Zu finden sind diese negativen Flutterwellen in den inferioren Ableitungen II, III und aVF, wohingegen die P-Wellen in V1 positiv sind. (*Abbildung 2*) [36]

Im Gegensatz dazu stellt sich das clockwise Vorhofflattern mit positiven, verbreiterten P-Wellen in den inferioren Ableitungen und negativen, doppelgipfligen P-Wellen in V1 dar. [18,32]

Atypisches Vorhofflattern kann typisches Vorhofflattern im EKG nachahmen [30] und ist relativ schwierig zu erkennen. Per Definition stellt es eine undulierende Welle um die isoelektrische Linie mit einer Frequenz von circa 240 Schlägen/min dar, welche sich aber von der charakteristischen Morphologie des typischen Vorhofflatterns unterscheidet. [32]

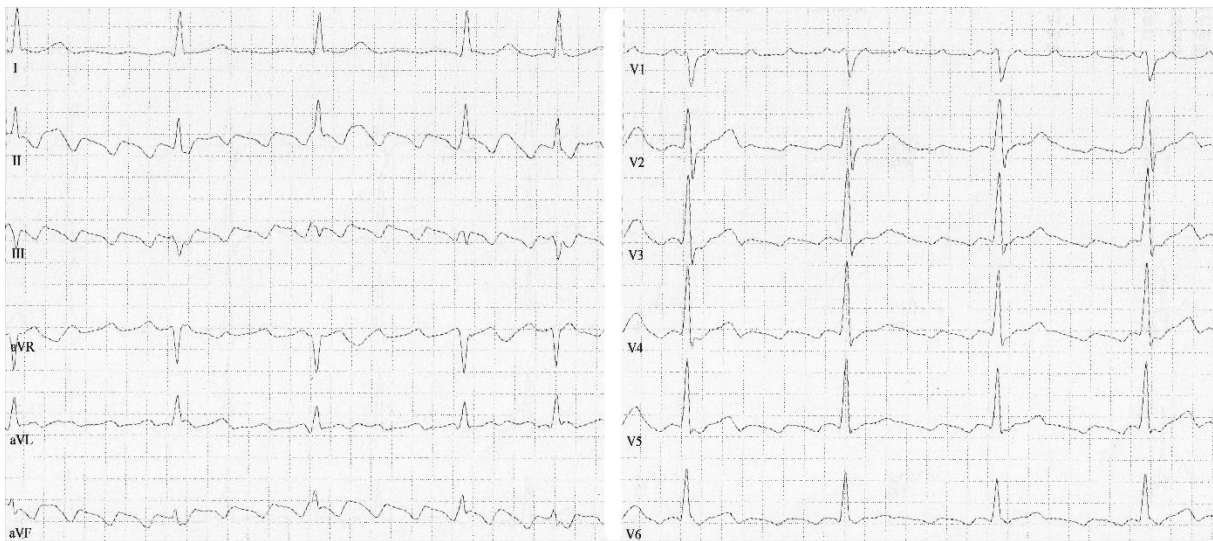


Abbildung 2: 12-Kanal-EKG bei typischem Vorhofflattern mit wechselnder Überleitung und deutlichem Sägezahnmuster (Quelle: Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg)

1.6.3 Weitere Untersuchungsmöglichkeiten

Ergänzend können ein Belastungs-EKG und ein Langzeit-EKG oder eine Registrierung mittels Event-Recorder erfolgen. [42] Außerdem sollte ein Labor inklusive Elektrolyt-, Schilddrüsen-, Leber- und Nieren-Werten zum Ausschluss potenziell reversibler Ursachen der Arrhythmie abgenommen werden. Ein Röntgen-Thorax kann Hinweise auf eine Kardiomegalie geben, echokardiographisch können Aussagen über die Größe und Funktion der Vorhöfe, der Kammern sowie der Klappen und das Vorhandensein von Thromben getroffen werden. [37] Eine invasive Diagnostik mittels EPU sollte laut Leitlinien nur noch in Kombination mit einer Katheterablation stattfinden. [44]

1.7 Abgrenzung und Zusammenhang zu Vorhofflimmern

Da das Auftreten von Vorhofflimmern nach Vorhofflatterablationen ein nicht zu unterschätzendes Problem ist, soll an dieser Stelle kurz auf die Beziehung dieser beiden Herzrhythmusstörungen zueinander eingegangen werden. Die Ursache des Vorhofflimmerns sind ebenfalls Reentry-Kreisläufe – jedoch Mikro-Reentry-Kreisläufe, die durch Foci im Bereich der Pulmonalvenen getriggert werden. Es kommt zu einer unregelmäßigen Überleitung auf die Kammern mit einer Flimmerfrequenz von 350-600 Schlägen/min. [45] Die Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit Vorhofflattern ist mit bis zu 75% sehr hoch. [46,47] Grund hierfür sind möglicherweise generalisierte abnorme Verbindungen der Zellen. [48] Eine weitere Theorie besagt, dass Vorhofflimmern für die Entstehung von Vorhofflattern notwendig ist, weil es dadurch erst zur Bildung eines funktionellen Blocks zwischen den V. cavae kommt. [49] Es gibt zudem Hinweise, dass Vorhofflimmern und typisches Vorhofflattern ätiologisch miteinander zusammenhängen, da in einer kleinen Studie eine isolierte Vorhofflimmerablation auch das Wiederauftreten von Vorhofflattern verhindern konnte. Schneider et al. gehen davon aus, dass die Pulmonalvenen auch beim Vorhofflattern der entscheidende Trigger-Mechanismus sein könnten und das Vorhofflattern ein Vorbote des Vorhofflimmerns ist. [50]

1.8 Therapie

Die Therapie des Vorhofflatterns umfasst sowohl akute Maßnahmen als auch langfristige Therapieansätze. Abhängig vom Typ dieser Arrhythmie, vom Zustand des Patienten und von den technischen Möglichkeiten müssen die Behandlungsoptionen abgewogen werden. [24]

1.8.1 Akute Therapiemaßnahmen

1.8.1.1 Frequenzkontrolle

Ist der Patient hämodynamisch stabil, was durch die 2:1-Überleitung auf die Ventrikel meist der Fall ist, wird die Gabe von Calciumantagonisten und β -Blockern zur weiteren Frequenzkontrolle mit konsekutiver 3:1- oder 4:1-Überleitung empfohlen. [35] Diltiazem und Verapamil – beides Calciumantagonisten – haben sich in mehreren Studien als wirksam erwiesen. [51,52] Auch β -Blocker wie Esmolol senken die Herzfrequenz effektiv, [53] jedoch ist die Wirksamkeit von Diltiazem höher als die von Metoprolol, ein weiterer gängiger β -Rezeptorhemmer. [54] Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz kommen zusätzlich Digitalisglykoside zur Anwendung, die vor allem in Kombination mit β -Blockern zu einer Verbesserung der ventrikulären Pumpfunktion und der Frequenzkontrolle führen. [55,56]

Grundsätzlich gelingt eine erfolgreiche Frequenzkontrolle des Vorhofflatterns aber wesentlich seltener als beim Vorhofflimmern. [57]

1.8.1.2 Kardioversion

Zur Rhythmuskontrolle kann eine Kardioversion sowohl medikamentös als auch elektrisch durchgeführt werden. Ist der Patient hämodynamisch instabil, wird eine elektrische Kardioversion empfohlen. [58] Diese erfolgt unter Kurznarkose R-Zacken getriggert mit 50 J monophasisch oder biphasisch. [35,59] Voraussetzung für die Durchführung ist eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss von Thromben oder eine mindestens dreiwöchige Behandlung mit Antikoagulanzen, falls der Beginn des Vorhofflatterns länger als 48 Stunden zurückliegt. [35,60] Die kurzfristige Erfolgsrate liegt bei 96%, allerdings verbleiben im Langzeitverlauf nach elektrischer Kardioversion weitaus weniger als die Hälfte der Patienten im Sinusrhythmus. [61]

Im Vergleich dazu ist die medikamentöse Kardioversion ineffektiver. [58] Zur Anwendung kommen Antiarrhythmika der Klasse IC, wie Propafenon und Flecainid, oder Amiodaron und Sotalol. [62] Die Erfolgsraten von Klasse IC-Antiarrhythmika beispielsweise belaufen sich zwischen 20 und 40%. [63] Das in den amerikanischen Leitlinien empfohlene Ibutilid mit einer Konversionsrate von etwa 60% ist in Deutschland nicht zugelassen. [58] Bei der Gabe von Antiarrhythmika der Klassen IA und IC ist zu beachten, dass es durch die negative dromotrope Wirkung zu 1:1-Überleitungen und damit zur hämodynamischen Verschlechterung kommen kann. Eine Kombination mit β -Blockern oder Calciumantagonisten ist daher zur Verlangsamung der AV-Überleitung sinnvoll. [64]

1.8.1.3 Atriale Überstimulation

Falls eine externe Kardioversion erfolglos war, kann eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus mittels atrialer Überstimulation versucht werden. [59] Stimuliert wird hierbei über eine transösophageale Sonde oder einen Vorhofkatheter mit einer Zykluslänge etwas unterhalb der Zykluslänge der Tachykardie, d.h. mit einer leicht höheren Frequenz. In 50-70 % der Fälle kann das Vorhofflattern terminiert werden, allerdings besteht die Gefahr, mit zunehmender Stimulationsfrequenz Vorhofflimmern zu induzieren. [30,65]

1.8.2 Langfristige Therapie

1.8.2.1 Medikamentöse Therapie

1.8.2.1.1 Antiarrhythmika

Zur Rezidivprophylaxe können neben β -Blockern und Calciumantagonisten die unter *1.8.1.2* genannten Antiarrhythmika der Klasse IC und III verabreicht werden. [30,58] Im Langzeit-Verlauf kommt es bei einer medikamentösen Behandlung jedoch häufig zu Rezidiven des Vorhofflatterns, auch wenn mehrere Medikamente kombiniert werden. [31] Laut einer Studie von Natale et al. aus dem Jahr 2000 verblieben nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nur 36% der Patienten im Sinusrhythmus. [1]

1.8.2.1.2 Antikoagulation

Da beim Vorhofflattern – wie unter *1.5* erwähnt – ein nicht zu verachtendes Thrombembolierisiko besteht, wird von den Leitlinien eine Antikoagulation identisch zur Therapie des Vorhofflimmerns empfohlen: ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 für Männer bzw. ≥ 3 für Frauen soll die Einnahme von oralen Antikoagulanzen, also von Vitamin-K-Antagonisten oder NOACs, erfolgen. [55,66]

1.8.2.2 Katheterablation

Aufgrund der hohen Rezidivrate der bisher genannten Behandlungsoptionen stellt die Katheterablation die Therapie der Wahl bei typischem Vorhofflattern dar. [1,6] Voraussetzung ist der Ausschluss von potenziell reversiblen Ursachen, wie Elektrolytentgleisungen, eine Hyperthyreose oder Vorhofflattern, das direkt postoperativ auftritt. [67]

1.8.2.2.1 Prinzip der Ablation

1982 unternahmen Gallagher und Scheinmann erstmals Versuche, supraventrikuläre Arrhythmien, die auf medikamentöse Therapien nicht ansprachen, mittels Ablation zu beenden. [68,69] Die Ablation ist vom lateinischen „ablatus“ bzw. „auferre“ abgeleitet und bedeutet „wegtragen“ oder „entfernen“. [70] Es werden also Myokardzellen, die an der Aufrechterhaltung einer Herzrhythmusstörung beteiligt sind, mittels geeigneter Verfahren so geschädigt, dass sie nicht mehr leitfähig sind und den Arrhythmiemechanismus nicht mehr aufrechterhalten können. [10] Zur Unterbrechung der Leitfähigkeit wird seit ihrer Erstbeschreibung 1987 vor allem die Radiofrequenzenergie verwendet. [71,72] Alternativ kann eine Ablation ebenso mit Kryo-, Mikrowellen-, Laserenergie und hochfokussiertem Ultraschall durchgeführt werden. Bis auf die Kryo- und Laserablation sind diese Methoden jedoch nicht etabliert. [30]

Bei der Radiofrequenzablation wird der zu verödenen Stelle über einen Katheter Wechselstrom mit einer Frequenz von 500 kHz für 60-90 s zugeführt. [10] Sowohl der faradische Effekt dieser Energie, als auch der elektrolytische Effekt auf das Gewebe ist bei so hohen Frequenzen zu vernachlässigen, sodass es zu keinen schmerzhaften Muskelkontraktionen kommt. [73] Die entscheidende Wirkung ist die thermische [74]: diese wird dadurch erzeugt, dass die im Gewebe gelösten Salzionen zusammenstoßen, wobei kinetische Energie in Widerstandswärme bis zu etwa 65 °C umgewandelt und an das umliegende Gewebe weitergeleitet wird. Da den Myokardzellen durch die hohe Temperatur Wasser entzogen wird und diese irreversibel geschädigt werden, kommt es zu einer Koagulationsnekrose. [3,10]

Ablationsziel beim typischen Vorhofflattern ist der cavotrikuspidale Isthmus, der das entscheidende Substrat des Reentry-Kreislaufes darstellt. [5] Zum genauen Ablauf der Prozedur sei auf Punkt 2.3 verwiesen.

1.8.2.2.2 Schwierigkeiten während der Ablation und Komplikationen

15-20 % der Interventionen gestalten sich schwierig und gehen mit einer verlängerten Prozedurdauer und einer erhöhten Anzahl an benötigten Radiofrequenz-Applikationen einher. Damit steigt auch das Risiko für Frührezidive. [75,76] Ursachen hierfür sind ein langer oder morphologisch irregulärer cavotrikuspidaler Isthmus, ein langer subeustachischer Recessus und Pouches. [77,78] Außerdem kann es nach mehrmaliger Energieabgabe zu einer Ödembildung kommen, die das Myokard gegen weitere Applikationen abschirmt. [5]

Eine Metaanalyse von Pérez et al. aus dem Jahr 2009 gibt für die Vorhofflatterablation eine durchschnittliche Komplikationsrate von 2,6 % an und ist somit im Vergleich zu Ablationen anderer Arrhythmien am geringsten. [7,79] Zum einen kann es zu Komplikationen analog zu denen bei einer elektrophysiologischen Untersuchung kommen. [73] Dazu zählen Gefäßverletzungen mit Blutungen, Verletzungen von umliegenden Strukturen wie Herzklappen, Reizbildungs- oder -leitungssystem und Herzmuskel mit dem Risiko einer Perforation, Entzündungen, thrombembolische Ereignisse und Spätfolgen der Röntgendurchleuchtung. [10,80] Zum anderen besteht speziell bei der Katheterablation des Vorhofflatterns die Gefahr eines AV-Blocks III. Grades, einer Sinusbradykardie bis hin zur akuten Sinusknotendysfunktion und sehr selten die Gefahr eines akuten Koronarsyndroms durch Schädigung der rechten Koronararterie. [81–84]

1.8.2.2.3 Outcome und mögliche Einflussfaktoren

Laut der Meta-Analyse von Spector et al. von 2009 gelingen im Mittel 91,7% der erstmalig durchgeführten Vorhofflatterablationen. [4] Demgegenüber sind die Daten aus dem Langzeitverlauf unbefriedigender. Vorhofflatter-Rezidive ereignen sich in bis zu 10% der Fälle, vor allem in den ersten drei Monaten. [7,85] Noch bedeutender ist die Zahl von aufgetretenem Vorhofflimmern nach Ablation: durchschnittlich wurde diese Arrhythmie im Verlauf bei 33,6% der Patienten diagnostiziert, manche Studien gehen von bis zu 55% aus. [7,86] Nichtsdestotrotz profitieren die meisten Patienten von einer Ablation, weil es zu weniger und leichter tolerierbaren Palpitationen kommt, sich die Lebensqualität deutlich verbessert und weniger Krankenhausaufenthalte nötig sind. [1,87]

Nun stellt sich die Frage, ob es gewisse Faktoren gibt, die einerseits auf den direkten Prozedurerfolg Einfluss nehmen und andererseits das Wiederauftreten einer Arrhythmie begünstigen. Dies ist sowohl Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit als auch immer wieder Fokus aktueller Forschungen. Eine Übersicht über die aktuelle Studienlage gibt *Tabelle 1*.

Nicht verwunderlich ist, dass das Komplikations- und Mortalitätsrisiko einer Katheterablation ab einem Alter von 70 Jahren signifikant ansteigt. Außerdem beobachteten Brembilla-Perrot et al. bei einer Studienpopulation von 1276 Patienten eine erhöhte Misserfolgsrate von 12,6% bei Patienten über 70 Jahren im Vergleich zu 9,6% bei jüngeren Patienten. [88] Erstaunlicherweise ist laut einer neueren Studie von Pérez-Rodon et al. die benötigte Ablationsdauer bis zum Erreichen einer bidirektionalen Isthmusblockade bei höherem Patientenalter niedriger und die Rezidivwahrscheinlichkeit für Vorhofflattern um 5,8% geringer; bezüglich des Vorhofflimmerrisikos gab es keinen Unterschied zu den jüngeren Patienten. [88,89] Allerdings geht man von einer erhöhten Schlaganfallinzidenz aus, falls es doch zu Vorhofflimmern kommt. [90]

Wie schon unter *1.3* erwähnt, gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Arrhythmie-Prävalenz, Pathophysiologie und Klinik, so dass man annehmen kann, dass das Outcome von Ablationen ebenfalls beeinflusst wird. [91] Laut Brembilla-Perrot et al. ist das weibliche Geschlecht neben komplikationsreicheren Interventionen mit einem vermehrten Auftreten von Vorhofflimmern (OR = 1,77) über einen Beobachtungszeitraum von $2,1 \pm 2,7$ Jahren assoziiert. [82,92] Santangeli et al. behaupten aber, dass die Ergebnisse supraventrikulärer Ablationen bei beiden Geschlechtern identisch seien. [91]

Genauso widersprüchlich stellen sich die Aussagen dar, inwiefern der Body-Mass-Index eine Rolle spielt. Van Oosten et al. untersuchten 142 Patienten mit Vorhofflatterablation im 2-

Jahres-Verlauf. Ihnen zufolge geht ein BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ mit einem Vorhofflatterrezidiv-Risiko einher, wohingegen ein BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ gehäuft Vorhofflimmern hervorruft. [93] Im Gegensatz dazu bezeichnen Seara et al. das Übergewicht als protektive Variable. [90]

Ebenfalls im Widerspruch steht, ob ein Schlafapnoe-Syndrom ausschlaggebend für das Outcome nach Vorhofflatterablationen ist. In der eben erwähnten Studie von van Oosten et al. konnte der Einfluss dieses Faktors nicht bestätigt werden, während hingegen Voight et al. bei der Beobachtung von 315 Patienten über eine Zeit von $2,5 \pm 1,8$ Jahren eine Assoziation mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern aufzeigten. [93,94] Darüber hinaus soll eine CPAP-Therapie die Inzidenz von Vorhofflimmern, das nicht in der Vorgeschichte bekannt war, um 40% reduzieren. [95]

Der wohl am häufigsten untersuchte Prädiktor ist das Vorhofflimmern. Wie schon an früherer Stelle herausgearbeitet wurde, sind die beiden Herzrhythmusstörungen Vorhofflattern und Vorhofflimmern eng miteinander verknüpft. Daher lässt sich auch ein Zusammenhang zwischen Arrhythmie-Rezidiv nach Vorhofflatterablation und Vorhofflimmern in der Vorgeschichte vermuten. Allgemein gelingt die Intervention mit dem Erreichen eines bidirektionalen Isthmusblocks unabhängig davon, ob zuvor Vorhofflimmern bestand. [92] In mehreren Studien konnte bestätigt werden, dass ein Vorhofflimmern in der Patientenanamnese zu signifikant höheren Raten an Vorhofflimmern in der Follow-Up-Periode führt. [7,90,92,93,95,96] So fand sich in einer Metaanalyse von Pérez et al., die sich mit dem Langzeitergebnis nach Katheterablation des cavotrikuspidalen Isthmus beschäftigte und 158 Studien mit 10719 Patienten einschloss, eine Wahrscheinlichkeit von 52,7% für das Auftreten von Vorhofflimmern nach Ablation, wenn dieses in der Vorgeschichte schon dokumentiert wurde, im Vergleich zu 23,1% bei Patienten ohne Vorhofflimmern in der Anamnese. [7] Das Vorhofflimmern nach Vorhofflatterablation sei dann jedoch medikamentös besser kontrollierbar. [1]

Hinsichtlich des Einflusses einer koronaren Herzerkrankung und einer arteriellen Hypertonie liegen derzeit noch keine Daten vor. Allerdings geht man davon aus, dass es durch erhöhte Blutdruckwerte zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs kommt. [97] Ein vergrößerter linker Vorhof wiederum kann zu einem höheren Risiko für Vorhofflimmern nach Ablation führen. [98] Lee et al. beobachteten 122 Patienten über $24,6 \pm 25,7$ Monate und bestätigten, dass ein linksatrialer Volumenindex von über $42,6 \text{ ml/m}^2$ mit vermehrtem Vorhofflimmern nach Ablation (HR = 3,788) assoziiert ist. [99]

Eine weitere in der Literatur beschriebene Einflussgröße ist das Vorhandensein einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. In einer Untersuchung von 408 Patienten durch Seara et al. konnte nach einem Follow-Up von $5,9 \pm 3,1$ Jahren festgestellt werden, dass eine COPD sowohl für ein Vorhofflimmern nach Ablation (HR = 1,56) als auch bezüglich der Mortalität (HR = 2,85) ein prädiktiver Faktor ist. [90] Dahingegen beobachtete man bei vorbestehender COPD eine geringere Ablationsdauer unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung. [89]

Ferner wurde von einigen Autoren analysiert, ob eine chronische Niereninsuffizienz eine Rolle für das Ablationsergebnis spielt. Neben einer gesteigerten Komplikationsrate [79] konnte belegt werden, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 m² mit einem erhöhten Vorhofflimmerrisiko von 52,0% zusammenhängt, im Gegensatz zu einem Prozentsatz von 26,0% bei normaler Funktion. Nierenfunktionsunabhängig ist aber die Wahrscheinlichkeit für ein Vorhofflatterrezidiv. [100]

Dahingegen ist der Diabetes mellitus laut Bogossian et al. weder verantwortlich für Ablationsschwierigkeiten noch für ein Wiederauftreten der Rhythmusstörung. [101]

Ein paar der zuvor erörterten Komorbiditäten fließen in einen sogenannten HATCH-Score ein. Dieser wurde eigentlich zur Einschätzung des Progressionsrisikos bei Vorhofflimmern entwickelt und vergibt für folgende Kriterien jeweils einen Punkt: Hypertonus, Alter > 75 Jahre, transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall, COPD und Herzinsuffizienz. Je höher die Summe der Punkte ist, desto höher ist das Progressionsrisiko. [102] Chen et al. versuchten den Score auch auf die Wahrscheinlichkeit, Vorhofflimmern nach einer Vorhofflatterablation zu entwickeln, anzuwenden und gelangten in ihrer Arbeit mit 216 Patienten, die über $29,1 \pm 18,3$ Monate beobachtet wurden, zum Schluss, dass der HATCH-Score in dieser Hinsicht ebenfalls nützlich ist (HR = 1,784). [103] Hingegen konnte eine Studie von García-Seara et al. mit 408 Patienten diesen Zusammenhang nicht bestätigen. [104]

Zuletzt soll kurz die Wirkung von Medikamenten auf den Erfolg von Katheterablationen dargestellt werden. Brembilla-Perrot et al. konnten in einer Untersuchung von 1121 Patienten in einem Zeitrahmen von $2,1 \pm 2,7$ Jahren sowohl für die Gabe von Antiarrhythmika der Klasse I (OR = 2,11) als auch für Amiodaron (OR = 1,60) einen Zusammenhang zu vermehrtem Vorhofflimmern nach der Intervention am cavotrikuspidalen Isthmus nachweisen. [92] Die Anwendung von ACE-Hemmern, AT1-Rezeptorantagonisten und Diuretika gilt als protektiv bezüglich eines Arrhythmie rezidivs. [105]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Forschungslage zu den Einflussfaktoren auf das Outcome von Vorhofflatterablationen zum jetzigen Zeitpunkt noch recht kontrovers ist.

Intention dieser Arbeit ist es daher, die geschilderten Merkmale und Begleiterkrankungen weitergehend zu untersuchen und in ihrer Rolle als Prädiktoren periinterventionell sowie im Langzeitverlauf zu bekräftigen.

Einflussfaktor	Studie (Erscheinungsjahr)	Patientenanzahl (Follow-Up-Zeit)	Studien-design	Statistik	Ergebnis
Alter:					
Ablation	Brembilla-Perrot et al. (2015)	1276	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	≥70 J.: erhöhte Komplikations-, Mortalitäts-, Misserfolgsrate erniedrigte Ablationsdauer
Outcome	Pérez-Rodon et al. (2017)	355	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	≥70 J.: weniger VHFli-Rezidive, kein Unterschied bzgl. VHFli
Geschlecht:					
Ablation	Brembilla-Perrot et al. (2015)	1276 (2,1 ± 2,7 J.)	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	
Outcome	Pérez-Rodon et al. (2017)	355	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	kein Einfluss
	Santangel et al. (2010)	n.a.	Review	n.a.	kein Einfluss
Gewicht, BMI:					
Ablation	Brembilla-Perrot et al. (2014)	1121 (2,1 ± 2,7 J.)	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	erhöhte VHFli-Rate
Outcome	Pérez-Rodon et al. (2017)	355	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	kein Einfluss
	van Oosten et al. (2012)	122 (28,3 ± 6,4 Mo.)	retrospektiv	t-Test, Cox-Regression	niedrigerer BMI: mehr VHFli-Rezidive, weniger VHFli
	Celikyurt et al. (2017)	364 (22 ± 20 Mo.)	retrospektiv	Mann-Whitney-U-Test, Cox-Regression	erhöherer BMI: erhöhte VHFli-Rate
Rauchen, COPD:					
Ablation	Pérez-Rodon et al. (2017)	355	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	COPD: niedrigere Ablationsdauer
Outcome	Seara et al. (2014)	408 (5,9 ± 3,1 J.)	retrospektiv	Chi-Square, Cox-Regression	COPD: mehr VHFli; Rauchen: erhöhte VHFli-Rate (multivariat n.s.)
CNI, GFR, Kreatinin:					
Ablation	Bohnen et al. (2011)	1676	prospektiv	t-Test, logistische Regression	Kreatinin>1,5: erhöhte Komplikationsrate
Outcome	Kwon et al. (2015)	240 (26 Mo.)	retrospektiv	t-Test, Cox-Regression	GFR<60: mehr VHFli, kein Einfluss auf VHFli-Rezidiv
SAS:					
Ablation	Pérez-Rodon et al. (2017)	355	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	kein Einfluss
Outcome	van Oosten et al. (2012)	122 (28,3 ± 6,4 Mo.)	retrospektiv	Chi-Square, Cox-Regression	kein Einfluss
	Voight et al. (2014)	315 (2,5 ± 1,8 J.)	retrospektiv	n.a.	erhöhte VHFli-Rate
Hypertonus:					
Ablation	Pérez-Rodon et al. (2017)	355	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	kein Einfluss
Outcome	n.a.				
KHK:					
Ablation	Brembilla-Perrot (2012)	883	retrospektiv	Chi-Square	erhöhte Komplikationsrate
Outcome	n.a.				
Vorhofflimmern in Vorgeschichte:					
Ablation	Brembilla-Perrot et al. (2014)	1121	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	kein Einfluss auf Misserfolgsrate
Outcome	Pérez et al. (2009)	10 719	Meta-Analyse	Meta-Regression	erhöhte VHFli-Rate
	Bazan et al. (2013)	56 (12 Mo.)	prospektiv	Chi-Square	erhöhte VHFli-Rate
	Brembilla-Perrot et al. (2014)	1121 (2,1 ± 2,7 J.)	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	erhöhte VHFli-Rate
	Seara et al. (2014)	408 (5,9 ± 3,1 J.)	retrospektiv	Chi-Square, Cox-Regression	erhöhte VHFli-Rate
	Celikyurt et al. (2017)	364 (22 ± 20 Mo.)	retrospektiv	Chi-Square, Cox-Regression	erhöhte VHFli-Rate
Echokardiographische Parameter:					
Ablation	Pérez-Rodon et al. (2017)	355	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	Trikuspidalklappensuffizienz mit erhöhter Misserfolgsrate
Outcome	Schmieder et al. (2003)	363 (496 ± 334 T.)	retrospektiv	t-Test, Cox-Regression	RA-Diameter, linksventrikuläre Funktion<50%: erhöhte VHFli-Rate
	Ellis et al. (2007)	623 (39 ± 11 Mo.)	retrospektiv	t-Test, Wilcoxon-Test, Cox-Regression	erhöhter LA-Diameter: erhöhte VHFli-Rate
	Lee et al. (2010)	122 (24,6 ± 25,7 Mo.)	retrospektiv	t-Test, logistische Regression	erhöhter LA-Diameter, LA-Volumenindex: erhöhte VHFli-Rate
	Voight et al. (2014)	315 (2,5 ± 1,8 J.)	retrospektiv	n.a.	LA-Dilatation: erhöhte VHFli-Rate
Medikamente:					
Ablation	n.a.				
Outcome	Anné et al. (2004)	196 (2,2 J.)	retrospektiv	Chi-Square, Cox-Regression	ACE-Hemmer, ATI-Antagonisten, Diuretika: weniger VHFli
	Brembilla-Perrot et al. (2014)	1121 (2,1 ± 2,7 J.)	retrospektiv	Chi-Square, logistische Regression	AA-Klasse I: mehr VHFli AA-Klasse I, Amiodaron (vor Ablation eingenommen): mehr VHFli

Tabelle 1: Aktuelle Studienlage zu den Einflussfaktoren auf den kurz- und langfristigen Erfolg von Vorhofflatterablationen

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine klinisch-retrospektive, nicht-randomisierte Studie, die unter der Leitung von Frau PD Dr. S. Fredersdorf-Hahn durchgeführt wurde.

2.2 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden 100 Patienten, die sich aufgrund eines typischen Vorhofflatterns einer erstmaligen Katheterablation unterzogen haben. Diese fanden unter Verwendung von Radiofrequenzenergie in einem Zeitrahmen von Juli 2013 bis April 2015 am Universitätsklinikum Regensburg in der Abteilung für Innere Medizin II statt.

2.3 Technik der Katheterablation

Unter Punkt *1.8.2.2.1* wurden bereits die allgemeinen Prinzipien der Radiofrequenz-Ablation erläutert, so dass an dieser Stelle auf den genaueren Ablauf der Ablation eingegangen werden soll.

Am Universitätsklinikum Regensburg findet die Intervention unter Propofol-Sedierung am nüchternen und zuvor eingehend aufgeklärten Patienten statt. [106] Die Elektrodenkatheter zur intrakardialen Registrierung der Erregungsausbreitung werden i.d.R. mittels Seldinger-Technik über die in der Leiste gelegene, rechte V. femoralis eingeführt und unter Durchleuchtung entlang der Crista terminalis, im unteren Septum durch den Coronarsinus und im Bereich des Isthmus platziert. [10] In letztgenannter Position befindet sich der eigentliche Ablationskatheter. Zur Anwendung kommen vor allem der Katheter BLAZER Prime™ mit einer 8mm Tip-Elektrode (Firma: Boston Scientific) und der Katheter CARTO® THERMOCOOL SMARTTOUCH® mit F-Kurve und einer 3,5 mm Tip-Elektrode (Firma: Biosense Webster). Mittels Stimulations- und/ oder Aktivierungsmapping wird nun überprüft, ob es sich wirklich um eine für das Vorhofflattern typische, kreisende Erregung handelt. Beim Stimulationsmanöver handelt es sich um das Entrainmentmapping, welches beweisen kann, dass der Isthmus Bestandteil des Reentry-Kreises der Tachykardie ist. [107] Neuere Systeme, wie das am Universitätsklinikum verwendete CARTOUNIVU™ - System, können zusätzlich die betreffende Herzhöhle in 3D rekonstruieren und den Erregungsablauf farblich kodiert darstellen. [108] Mit der Ablation wird an der Stelle am cavotrikuspidalen Isthmus begonnen, an der zu den ventrikulären Signalen erste Vorhofsignale abgeleitet werden. [5] Von dort wird

eine Läsionslinie, entweder kontinuierlich oder Punkt für Punkt, bis zum Übergang zur V. cava inferior gezogen. [67]

Weder das Terminieren noch eine Nicht-Induzierbarkeit von Vorhofflattern während der Prozedur garantieren eine erfolgreiche Ablation. [109] Als entscheidendes Erfolgskriterium wird der vollständige bidirektionale Isthmusblock gewertet, d.h. dass eine Isthmusleitungsblockade in beiden Richtungen besteht. Um dies zu bestätigen, wird jeweils vor und hinter dem Isthmus stimuliert. Es resultieren veränderte Erregungsausbreitungen im rechten Vorhof und verlängerte Leitungszeiten, da die Erregung nicht mehr über den cavotrikuspidalen Isthmus laufen kann. [10,110] Falls Gewebe durch die Ablation nur geschädigt und nicht zerstört wurde, können sich die Zellen binnen kurzer Zeit wieder erholen. Darum wird nach einer Wartezeit von 30 Minuten kontrolliert, ob der Block weiterhin besteht. [67]

2.4 Erhebung der Daten

2.4.1 Studium der SAP-, Archiv-Akten und EPU-Protokolle

Mithilfe des Klinikprogramms SAP®, der ambulanten und stationären Archiv-Akten wurden folgende patientenbezogene Daten zum Zeitpunkt der Ablation erfasst:

- Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI
- Beschwerden bei Vorhofflattern: Herzrasen/-stolpern, Schwindel, Synkope, Leistungsminderung, andere Symptome oder asymptomatisch
- Komorbiditäten und Risikofaktoren: Rauchen (inklusive packyears), COPD (FEV₁), chronische Niereninsuffizienz (GFR, Kreatinin, Hämodialyse), Schlafapnoesyndrom (AHI), Hypertonus (RR-Werte bei Aufnahme und Entlassung), koronare Herzerkrankung (Stenosegrad, Stent, Bypass), Vorhofflimmern (paroxysmal oder persistierend, Vorhofflimmerablation), Vorhandensein eines Herzschrittmachers
- Vormedikation: Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Antikoagulanzen
- Echokardiographische Daten: u.a. Ejektionsfraktion (EF), linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Dysfunktion
- EKGs: zum Diagnosezeitpunkt, vor Ablation, vor Entlassung

Die Prozedurdaten wurden anhand des EPU-Protokolls erhoben:

- Ablationsverfahren, Untersuchungsdauer, Durchleuchtungszeit

- Ablationsdauer, Anzahl der Energie-Applikationen mit maximaler und totaler Energieabgabe, Vorhandensein von Pouches, Notwendigkeit mehrerer Ablationslinien
- Durchführung einer Kardioversion
- Bestätigung und Terminierung des Vorhofflatterns (counterclockwise, clockwise), bidirektionale Isthmusblockade als Erfolgskriterium

Komplikationen, insbesondere Blutungen, Perikardtamponaden und Schlaganfall, wurden durch Studium der pflegerischen Nachbeobachtungsprotokolle und der ärztlichen Verlaufsdokumentation recherchiert.

2.4.2 Follow-Up

Informationen für das Follow-Up wurden aus einem Interview mit den Patienten und EKG-Aufzeichnungen entweder im Universitätsklinikum Regensburg oder beim behandelnden Hausarzt gewonnen. Das Intervall bis zum Aufzeichnen des Follow-Ups betrug mindestens ein Jahr.

2.4.2.1 Patienteninterview

Die Patienten wurden telefonisch, anhand dieses Interviewbogens, zu ihrem Krankheitsverlauf nach Ablation von typischem Vorhofflattern befragt:

1. Sind bei Ihnen folgende Beschwerden vor der Ablation (Verödung) aufgetreten?
(ja/nein)
 - a) Herzasen/ -stolpern
 - b) Schwindel
 - c) Bewusstlosigkeit
 - d) Verminderte Leistungsfähigkeit
 - e) Sonstige Beschwerden: _____

2. Sind bei Ihnen folgende Beschwerden nach der Ablation (Verödung) aufgetreten?
(ja/nein)
 - a) Herzasen/ -stolpern
 - b) Schwindel
 - c) Bewusstlosigkeit
 - d) Verminderte Leistungsfähigkeit
 - e) Sonstige Beschwerden: _____

3. Kam es nach der Ablation (Verödung) erneut zu Vorhofflattern? (ja/nein)
- a) Wenn nein: Erfolgte eine EKG-Kontrolle?
Wo erfolgte die EKG-Kontrolle? _____
 - b) Wenn ja: wie oft kam es dazu? _____
 - c) Ist das Vorhofflattern durch eine Untersuchung (EKG) bestätigt worden?
(ja/nein)
 - d) Wie ist das erneute Vorhofflattern bei Ihnen behandelt worden?
 - (1) mittels Medikamenten
 - (2) mittels Kardioversion (Elektroschock)
 - (3) mittels erneuter Ablation (Verödung)
 - (4) Es ist nicht behandelt worden.
4. Ist bei Ihnen nach der Ablation (Verödung) eine andere Herzrhythmusstörung, z.B. Vorhofflimmern, aufgetreten? (ja/nein)
- a) Wenn ja: wie oft kam es dazu? _____
 - b) Ist diese Herzrhythmusstörung durch eine Untersuchung (EKG) bestätigt worden? (ja/nein)
Wenn ja, welche Herzrhythmusstörung ist diagnostiziert worden?

 - c) Wie ist die aufgetretene Herzrhythmusstörung bei Ihnen behandelt worden?
 - (1) mittels Medikamenten
 - (2) mittels Kardioversion (Elektroschock)
 - (3) mittels erneuter Ablation (Verödung)
 - (4) Sie ist nicht behandelt worden.
5. Haben Sie nach der Ablation (Verödung) eine der folgenden Erkrankungen erlitten?
- a) Schlaganfall
 - b) Herzinfarkt
 - c) Schlafapnoe
 - d) Erhöhter Blutdruck/ Blutdruckentgleisung
 - e) Sonstiges: _____

6. Waren Sie nach der Ablation (Verödung) in stationärer Behandlung?
- a) Wenn ja: wegen was?
 - b) In welchem Krankenhaus sind Sie behandelt worden?
7. Wie schätzen Sie Ihre körperliche Belastbarkeit ein? (1-6, 1= sehr gut, 6= sehr schlecht)
- a) Vor der Ablation (Verödung)
 - b) Nach der Ablation (Verödung)
8. Wie schätzen Sie Ihre Lebensqualität ein? (1-6, 1= sehr gut, 6= sehr schlecht)
- a) Vor der Ablation (Verödung)
 - b) Nach der Ablation (Verödung)
9. Falls Frage 7b/ 8b mit „schlecht/ sehr schlecht“ beantwortet wurde, welche Gründe gibt es dafür?
- a) Erkrankung: _____
 - b) Sonstiges: _____
10. Wie zufrieden sind Sie mit dem Ergebnis der Ablation (Verödung)? (1-6, 1= sehr zufrieden, 6= gar nicht zufrieden)
11. Welche Medikamente nehmen Sie zurzeit ein?

12. Platz für Ihre Anmerkungen:

2.4.2.2 EKG

Zur Überprüfung des Herzrhythmus und damit zur Feststellung eines Arrhythmie rezidivs wurden sowohl 12-Kanal-EKGs und Langzeit-EKGs wie auch Schrittmacherkontrollen aus dem SAP[®] verwendet, falls der Patient im Beobachtungszeitraum erneut im

Universitätsklinikum Regensburg vorstellig war. War dies nicht der Fall, wurden die betreuenden Hausärzte oder Internisten kontaktiert und gebeten, den untenstehenden Kurzfragebogen zu beantworten und ein dementsprechendes EKG zu faxen.

Patient/-in: _____ Ablation am UKR: _____

War o. g. Patient/-in nach der Ablation zu einer EKG-Kontrolle bei Ihnen? ja nein

Wenn ja, welcher Rhythmus bestand? Sinusrhythmus Vorhofflattern Vorhofflimmern
 andere Herzrhythmusstörung: _____

Falls erneut eine Herzrhythmusstörung aufgefallen ist:

Wann wurde diese diagnostiziert? _____

Wie ist diese behandelt worden? mittels Medikamenten mittels Kardioversion
 mittels erneuter Ablation keine Behandlung

Anmerkungen: _____

2.5 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in Microsoft® Excel 2016 gesammelt und zur statistischen Auswertung in IBM SPSS® Statistics 24 importiert. Für metrische Daten wurden Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung berechnet, für nominale Daten absolute und relative Häufigkeiten. Metrische Variablen wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests auf Normalverteilung geprüft.

Zur Analyse der Einflussfaktoren auf den kurzfristigen Erfolg der Vorhofflatterablation wurden die Gruppen mittels Fisher's Exact-Test bei nominalen Faktoren und mittels Mann-Whitney-U-Test bei nicht-normalverteilten oder t-Test für unabhängige Stichproben bei normalverteilten, metrischen Faktoren verglichen. Um zusätzlich den Einfluss auf die Prozedurdaten – wie totale Energie, absolute Ablationsdauer und Durchleuchtungsdauer – zu untersuchen, wurden bei metrischen Variablen Streudiagramme mit einer LOWESS-Anpassungslinie erstellt. Bei graphisch vermutetem, linearem Zusammenhang erfolgte eine einfache lineare Regression. Die daraus resultierenden signifikanten Einflussfaktoren wurden mit einem multiplen Regressionsmodell auf ihre Unabhängigkeit überprüft.

Die im Patienteninterview angegebenen klinischen Daten vor und nach Ablation wurden anhand des McNemar-Tests für nominale Daten und anhand des Wilcoxon-Tests für ordinale Daten verglichen.

Das kumulative Überleben – d.h. kein Auftreten einer Herzrhythmusstörung – wurde durch Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und in Bezug auf die unterschiedlichen Variablen um den Log-Rank-Test ergänzt. Gruppenvergleiche bezüglich des Auftretens der unterschiedlichen Herzrhythmusstörungen wurden wie zuvor beschrieben berechnet.

Um nun auch potenzielle Einflussfaktoren auf das Outcome von Vorhofflatterablationen im Langzeitverlauf nachzuweisen, wurden univariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Signifikante Variablen wurden zusätzlich multivariat geprüft.

Bei allen Verfahren wurde eine statistische Signifikanz für einen p-Wert $< 0,05$ angenommen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in tabellarischer Form und mithilfe von geeigneten Diagrammen, welche mittels Microsoft 365[®] Excel und IBM SPSS[®] Statistics 24 erstellt wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 100 Patienten eingeschlossen, die sich wegen eines typischen Vorhofflatterns erstmalig einer Radiofrequenz-Ablation unterzogen. Die Ablationen fanden am Universitätsklinikum Regensburg zwischen Juli 2013 und April 2015 statt.

Tabelle 2 umfasst die Baseline-Charakteristika des Kollektivs, die im Folgenden noch genau beleuchtet werden.

Variable	Gesamt (n=100)
weiblich (%)	28 (28%)
Alter bei Ablation (Jahre)	67,85 ± 11,04
Gewicht (kg)	85,77 ± 18,28
BMI (kg/m ²)	28,50 ± 5,57
Raucher (%)	9 (9,1%)
COPD (%)	12 (12%)
CNI (%)	22 (22%)
GFR (ml/min/1,73qm)	66,41 ± 23,52
Kreatinin (mg/dl)	1,26 ± 0,93
SAS (%)	21 (21%)
Hypertonus (%)	76 (76%)
RR _{syst} bei Aufnahme (mmHg)	125,71 ± 17,41
RR _{diast} bei Aufnahme (mmHg)	74,55 ± 12,51
KHK (%)	40 (40%)
Vorhofflimmern in Vorgeschichte (%)	43 (43%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	3,43 ± 1,89
Ejektionsfraktion (%)	52,63 ± 12,34

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs

3.1.1 Geschlecht und Alter

72 (72%) der Patienten waren männlichen Geschlechts, 28 (28%) weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 67,85 ± 11,04 Jahren, wobei der jüngste Patient 27 Jahre alt war und der älteste 86 Jahre.

3.1.2 Vorerkrankungen

Knapp drei Viertel der Patienten waren adipös oder präadipös bei einem durchschnittlichen BMI von $28,50 \pm 5,57 \text{ kg/m}^2$ und einem Gewicht von $85,77 \pm 18,28 \text{ kg}$. (Abbildung 3)

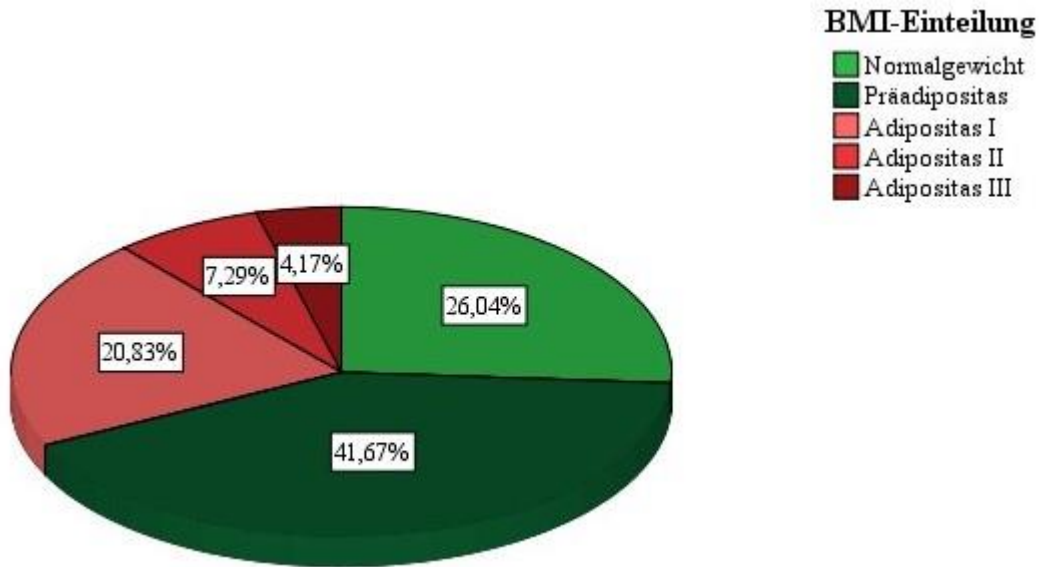


Abbildung 3: BMI-Einteilung nach WHO: Normalgewicht $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$, Präadipositas $25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$, Adipositas Grad I $30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$, Adipositas Grad II $35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$, Adipositas Grad III $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$ [111]

Zu den häufigsten Vorerkrankungen zählten der arterielle Hypertonus (76%), Vorhofflimmern (43%) und die koronare Herzerkrankung (40%). (Abbildung 4)

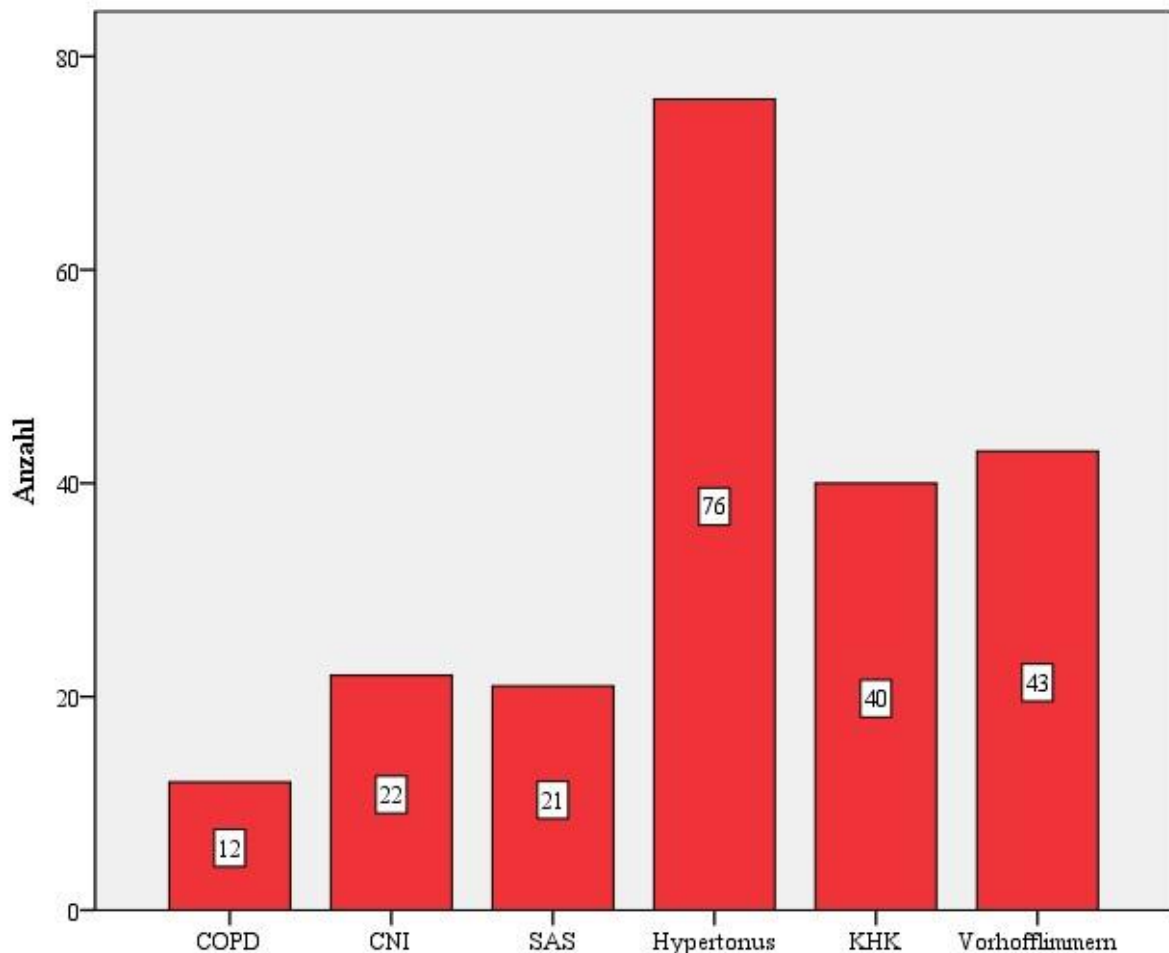


Abbildung 4: Häufigkeiten der verschiedenen Vorerkrankungen

Arterieller Hypertonus:

Die Diagnose „arterieller Hypertonus“ fand sich bei 76 (76%) der Patienten. Die Blutdruckwerte lagen im Schnitt bei $125,71 \pm 17,41$ mmHg/ $74,55 \pm 12,51$ mmHg bei Aufnahme und $125,71 \pm 15,60$ mmHg/ $70,41 \pm 12,38$ mmHg bei Entlassung.

Vorhofflimmern in der Vorgeschichte:

Von den 43 (43%) Patienten mit Vorhofflimmern hatten 35 (81,40%) ein paroxysmales und 8 (18,61%) ein persistierendes oder long-persistierendes Vorhofflimmern. (Abbildung 5) Eine Ablation mittels Pulmonalvenenisolation fand bei 3 (3%) Patienten noch vor der Vorhofflatterablation und bei 2 (2%) Patienten zeitgleich zur Vorhofflatterablation statt.

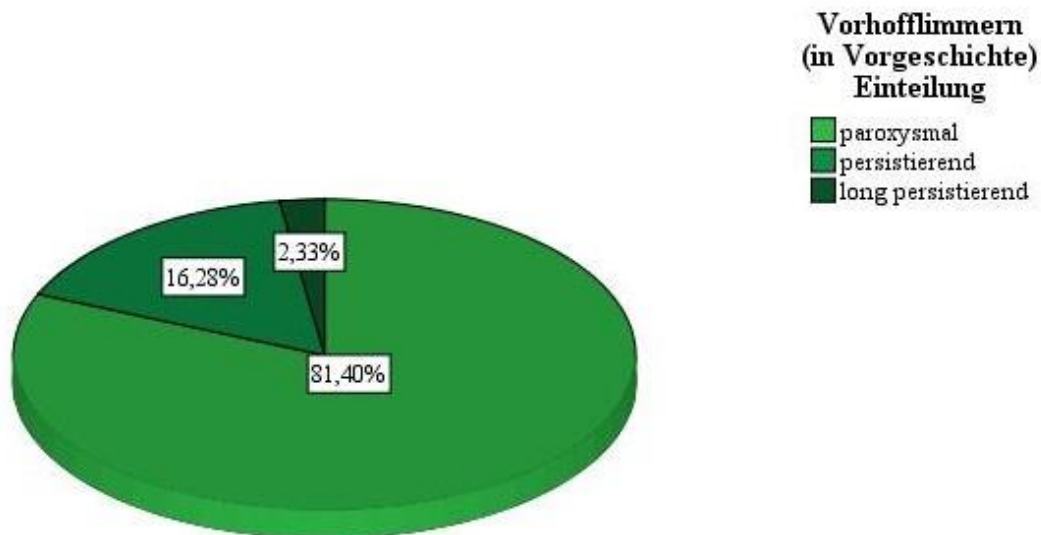


Abbildung 5: Einteilung des Vorhofflimmerns

CHA₂DS₂-VASc-Score:

Die Berechnung des CHA₂DS₂-VASc-Scores – also das mit Vorhofflimmern assoziierte Risiko für eine Thrombembolie [55] – ergab beim Gesamtkollektiv einen Wert von $3,43 \pm 1,89$. *Abbildung 6* zeigt die Verteilung im Gesamtkollektiv. Darüber hinaus wurde der Score für Patienten mit und ohne Vorhofflimmern berechnet, wobei sich hier die Werte nicht signifikant unterschieden. (*Tabelle 3*)

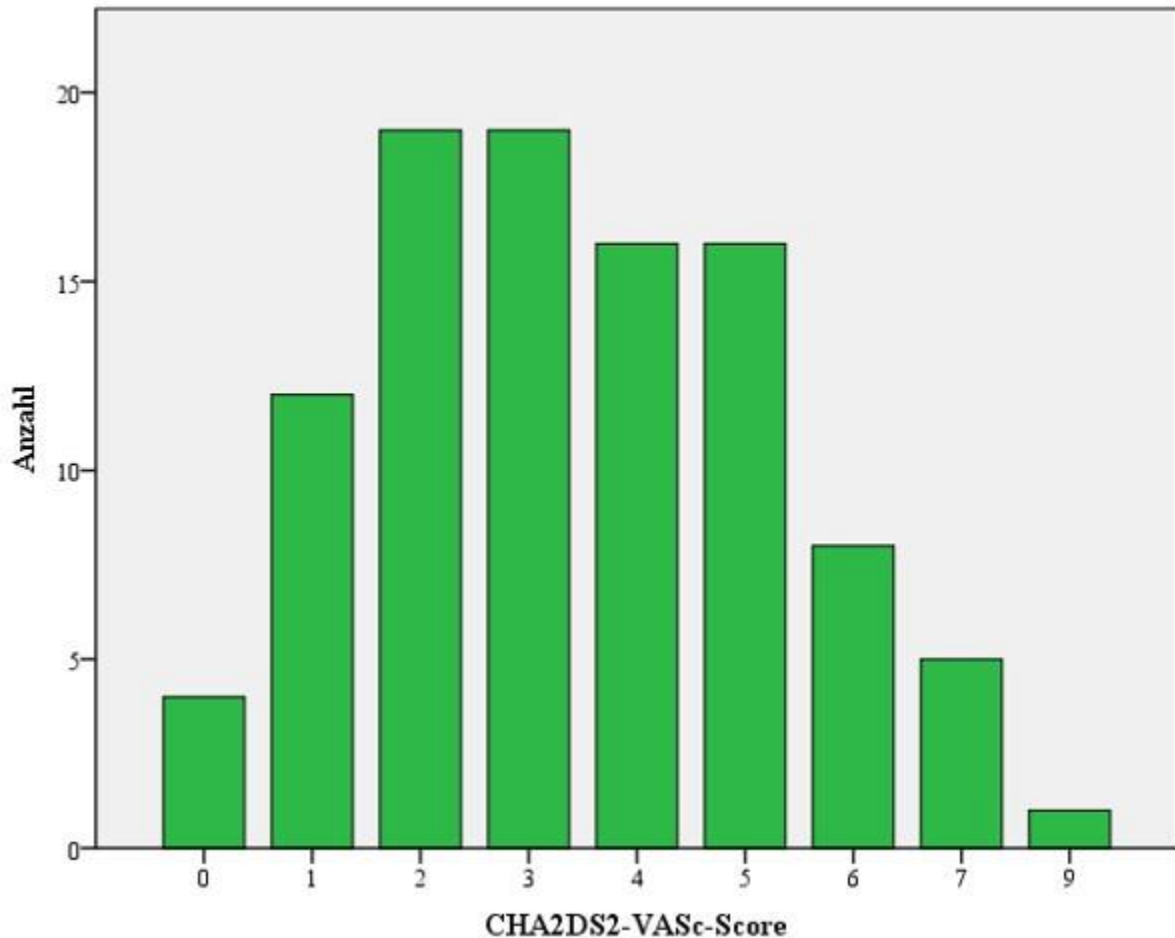


Abbildung 6: CHA₂DS₂-VASc-Score des Gesamtkollektivs (Anmerkung: Ein Punktwert von 8 wurde nicht erreicht.)

	Vorhofflimmern in Vorgeschichte	kein Vorhofflimmern	p-Wert
CHA₂DS₂-VASc-Score	$3,65 \pm 1,91$	$3,26 \pm 1,87$	0,323

Tabelle 3: CHA₂DS₂-VASc-Score mit und ohne Vorhofflimmern in der Vorgeschichte

Koronare Herzerkrankung:

Bei 40 (40%) Patienten wurde eine KHK diagnostiziert, wobei davon 16 (42,5%) mit einem Stent versorgt wurden und 17 (40%) mit einem Koronararterienbypass. (Abbildung 7)

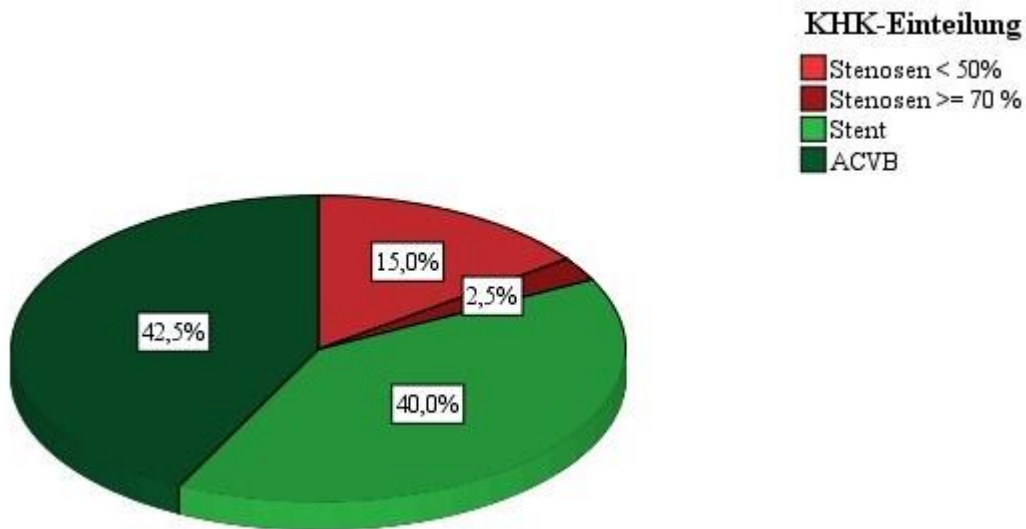


Abbildung 7: KHK-Einteilung, 82,5% der KHK-Patienten waren zum Zeitpunkt der Ablation entweder mit einem Stent oder einem Bypass versorgt

Chronische Niereninsuffizienz:

Von 22 (22%) Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz waren 4 (18,2%) Patienten auf eine Hämodialyse angewiesen. Laborchemisch konnten eine mittlere GFR von $66,41 \pm 23,52$ ml/min/1,73qm und ein Kreatinin von $1,26 \pm 0,93$ mg/dl festgestellt werden.

Schlafapnoe-Syndrom:

Bei 10 (47,62%) der insgesamt 21 (21%) SAS-Patienten handelte es sich um ein leichtes Schlafapnoe-Syndrom, bei 11 (52,38%) Patienten um eine schwere Form. Der AHI lag im Durchschnitt bei $38,02 \pm 21,79/h$, konnte aber nur bei wenigen Patienten erhoben werden. Behandelt wurde i.d.R. mittels CPAP (76,19 % der SAS-Patienten). (Abbildung 8)

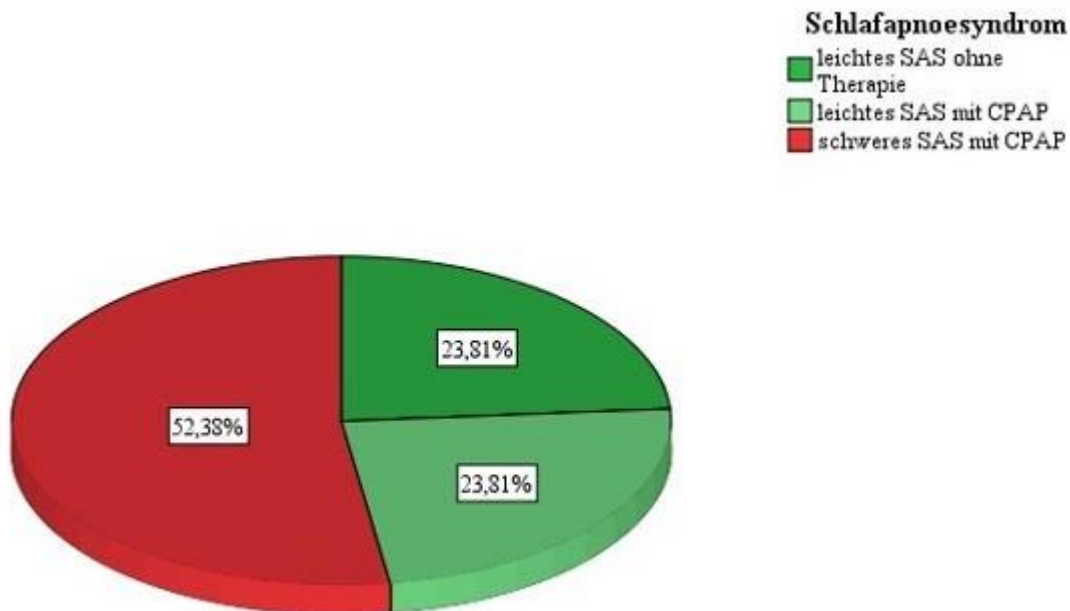


Abbildung 8: Einteilung des Schlafapnoe-Syndroms und dessen Therapie, alle schweren SAS wurden therapiert

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung:

Nur 9 (9,09%) der Patienten konsumierten zum Zeitpunkt der Ablation regelmäßig Nikotin, 35 (35,35%) waren Ex-Raucher, wohingegen die Nichtraucher-Quote bei 55,56% lag. (Abbildung 9) Der durchschnittliche Nikotinkonsum befand sich bei $37,13 \pm 27,83$ py. Unter einer gesicherten COPD litten 12 (12%) Patienten mit einer mittleren FEV₁ von $61,65 \pm 19,18$ %.

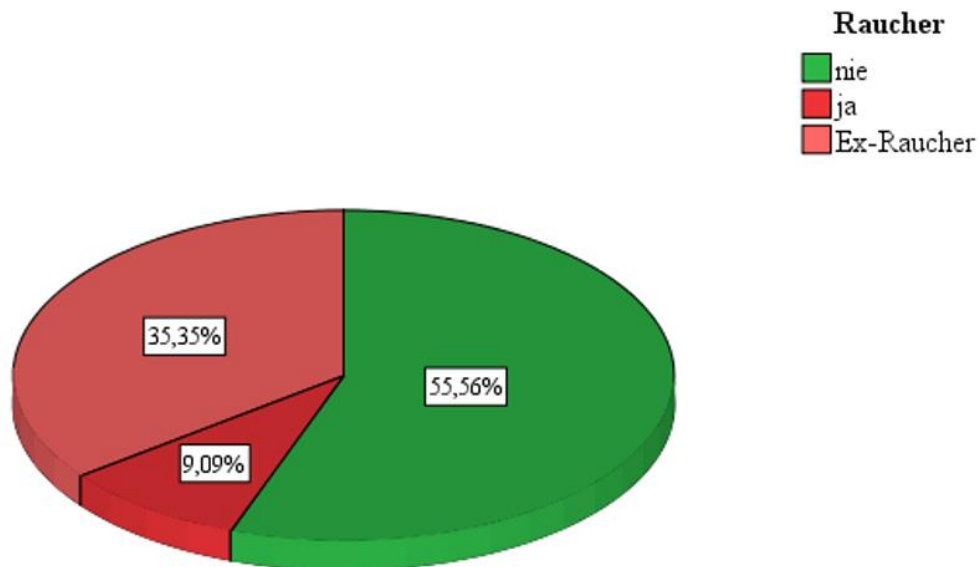


Abbildung 9: Nikotinkonsum

3.1.3 Echokardiographische Daten

Die echokardiographischen Daten sind der *Tabelle 4* zu entnehmen. Bei 60 (60%) der Patienten fand sich eine normwertige Ejektionsfraktion, die allerdings, wenn sie genau gemessen wurde, mit durchschnittlich $52,63 \pm 12,34$ % etwas unter dem Normalwert von 55% lag. (Abbildung 10) Mit einer Fläche von $25,70 \pm 5,54$ cm² und einem Diameter von $47,67 \pm 4,50$ mm stellte sich der linke Vorhof leicht vergrößert dar.

Parameter	Gesamt (n=100)
Ejektionsfraktion (%)	52,63 ± 12,34
linksventrikuläre Hypertrophie (%)	47 (47%)
diastolische Dysfunktion (%)	18 (18%)
ED-LV-Septum (mm)	11,59 ± 1,90
ED-LV-Hinterwand (mm)	11,41 ± 1,91
LVEDD (mm)	51,95 ± 9,25
Fractional Shortening (%)	36,28 ± 16,15
LA-Durchmesser (mm)	47,67 ± 4,50
LA-Planimetrie (cm ²)	25,70 ± 5,54

Tabelle 4: Echokardiographie-Parameter

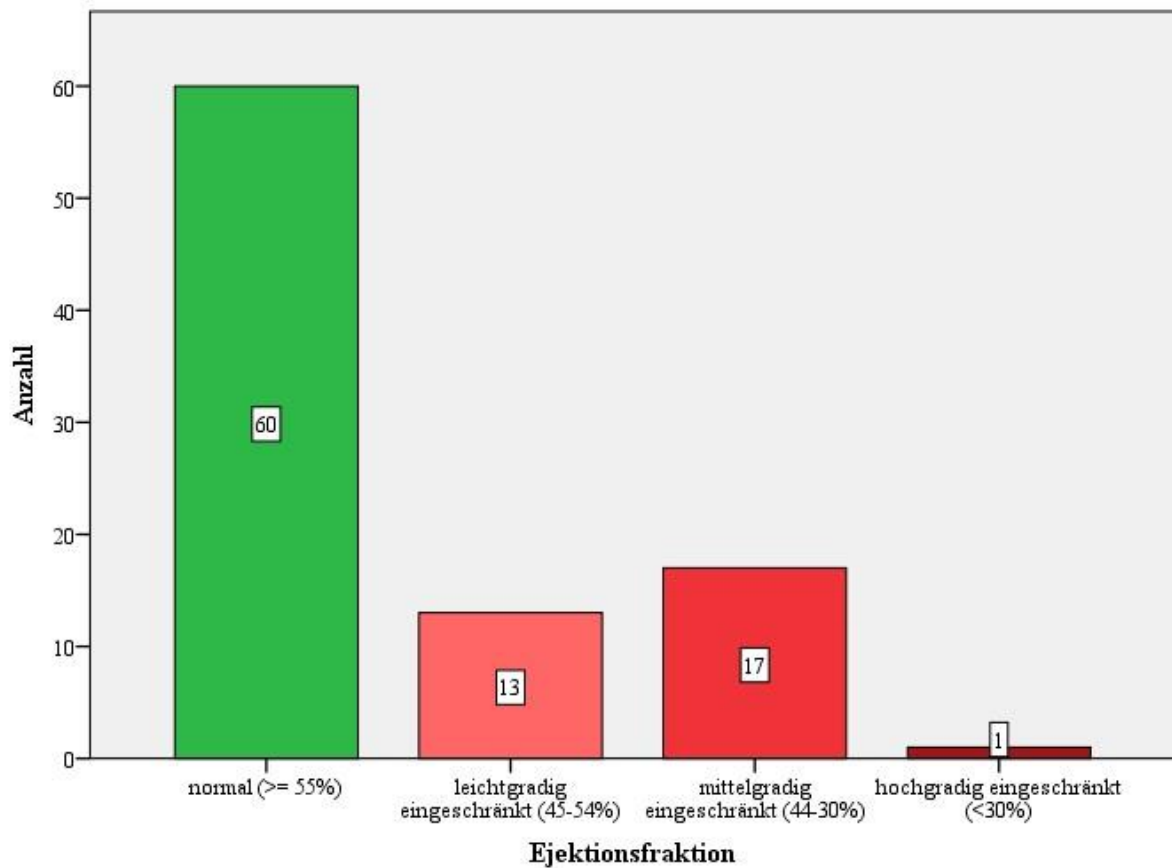


Abbildung 10: Einteilung der Ejektionsfraktion

3.1.4 Medikation bei Entlassung

Betrachtet man die Dauermedikation der Patienten bei Entlassung, so wurden am häufigsten eingenommen: β -Blocker (77%), Diuretika (64%), ACE-Hemmer (48%) und Marcumar (47%). Dahingegen wurden Antiarrhythmika der Klasse III (7%) und Digitalis (2%) kaum benötigt. (Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13)

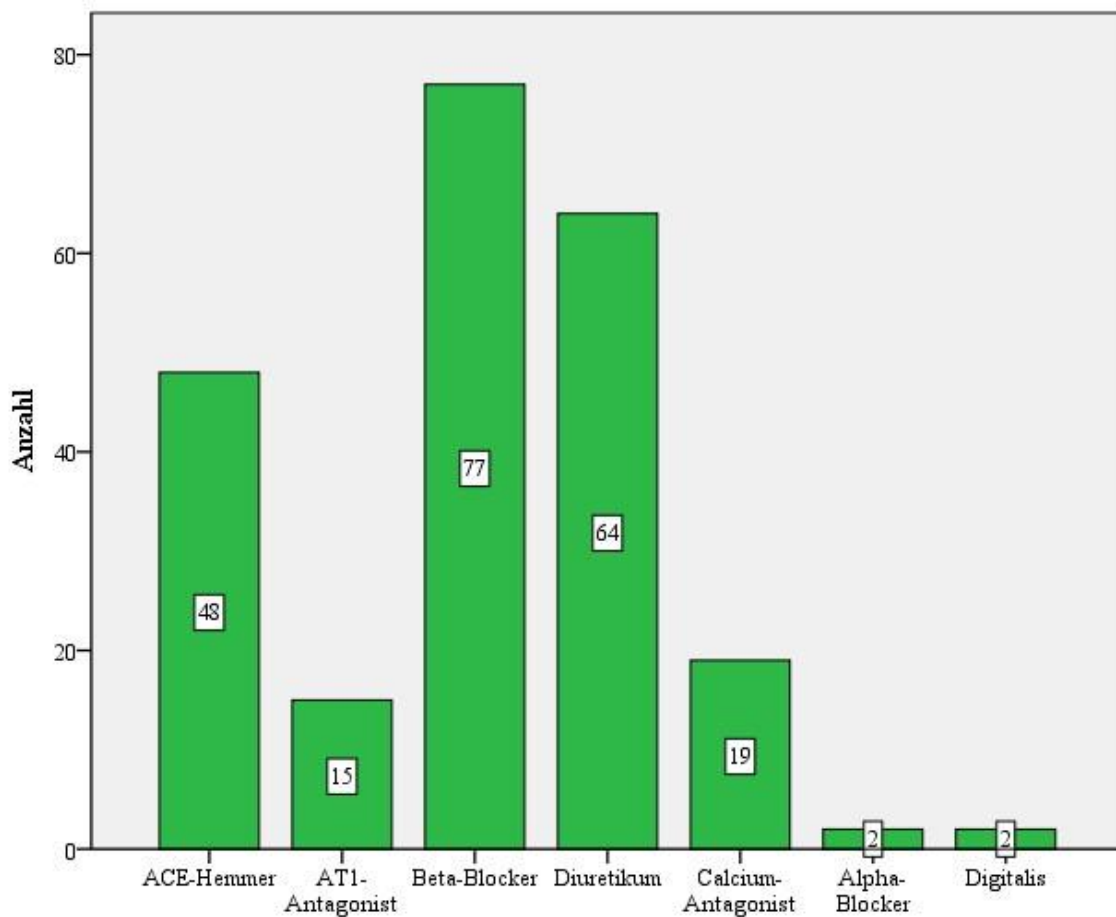


Abbildung 11: Antihypertensiva, Medikamente bei Herzinsuffizienz und KHK

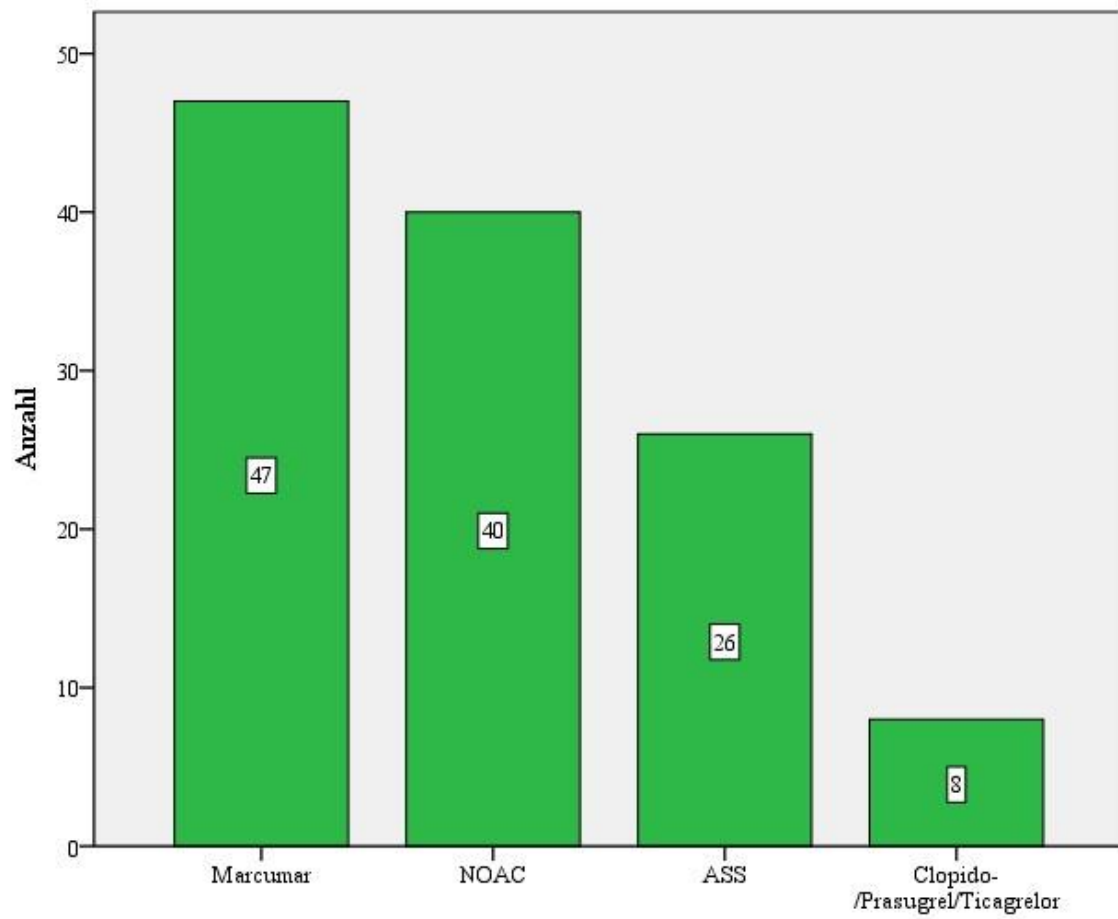


Abbildung 12: Antikoagulanzen

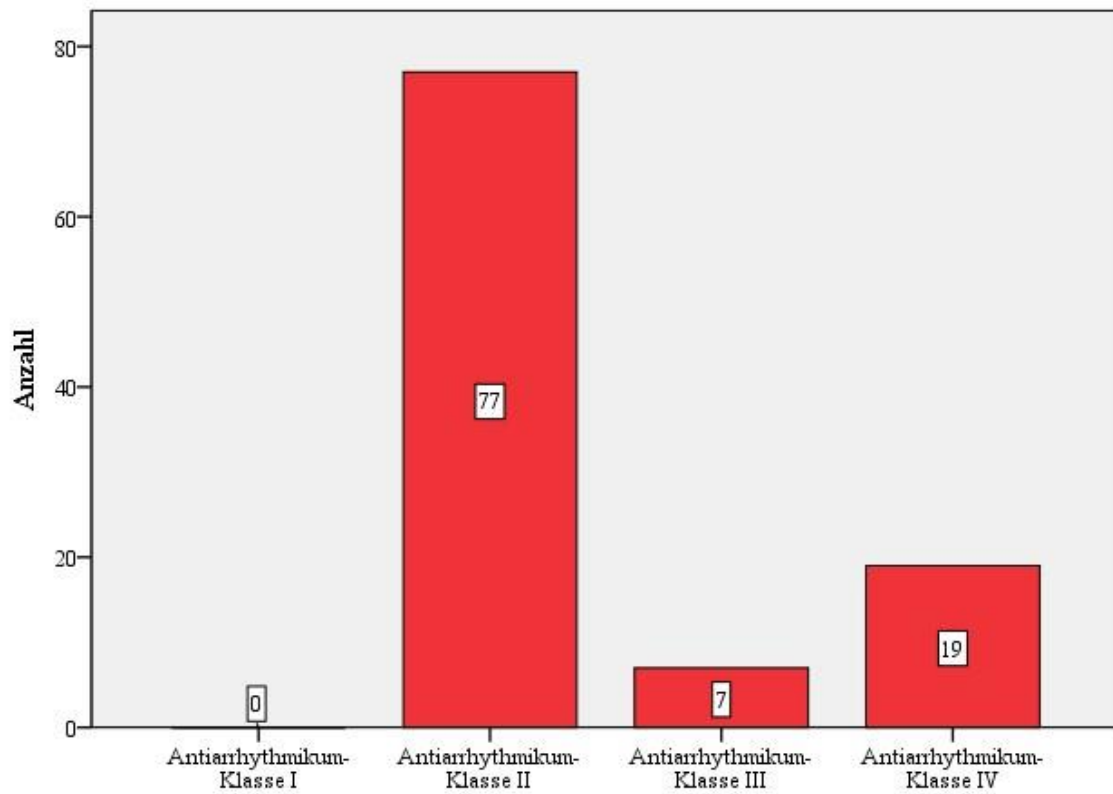


Abbildung 13: Antiarrhythmika

3.2 Vorhofflatteranamnese

85 (85%) Patienten gaben Beschwerden durch das Vorhofflattern an, dabei handelte es sich meist um Herzrasen oder Herzstolpern (55%). Andererseits wurden auch eher unspezifische Symptome, wie Angstgefühl, Antriebslosigkeit oder Übelkeit vermehrt genannt. Durch einen Schlaganfall äußerte sich die Arrhythmie nur bei einem Patienten. (Abbildung 14)

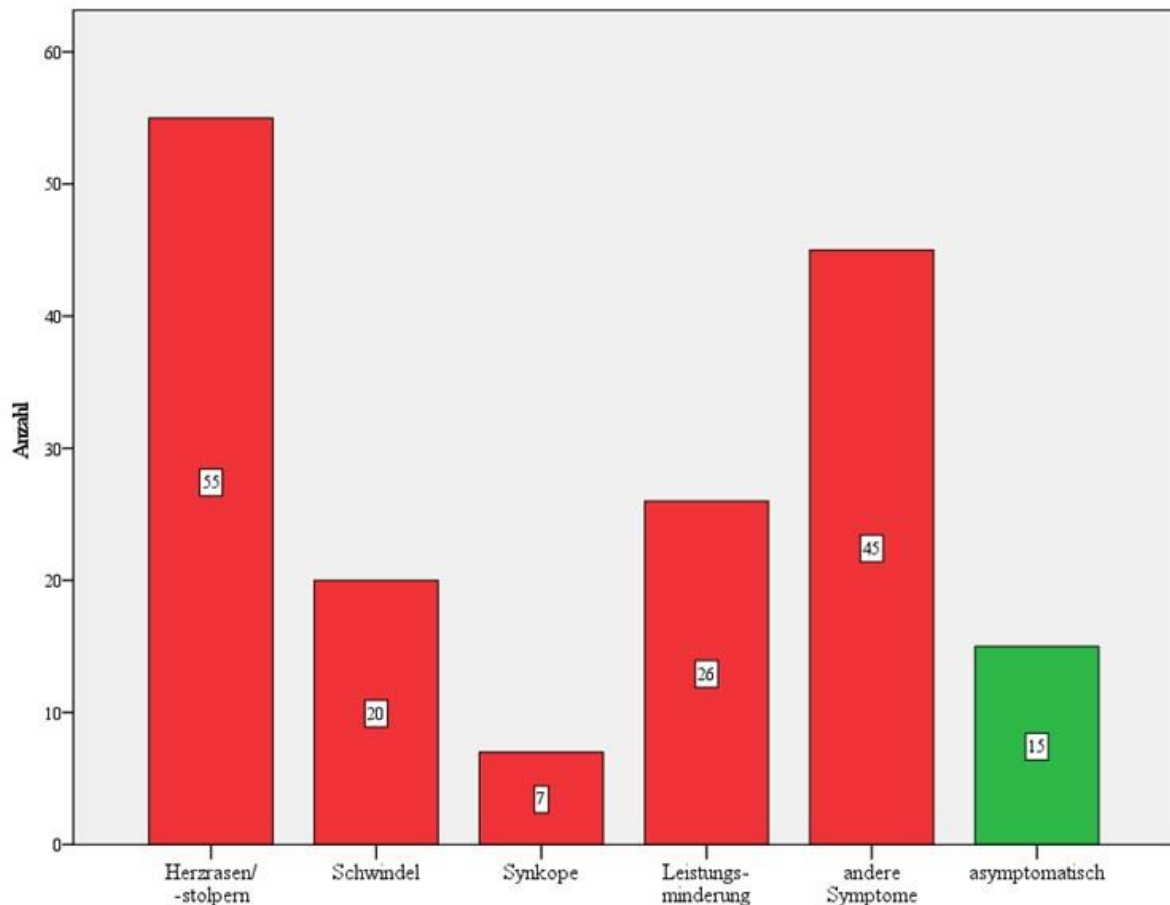


Abbildung 14: Symptome des Vorhofflatterns (Mehrfachnennungen waren möglich)
andere Symptome: Belastungsdyspnoe, Thoraxschmerzen/ Druckgefühl, Angstgefühl, Antriebslosigkeit, Schweißausbrüche, Übelkeit, unruhiger Schlaf, RR zu hoch/ zu niedrig, Schlaganfall, „gspürt, dass etwas nicht stimmt“

Bei fast allen (97%) Patienten wurde bei Diagnosestellung ein Sägezahnmuster im EKG dokumentiert. In den vorhandenen EKGs betragen die Vorhoffrequenz im Schnitt $236,51 \pm 71,09$ Schläge/min und die Kammerfrequenz $111,02 \pm 35,63$ Schläge/min.

3.3 Radiofrequenzablation

3.3.1 Prozedurdaten

Neben dem klassischen Aktivierungs- und Entrainmentmapping wurde ab April 2014 am Universitätsklinikum Regensburg das 3D-Mapping mittels CARTO® 3/ CARTOUNIVU™ eingeführt. Dies kam schließlich bei 39 (39%) der Patienten zur Anwendung. Abladiert wurde vor allem mit dem Katheter CARTO ® THERMOCOOL SMARTTOUCH ® mit F-Kurve (46%). (Abbildung 15)

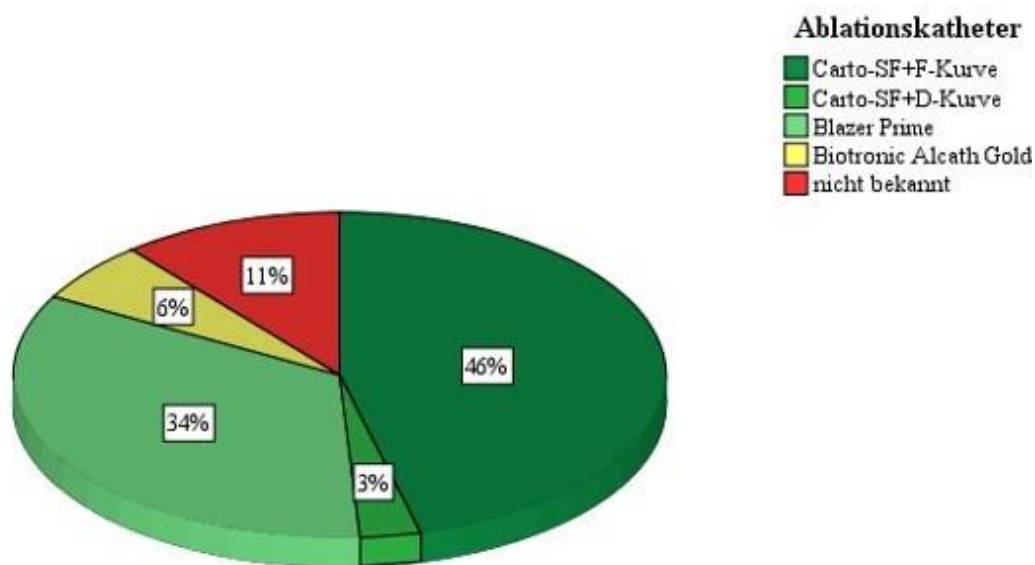


Abbildung 15: Verwendete Ablationskatheter

Fast die Hälfte der Patienten (48,48%) befand sich zu Beginn der elektrophysiologischen Untersuchung im Sinusrhythmus, bei 47 (47,47%) konnte ein Vorhofflattern festgestellt werden und bei 4 (4,04%) ein Vorhofflimmern.

Die Intervention dauerte im Schnitt $94,37 \pm 53,68$ Minuten mit einer Durchleuchtungsdauer von $594,83 \pm 510,11$ Sekunden und einer absoluten Ablationsdauer von $939,99 \pm 775,30$ Sekunden – dies entspricht einer relativen Ablationsdauer von $17,59 \pm 13,73$ %.

Zur Ablation wurden im Mittel 18 Applikationen mit einer maximalen Ablationsenergie von $45,05 \pm 6,31$ W und einer totalen Energie von $56981,66 \pm 51713,67$ Ws benötigt. Bei 30 (30%) Patienten musste mehr als eine Ablationslinie gesetzt werden. Weitere Schwierigkeiten ergaben sich bei 9 (9%) der Interventionen durch Pouches und bei 18 (18 %) Patienten war zusätzlich eine Kardioversion während der EPU notwendig.

3.3.2 Ergebnis

Während der EPU konnte bei 73 (73%) Patienten ein counterclockwise Vorhofflattern und bei 9 (9%) ein clockwise Vorhofflattern bestätigt werden. Bei 9 (9%) weiteren Patienten wurde das Vorhofflattern nicht näher definiert, bei 5 (5%) wurde diesbezüglich nichts in den EPU-Protokollen erwähnt. Nur bei 4 (4%) Patienten konnten kein Vorhofflattern nachgewiesen werden. (Abbildung 16)

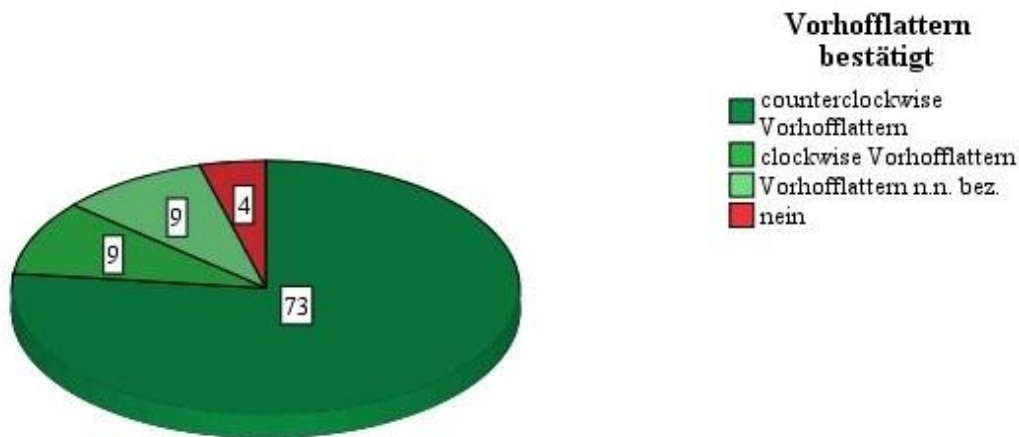


Abbildung 16: Bestätigung und Formen des Vorhofflatterns während der EPU

Bei 11 (11%) Patienten terminierte das Vorhofflattern unter Ablation nicht, sodass meist noch eine Kardioversion durchgeführt wurde.

Als Endpunkt der Ablation wurde bei 94 (94%) Ablationen eine bidirektionale Isthmusblockade erreicht. (Abbildung 17) Gründe für das Nicht-Erreichen dieses Kriteriums waren Folgende: nicht-optimal sedierter Patient, langer Isthmus bei Dilatation des rechten Vorhofs, Ödembildung auf der Ablationslinie, Gewebe-Steam-Pop, schwierige Induzierbarkeit der Tachykardie und ausgeprägte Pouchbildung.

bidirektionale Isthmusblockade
■ ja
■ nein

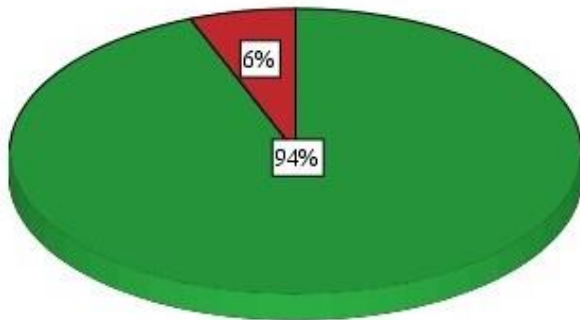


Abbildung 17: Bidirektionale Isthmusblockade als Endpunkt einer erfolgreichen Vorhofflatterablation

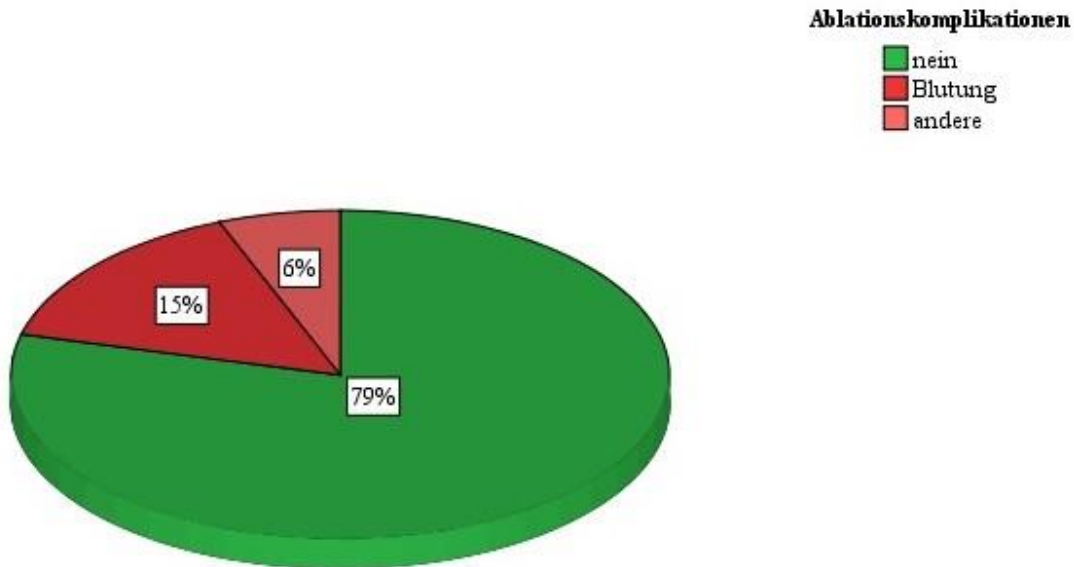
In Tabelle 5 sind die eben genannten Prozedurdaten noch einmal zusammenfassend dargestellt.

Prozedurparameter	Wert (Gesamt: n=100)
Untersuchungsdauer (min)	94,37 ± 53,68
absolute Ablationsdauer (s)	939,99 ± 775,30
relative Ablationsdauer (%)	17,59 ± 13,73
Durchleuchtungsdauer (s)	594,83 ± 510,11
RF-Applikationsanzahl	18,23 ± 18,36
max. Ablationsenergie (W)	45,05 ± 6,31
totale Energie (Ws)	56981,66 ± 51713,67
Pouches (%)	9 (9%)
Ablationslinie >1 (%)	30 (30%)
Kardioversion (%)	18 (18%)
Vorhofflattern bestätigt (%)	91 (91%)
Vorhofflattern terminiert (%)	86 (86%)
bidirektionale Isthmusblockade (%)	94 (94%)

Tabelle 5: Zusammenfassung der Prozedurdaten

3.3.3 Komplikationen

Die Komplikationsrate lag bei 21%, wobei es sich hauptsächlich um leichte Nachblutungen an der Kathetereinstichstelle handelte. Ursache hierfür war nach der Pflegedokumentation häufig eine Incompliance der Patienten durch Nichteinhalten der Bettruhe. Zu schwerwiegenderen Komplikationen, wie einer Perikardtamponade oder einem Schlaganfall/TIA, kam es erfreulicherweise nicht. (Abbildung 18)



*Abbildung 18: Komplikationen nach Vorhofflatterablation
Blutung: 12 leichte Nachblutungen, 1 schwere Nachblutung, 2 Leistenhämatome
andere Komplikationen: Perikardseparation, SA-Block*

3.3.4 Einflussfaktoren auf den Ablationsverlauf und -erfolg

Im Folgenden werden nicht nur die Einflussfaktoren auf den Erfolg, d.h. das Erreichen einer bidirektionalen Isthmusblockade, untersucht, sondern auch auf drei Prozedurparameter: die totale Energie, die absolute Ablationsdauer und die Durchleuchtungsdauer, welche von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein können.

3.3.4.1 Endpunkt „bidirektionale Isthmusblockade“

Bezüglich der Erfolgsrate – d.h. dem Erreichen einer bidirektionalen Isthmusblockade – unterschied sich die Misserfolgsgruppe von der Erfolgsgruppe nur in einem Parameter signifikant: die Misserfolgsgruppe wies ein signifikant niedrigeres Gewicht ($72,47 \pm 12,14$ kg) als die Erfolgsgruppe ($86,64 \pm 18,32$ kg) auf ($p=0,048$). Die Effektstärke nach Cohen lag allerdings nur bei $r=0,20$, was einem schwachen Effekt entspricht. (Tabelle 6)

Variable	Gesamt (n=100)	Erfolg (n=94)	Misserfolg (n=6)	p-Wert
weiblich (%)	28 (28%)	26 (27,7%)	2 (33,3%)	0,671
Alter bei Ablation (Jahre)	$67,85 \pm 11,04$	$67,89 \pm 11,27$	$67,17 \pm 7,14$	0,53
Gewicht (kg)	$85,77 \pm 18,28$	$86,64 \pm 18,32$	$72,47 \pm 12,14$	0,048
BMI (kg/m ²)	$28,50 \pm 5,57$	$28,75 \pm 5,59$	$24,81 \pm 3,81$	0,058
Raucher (%)	9 (9,1%)	8 (8,6%)	1 (16,7%)	0,444
COPD (%)	12 (12%)	11 (11,7%)	1 (16,7%)	0,545
CNI (%)	22 (22%)	21 (22,3%)	1 (16,7%)	1
GFR (ml/min/1,73qm)	$66,41 \pm 23,52$	$65,81 \pm 23,74$	$75,17 \pm 19,66$	0,349
Kreatinin (mg/dl)	$1,26 \pm 0,93$	$1,28 \pm 0,95$	$0,99 \pm 0,31$	0,489
SAS (%)	21 (21%)	20 (21,3%)	1 (16,7%)	1
Hypertonus (%)	76 (76%)	72 (76,6%)	4 (66,7%)	0,628
RR _{syst} bei Aufnahme (mmHg)	$125,71 \pm 17,41$	$125,03 \pm 17,41$	$136,17 \pm 14,91$	0,094
RR _{diast} bei Aufnahme (mmHg)	$74,55 \pm 12,51$	$74,05 \pm 12,38$	$82,17 \pm 13,2$	0,178
KHK (%)	40 (40%)	39 (41,5%)	1 (16,7%)	0,397
Vorhofflimmern in Vorgeschichte (%)	43 (43%)	42 (44,7%)	1 (16,7%)	0,233
Ejektionsfraktion (%)	$52,63 \pm 12,34$	$53,25 \pm 12,25$	$39 \pm 2,83$	0,106

Tabelle 6: Gruppenvergleiche der Einflussfaktoren auf den Ablationserfolg (=Erreichen einer BDIB)

3.3.4.2 Totale Energie

Auch bei der Analyse der totalen Energie war nur eine einzige Variable signifikant: bei Rauchern fand sich eine signifikant höhere Energie mit einer schwachen bis mittleren Effektstärke nach Cohen von $r=0,276$ im Vergleich zu Nichtrauchern ($94893,50 \pm 51199,00$ Ws vs. $53763,90 \pm 51559,86$ Ws, $p=0,046$). (*Tabelle 7*) Betrachtet man die metrischen Einflussfaktoren, wie beispielsweise Alter, Gewicht und Blutdruck, fand sich meist schon rein graphisch kein Zusammenhang. (*Abbildung 19*) Bei graphisch vermutetem linearen Zusammenhang war hier bei keinem Faktor das lineare Regressionsmodell signifikant.

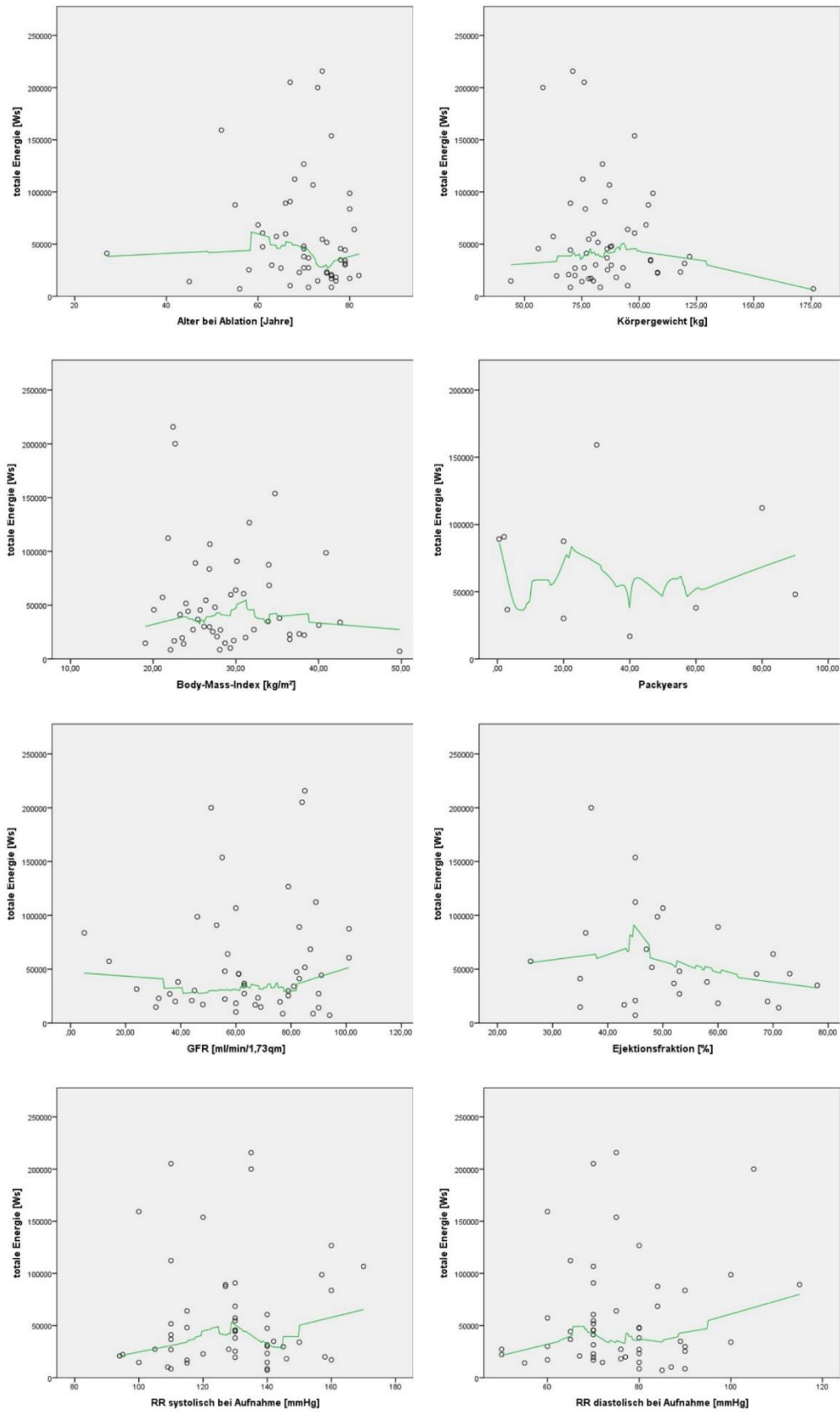


Abbildung 19: Streudiagramme incl. LOWESS-Anpassungslinie zur Darstellung eines graphischen Zusammenhangs zwischen der totalen Energie und der metrischen Variablen Alter

bei Ablation, Körpergewicht, BMI, Packyears, GFR, Ejektionsfraktion, systolischer und diastolischer Blutdruck bei Aufnahme

3.3.4.3 Absolute Ablationsdauer

Ebenso verhält es sich mit der absoluten Ablationsdauer: auch hierbei wiesen Raucher ($1487,71 \pm 862,20$ s) im Vergleich zu Nichtrauchern ($892,91 \pm 759,09$ s) eine signifikant längere absolute Ablationsdauer auf ($p=0,028$) mit einem nach Cohen schwachen Effekt von $r=0,233$. (Tabelle 7) *Abbildung 20* gibt die Streudiagramme der einzelnen metrischen Einflussfaktoren wieder, bei denen allerdings keine signifikante Korrelation festgestellt werden konnte.

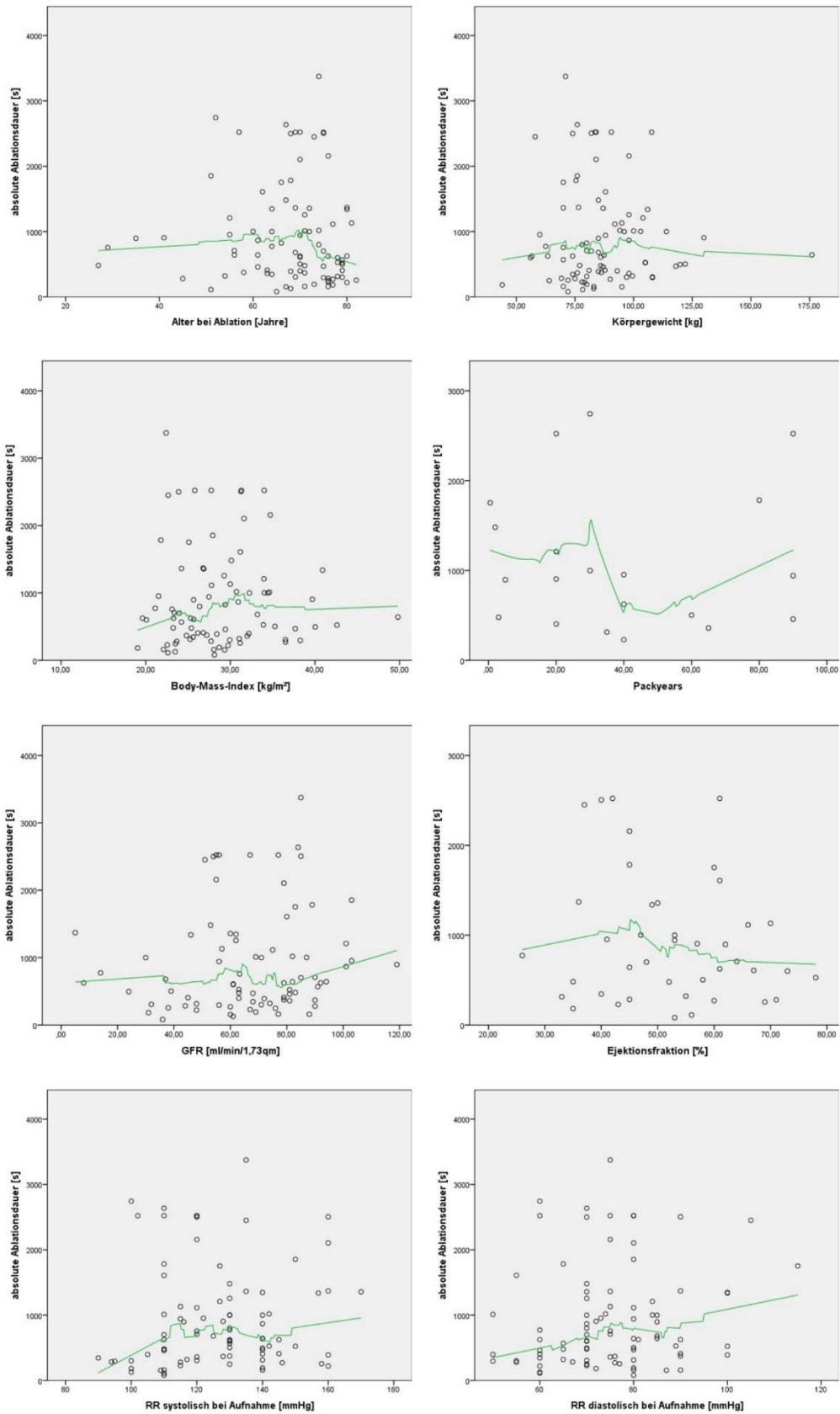


Abbildung 20: Streudiagramme incl. LOWESS-Anpassungslinie zur Darstellung eines graphischen Zusammenhangs zwischen der absoluten Ablationsdauer und der metrischen

Variablen Alter bei Ablation, Körpergewicht, BMI, Packyears, GFR, Ejektionsfraktion, systolischer und diastolischer Blutdruck bei Aufnahme

3.3.4.4 Durchleuchtungsdauer

Bei Patienten mit einer COPD konnte eine signifikant längere Durchleuchtungsdauer nachgewiesen werden ($741,75 \pm 355,21$ s vs. $573,59 \pm 537,02$ s, $p=0,045$). (Tabelle 7) Dabei handelt es sich jedoch um einen schwachen Effekt mit einer Effektstärke nach Cohen von $r=0,205$. Bezüglich der metrischen Einflussfaktoren wurden wieder Streudiagramme erstellt. (Abbildung 21) Hierbei ließ die graphische Darstellung auf einen linearen Zusammenhang zwischen der Durchleuchtungsdauer und der Ejektionsfraktion schließen. Dieser Zusammenhang konnte mithilfe der einfachen linearen Regression bestätigt werden, denn steigt die Ejektionsfraktion um eine Einheit, dann sinkt die Durchleuchtungsdauer signifikant um den Faktor 9,87 ($p=0,017$). Umgekehrt hängt eine erniedrigte Ejektionsfraktion mit einer längeren Durchleuchtungsdauer zusammen.

Anschließend wurden die eben genannten zwei signifikanten Variablen in einer multiplen Regression auf ihre Unabhängigkeit geprüft, wobei sich nur noch die Ejektionsfraktion als unabhängiger Einflussfaktor auf die Durchleuchtungszeit herausstellte ($p=0,017$). (Tabelle 8)

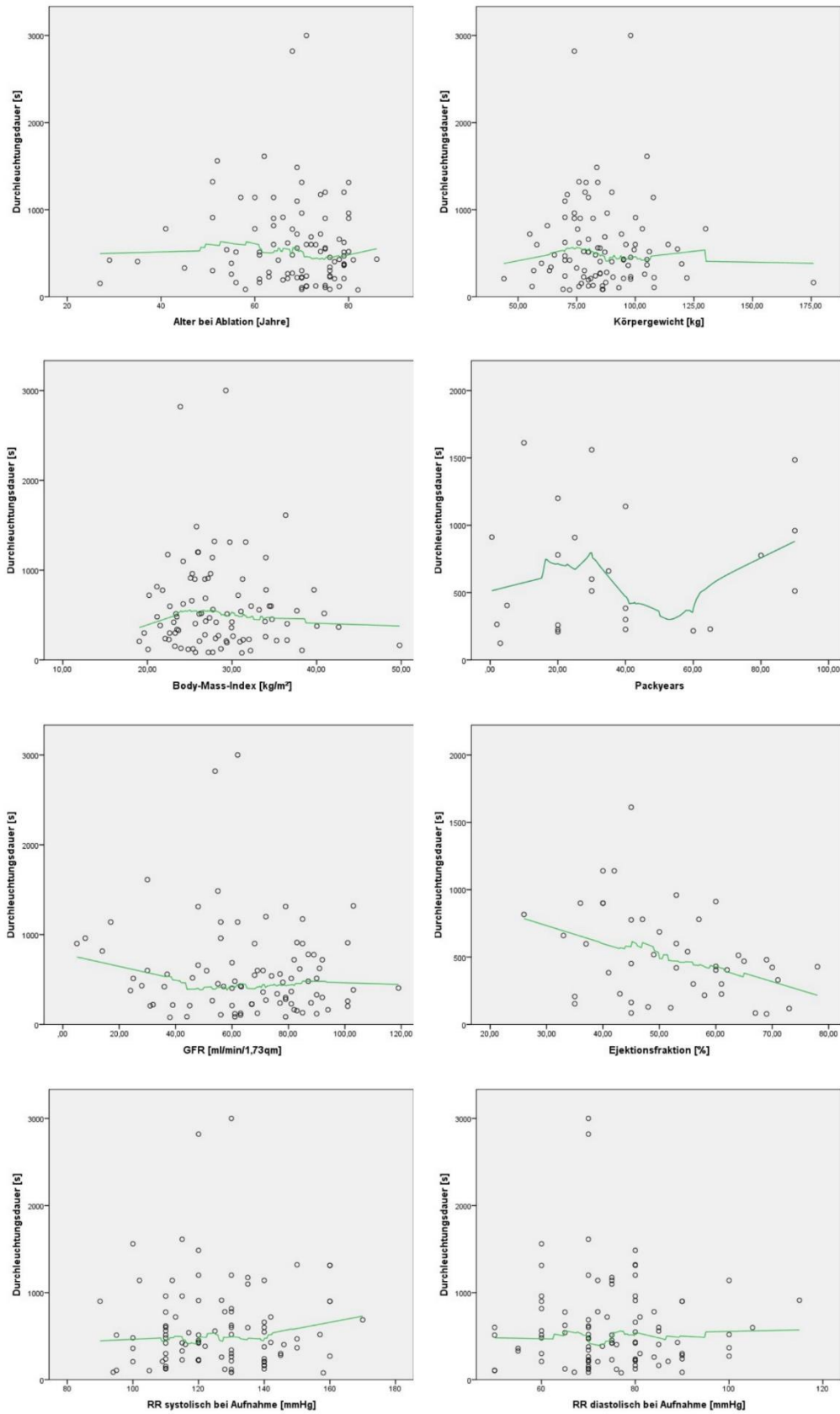


Abbildung 21: Streudiagramme incl. LOWESS-Anpassungslinie zur Darstellung eines graphischen Zusammenhangs zwischen der Durchleuchtungsdauer und der metrischen

Variablen Alter bei Ablation, Körpergewicht, BMI, Packyears, GFR, Ejektionsfraktion, systolischer und diastolischer Blutdruck bei Aufnahme

Variable	totale Energie	absolute Ablationsdauer	Durchleuchtungs-dauer
Geschlecht	p=0,992	p=0,471	p=0,815
Alter bei Ablation (Jahre)	graphisch keine Korrelation	graphisch keine Korrelation	graphisch keine Korrelation
Gewicht (kg)	Regressionsmodell n.s.	graphisch keine Korrelation	graphisch keine Korrelation
BMI (kg/m ²)	graphisch keine Korrelation	graphisch keine Korrelation	graphisch keine Korrelation
Raucher (%)	p=0,046	p=0,028	p=0,314
packyears	graphisch keine Korrelation	graphisch keine Korrelation	graphisch keine Korrelation
COPD (%)	p=0,427	p=0,662	p=0,045
CNI (%)	p=0,3	p=0,735	p=0,647
GFR (ml/min/1,73qm)	graphisch keine Korrelation	Regressionsmodell n.s.	Regressionsmodell n.s.
SAS (%)	p=0,495	p=0,859	p=0,966
Hypertonus (%)	p=0,454	p=0,863	p=0,493
RR _{syst} bei Aufnahme (mmHg)	Regressionsmodell n.s.	Regressionsmodell n.s.	Regressionsmodell n.s.
RR _{diast} bei Aufnahme (mmHg)	Regressionsmodell n.s.	Regressionsmodell n.s.	graphisch keine Korrelation
KHK (%)	p=0,852	p=0,191	p=0,614
Vorhofflimmern in Vorgeschichte (%)	p=0,575	p=0,335	p=0,299
Ejektionsfraktion (%)	Regressionsmodell n.s.	graphisch keine Korrelation	p=0,017 (-9,87; 95%CI [-17,86;-1,88])

Tabelle 7: Einflussfaktoren auf die Prozedurdaten totale Energie, absolute Ablationsdauer und Durchleuchtungsdauer

Variable	Regressionskoeffizient	p-Wert
COPD	50,893	0,747
Ejektionsfraktion	-9,87	0,017

Tabelle 8: Multiple Regression der in der univariaten Analyse signifikanten Einflussfaktoren auf die Durchleuchtungsdauer

3.4 Follow-Up

Von den initial 100 Patienten, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, lagen für 81 (81%) Patienten Follow-Up-Daten vor: entweder ein Verlaufs-EKG, das Telefoninterview oder beides. Beobachtet wurden die jeweiligen Personen durchschnittlich über $30,82 \pm 11,61$ Monate.

Während des Beobachtungsintervalls sind 13 (13%) Patienten verstorben, dennoch konnte bei einigen der Follow-Up-Rhythmus durch ein EKG, das mindestens ein Jahr nach Ablation geschrieben wurde, erhoben werden. Todesursache waren u.a. Malignome, wie das Mantelzelllymphom, eine akute myeloische Leukämie und das Ösophaguskarzinom, Multiorganversagen, Nierenversagen, Lungenembolie, Darmischämie und Pneumonie.

3.4.1 Arrhythmie rezidive

Im Follow-Up befanden sich 33 (40,7%) Patienten im Sinusrhythmus, während 13 (16,0%) ein Rezidiv eines typischen Vorhofflatterns und 35 (43,2%) andere Rezidive erlitten. (*Abbildung 22*) Unter den „anderen Rezidiven“ wurden folgende Arrhythmien zusammengefasst: atypisches Vorhofflattern (8; 9,9%), undefiniertes Vorhofflattern (3; 3,7%), Vorhofflimmern (21; 25,9%) und andere Herzrhythmusstörungen (3; 3,7%), darunter jeweils eine fokale atriale Tachykardie, eine ventrikuläre Extrasystolie mit Salven und eine AVNRT.

Zudem traten mehrere Arrhythmien in Kombination auf: 3 (3,7%) Patienten mit typischem Vorhofflattern hatten zusätzlich ein Vorhofflimmern, sowie 1 (1,2%) Patient mit typischem Vorhofflatter-Rezidiv hatte auch ein atypisches Vorhofflattern. Außerdem litten 4 (4,9%) Patienten mit atypischem Vorhofflattern ebenfalls an einem Vorhofflimmern.

Die eben genannte Einteilung dient auch der Gruppenbildung zur Analyse der Einflussfaktoren auf den langfristigen Erfolg nach Vorhofflatterablation, die in den Punkten 3.4.5 und 3.4.6 behandelt wird.

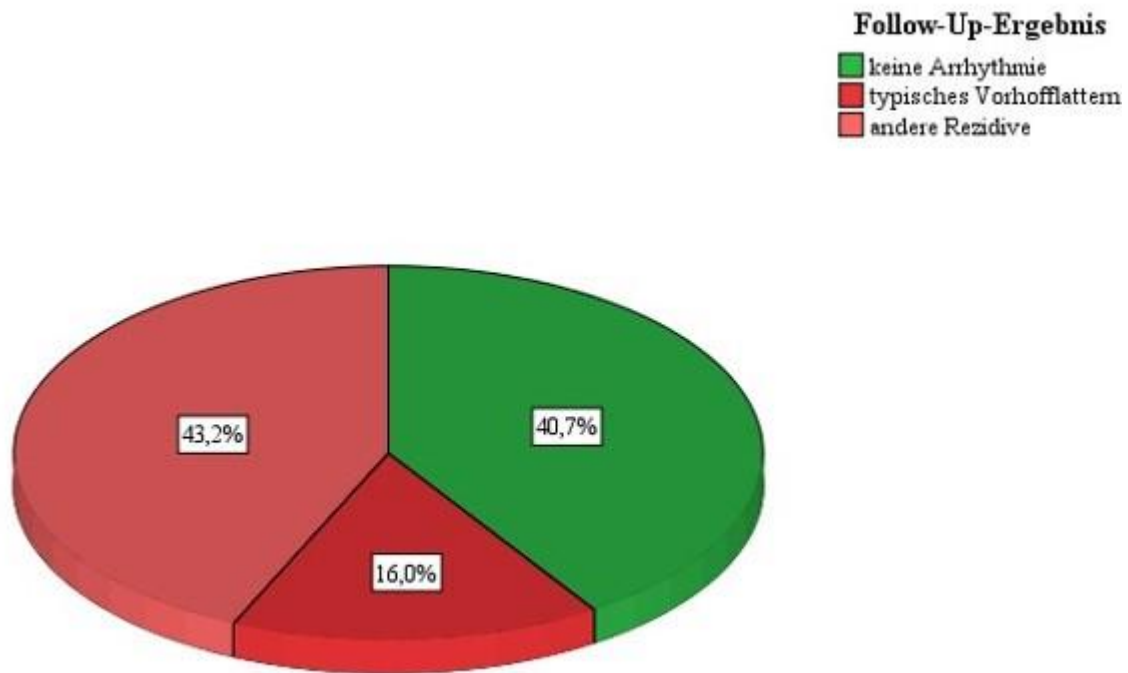


Abbildung 22: Auftreten von Arrhythmie rezidiven im Follow-Up

Betrachtet man die Kaplan-Meier-Kurve und die Zeit bis zum Eintreten einer Herzrhythmusstörung, so geschieht dies meist im ersten Jahr nach Ablation, im Mittel nach $11,96 \pm 10,66$ Monaten. (*Abbildung 23*)

Abbildung 24 zeigt zusätzlich die einzelnen Überlebenszeitkurven für die Wahrscheinlichkeit im Follow-Up kein typisches Vorhofflatter-Rezidiv zu entwickeln und keine anderen Arrhythmie rezidive.

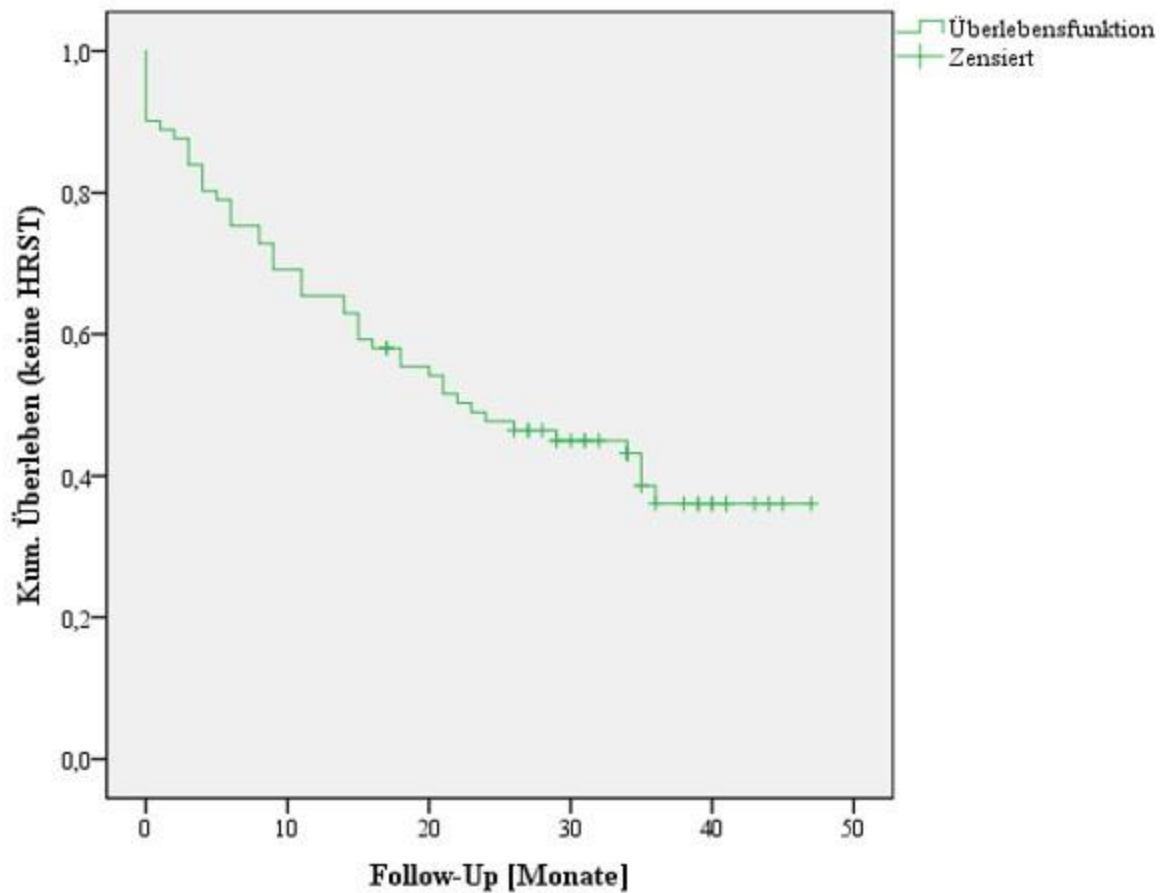


Abbildung 23: Kumulative allgemeine Rezidiv-Freiheit mittels Kaplan-Meier-Kurve

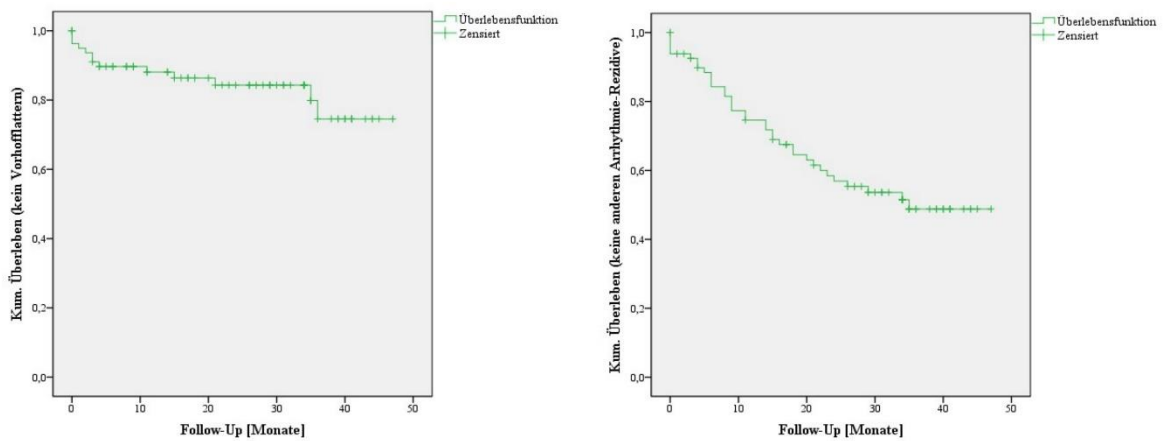


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für das Nicht-Eintreten eines typischen Vorhofflatterns und für das Nicht-Eintreten einer anderen Herzrhythmusstörung

3.4.2 Symptomatik und klinische Ereignisse im Verlauf

Im Beobachtungszeitraum kam es – wie auch bei der anfänglichen Symptomatik vor der Ablation – am häufigsten zu Herzrasen oder Herzstolpern, wobei die Rate von beschwerdefreien Patienten von 7 (7%) auf 26 (53,1%) Patienten anstieg. (Abbildung 25) Bei allen Beschwerden, außer beim Auftreten einer Synkope, konnte mittels des McNemar-Tests eine signifikante Symptomreduktion festgemacht werden. (Tabelle 9)

Die Herzrhythmusstörungen äußerten sich i.d.R. nur einmalig oder intermittierend, nur bei einem Patienten wurde ein permanentes Vorhofflimmern diagnostiziert.

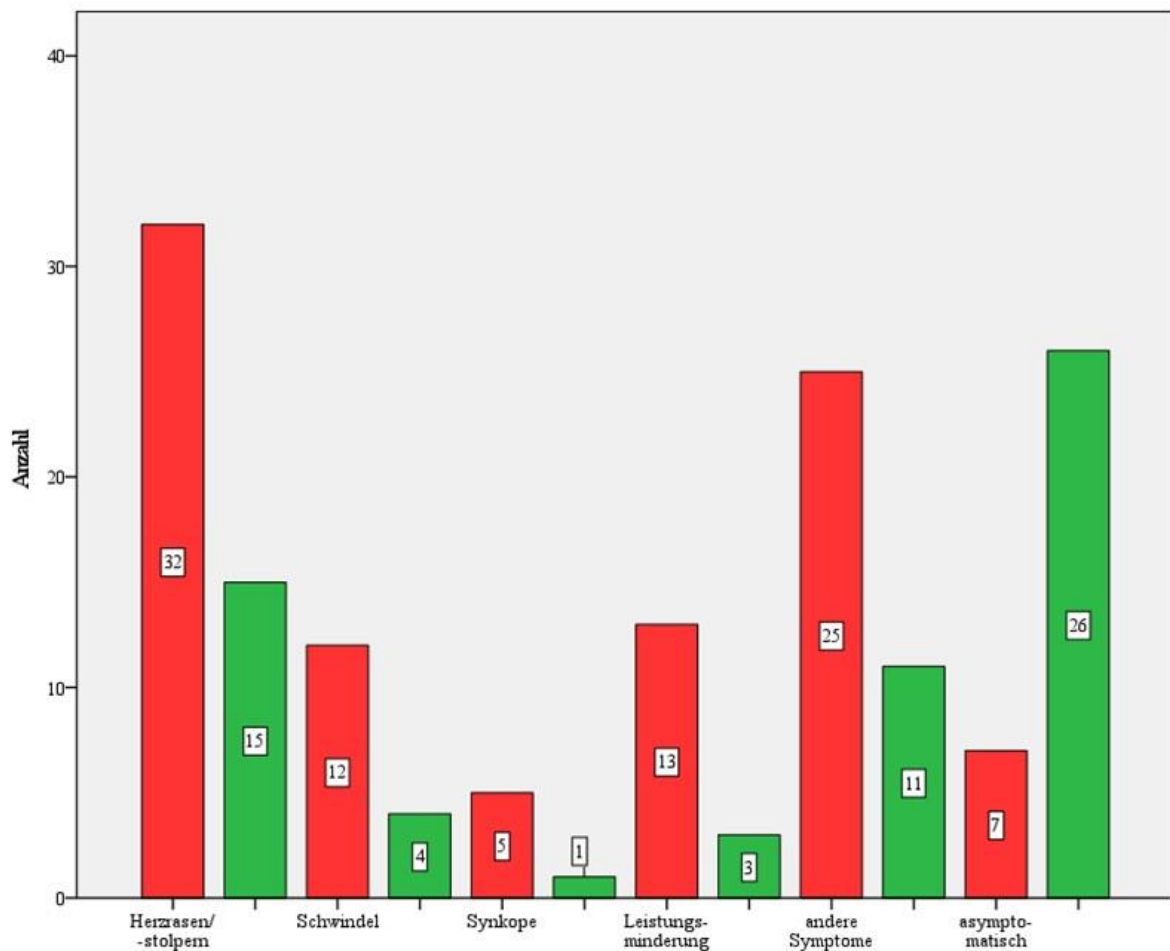


Abbildung 25: Symptomatik im Follow-Up (grün) im Vergleich zur Symptomatik vor Ablation (rot); andere Symptome im Follow-Up: Belastungsdyspnoe, Blutdruckschwankungen, Angstgefühl

Symptom	p-Wert
Herzrasen/-stolpern	<0,001
Schwindel	0,021
Synkope	0,125
Leistungsminderung	0,006
andere Symptome	0,003
asymptomatisch	<0,001

Tabelle 9: Ergebnisse des McNemar-Tests zur Untersuchung der Symptomreduktion nach Ablation

Des Weiteren wurden die Patienten im Telefoninterview gebeten, ihre Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit mithilfe der Schulnoten 1 bis 6 vor und nach der Ablation zu vergleichen und das Ergebnis der Ablation zu bewerten. Hierbei wurde im Median die Schulnote „2“ für das Ablationsergebnis vergeben. Die Bewertung der Lebensqualität und der körperlichen Belastbarkeit unterschied sich nach der Ablation nicht, was jedoch auch im Zusammenhang mit dem relativ hohen Alter des Kollektivs und der damit einhergehenden Multimorbidität interpretiert werden muss. (Tabelle 10)

Bewertung	vor Ablation	nach Ablation	p-Wert
Lebensqualität	2	2	0,313
körperliche Belastbarkeit	3	3	0,063

Tabelle 10: Ergebnisse des Wilcoxon-Tests zur Analyse der Lebensqualität und körperlichen Belastbarkeit vor und nach Ablation mit Angabe des Medians der Schulnotenbewertung

Ebenfalls erfragt wurden Krankenhausaufenthalte: 25 (50%) der telefonisch erreichten Patienten gaben an, mindestens einmal im Beobachtungsintervall im Krankenhaus gewesen zu sein, davon etwas mehr als die Hälfte wegen einer kardiologischen Ursache. (Abbildung 26)

Überprüft wurde auch, wie oft es zu einem schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis kam: zu verzeichnen waren ein Schlaganfall, eine Lungenembolie mit Todesfolge und 5 hypertensive Entgleisungen. Zu einem Herzinfarkt kam es nicht. Bezüglich der beiden thrombembolischen Ereignisse handelte es sich zum einen um einen 81-jährigen Patienten ohne Vorhofflimmern in der Vorgeschichte, der aber im Verlauf ein Vorhofflimmern entwickelte, mit einem NOAC und ASS antikoaguliert war und im Rahmen einer Herzschrittmacher-Implantation einen Schlaganfall erlitt. Zum anderen verstarb ein 68 Jahre alter Patient mit anamnestischem Vorhofflimmern in der Vorgeschichte, der im Follow-UP-EKG im Sinusrhythmus war, an einer

Lungenembolie. Laut im Arztbrief nach Ablation empfohlener Entlassmedikation sollte eine Antikoagulation mit Marcumar und ASS fortgeführt werden. Ob dies über das gesamte Beobachtungsintervall der Fall war, kann nicht sicher bestätigt werden.

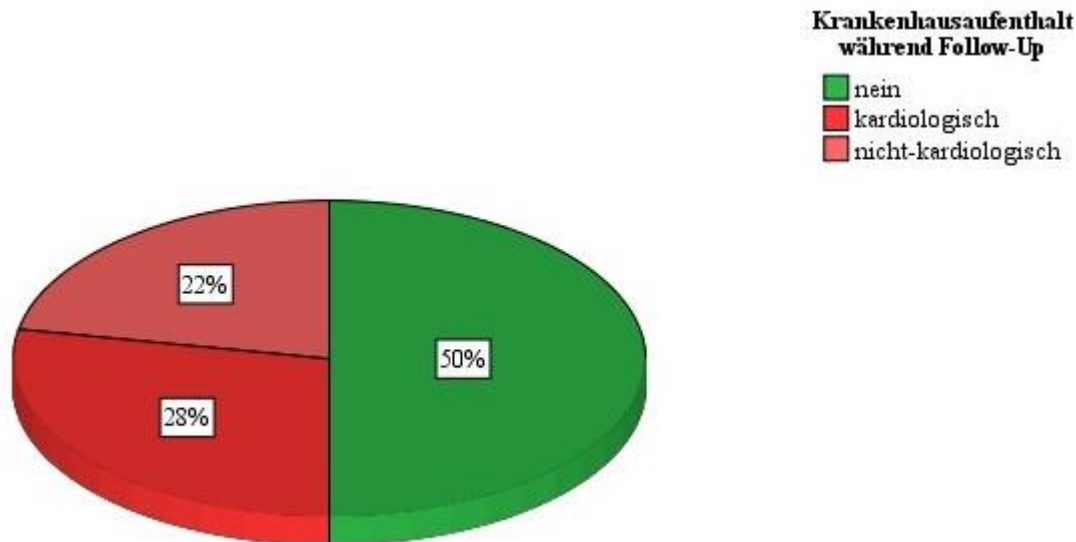


Abbildung 26: Krankenhausaufenthalte während des Follow-Ups; kardiologische Ursachen: Herzklappen-Operation, Implantation eines Schrittmachers oder Eventrecorders, Stentimplantation bei KHK, Herzrhythmusstörung, Reablation; nicht-kardiologische Gründe: Lungenproblematik, gastrointestinale Erkrankung, Malignom, Rheuma, Leistenbruch, Problematik des Bewegungsapparats (z.B. Wirbelsäulenversteifung, Bandruptur)

3.4.3 Therapie der Arrhythmie rezidive im Follow-Up

Kam es zu einer Herzrhythmusstörung nach Vorhofflatterablation, wurden die Patienten nach deren Therapie befragt. Bei 10 (71,43%) der Rezidive eines typischen Vorhofflatterns wurde erneut ablatiert, einmal (7,14%) kardiovertiert und zweimalig (14,29%) medikamentös mit Digoxin, Amiodaron oder einem β -Blocker behandelt, wobei ein Patient sowohl Antiarrhythmika wie auch eine Kardioversion erhielt. (*Abbildung 27*) Beim atypischen oder undefinierten Vorhofflattern wurde ebenso häufig ablatiert und kardiovertiert (jeweils 4; 28,57%), auch hier kamen z.T. mehrere Verfahren parallel zur Anwendung. (*Abbildung 28*) Im Gegensatz dazu wurde ein Vorhofflimmern meist mit Medikamenten (8; 27,59%), also Antiarrhythmika wie Digoxin, Amiodaron und Bisoprolol und Antikoagulanzen wie Marcumar und Rivaroxaban zur Thrombembolieprophylaxe, therapiert. (*Abbildung 29*) Ferner

fanden bei der einzigen AVNRT und der ventrikulären Extrasystolie Ablationen statt, bei der atrialen Tachykardie wurde ein DDD-ICD implantiert.

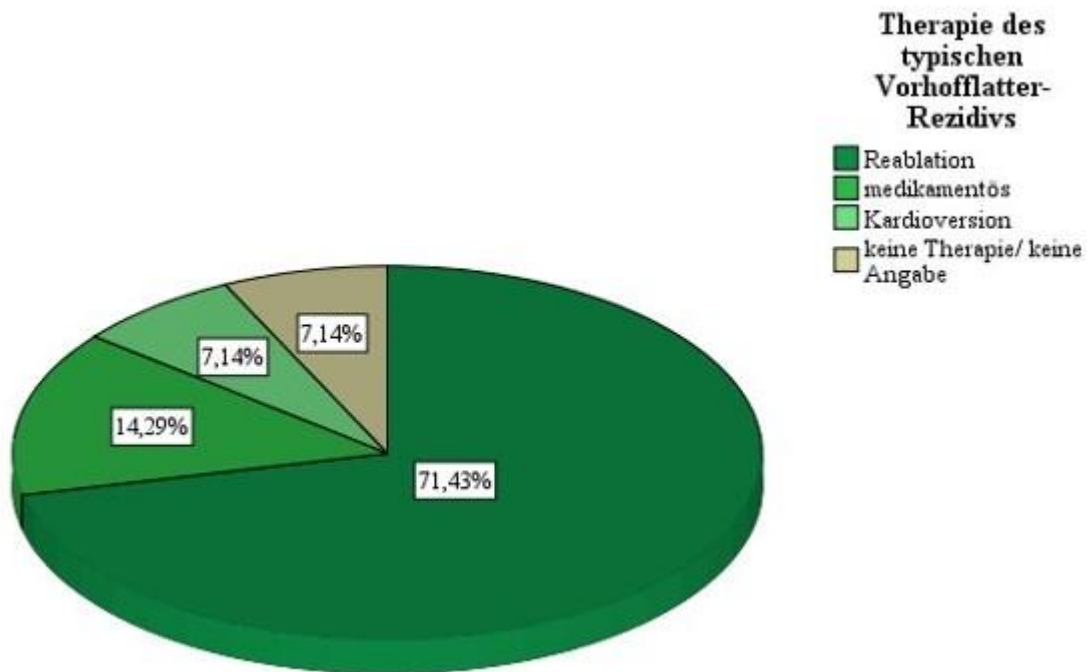


Abbildung 27: Therapie des Rezidivs eines typischen Vorhofflatters (Anmerkung: 1 Patient erhielt eine Mehrfachtherapie)

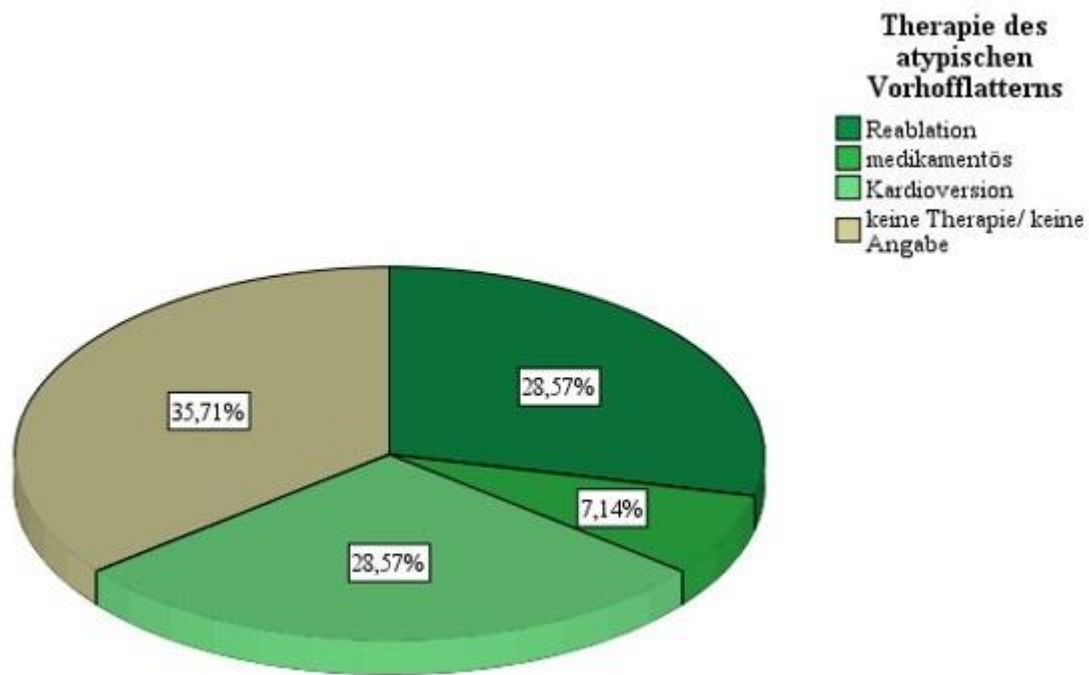


Abbildung 28: Therapie des atypischen oder undefinierten Vorhofflatterns (Anmerkung: 3 Patienten erhielten eine Mehrfachtherapie)

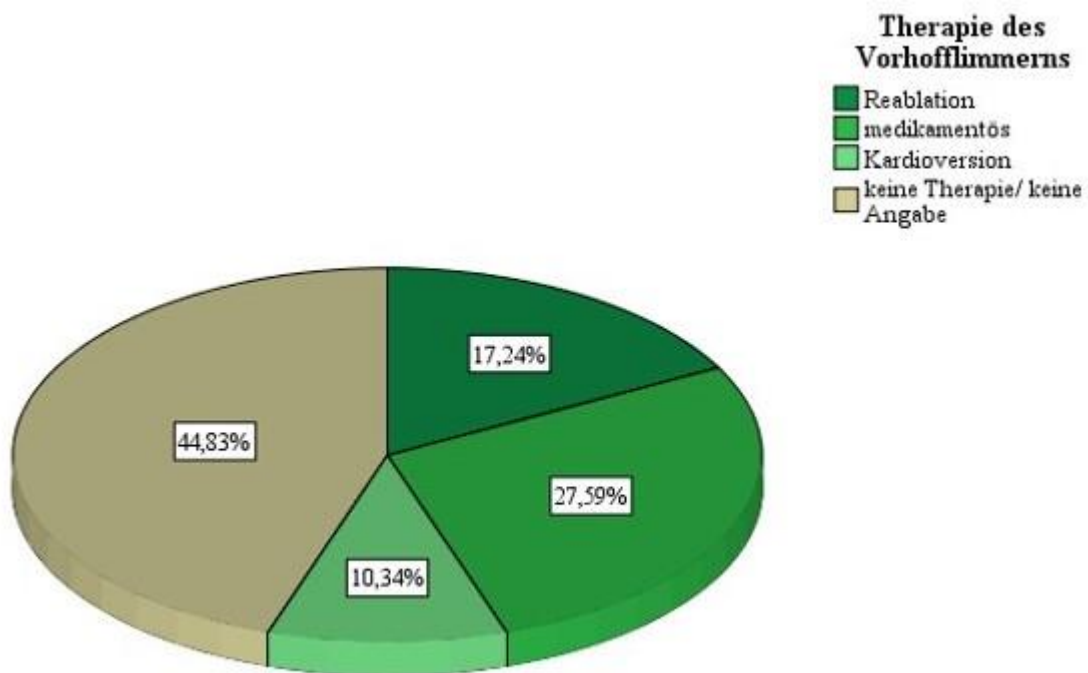


Abbildung 29: Therapie des Vorhofflimmerns (Anmerkung: 2 Patienten erhielten eine Mehrfachtherapie)

3.4.4 Gruppenvergleiche im Follow-Up

Die Gruppenvergleiche basieren auf der unter Punkt 3.4.1 genannten Einteilung in „keine Arrhythmie“, „Rezidiv eines typischen Vorhofflatterns“ und „andere Rezidive“.

In der *Tabelle 11*, *Tabelle 12* und *Tabelle 13* sind die Ergebnisse der Gruppenvergleiche zusammengefasst. Signifikante Unterschiede sind hierbei bezüglich einer Raucheranamnese, einer erniedrigten GFR und eines Vorhofflimmerns in der Vorgeschichte zu verzeichnen. Denn die Patienten im Sinusrhythmus waren ausschließlich Nicht-Raucher ($p=0,016$), hatten laborchemisch eine im Schnitt höhere GFR ($p=0,027$) und weniger Vorhofflimmern in der Vorgeschichte ($p=0,024$) als vor allem die Gruppe der anderen Rezidive. Darüber hinaus scheint die Einnahme eines Diuretikums eher mit dem Auftreten einer Herzrhythmusstörung im Follow-Up zu korrelieren ($p=0,023$). Echokardiographisch fand sich weder bei der Pumpfunktion, noch bei der Vorhofgröße ein signifikanter Unterschied.

Variable	keine Arrhythmie (n=33)	typisches Vorhofflattern (n=13)	andere Rezidive (n=35)	p-Wert
weiblich (%)	8 (24,2%)	5 (38,5%)	11 (31,4%)	0,611
Alter bei Ablation (Jahre)	64,66 ± 14,46	68,00 ± 8,67	70,20 ± 8,76	0,3
Gewicht (kg)	85,23 ± 21,36	85,41 ± 12,89	85,53 ± 16,98	0,751
BMI (kg/m ²)	28,15 ± 6,40	28,61 ± 4,60	28,67 ± 5,26	0,633
Raucher (%)	0 (0%)	3 (25,0%)	3 (8,6%)	0,016
Packyears (py)	8,1 ± 20,89	15,63 ± 24,70	13,68 ± 26,92	0,304
COPD (%)	1 (3,0%)	1 (7,7%)	6 (17,1%)	0,155
CNI (%)	6 (18,2%)	3 (23,1%)	7 (20,0%)	0,933
GFR (ml/min/1,73qm)	73,85 ± 24,29	71,67 ± 21,20	61,33 ± 20,97	0,027
Kreatinin (mg/dl)	1,24 ± 1,13	1,06 ± 0,41	1,29 ± 0,93	0,154
SAS (%)	6 (18,2%)	3 (23,1%)	9 (22,2%)	0,771
Hypertonus (%)	23 (69,7%)	10 (76,9%)	29 (82,9%)	0,466
KHK (%)	10 (30,3%)	6 (46,2%)	16 (45,7%)	0,388
Vorhofflimmern in Vorgeschichte (%)	10 (30,3%)	6 (46,2%)	22 (62,9%)	0,024
Zeit bis zum Rezidivereignis (Monate)	entfällt	10,08 ± 13,00	12,66 ± 9,78	0,205

Tabelle 11: Gruppenvergleiche bezüglich der Baseline-Charakteristika und Vorerkrankungen (Anmerkung: zusätzlich zur Variable Hypertonus wurden die systolischen und diastolischen Blutdruck-Werte bei Aufnahme und Entlassung aus dem stationären Aufenthalt zur Ablation analysiert, ohne signifikantes Ergebnis, daher wurde auf eine einzelne Aufführung verzichtet)

Medikamente	keine Arrhythmie (n=33)	typisches Vorhofflattern (n=13)	andere Rezidive (n=35)	p-Wert
Antihypertensiva:				
ACE-Hemmer	15 (45,5%)	5 (38,5%)	29 (17,3%)	0,438
AT1-Antagonist	5 (15,2%)	2 (15,4%)	5 (14,3%)	1
Beta-Blocker	27 (81,8%)	12 (92,3%)	24 (68,6%)	0,198
Diuretikum	15 (45,5%)	9 (69,2%)	27 (77,1%)	0,023
Calcium-Antagonist	5 (15,2%)	4 (30,8%)	7 (20,0%)	0,46
Alpha-Blocker	0 (0,0%)	1(7,7%)	1 (2,9%)	0,297
Antiarrhythmika:				
AA-Klasse I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	entfällt
AA-Klasse II	27 (81,8%)	12 (92,3%)	24 (68,6%)	0,198
AA-Klasse III	0 (0,0%)	2 (15,4%)	3 (8,6%)	0,086
AA-Klasse IV	5 (15,2%)	4 (30,8%)	7 (20,0%)	0,46
Digitalisglykoside	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0,16
Antikoagulanzen:				
Marcumar	13 (39,4%)	7 (53,8%)	20 (57,1%)	0,351
NOAC	16 (48,5%)	3 (23,1%)	14 (40,0%)	0,321
ASS	8 (24,2%)	4 (30,8%)	9 (25,7%)	0,889
Clopidogrel/Ticagrelor/ Prasugrel	1 (3,0%)	1 (7,7%)	5 (14,3%)	0,273

Tabelle 12: Gruppenvergleiche bezüglich der Medikamenteneinnahme

Echokardiographie	keine Arrhythmie (n=33)	typisches Vorhofflattern (n=13)	andere Rezidive (n=35)	p-Wert
eingeschränkte EF (<55%)	10 (33,3%)	2 (18,2%)	12 (34,3%)	0,668
Ejektionsfraktion (%)	54,60 ± 11,28	57,25 ± 11,27	58,86 ± 14,16	0,514
linksventrikuläre Hypertrophie	15 (51,7%)	5 (45,5%)	19 (55,9%)	0,859
diastolische Dysfunktion	7 (6,3%)	2 (18,2%)	7 (20,6%)	0,929
ED-LV-Septum (mm)	11,62 ± 2,10	11,13 ± 1,96	11,46 ± 1,90	0,721
ED-LV-Hinterwand (mm)	10,77 ± 1,54	11,00 ± 2,00	12,00 ± 2,12	0,362
LVEDD (mm)	53,38 ± 6,99	51,50 ± 5,32	49,46 ± 13,25	0,811
Fractional Shortening (%)	47,17 ± 30,48	30,46 ± 9,88	36,81 ± 13,00	0,694
LA-Durchmesser (mm)	48,25 ± 7,54	47,50 ± 3,32	49,67 ± 3,79	0,811
LA-Planimetrie (cm ²)	30,00 ± 7,44	24,75 ± 2,63	30,33 ± 1,53	0,652

Tabelle 13: Gruppenvergleiche bezüglich der echokardiographischen Parameter

Um herauszuarbeiten, welche Faktoren als Prädiktoren für das Langzeit-Outcome nach Vorhofflatterablation in Frage kommen, reicht es aber nicht nur, die Unterschiede der Gruppen zu interpretieren. Daher werden die möglichen Einflussfaktoren in den zwei folgenden Abschnitten mittels Cox-Regression detailliert untersucht.

3.4.5 Einflussfaktoren auf das Rezidiv eines typischen Vorhofflatterns

In die univariaten Analysen wurden alle Merkmale, die schon in den Gruppenvergleichen untersucht wurden, eingespeist. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit Nikotinkonsum ($p=0,011$), mit Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse III ($p=0,012$) und Digitalisglykosiden ($p=0,003$) ein höheres Risiko haben, ein Rezidiv eines typischen Vorhofflatterns zu entwickeln. (Tabelle 14)

Variable	Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
Geschlecht	0,755	[0,433; 1,358]	0,374
Alter bei Ablation (Jahre/10)	1,136	[0,702; 1,839]	0,604
Gewicht (kg/10)	1,001	[0,734; 1,366]	0,994
BMI	1,007	[0,912; 1,112]	0,894
Raucher	5,629	[1,478; 21,436]	0,011
Packyears (py)	1,009	[0,984; 1,034]	0,479
COPD	1,157	[0,148; 9,026]	0,889
CNI	1,306	[0,359; 4,756]	0,658
GFR (ml/min/1,73qm)	1,003	[0,978; 1,028]	0,823
Kreatinin (mg/dl)	0,742	[0,268; 2,051]	0,565
SAS	1,029	[0,283; 3,741]	0,966
Hypertonus	1,183	[0,321; 4,360]	0,801
KHK	1,42	[0,474; 4,247]	0,531
Vorhofflimmern in Vorgeschichte	1,166	[0,389; 3,495]	0,783
Antihypertensiva:			
ACE-Hemmer	0,737	[0,241; 2,256]	0,593
AT1-Antagonist	1,156	[0,25; 5,357]	0,853
Beta-Blocker	3,21	[0,416; 24,754]	0,263
Diuretikum	1,846	[0,559; 6,095]	0,315
Calcium-Antagonist	2,453	[0,73; 8,247]	0,147
Alpha-Blocker	6,027	[0,759; 47,864]	0,089
Antiarrhythmika:			
AA-Klasse I	entfällt		
AA-Klasse II	3,21	[0,416; 24,754]	0,263
AA-Klasse III	8,134	[1,6; 41,34]	0,012
AA-Klasse IV	2,453	[0,73; 8,247]	0,147
Digitalisglykoside	40,009	[3,628; 441,187]	0,003

Antikoagulanzen:			
Marcumar	1,297	[0,434; 3,877]	0,642
NOAC	0,407	[0,112; 1,481]	0,172
ASS	1,316	[0,405; 4,278]	0,648
Clopidogrel/Ticagrelor/Prasugrel	1,189	[0,151; 9,39]	0,869
Echokardiographie:			
Ejektionsfraktion (%)	1,015	[0,946; 1,089]	0,681
eingeschränkte EF (<55%)	0,469	[0,101; 2,172]	0,333
linksventrikuläre Hypertrophie	0,776	[0,235; 2,557]	0,676
diastolische Dysfunktion	0,775	[0,167; 3,592]	0,745
ED-LV-Septum (mm)	0,896	[0,620; 1,297]	0,561
ED-LV-Hinterwand (mm)	0,964	[0,660; 1,408]	0,848
LVEDD (mm)	0,995	[0,925; 1,070]	0,891
Fractional Shortening (%)	0,959	[0,872; 1,054]	0,384
LA-Durchmesser (mm)	1,004	[0,841; 1,238]	0,972
LA-Planimetrie (cm ²)	0,972	[0,836; 1,129]	0,708

Tabelle 14: Analyse der Einflussfaktoren auf ein Rezidiv eines typischen Vorhofflatterns mittels univariater Cox-Regression

Um nun die letztendlich unabhängigen Prädiktoren zu identifizieren, erfolgte im Anschluss eine multivariate Cox-Regression, die die Variablen „Raucher“ und „AA-Klasse III“ umfasste. (Tabelle 15) Die Variable „Digitalisglykoside“ wurde hierbei ausgeschlossen, da nur ein einziger Patient diese Medikamentengruppe einnahm. Folglich war nur noch ein Nikotinkonsum ein relevanter Einflussfaktor ($p=0,011$), denn Raucher riskieren laut den Daten dieser Studie um ein 5,6-Faches die Entstehung eines erneuten typischen Vorhofflatterns nach Ablation. Im Gegensatz dazu fand sich kein Unterschied im Auftreten eines erneuten typischen Vorhofflatterns bezüglich eines Vorhofflimmerns in der Vorgeschichte. (Abbildung 30)

Variable	Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
Raucher	5,629	[1,478; 21,436]	0,011
AA-Klasse III	8,123	[0,883; 74,762]	0,064

Tabelle 15: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression zur Identifizierung der unabhängigen Prädiktoren für ein typisches Vorhofflatterrezidiv

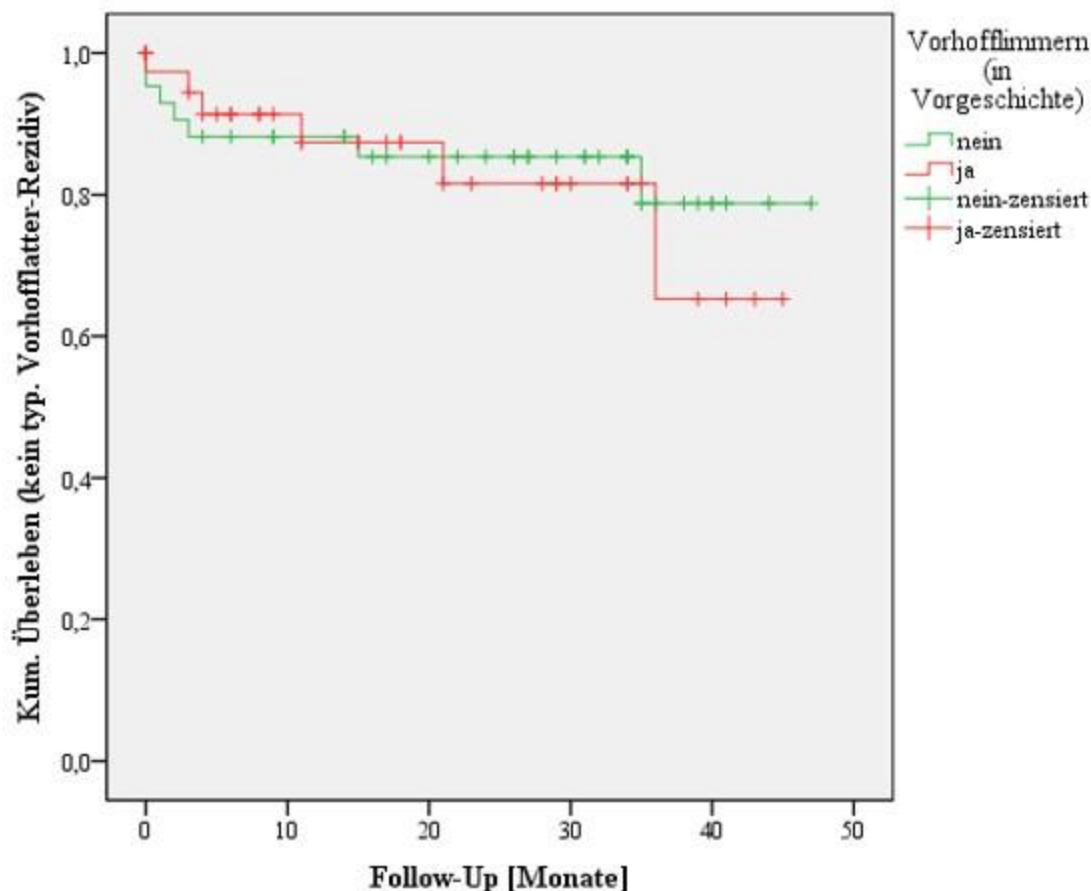


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für das Nicht-Auftreten eines typischen Vorhofflatters bezüglich eines Vorhofflimmerns in der Vorgeschichte (Ergebnis des Log-Rank-Tests: $p=0,782$)

3.4.6 Einflussfaktoren auf andere Rezidive

Wie bereits unter Punkt 3.4.1 definiert, wurden atypisches oder undefiniertes Vorhofflattern, Vorhofflimmern und Herzrhythmusstörungen anderen Ursprungs zu der Gruppe „andere Rezidive“ vereint. Ausgehend von der univariaten Cox-Regression (Tabelle 16) fanden sich als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines anderen Arrhythmie rezidivs die COPD ($p=0,011$), eine niedrige GFR ($p=0,032$), ein Vorhofflimmern in der Vorgeschichte ($p=0,008$) sowie die Einnahme von Diuretika ($p=0,008$), Antiarrhythmika der Klasse III ($p=0,002$) und die Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel/ Ticagrelor/ Prasugrel ($p=0,03$).

Variable	Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
weiblich	0,902	[0,631; 1,289]	0,572
Alter bei Ablation (Jahre/10)	1,406	[0,995; 1,987]	0,054
Gewicht (kg/10)	0,978	[0,815; 1,173]	0,807
BMI (kg/m ²)	1,002	[0,946; 1,062]	0,939
Raucher	1,681	[0,511; 5,530]	0,392
Packyears (py)	1,006	[0,993; 1,020]	0,354
COPD	3,184	[1,308; 7,749]	0,011
CNI	1,083	[0,473; 2,481]	0,85
GFR (ml/min/1,73qm)	0,986	[0,973; 0,999]	0,032
Kreatinin (mg/dl)	1,022	[0,757; 1,381]	0,886
SAS	1,206	[0,565; 2,574]	0,629
Hypertonus	1,656	[0,686; 4,002]	0,262
KHK	1,524	[0,782; 2,971]	0,216
Vorhofflimmern in Vorgeschichte	2,556	[1,283; 5,092]	0,008
Antihypertensiva:			
ACE-Hemmer	1,683	[0,861; 3,291]	0,128
AT1-Antagonist	0,937	[0,362; 2,423]	0,893
Beta-Blocker	0,585	[0,286; 1,198]	0,143
Diuretikum	2,941	[1,331; 6,396]	0,008
Calcium-Antagonist	1,266	[0,551; 2,909]	0,579
Alpha-Blocker	2,414	[0,325; 17,936]	0,389
Antiarrhythmika:			
AA-Klasse I	entfällt		
AA-Klasse II	0,585	[0,286; 1,198]	0,143
AA-Klasse III	8,047	[2,153; 30,082]	0,002
AA-Klasse IV	1,266	[0,551; 2,909]	0,579
Digitalisglykoside	entfällt		
Antikoagulanzen:			
Marcumar	1,412	[0,722; 2,759]	0,313
NOAC	0,931	[0,464; 1,795]	0,791
ASS	1,068	[0,500; 2,282]	0,864
Clopidogrel/Ticagrelor/Prasugrel	2,91	[1,111; 7,623]	0,03
Echokardiographie:			
Ejektionsfraktion (%)	1,018	[0,980; 1,057]	0,366
eingeschränkte EF (<55%)	1,098	[0,546; 2,207]	0,793
linksventrikuläre Hypertrophie	1,126	[0,571; 2,222]	0,731
diastolische Dysfunktion	0,83	[0,361; 1,908]	0,661
ED-LV-Septum (mm)	1,015	[0,783; 1,317]	0,91
ED-LV-Hinterwand (mm)	1,252	[0,971; 1,613]	0,083
LVEDD (mm)	0,986	[0,941; 1,034]	0,568
Fractional Shortening (%)	0,989	[0,949; 1,030]	0,582

LA-Durchmesser (mm)	0,986	[0,857; 1,135]	0,849
LA-Planimetrie (cm ²)	1,019	[0,943; 1,101]	0,637

Tabelle 16: Analyse der Einflussfaktoren auf andere Arrhythmie rezidive mittels univariater Cox-Regression

Zur Überprüfung der Unabhängigkeit der Prädiktoren wurden – unter Berücksichtigung der Bedingung, dass pro 10 Ereignisse 1 Merkmal eingeschlossen werden darf – die Faktoren „COPD“, „Vorhofflimmern in der Vorgeschichte“, „AA-Klasse III“ und „Clopidogrel/Ticagrelor/Prasugrel“ für die multivariate Analyse ausgewählt. (Tabelle 17) Alle vier Variablen zeigten sich schließlich als signifikante, unabhängige Einflussfaktoren auf die Entstehung eines atypischen Vorhofflatterns, eines Vorhofflimmerns oder einer anderen Herzrhythmusstörung im Follow-Up nach Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus. Die Komorbiditäten COPD (p=0,005) und Vorhofflimmern (p=0,03) weisen in der vorliegenden Studie ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko auf, während hingegen die Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse III (p=0,002) und von Thrombozytenaggregationshemmern (p=0,003) sogar mit einem 5- bis 9-fach erhöhten Risiko für ein Arrhythmie rezidiv einhergehen. Die beiden Prädiktoren „Vorhofflimmern in der Vorgeschichte“ und „Clopidogrel/ Ticagrelor/ Prasugrel“ sind zur Veranschaulichung graphisch in den zwei nachfolgenden Abbildungen dargestellt. (Abbildung 31, Abbildung 32) Letztere wurden bei dem vorliegenden Patientenkollektiv nur zur Therapie einer KHK, die i.d.R. in der Vorgeschichte mit mehreren Stents versorgt wurde, eingesetzt und als Triple-Therapie mit Marcumar und ASS oder als duale Plättchenhemmung mit ASS verabreicht.

Variable	Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
COPD	3,874	[1,516; 9,900]	0,005
Vorhofflimmern in Vorgeschichte	2,233	[1,083; 4,605]	0,03
AA-Klasse III	8,954	[2,239; 35,806]	0,002
Clopidogrel/Ticagrelor/Prasugrel	4,541	[1,648; 12,517]	0,003

Tabelle 17: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression zur Identifizierung der unabhängigen Prädiktoren für andere Arrhythmie rezidive

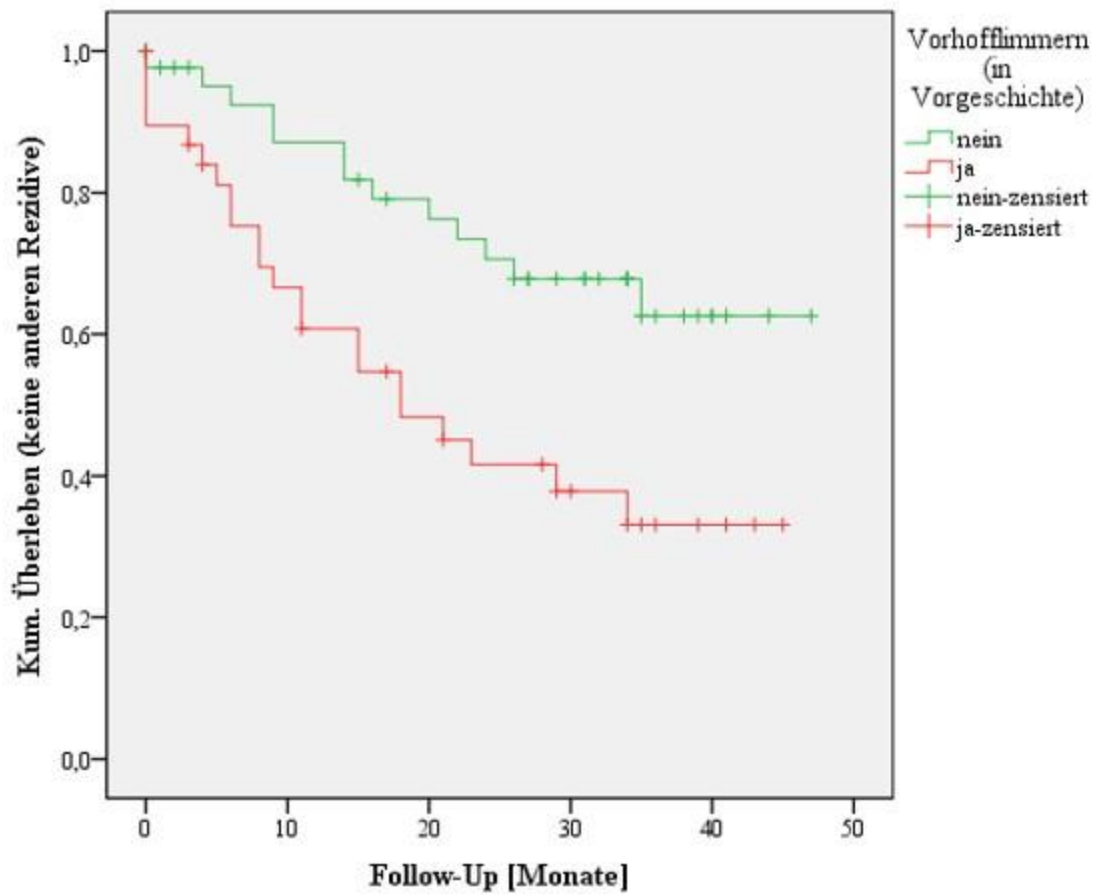


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve in Zusammenhang mit dem Auftreten anderer Rezidive und eines Vorhofflimmerns in der Vorgeschichte (Ergebnis des Log-Rank-Tests: $p=0,005$)

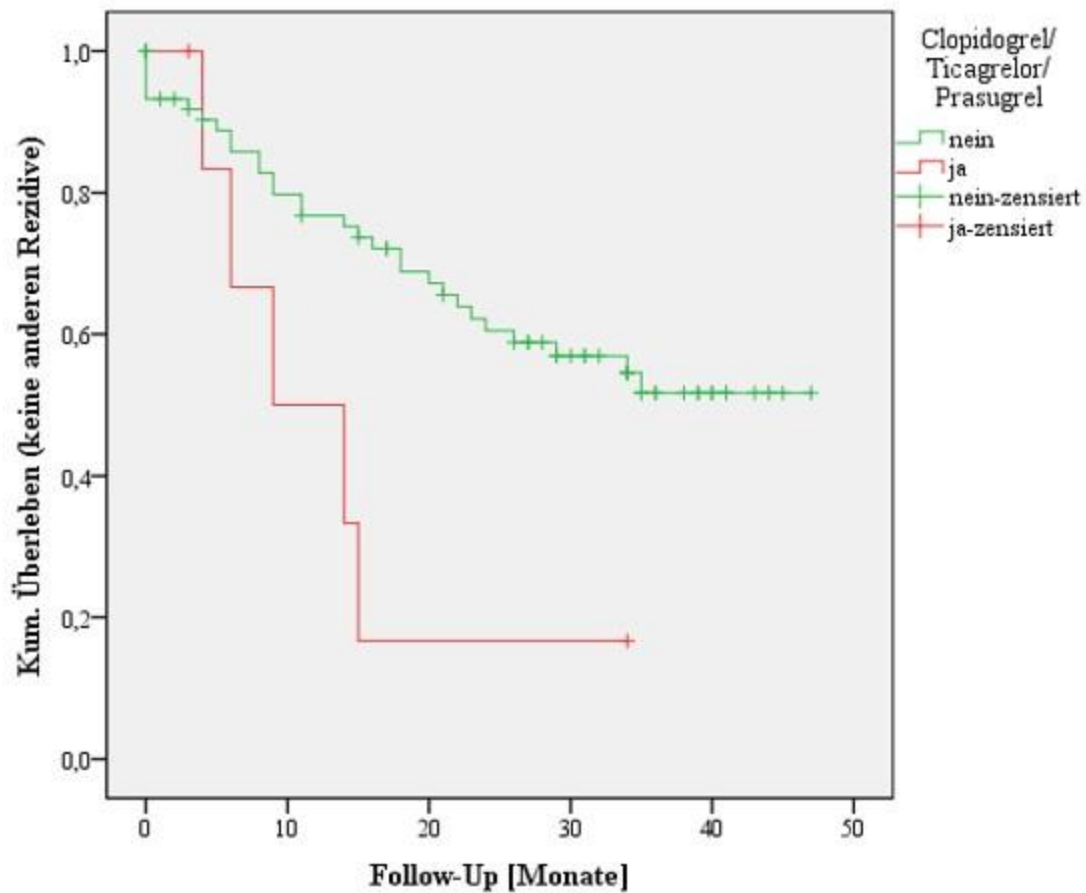


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens bei Einnahme von o.g. Thrombozytenaggregationshemmern (Ergebnis des Log-Rank-Tests: $p=0,021$)

4 Diskussion

Zielsetzung der vorliegenden Studie war die Auseinandersetzung mit Faktoren, die sowohl den kurzfristigen als auch den langfristigen Erfolg einer Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus bei typischem Vorhofflattern beeinflussen, anhand einer retrospektiven Untersuchung von 100 Patienten, die zwischen Juli 2013 und April 2015 am Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden. Als etabliertes Verfahren zur Therapie von typischem Vorhofflattern gibt es hierzu in der Literatur einige Studien – wenn auch mit teils kontroversen Ergebnissen –, die sich mit dem Langzeitverlauf und den Risikofaktoren für die Entwicklung einer erneuten Arrhythmie befassen. Im Gegensatz dazu finden sich aber kaum Angaben bezüglich der Einflussfaktoren auf den periinterventionellen Verlauf und das direkte Ablationsergebnis.

4.1 Einflussfaktoren auf den Ablationsverlauf und -erfolg

Eine bidirektionale Isthmusblockade als Endpunkt der Ablation gelang bei 94% der Patienten, was etwas über dem Durchschnitt der in einer Meta-Analyse von Spector et al. angegebenen 91,7% liegt. [4] Auch Cosío et al. gehen von einer Misserfolgsrate von 5-10% aus. [75] Als Ursache für das Nicht-Erreichen einer bidirektionalen Isthmusblockade werden meist anatomische Schwierigkeiten genannt. [75] Zusätzlich konnten Brembilla-Perrot et al. ab einem Alter von 70 Jahren eine leicht erhöhte Misserfolgsrate von 12,6% feststellen, was diese Studie jedoch nicht bestätigen konnte. [88] Weitere Patientencharakteristika wurden bisher kaum eingehender untersucht. Nur die Arbeit von Pérez-Rodon et al. beleuchtete zusätzlich Komorbiditäten wie Adipositas, Hypertonus, Herzinsuffizienz, COPD, SAS und echokardiographische Parameter und fand bei der Untersuchung von 355 Patienten heraus, dass sich einzig eine Trikuspidalklappen-Insuffizienz negativ auf den kurzfristigen Erfolg auswirkt (OR 3,161, 95% CI [1,084; 9,220], $p=0,035$). [89] Auch in der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen den eben genannten Risikofaktoren und dem direkten Ablationserfolg gefunden werden. Allerdings wies die Erfolgsgruppe ein signifikant höheres Körpergewicht ($86,64 \pm 18,32$ kg vs. $72,47 \pm 12,14$ kg, $p=0,048$) auf, wenn gleich der BMI keinen Einfluss hatte. In Anbetracht des relativ alten Patientenkollektivs mit einem Durchschnittsalter von 67,85 Jahren könnte hierbei das in der Literatur oft erwähnte „Obesity-Paradoxon“ eine Rolle spielen, d.h. Patienten mit Übergewicht oder Adipositas Grad I weisen eine bessere Prognose für kardiale Erkrankungen auf. [112] Bei den eben erwähnten Analysen sollte jedoch bedacht werden, dass es aufgrund der sehr guten Erfolgsrate der Vorhofflatterablation meist zu einer ungleichen Gruppenbildung mit einer sehr kleinen Misserfolgsgruppe und einer relativ großen Erfolgsgruppe (hier: 6 vs. 94 Patienten) kommt,

sodass wesentlich höhere Patientenzahlen notwendig wären, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen.

Zur Untersuchung des periinterventionellen Verlaufs wurde nach Prädiktoren auf die totale Energie, die absolute Ablationsdauer und die Durchleuchtungsdauer gesucht. Hierbei zeigte sich, dass Rauchen mit erhöhten Werten für die bei Ablation notwendige Energie ($94893,50 \pm 51199,00$ Ws vs. $53763,90 \pm 51559,86$ Ws, $p=0,046$) und absolute Ablationsdauer ($1487,71 \pm 862,20$ s vs. $892,91 \pm 759,09$ s, $p=0,028$) einhergeht. Da ein Nikotinkonsum bekanntlich mit einem erhöhten Risiko für ein breites Spektrum an kardiovaskulären Erkrankungen und Eingriffskomplikationen assoziiert ist, ist dies nicht verwunderlich. [113] Der Effekt in dieser Studie ist allerdings als gering einzuschätzen (Effektstärke nach Cohen: $r=0,276$ und $r=0,233$). Pérez-Rodon et al. konnten in ihrer Arbeit von 2017 belegen, dass die Ablationsdauer sowohl im höheren Lebensalter ($R= -0,133$, $p=0,025$) wie auch bei Vorhandensein einer COPD (577 ± 493 s vs. 793 ± 592 s, $p=0,025$) - womöglich durch den höheren Grad an fibrotischen Umbauprozessen am Herzen - niedriger ist. [89] Diese und weitere Prädiktoren konnten hier aber nicht identifiziert werden. Bezüglich des Einflusses auf die Durchleuchtungsdauer gibt es zum aktuellen Zeitpunkt noch keine weiteren Studien. In der vorliegenden Arbeit wurde daher erstmalig ein Zusammenhang mit der echokardiographisch gemessenen Ejektionsfraktion hergestellt. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine höhere Ejektionsfraktion mit einer signifikant niedrigeren Durchleuchtungsdauer korreliert ($R= -9,87$, 95% CI $[-17,86; -1,88]$, $p=0,017$). D.h. im Umkehrschluss, dass man bei Patienten mit einer erniedrigten Ejektionsfraktion mit einer längeren Durchleuchtungsdauer rechnen muss. Als Grund für diesen Aspekt wäre Folgendes denkbar: Ursache für eine niedrige Ejektionsfraktion ist die systolische Herzinsuffizienz bzw. HFrEF („heart failure with reduced ejection fraction“) z.B. auf dem Boden einer KHK, eines Myokardinfarkts, eines Klappenvitiums oder einer arteriellen Hypertonie. Bei der systolischen Herzinsuffizienz kommt es zu einer Kontraktionsschwäche mit erniedrigtem Schlagvolumen, erhöht ist hingegen das enddiastolische Volumen. Dadurch steigt der Stress auf die Herzwand und bringt eine exzentrische Hypertrophie des Myokards und letztendlich eine Dilatation des linken Ventrikels oftmals in späteren Stadien mit sich. [17,114,115] Durch die sich nun geänderte Anatomie könnte sich die elektrophysiologische Untersuchung und Ablation schwieriger gestalten, sodass u.a. eine längere Durchleuchtung notwendig wird.

4.2 Klinik und Rezidiv-Rate im Follow-Up

Für 19 Patienten konnten keine Follow-Up-Daten gewonnen werden. Von den übrigen 81 Patienten entwickelten 16,0% ein Rezidiv eines typischen Vorhofflatterns und 43,2% andere Arrhythmie-Rezidive, darunter 9,9% ein atypisches und 3,7% ein undefiniertes Vorhofflattern, 25,9% ein Vorhofflimmern und jeweils eine fokale atriale Tachykardie, eine ventrikuläre Extrasystolie mit Salven und eine AVNRT. In einer Meta-Analyse von Pérez et al. aus dem Jahr 2009, in der 158 Zentren mit insgesamt 10 719 Patienten eingeschleust wurden, konnten hingegen 10,9% Vorhofflatterrezidive und 33,6% Vorhofflimmern detektiert werden. Verglichen hiermit kam es in der hiesigen Studie zu etwas mehr Vorhofflatterrezidiven. Betrachtet man aber das Beobachtungsintervall von $30,82 \pm 11,61$ Monaten im Gegensatz zu dem in der eben genannten Meta-Analyse durchschnittlichen Zeitintervall von $13,8 \pm 0,3$ Monaten, ist dies aufgrund der doppelten Zeit durchaus plausibel. Mit einer Prävalenz von 25,9% konnte deutlich weniger Vorhofflimmern diagnostiziert werden als in den vergangenen Studien. [7] Mittal et al. untersuchten mithilfe von implantierten Loop-Recordern das Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei 20 Patienten und konnten eine noch höhere Vorhofflimmer-Rate von 55% nach Vorhofflatterablation feststellen. [86]

Trotz der hohen Rate an Arrhythmie rezidiven im Langzeitverlauf war eine signifikante Symptomreduktion zu verzeichnen: Herzasen oder Herzstolpern (Absolute Häufigkeit: 15 vs. 32, $p < 0,001$), Schwindel (4 vs. 12, $p = 0,021$) und Leistungsminderung (3 vs. 13, $p = 0,006$) wurden deutlich weniger beklagt. Dies bestätigt die Ergebnisse der Untersuchungen von Anné et al. und O'Callaghan et al., die eine jeweils ähnlich große Anzahl an Patienten über 1-2 Jahre begleiteten: 84% der Patienten gaben einen positiven Effekt auf Palpitationen im 1. Jahr nach Ablation an, 77% im 2. Jahr nach Ablation. Falls es doch zu Beschwerden kam, waren diese in der Regel – unabhängig vom Auftreten eines Vorhofflimmerns – weniger stark ausgeprägt (Score: 2,0 vs. 3,8, $p < 0,001$) und traten zudem seltener in Erscheinung (2,0 vs. 3,5, $p < 0,001$). [87,116]

Die in der Literatur beschriebene Verbesserung der Lebensqualität (Note vor/nach Ablation: 2 vs. 2, $p = 0,313$) und körperlichen Belastbarkeit (3 vs. 3, $p = 0,063$) wurde in dieser Arbeit nicht nachgewiesen. [116] Allerdings wurden diese zwei Variablen nur mittels Schulnotenbewertung vor und nach der Ablation verglichen. Da dies sowohl subjektiv wie auch retrospektiv beantwortet relativ ungenau ist, wäre eine detailliertere Untersuchung vor und nach der Intervention mittels Fragebögen wie dem SF-36 sinnvoller. Carbanas-Grandío et al. verwendeten eben genannten Fragebogen bei 94 Patienten und konnten durchaus eine

Verbesserung der Lebensqualität (SF-36-Score: 46,4 vs. 38,6, $p < 0,001$), sowie der körperlichen Belastbarkeit (44,4 vs. 41,9, $p = 0,038$) und mentalen Fitness (46,1 vs. 42,0, $p = 0,001$) feststellen. [117] Ebenfalls bei der Analyse der Lebensqualität zu beachten sind etwaige Komorbiditäten. Da hier das Patientenkollektiv relativ alt war, war mit einer Vielzahl an Begleiterkrankungen zu rechnen, die wiederum einen beachtlichen Einfluss auf die Lebensqualität haben können und somit einer Verbesserung im Wege stehen.

Der zugrunde liegende Prozess für die allgemeine Besserung der Klinik und des verminderten Auftretens eines Arrhythmierezidivs ist höchstwahrscheinlich die Prävention des Myokard-Remodellings durch die Ablation: elektrophysiologische Untersuchungen belegen, dass die Vorhöfe beim Vorhofflattern nicht nur strukturell umgebaut werden, sondern dass es auch zu einer Sinusknotendysfunktion kommt und sich die Leitungsfähigkeit ändert. Eine verkürzte Aktionspotenzialdauer, eine geringere Refraktärzeit und eine verfrühte Depolarisation können einen Reentry und damit Arrhythmien wie Vorhofflattern und Vorhofflimmern begünstigen. Durch eine Ablation können diese Veränderungen jedoch gestoppt bzw. gebremst werden, was dem Fortschreiten der Herzrhythmusstörung vorbeugt. [87,118,119]

Letztendlich sind Symptomatik und Rezidivrate an sich aber nicht Hauptaugenmerk dieser Studie, viel interessanter ist die Untersuchung der Prädiktoren auf den Langzeitverlauf. Diese werden in den folgenden zwei Punkten ausführlich diskutiert.

4.3 Einflussfaktoren auf das Rezidiv eines typischen Vorhofflatterns

Als unabhängiger Prädiktor für das Wiederauftreten eines typischen Vorhofflatterns nach Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus konnte nur eine Raucheranamnese (HR 5,629, 95% CI [1,478; 21,436], $p = 0,011$) identifiziert werden. Dies ist – wie auch schon an anderer Stelle erwähnt – nicht ungewöhnlich, da ein Nikotinkonsum als kardiovaskulärer Risikofaktor bekannt ist. Allerdings muss bedacht werden, dass die Gruppe der Raucher im Follow-Up mit insgesamt 6 Patienten sehr klein war, sodass dieses Ergebnis eher als Zufallsbefund zu werten ist. Ein Zusammenhang zu der Nikotinmenge – in packyears gemessen – gab es nicht. In vorherigen Forschungen wurden weitere Einflussfaktoren gefunden: nach Schmieder et al. sollen ein vergrößerter rechtsatrialer Diameter und eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion $< 50\%$ mit einer höheren Vorhofflatterrate einhergehen. [120] Dahingegen scheinen laut Brembilla-Perrot et al. und van Oosten et al. ein Alter > 70 Jahre (OR 0,54, 95% CI [0,37; 0,80], $p = 0,002$) und ein höherer BMI (30,87 kg/m^2 vs. 27,07 kg/m^2 , $p = 0,04$) eher protektiv zu sein. [88,93] Diese Resultate konnten in dieser Arbeit nicht bekräftigt werden, was unter

anderem an der im Vergleich zu den eben genannten Analysen wesentlich geringeren Fallzahl (81 vs. 122-1276) liegen könnte.

Insgesamt beschäftigen sich aber die meisten Studien eher mit den Einflussfaktoren auf das Auftreten von Vorhofflimmern, das auch hier häufiger im Beobachtungszeitraum auftrat, als auf das Vorhofflatterrezidivrisiko nach Vorhofflatterablation.

4.4 Einflussfaktoren auf andere Rezidive

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Analyse die Arrhythmien atypisches oder undefiniertes Vorhofflattern, fokale atriale Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolie, AVNRT und Vorhofflimmern zu einer Gruppe zusammengefasst. Im Gegensatz hierzu betrachtet die Literatur in der Regel nur die Einflüsse auf ein Vorhofflimmern im Follow-Up. Weil das Vorhofflimmern jedoch den weitaus größten Anteil der „anderen Rezidive“ ausmacht, ist ein Vergleich trotzdem durchaus möglich.

Seara et al. wiesen in ihrer retrospektiven Untersuchung mit 408 Patienten nach, dass die Komorbidität COPD in Zusammenhang mit gehäuftem Vorhofflimmern nach Vorhofflatterablation steht (HR 1,56, 95% CI [1,08-2,27], $p=0,018$), eine Raucheranamnese allein ließ ebenfalls ein größeres Risiko vermuten, erlangte aber in der multivariaten Analyse keine Signifikanz. [90] Zu demselben Ergebnis kommt auch die vorliegende Studie, wenn auch mit einem deutlich kleineren Patientenkollektiv und einem kürzeren Beobachtungsintervall: eine COPD geht demnach mit einem fast 4-fach erhöhten Risiko für ein Arrhythmie-Rezidiv einher (HR 3,874, 95% CI [1,516; 9,900], $p=0,005$). Eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung kann als Multisystemerkrankung aufgefasst werden, da durch systemische Inflammation, oxidativen Stress, hämodynamische Veränderungen, chronische Hypoxie und Hyperkapnie das kardiovaskuläre Risiko inklusive des Arrhythmierisikos steigt. [121] Die eben genannten Faktoren führen zu einer Sympathikusaktivierung, einem reduzierten vagalen Tonus, einer verminderten Herzfrequenzvariabilität, einer veränderten Repolarisation mit verlängerter QT-Zeit und verringerter Vorhofleitfähigkeit und somit zu einer arrhythmogenen Wirkung. [122–124] Darüber hinaus entwickelt sich bei einer chronischen Hypoxämie und Hyperkapnie eine pulmonale Hypertonie, durch die der Druck im rechten Herzen steigt und das rechte Atrium dilatiert und fibrosiert. Dieses Remodelling begünstigt wiederum die Entstehung von Herzrhythmusstörungen, insbesondere von Vorhofflimmern. [125,126] Das Auftreten von Vorhofflimmern korreliert laut einer Studie von Buch et al. signifikant mit der Lungenfunktionseinschränkung gemessen anhand der FEV₁. [127] Eine weitere mögliche Ursache für die Entwicklung einer erneuten Herzrhythmusstörung nach Ablation ist in der

Medikation bei COPD zu suchen. Häufig verwendete Bronchodilatoren sind zum einen β_2 -Sympathomimetika. Durch die β_2 -Wirkung kommt es zu einer Vasodilatation mit Reflextachykardie und zu einer Hypokaliämie, zudem werden in geringerem Ausmaß auch die kardialen β_1 -Rezeptoren stimuliert. Zum anderen kommen Anticholinergika zum Einsatz, die die Herzfrequenz steigern. [128] Aufgrund dieser Mechanismen bergen Bronchodilatoren ein gewisses proarrhythmogenes Potenzial. Mehrere Forschungen von Wilchesky et al. gehen von einem leicht erhöhten Arrhythmierisiko aus bei der Verwendung von kurz- und langwirksamen β_2 -Agonisten, während das Risiko bei Ipratropiumbromid noch nicht abschließend geklärt ist. [129,130] Trotz alledem gelten diese Medikamente unter Berücksichtigung der Vorerkrankungen und der richtigen Dosierung als sicher. [131]

Weitaus häufiger als die COPD wurde in der Literatur der Einfluss eines Vorhofflimmerns in der Vorgeschichte auf die Rezidivrate nach Vorhofflatterablation untersucht. Nach heutigem Wissensstand wird in den meisten Studien ein anamnestisches Vorhofflimmern mit einem erhöhten Risiko für die erneute Entwicklung eines Vorhofflimmerns nach Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus in Verbindung gebracht. [7,90,92,93,95,96] So beläuft sich beispielsweise das Risiko laut Brembilla-Perrot et al., die 1121 Patienten über $2,1 \pm 2,7$ Jahre beobachteten, auf das 2-Fache (OR 1,90, 95% CI [1,42; 2,54], $p < 0,001$). [92] Auch in der vorliegenden Arbeit konnte ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung anderer Arrhythmie rezidive außer dem typischen Vorhofflattern nachgewiesen werden (HR 2,233, 95% CI [1,083; 4,605], $p = 0,03$). Dass diese Tatsache jedoch nicht überraschend ist, liegt in den schon unter 1.7 erwähnten pathophysiologischen Zusammenhängen zwischen Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Wenn ein Vorhofflimmern in der Anamnese bekannt ist, wäre zu diskutieren, ob die Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus mit einer Pulmonalvenenisolation kombiniert werden kann. Abgesehen von einer längeren Prozedurdauer und Durchleuchtungszeit birgt dies laut den aktuellen Studien kein signifikant höheres Potenzial für Komplikationen. [132,133] Die Kombination beider Interventionen wird bisher aber nicht routinemäßig durchgeführt, da das Vorhofflattern auch als Trigger für die Entstehung von Vorhofflimmern fungieren kann. [134] In der hiesigen Arbeit fanden nur 2 Vorhofflimmerablationen zeitgleich mit der Vorhofflatterablation statt. Sowohl Navarrete et al. als auch Xie et al. kamen zu dem Schluss, dass auch Patienten ohne ein zuvor dokumentiertes Vorhofflimmern von einer zeitgleichen Pulmonalvenenisolation im Langzeitverlauf profitieren – die Arrhythmiefreiheit beläuft sich laut Navarrete et al. bei 87% mit Pulmonalvenenisolation vs. 44% ohne ($p < 0,05$), laut Xie et al. liegt die Risikoreduktion bei 43%. [132,133] Dieses Vorgehen wäre zwar nicht bei allen

Patienten in Betracht zu ziehen, bei bestimmten Kriterien aber durchaus zu erwägen [133]: z.B. bei Patienten mit Vorhofflimmern in der Vorgeschichte, das schwer zu kontrollieren ist, einen hohen Leidensdruck erzeugt oder mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko – gemessen am CHA₂DS₂-VASc-Score – einhergeht, allerdings unter Berücksichtigung der individuellen Risiken für die längere Prozedur, wie Alter, Begleiterkrankungen, Herzfehlbildungen, anatomische Besonderheiten etc. Diesbezüglich wären weiterführende Studien wünschenswert, nicht zuletzt aufgrund des erhöhten Schlaganfall- und Mortalitätsrisikos durch Vorhofflimmern [66], ungeachtet dessen, ob es in der Patientengeschichte vor Ablation diagnostiziert wurde oder nicht.

Angesichts des Thrombembolierisikos spielt die Antikoagulation eine wichtige Rolle. Orale Antikoagulanzen sollen nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie Männern mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 und Frauen mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 3 verordnet werden. [55] Bei einem durchschnittlichen CHA₂DS₂-VASc-Score von $3,43 \pm 1,89$ trifft dies auf den Großteil dieser Patientenpopulation zu. Aktuelle Studien empfehlen nicht nur eine Antikoagulation für Patienten mit Vorhofflimmern in der Vorgeschichte, sondern auch ohne anamnestischem Vorhofflimmern bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 . [135,136] Im Gegensatz dazu lässt die ESC-Leitlinie die Frage nach einer dauerhaften Antikoagulation nach Vorhofflatterablation ohne Vorhofflimmern in der Vorgeschichte offen und empfiehlt eine individuelle Abwägung. [66] Romero et al. schlagen in ihrer Untersuchung aus dem Jahr 2017 vor, dass insbesondere bei einer Induzierbarkeit von Vorhofflimmern während der elektrophysiologischen Untersuchung in Kombination mit einem erhöhten CHA₂DS₂-VASc-Score eine Antikoagulation erfolgen und eine zeitgleiche Pulmonalvenenisolation in Erwägung gezogen werden soll. [137]

In Verbindung mit einer Thrombembolieprophylaxe steht auch die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern. In der vorliegenden Promotion konnte erstmals ein Zusammenhang zwischen Thrombozytenaggregationshemmern und dem Auftreten von Arrhythmie rezidiven gezeigt werden. Demnach ist die Einnahme von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor mit einem 4,5-fachen Risiko für Herzrhythmusstörungen nach Vorhofflatterablation assoziiert (HR 4,541, 95% CI [1,648; 12,517], p= 0,002). Dies scheint zunächst ungewöhnlich, da Thrombozytenaggregationshemmer, soweit in der Literatur bekannt ist, kein proarrhythmogenes Potenzial besitzen. Betrachtet man aber die Indikation und Therapiedauer für diese Medikamentengruppe, fällt auf, dass diese meist bei KHK nach Stentversorgung sowie akutem Koronarverschluss für 1 bis 12 Monate eingenommen werden.

[66,137] Da die Analyse in der vorliegenden Arbeit mit der Entlassmedikation aus dem zur Vorhofflatterablation gehörigen Arztbrief durchgeführt wurde, ist es daher denkbar, dass die Thrombozytenaggregationshemmer, die allesamt bei einer mit Stents versorgten KHK eingenommen wurden, im Laufe des Follow-Ups abgesetzt wurden und dass gerade umgekehrt eine fehlende Thrombozytenaggregationshemmung mit neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen nach Vorhofflatterablation verknüpft ist bzw. zu einer symptomatischen und somit detektierbaren Arrhythmie führt. Anzumerken ist hier allerdings, dass die einzigen zwei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen im Nachbeobachtungszeitraum keine der eben genannten Medikamente einnahmen. Eine andere Begründung könnte in der grundlegenden Erkrankung, die eine Indikation zur Einnahme von Clopidogrel/ Prasugrel/ Ticagrelor ist, zu finden sein. Zwar erreichte die Variable „KHK“ keine Signifikanz in dieser Studie, die pathophysiologischen Veränderungen könnten dennoch zu dem eben beschriebenen Ergebnis führen: durch eine linksventrikuläre Dysfunktion und eine Druckerhöhung im linken Herzen kommt es zur Fibrose, die ihrerseits beispielsweise Vorhofflimmern triggern kann, zusätzlich kann eine Arrhythmie durch ein Ungleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus entstehen. [138–140]

Der letzte Einflussfaktor, der sich in der vorliegenden Arbeit als signifikant herausgestellt hat, sind Antiarrhythmika der Klasse III. Bei dieser Wirkstoffklasse wurde insbesondere Amiodaron eingenommen, was mit einem großen Risiko für die Entwicklung eines Arrhythmieerzidivs außer des typischen Vorhofflatterns in Verbindung steht (HR 8,954, 95% CI [2,239; 35,806], $p=0,02$). Nur eine einzige Studie in der Literatur konnte bisher diesen Zusammenhang nachweisen: Brembilla-Perrot et al. zeigten, dass bei einer Amiodaron-Einnahme mit vermehrtem Vorhofflimmern nach Vorhofflatterablation zu rechnen ist (OR 1,60, 95% CI [1,08; 2,36], $p=0,02$). Im Gegensatz zu dieser Studie, die in der Regressionsanalyse mit der Entlassmedikation nach Ablation arbeitete, beziehen sich die eben genannten Autoren auf die Einnahme von Amiodaron vor Ablation. Das Medikament wurde nach der Ablation abgesetzt, wenn kein Vorhofflimmern in der Vorgeschichte bekannt war. [92] Ursächlich für das schlechtere Outcome bei Einnahme von Amiodaron könnte sein, dass vor allem „Härtefälle“, also Patienten mit schlecht kontrollierbarer Herzrhythmusstörung, den Kaliumantagonisten verordnet bekommen. Vermutlich war bei einigen dieser Patienten schon in der Vorgeschichte eine Arrhythmie, die allerdings nicht erfasst wurde, vorhanden. Zusätzlich leidet diese Patientengruppe dann meist noch an weiteren kardiovaskulären Komorbiditäten, z.B. an einer strukturellen Herzerkrankung oder einer Herzinsuffizienz, bei der nach ESC-Leitlinie

Amiodaron bevorzugt wird. [55] Infolge der daraus resultierenden veränderten Anatomie und des Remodellings wird, wie schon an anderer Stelle erläutert, die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigt. Desweiteren birgt Amiodaron trotz des Einsatzes als Antiarrhythmikum ein gewisses proarrhythmogenes Potenzial. Häufiger sind zwar Bradykardien und die Auslösung von ventrikulären Torsades de Pointes, [141] aber eine Triggerung von Vorhofflimmern ist über folgenden Vorgänge möglich: Amiodaron führt zur einer QT_c-Zeitverlängerung, einer Verlängerung der Repolarisation und einer Verlängerung der effektiven Refraktärzeit des Myokards. [142] Diederichsen et al. wiesen in ihrer Forschung aus dem Jahre 2019 ein um 27 ms längeres QT_c-Intervall bei der Einnahme von Amiodaron nach und belegten, dass die somit verlängerte QT_c-Zeit ein Risiko für atriale Tachykardien nach Ablation darstellt (HR 2,19, p=0,023). [143] Gemäß Hoshino et al. erhöht sich das Risiko für Vorhofflimmern um das 1,4-Fache, wenn die QT_c-Zeit um 10 ms ansteigt (HR 1,41, 95% CI [1,24; 1,61], p<0,001). [144] Nielsen et al. sprechen dabei von einem Mechanismus der „atrialen Torsades de Pointes“, analog zur Entstehung von ventrikulären Arrhythmien beim Long-QT-Syndrom. [145] Eine längere Aktionspotenzialdauer in den Vorhöfen und frühe Nachdepolarisationen triggern bei langem QT_c-Intervall Vorhofflimmern. [146]

Vergangene Studien definierten zusätzlich Antiarrhythmika der Klasse I, eine linksatriale Vergrößerung, ein erhöhter BMI, das weibliche Geschlecht, sowie ein Schlafapnoesyndrom und eine erniedrigte GFR als Prädiktoren für ein Vorhofflimmern nach Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus. [92,92,94,96,99,100] Diese Beobachtungen konnten hier nicht bestätigt werden.

4.5 Limitationen der Arbeit

Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Single-Center-Studie handelt und somit eine Verallgemeinerung nicht aussagekräftig ist. Zusätzlich war das Kollektiv mit 100 Patienten relativ klein und durch das Follow-Up wurden weitere 19 Patienten ausgeschlossen, da diese entweder nicht kontaktiert werden konnten oder verstorben waren. Zudem wurden durch die für die Auswertung notwendige Gruppenbildung noch kleinere Fallzahlen generiert. Möglicherweise wurden auch nicht alle Arrhythmie rezidive im Beobachtungsintervall erfasst, wofür das retrospektive Design verantwortlich ist.

Ein weiterer Limitationsfaktor ist die unvollständige Datenerhebung durch teilweise ungenaue Dokumentation in den Patientenakten, sodass interessante Parameter nicht bei allen Patienten vollständig vorhanden waren.

Schließlich kommt hinzu, dass eine Patientenbefragung, wie hier durch ein Telefoninterview, immer subjektiv ist und einige Patienten nicht alle Fragen adäquat beantworten konnten, z.B. welche Medikamente sie zurzeit einnehmen.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus hat sich als sicheres und effektives Verfahren zur Behandlung des typischen Vorhofflatterns etabliert. Allerdings gibt es bisher nur wenige Studien wie die Vorliegende, die sich nicht nur mit dem Erfolg der Intervention beschäftigen sondern auch die Einflussfaktoren auf die Prozedurparameter berücksichtigen. Mit der Kenntnis dieser Faktoren könnte die Vorhofflatterablation trotz guter primärer Erfolgsrate noch sicherer und effizienter gestaltet werden. Im Wissen, dass z.B. eine niedrigere Ejektionsfraktion mit einer längeren Durchleuchtungsdauer assoziiert und die Ursache womöglich eine veränderte Anatomie des Herzens ist, wäre eine präinterventionelle Erforschung der anatomischen Besonderheiten, beispielsweise durch eine spezifischere Echokardiographie, sinnvoll und könnte bei der Planung der elektrophysiologischen Intervention z.B. mit steuerbarer Schleuse zu einer Erleichterung führen. Des Weiteren könnten im Vorfeld mögliche Komorbiditäten, die zu einer schwierigeren Intervention führen, noch besser eingestellt werden. Hier wären weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv wünschenswert.

Bezüglich der Prädiktoren auf ein Arrhythmie rezidiv im Langzeitverlauf finden sich in der Literatur einige Forschungsarbeiten. Mit der Kenntnis der Risikofaktoren ist eine weitere Senkung der Rezidiv-Rate durchaus möglich. Wie schon bei der Diskussion des Einflussfaktors „Vorhofflimmern in der Vorgeschichte“ beschrieben, könnten Patienten mit anamnestischem Vorhofflimmern von einer zeitgleichen Isolation der Pulmonalvenen profitieren. Durch weitere Forschungen wäre eine genaue Definition der Patienten, denen eine kombinierte Ablation zugutekommt, sinnvoll und könnte die recht hohe Vorhofflimmerrate im Follow-Up deutlich senken. Grundsätzlich wären für die verschiedenen Einflussfaktoren Meta-Analysen ideal, um annähernd allgemeingültige Empfehlungen zur Nachsorge, Untersuchungsintervallen und möglichen therapeutischen Maßnahmen zu geben und somit Rezidive zu verhindern.

5 Zusammenfassung

Obwohl die Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus ein Standardverfahren zur effektiven Behandlung des typischen Vorhofflatterns darstellt, sind die Prozedurdaten, wie verwendete Energie, Ablations- und Durchleuchtungsdauer, sehr unterschiedlich und es kommt häufig im Langzeitverlauf zu verschiedenen Arrhythmieerzidiven, meist zu Vorhofflimmern.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher, sowohl die Einflussfaktoren auf den kurzfristigen Erfolg als auch auf den Langzeiterfolg zu analysieren. Dazu wurden 100 Patienten (28 Frauen, 72 Männer, Durchschnittsalter $67,85 \pm 11,04$ J.) des Universitätsklinikums Regensburg bezüglich der Prozedurparameter während der Vorhofflaterablation untersucht und über einen Zeitraum von $30,82 \pm 11,61$ Monaten auf das erneute Auftreten von Herzrhythmusstörungen mittels EKG und Telefoninterview beobachtet.

Eine bidirektionale Isthmusblockade als Endpunkt der Ablation gelang in 94% der Fälle, wobei die Erfolgsgruppe ein signifikant höheres Gewicht aufwies. Ein Nikotinkonsum als bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor war mit einer erhöhten totalen Energie und einer längeren absoluten Ablationsdauer assoziiert. Je höher die Ejektionsfraktion echokardiographisch gemessen war, desto kürzer war die Durchleuchtungsdauer bzw. je schlechter die kardiale Pumpfunktion, desto länger musste durchleuchtet werden.

Im Follow-Up befanden sich 40,7% der Patienten im Sinusrhythmus, 16,0% erlitten ein Rezidiv eines typischen Vorhofflatterns und 43,2% andere Arrhythmieerzidive, darunter vor allem ein Vorhofflimmern. Die Rezidive ereigneten sich mehrheitlich im ersten Jahr nach Ablation. Trotz der relativ hohen Rezidivrate konnte eine signifikante Symptomreduktion festgestellt werden, nur bei zwei Patienten war ein thrombembolisches Ereignis zu verzeichnen bei einem mittleren CHA₂DS₂-VASc-Score des Gesamtkollektivs von $3,43 \pm 1,89$. Als unabhängiger Prädiktor für das Wiederauftreten eines typischen Vorhofflatterns konnte nur das Rauchen identifiziert werden. Eine COPD, ein Vorhofflimmern in der Vorgeschichte, die Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse III und die Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel hingegen begünstigten die Entwicklung von anderen Arrhythmieerzidiven, wie das Vorhofflimmern.

Mit der Kenntnis und der Möglichkeit zur Einflussnahme auf diese Faktoren kann das Outcome der Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus kurz- und langfristig verbessert werden. Dazu sind jedoch in Zukunft noch weitere, größer angelegte Studien, insbesondere in Bezug auf die Prozedurparameter, erforderlich. Zudem müssen thrombembolische Komplikationen durch ein

angepasstes Antikoagulationsregime hinsichtlich des Auftretens anderer Arrhythmien im Verlauf vermieden werden.

6 Abkürzungsverzeichnis

AA	Antiarrhythmikum
ACE	Angiotension-Converting-Enzym
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AT1	Angiotensin II-Rezeptor Subtyp 1
AVNRT	AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
BDIB	bidirektionale Isthmusblockade
BMI	Body-Mass-Index
CNI	chronische Niereninsuffizienz
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	continuous positive airway pressure
DDD-ICD	Zwei-Kammer-Defibrillator
ED-LV	enddiastolisch-linker Ventrikel
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
FEV ₁	Einsekundenkapazität
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
HRST	Herzrhythmusstörung
KHK	koronare Herzerkrankung
LA	linker Vorhof
LVEDD	enddiastolischer linksventrikulärer Diameter
n.a.	not available/ nicht verfügbar
n.n. bez.	nicht näher bezeichnet
n.s.	nicht signifikant
NOAC	neue orale Antikoagulanzen
OR	Odds Ratio
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
py	packyears
QT _c	frequenzkorrigierte QT-Zeit

RA	rechter Vorhof
RF	Radiofrequenzenergie
RR _{syst}	systolischer Blutdruck
RR _{diast}	diastolischer Blutdruck
SAS	Schlafapnoe-Syndrom
SF-36	Short Form Health 36
TIA	transitorische ischämische Attacke
V.	Vena
VHFla	Vorhofflattern
VHFli	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization
95% CI	95% Konfidenzintervall

7 Literaturverzeichnis

1. Natale A, Newby KH, Pisanó E, Leonelli F, Fanelli R, Potenza D, et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 35 (7): 1898–904. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00635-5.
2. Fleck E, Deneke T, Sommer P, Heinemann M, Burger H, Markewitz A. Herzrhythmusstörungen. In: Deutsche Herzstiftung, Hrsg. *Deutscher Herzbericht 2018: 30. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland*; 2018. S.143–64.
3. Kuck K-H, Ernst S, Dorwarth U, Hoffmann E, Pitschner H, Tebbenjohanns J, et al. Leitlinien zur Katheterablation. *Clin Res Cardiol*. 2007; 96 (11): 833–49. doi: 10.1007/s00392-007-0590-0.
4. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2009; 104 (5): 671–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.040.
5. Cosío FG, Arribas F, López-Gil M, González HD. Atrial Flutter Mapping and Ablation II. Radiofrequency Ablation of Atrial Flutter Circuits. *Pacing Clin Electro*. 1996; 19 (6): 965–75. doi: 10.1111/j.1540-8159.1996.tb03394.x.
6. Gonska B-D, Raab J, Zrenner B. Katheterablation von Vorhofflattern. In: Neuzner J, Pitschner HF, Hrsg. *Vorhofflimmern, Vorhofflattern: Aktuelle Diagnostik und Therapie*. 2.Auflage. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2007. S.339–62.
7. Pérez FJ, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2 (4): 393–401. doi: 10.1161/CIRCEP.109.871665.
8. McWilliam JA. Fibrillar Contraction of the Heart. *J Physiol (Lond)*. 1887; 8 (5): 296–310. doi: 10.1113/jphysiol.1887.sp000261.
9. Ganschow U. *EKG-Kurs*. 3. Auflage. Berlin: KVM; 2016.
10. Schneider C. *Das EPU-Labor: Einführung in die invasive elektrophysiologische Untersuchung*. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2005.
11. Granada J, Uribe W, Chyou P-H, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 36 (7): 2242–6. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00982-7.

12. Bun S-S, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N. Atrial flutter: more than just one of a kind. *Eur Heart J*. 2015; 36 (35): 2356–63. doi: 10.1093/eurheartj/ehv118.
13. Vidaillet H, Granada JF, Chyou Po-H, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med*. 2002; 113 (5): 365–70. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01253-6.
14. Fleck E, Kuck KH, Heinemann M, Markewitz A. Herzrhythmusstörungen. In: Deutsche Herzstiftung, Hrsg. Deutscher Herzbericht 2016: 28. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland; 2016. S.143–64.
15. Gowd BMP, Thompson PD. Effect of female sex on cardiac arrhythmias. *Cardiol Rev*. 2012; 20 (6): 297–303. doi: 10.1097/CRD.0b013e318259294b.
16. Rosano GMC, Leonardo F, Dicandia C, Sheiban I, Pagnotta P, Pappone C, et al. Acute electrophysiologic effect of estradiol 17 β in menopausal women. *Am J Cardiol*. 2000; 86 (12): 1385–7. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01251-0.
17. Herold G, Hrsg. Innere Medizin 2014: Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Selbstverl.; 2014.
18. Zrenner B. Elektrophysiologie und Pathophysiologie von Vorhofflattern. In: Neuzner J, Pitschner HF, Hrsg. Vorhofflimmern, Vorhofflattern: Aktuelle Diagnostik und Therapie. 2.Auflage. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2007. S.75–89.
19. Aidietis A, Laucevicius A, Marinskis G. Hypertension and Cardiac Arrhythmias. *CPD*. 2007; 13 (25): 2545–55. doi: 10.2174/138161207781663037.
20. Lombardi F, Terranova P. Hypertension and Concurrent Arrhythmias. *CPD*. 2003; 9 (21): 1703–13. doi: 10.2174/1381612033454496.
21. Lombardi F. Chaos Theory, Heart Rate Variability, and Arrhythmic Mortality. *Circulation*. 2000; 101 (1): 8–10. doi: 10.1161/01.CIR.101.1.8.
22. Bono JP de, Stoll VM, Joshi A, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. Cavotricuspid isthmus dependent flutter is associated with an increased incidence of occult coronary artery disease. *Europace*. 2010; 12 (12): 1774–7. doi: 10.1093/europace/euq334.
23. Wasmer K, Köbe J, Dechering DG, Bittner A, Mönnig G, Milberg P, et al. Isthmus-dependent right atrial flutter as the leading cause of atrial tachycardias after surgical atrial septal defect repair. *Int J Cardiol*. 2013; 168 (3): 2447–52. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.012.

24. Omran H, Recke G von der, Schmidt H, Troatz C, Hammerstingl C, Illien S, et al. Antikoagulation bei Vorhofflattern? Deutsches Ärzteblatt [Internet]. 2002 [abgerufen am 05.11.2016]; 99 (46): 3102–7. Verfügbar unter: <http://www.zbmed.de/ccmedimages/2002/30456.pdf>.
25. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173 (8): 910–6. doi: 10.1164/rccm.200509-1442OC.
26. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J*. 2013; 41 (6): 1439–51. doi: 10.1183/09031936.00128412.
27. Roberts PR, Green D. Arrhythmias in chronic kidney disease. *Heart*. 2011; 97 (9): 766–73. doi: 10.1136/hrt.2010.208587.
28. Movahed M-R, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005; 105 (3): 315–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.02.050.
29. Calvo N, Brugada J, Sitges M, Mont L. Atrial fibrillation and atrial flutter in athletes. *Br J Sports Med*. 2012; 46 Suppl 1: i37-43. doi: 10.1136/bjsports-2012-091171.
30. Seidl K. Grundlagen und Praxis der Katheterablation in der Kardiologie. UNI-MED science. Bremen: UNI-MED Verl.; 2009.
31. Waldo AL. Treatment of atrial flutter. *Heart*. 2000; 84 (2): 227–32. doi: 10.1136/heart.84.2.227.
32. Saoudi N, Cosío F, Waldo A, Chen SA, Iesaka Y, Lesh M, et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases; a Statement from a Joint Expert Group from The Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2001; 22 (14): 1162–82. doi: 10.1053/euhj.2001.2658.
33. Cosio FG, Goicolea A, López-Gil M, Arribas F, Barroso JL, Chicote R. Atrial endocardial mapping in the rare form of atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1990; 66 (7): 715–20. doi: 10.1016/0002-9149(90)91136-t.
34. Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: State of the art. *The Lancet*. 2012; 380 (9852): 1509–19. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61463-9.
35. Blomström-Lundqvist C. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: 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 Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) [abgerufen am 29.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/SVAguidelines-SVA-FT.pdf.
36. Müller-Burri SA. Vorhofflattern: Katheterablation: Therapie der ersten Wahl [abgerufen am 22.06.2017]. Verfügbar unter: www.tellmed.ch/include_php/previewdoc.php?file_id=12187.
 37. Phang R, Prutkin JM, Ganz LI. Overview of atrial flutter [abgerufen am 24.09.2016]. Verfügbar unter: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-flutter>.
 38. Hohnloser SH, Bogun F. Vorhofflimmern und Vorhofflattern. In: Gonska B-D, Bogun F, Hrsg. Interventionelle Therapie von Herzrhythmusstörungen: Lehratlas zur klinischen Elektrophysiologie, Katheterablation und Elektrotherapie; 30 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 1999. S.67–93.
 39. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GYH, et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart*. 2015; 101 (18): 1446–55. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307550.
 40. Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD. The natural history of lone atrial flutter. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140 (4): 265–9. doi: 10.1016/j.accreview.2004.03.020.
 41. Reithmann C. Katheterablation bei Vorhofflattern und Vorhoftachykardien. In: Hoffmann E, Steinbeck G, Hrsg. Interventionelle kardiale Elektrophysiologie. Berlin: Springer; 1999. S.199–212.
 42. Lewalter T, Lüderitz B. Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie. 6. Auflage. Heidelberg: Springer; 2010.
 43. Cosio FG, Arribas F, López-Gil M, Palacios J. Atrial flutter mapping and ablation. I. Studying atrial flutter mechanisms by mapping and entrainment. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996; 19 (5): 841–53. doi: 10.1111/j.1540-8159.1996.tb03368.x.
 44. Willems S, Eckardt L, Hoffmann E, Klemm H, Pitschner HF, Reithmann C, et al. Leitlinie invasive elektrophysiologische Diagnostik. *Clin Res Cardiol*. 2007; 96 (9): 634–51. doi: 10.1007/s00392-007-0572-2.
 45. Lange V. BASICS Kardiologie. 3. Auflage. Basics. München: Elsevier Urban & Fischer; 2013.

46. Clementy N, Desprets L, Pierre B, Lallemand B, Simeon E, Brunet-Bernard A, et al. Outcomes after ablation for typical atrial flutter (from the Loire Valley Atrial Fibrillation Project). *Am J Cardiol*. 2014; 114 (9): 1361–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.066.
47. Waldo AL. Atrial flutter: From mechanism to treatment. *Clinical approaches to tachyarrhythmias*, v. 14. Armonk, NY: Futura Pub. Co; 2001.
48. Roithinger FX, Lesh MD. What is the Relationship of Atrial Flutter and Fibrillation? *Pacing Clin Electro*. 1999; 22 (4): 643–54. doi: 10.1111/j.1540-8159.1999.tb00506.x.
49. Waldo AL, Feld GK. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanisms and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51 (8): 779–86. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.066.
50. Schneider R, Lauschke J, Tischer T, Schneider C, Voss W, Moehlenkamp F, et al. Pulmonary vein triggers play an important role in the initiation of atrial flutter: Initial results from the prospective randomized Atrial Fibrillation Ablation in Atrial Flutter (Triple A) trial. *Heart Rhythm*. 2015; 12 (5): 865–71. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.01.040.
51. Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, Heywood JT, Mirvis DM. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: A multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991; 18 (4): 891–7. doi: 10.1016/0735-1097(91)90743-S.
52. Waxman HL, Myerburg RJ, Appel R, Sung RJ. Verapamil for control of ventricular rate in paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation or flutter: A double-blind randomized cross-over study. *Annals of Internal Medicine*. 1981; 94 (1): 1–6. doi: 10.7326/0003-4819-94-1-1.
53. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1989; 63 (13): 925–9. doi: 10.1016/0002-9149(89)90141-0.
54. Fromm C, Suau SJ, Cohen V, Likourezos A, Jellinek-Cohen S, Rose J, et al. Diltiazem vs. Metoprolol in the Management of Atrial Fibrillation or Flutter with Rapid Ventricular Rate in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2015; 49 (2): 175–82. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.01.014.
55. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37 (38): 1–90. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.

56. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JGF. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 42 (11): 1944–51. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.020.
57. Thomas D, Eckardt L, Estner HL, Kuniss M, Meyer C, Neuberger H-R, et al. Typisches Vorhofflattern: Diagnostik und Therapie. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2016; 27 (1): 46–56. doi: 10.1007/s00399-016-0413-y.
58. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016; 133 (14): e506-74. doi: 10.1161/CIR.0000000000000311.
59. Breithardt G, Haverkamp W. *Moderne Herzrhythmustherapie*. 1. Auflage. Stuttgart, u.a.: Thieme; 2003.
60. Cresti A, García-Fernández MA, Sensi F de, Miracapillo G, Picchi A, Scalese M, et al. Prevalence of auricular thrombosis before atrial flutter cardioversion: A 17-year transoesophageal echocardiographic study. *Europace*. 2016; 18 (3): 450–6. doi: 10.1093/europace/euv128.
61. Crijns HJ, van Gelder IC, Tieleman RG, Brugada J, Kam PJ de, Gosselink AT, et al. Long-term outcome of electrical cardioversion in patients with chronic atrial flutter. *Heart*. 1997; 77 (1): 56–61. doi: 10.1136/hrt.77.1.56.
62. Campbell RWF. Pharmacologic therapy of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996; 7 (10): 1008–12. doi: 10.1111/j.1540-8167.1996.tb00475.x.
63. Suttrop MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie-A-Huen L, van Hemel NM, Lie KI. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990; 16 (7): 1722–7. doi: 10.1016/0735-1097(90)90326-K.
64. Grönefeld G, Hohnloser SH. Pharmakologische Therapie von Vorhofflimmern und Vorhofflattern. In: Neuzner J, Pitschner HF, Hrsg. *Vorhofflimmern, Vorhofflattern: Aktuelle Diagnostik und Therapie*. 2.Auflage. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2007. S.121–39.
65. Mewis C. Supraventrikuläre Tachykardien. In: Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I, Hrsg. *Kardiologie compact*. 2.Auflage. Stuttgart: Thieme; 2006. S.531–80.

66. Eckardt L, Deneke T, Diener HC, Hindricks G, Hoffmeister HM, Hohnloser SH, et al. Kommentar zu den 2016 Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Vorhofflimmern. *Kardiologe*. 2017; 11 (3): 193–204. doi: 10.1007/s12181-017-0141-5.
67. Thamasett S. Vorhofflattern. In: Thamasett S, Hombach V, Hrsg. Mappingverfahren in der Elektrophysiologie: Ein aktueller Überblick. Heidelberg: Steinkopff Verlag; 2000. S.53–68.
68. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med*. 1982; 306 (4): 194–200. doi: 10.1056/NEJM198201283060402.
69. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R. Catheter-Induced Ablation of the Atrioventricular Junction to Control Refractory Supraventricular Arrhythmias. *JAMA*. 1982; 248 (7): 851. doi: 10.1001/jama.1982.03330070039027.
70. Menge H, Güthling O. Langenscheidt großes Schulwörterbuch Lateinisch - Deutsch. Berlin: Langenscheidt; 2003.
71. Borggrefe M, Budde T, Podczeck A, Breithardt G. High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 1987; 10 (3): 576–82. doi: 10.1016/s0735-1097(87)80200-0.
72. Bauerle H, Japha T, Gonska B-D. Katheterablation von isthmusabhängigem Vorhofflattern. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2008; 19 (2): 60–7. doi: 10.1007/s00399-008-0001-x.
73. Brachmann J, Károlyi L. Ablation. In: Gonska B-D, Bogun F, Hrsg. Interventionelle Therapie von Herzrhythmusstörungen: Lehratlas zur klinischen Elektrophysiologie, Katheterablation und Elektrotherapie; 30 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 1999. S.37–39.
74. Hoffmann E. Biophysikalische Grundlagen der Radiofrequenzkatheterablation. In: Hoffmann E, Steinbeck G, Hrsg. Interventionelle kardiale Elektrophysiologie. Berlin: Springer; 1999. S.87–132.
75. Cosío FG, Perea J. The continuing challenge of typical atrial flutter ablation: it is the anatomy! (Again). *Europace*. 2010; 12 (11): 1518–9. doi: 10.1093/europace/euq375.
76. Chen J. Acute resumption of conduction in the cavotricuspid isthmus after catheter ablation in patients with common atrial flutter. Real-time evaluation and long-term follow-up. *Europace*. 2002; 4 (3): 255–63. doi: 10.1053/eupc.2002.0243.

77. Sánchez-Quintana D, Doblado-Calatrava M, Cabrera JA, Macías Y, Saremi F. Anatomical Basis for the Cardiac Interventional Electrophysiologist. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 1–24. doi: 10.1155/2015/547364.
78. Da Costa A, Faure E, Thévenin J, Messier M, Bernard S, Abdel K, et al. Effect of isthmus anatomy and ablation catheter on radiofrequency catheter ablation of the cavotricuspid isthmus. *Circulation.* 2004; 110 (9): 1030–5. doi: 10.1161/01.CIR.0000139845.40818.75.
79. Bohnen M, Stevenson WG, Tedrow UB, Michaud GF, John RM, Epstein LM, et al. Incidence and predictors of major complications from contemporary catheter ablation to treat cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2011; 8 (11): 1661–6. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.017.
80. Hindricks G, Kottkamp H. Komplikationen und Risiken der Hochfrequenzstrom-Katheterablation tachykarder Herzrhythmusstörungen. *Zeitschrift für Kardiologie.* 2000; 89 (15): III186-III193. doi: 10.1007/s003920070077.
81. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1993; 14 (12): 1644–53. doi: 10.1093/eurheartj/14.12.1644.
82. Brembilla-Perrot B, Filali ML, Zinzius P-Y, Sellal J-M, Beurrier D, Schwartz J, et al. Is ablation of atrial flutter always safe? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012; 35 (9): 1061–6. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03464.x.
83. Killu AM, Fender EA, Deshmukh AJ, Munger TM, Araoz P, Brady PA, et al. Acute Sinus Node Dysfunction after Atrial Ablation: Incidence, Risk Factors, and Management. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016; 39 (10): 1116–25. doi: 10.1111/pace.12934.
84. Meissner A, Borchard R, Müller C, Perings C, Trappe H-J. Akutes Koronarsyndrom nach Katheterablation von Vorhofflattern. *Intensivmed.* 2006; 43 (2): 134–42. doi: 10.1007/s00390-006-0659-4.
85. Expósito V, Rodríguez-Entem F, González-Enríquez S, Veiga G, Olavarri I, Olalla JJ. Stroke and Systemic Embolism After Successful Ablation of Typical Atrial Flutter. *Clin Cardiol.* 2016; 39 (6): 347–51. doi: 10.1002/clc.22538.
86. Mittal S, Pokushalov E, Romanov A, Ferrara M, Arshad A, Musat D, et al. Long-term ECG monitoring using an implantable loop recorder for the detection of atrial fibrillation

- after cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (11): 1598–604. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.07.044.
87. Anné W, Willems R, Adriaenssens B, Adams J, Ector H, Heidbüchel H. Long-term symptomatic benefit after radiofrequency catheter ablation for atrial flutter despite a high incidence of post-procedural atrial fibrillation. *Acta Cardiol*. 2006; 61 (1): 75–82. doi: 10.2143/AC.61.1.2005143.
 88. Brembilla-Perrot B, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemin T, Beurrier D, et al. Risk and outcome after ablation of isthmus-dependent atrial flutter in elderly patients. *PLoS ONE*. 2015; 10 (5): 1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0127672.
 89. Pérez-Rodon J, Rodríguez-García J, Sarrias-Merce A, Rivas-Gandara N, Roca-Luque I, Francisco-Pascual J, et al. Predictors of acute inefficacy and the radiofrequency energy time required for cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017; 49 (1): 83–91. doi: 10.1007/s10840-017-0232-z.
 90. Seara JG, Roubin SR, Gude Sampedro F, Barreiro VB, Sande JM, Mañero MR, et al. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clin Res Cardiol*. 2014; 103 (7): 543–52. doi: 10.1007/s00392-014-0682-6.
 91. Santangeli P, Di Biase L, Pelargonio G, Natale A. Outcome of invasive electrophysiological procedures and gender: are males and females the same? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22 (5): 605–12. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01920.x.
 92. Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemin T, et al. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25 (8): 813–20. doi: 10.1111/jce.12413.
 93. van Oosten EM, Furqan MA, Redfearn DP, Simpson CS, Fitzpatrick M, Michael KA, et al. Sleep apnea does not predict atrial flutter recurrence after atrial flutter ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012; 34 (1): 73–8. doi: 10.1007/s10840-011-9644-3.
 94. Voight J, Akkaya M, Somasundaram P, Karim R, Valliani S, Kwon Y, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation and stroke after radiofrequency ablation of isolated, typical atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2014; 11 (11): 1884–9. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.06.038.
 95. Bazan V, Grau N, Valles E, Felez M, Sanjuas C, Cainzos-Achirica M, et al. Obstructive sleep apnea in patients with typical atrial flutter: Prevalence and impact on arrhythmia control outcome. *Chest*. 2013; 143 (5): 1277–83. doi: 10.1378/chest.12-0697.

96. Celikyurt U, Knecht S, Kuehne M, Reichlin T, Muehl A, Spies F, et al. Incidence of new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter. *Europace*. 2017; 19 (11): 1776–80. doi: 10.1093/europace/euw343.
97. Dunn FG, Chandraratna P, deCarvalho JGR, Basta LL, Frohlich ED. Pathophysiologic assessment of hypertensive heart disease with echocardiography. *Am J Cardiol*. 1977; 39 (6): 789–95. doi: 10.1016/S0002-9149(77)80028-3.
98. Ellis K, Wazni O, Marrouche N, Martin D, Gillinov M, McCarthy P, et al. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18 (8): 799–802. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00885.x.
99. Lee Y-S, Hyun DW, Jung BC, Cho YK, Lee SH, Shin DG, et al. Left atrial volume index as a predictor for occurrence of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter. *J Cardiol*. 2010; 56 (3): 348–53. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.07.006.
100. Kwon CH, Kim J, Kim MS, Roh J-H, Choi JH, Jo U, et al. Impact of Impaired Renal Function on the Incidence of Atrial Fibrillation following Radiofrequency Ablation of Cavotricuspid Isthmus-Dependent Atrial Flutter. *Korean Circ J*. 2015; 45 (6): 473–8. doi: 10.4070/kcj.2015.45.6.473.
101. Bogossian H, Frommeyer G, Brachmann J, Lewalter T, Hoffmann E, Kuck KH, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter in patients with diabetes mellitus: Who benefits and who does not? Data from the German ablation registry. *Int J Cardiol*. 2016; 214: 25–30. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.069.
102. Vos CB de, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen R-JS, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55 (8): 725–31. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.040.
103. Chen K, Bai R, Deng W, Gao C, Zhang J, Wang X, et al. HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation after catheter ablation of typical atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2015; 12 (7): 1483–9. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.04.008.
104. García-Seara J, Gude Sampedro F, Martínez Sande JL, Fernández López XA, Rodríguez Mañero M, González Melchor L, et al. Is HATCH score a reliable predictor of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for typical atrial flutter? *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016; 12: 88–94. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.05.006.

105. Anné W, Willems R, van der Merwe N, van de Werf F, Ector H, Heidbüchel H. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. *Heart*. 2004; 90 (9): 1025–30. doi: 10.1136/hrt.2003.023069.
106. Seegers J, Ücer E. Aufklärung für elektrophysiologische Untersuchungen und Ablationen. Uniklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II. Regensburg; 2015. StOP der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II.
107. Schumacher B, Jung W, Lüderitz B. Theorie und praktisches Vorgehen bei der Katheterablation von Vorhofflattern. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2000; 89 (15): III153-III160. doi: 10.1007/s003920070073.
108. Ndrepepa G. Three-dimensional electroanatomic mapping systems. In: Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B, Hrsg. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: A Practical Approach*. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2006. S.55–76.
109. Shah DC, Haïssaguerre M, Jaïs P, Takahashi A, Clémenty J. Atrial flutter: Contemporary electrophysiology and catheter ablation. *Pacing Clin Electro*. 1999; 22 (2): 344–59. doi: 10.1111/j.1540-8159.1999.tb00449.x.
110. Cauchemez B, Haïssaguerre M, Fischer B, Thomas O, Clementy J, Coumel P. Electrophysiological Effects of Catheter Ablation of Inferior Vena Cava Tricuspid Annulus Isthmus in Common Atrial Flutter. *Circulation*. 1996; 93 (2): 284–94. doi: 10.1161/01.CIR.93.2.284.
111. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894: i-xii, 1-253. PubMed PMID: 11234459.
112. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61 (2): 142–50. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.003.
113. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43 (10): 1731–7. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.047.
114. Katz AM, Rolett EL. Heart failure: When form fails to follow function. *Eur Heart J*. 2016; 37 (5): 449–54. doi: 10.1093/eurheartj/ehv548.
115. Iwano H, Little WC. Heart failure: What does ejection fraction have to do with it? *J Cardiol*. 2013; 62 (1): 1–3. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.02.017.

116. O'Callaghan PA. Symptomatic improvement after radiofrequency catheter ablation for typical atrial flutter. *Heart*. 2001; 86 (2): 167–71. doi: 10.1136/heart.86.2.167.
117. Cabanas-Grandío P, García-Seara J, Gude F, Martínez-Sande JL, Fernández-López XA, González-Juanatey JR. Assessment of long-term quality of life after cavotricuspid isthmus ablation for typical atrial flutter. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12: 47. doi: 10.1186/1477-7525-12-47.
118. Stiles MK, Wong CX, John B, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH, et al. Characterization of atrial remodeling studied remote from episodes of typical atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2010; 106 (4): 528–34. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.069.
119. Franz MR, Karasik PL, Li C, Moubarak J, Chavez M. Electrical Remodeling of the Human Atrium: Similar Effects in Patients With Chronic Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30 (7): 1785–92. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00385-9.
120. Schmieder S. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2003; 24 (10): 956–62. doi: 10.1016/S0195-668X(02)00846-1.
121. Maclay JD, McAllister DA, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007; 12 (5): 634–41. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01136.x.
122. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2017; 70 (2): 128–34. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.03.001.
123. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. *Trends Cardiovasc Med*. 2016; 26 (7): 606–13. doi: 10.1016/j.tcm.2016.04.001.
124. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. *J Cardiol*. 2017; 69 (5): 699–705. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.12.013.
125. Bandorski D, Höltingen R, Ghofrani A, Johnson V, Schmitt J. Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Lungenerkrankungen. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2019; 30 (3): 234–9. doi: 10.1007/s00399-019-00637-y.
126. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18 (19): 2908–17. PubMed PMID: 25339486.

127. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 2003; 21 (6): 1012–6. doi: 10.1183/09031936.03.00051502.
128. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
129. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: Part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest.* 2012; 142 (2): 298–304. doi: 10.1378/chest.10-2499.
130. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: Part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest.* 2012; 142 (2): 305–11. doi: 10.1378/chest.11-1597.
131. Corrao S, Brunori G, Lupo U, Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *Eur Respir Rev.* 2017; 26 (145). doi: 10.1183/16000617.0123-2016.
132. Navarrete A, Conte F, Moran M, Ali I, Milikan N. Ablation of atrial fibrillation at the time of cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter without documented atrial fibrillation derives a better long-term benefit. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22 (1): 34–8. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01845.x.
133. Xie X, Liu X, Chen B, Wang Q. Prophylactic Atrial Fibrillation Ablation in Atrial Flutter Patients without Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Med Sci Monit Basic Res.* 2018; 24: 96–102. doi: 10.12659/MSMBR.910338.
134. Banchs JE. Atrial flutter: A smoking gun for atrial fibrillation. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018; 31 (3): 378–9. doi: 10.1080/08998280.2018.1465719.
135. Anastasio N, Frankel DS, Deyell MW, Zado E, Gerstenfeld EP, Dixit S, et al. Nearly uniform failure of atrial flutter ablation and continuation of antiarrhythmic agents (hybrid therapy) for the long-term control of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012; 35 (1): 57–61. doi: 10.1007/s10840-012-9679-0.
136. Warchoł I, Bińkowski BJ, Kucejko T, Sobiczewska J, Lubiński A. A Retrospective Study of Atrial Fibrillation Following Cavotricuspid Isthmus Ablation for Atrial Flutter. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 3316–20. doi: 10.12659/MSM.912918.
137. Romero J, Diaz JC, Di Biase L, Kumar S, Briceno D, Tedrow UB, et al. Atrial fibrillation inducibility during cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter ablation as a predictor of

- clinical atrial fibrillation. A meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017; 48 (3): 307–15. doi: 10.1007/s10840-016-0211-9.
138. Theodorakis GN. Coronary artery disease and atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol*. 2017; 58 (3): 213–4. doi: 10.1016/j.hjc.2017.09.002.
139. Motloch LJ, Reda S, Larbig R, Wolff A, Motloch KA, Wernly B, et al. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. *Hellenic J Cardiol*. 2017; 58 (3): 204–12. doi: 10.1016/j.hjc.2017.03.001.
140. Copie X, Lamaison D, Salvador M, Sadoul N, Da Costa A, Fauchier L, et al. Heart rate variability before ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter defibrillator. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003; 8 (3): 179–84. doi: 10.1046/j.1542-474x.2003.08302.x.
141. Haverkamp W, Israel C, Parwani A. Klinische Besonderheiten der Therapie mit Amiodaron. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2017; 28 (3): 307–16. doi: 10.1007/s00399-017-0516-0.
142. Matsukura S, Nakamura Y, Cao X, Wada T, Izumi-Nakaseko H, Ando K, et al. Anti-atrial Fibrillatory Versus Proarrhythmic Potentials of Amiodarone: A New Protocol for Safety Evaluation In Vivo. *Cardiovasc Toxicol*. 2017; 17 (2): 157–62. doi: 10.1007/s12012-016-9369-8.
143. Diederichsen SZ, Darkner S, Chen X, Johannessen A, Pehrson S, Hansen J, et al. QT as a predictor of recurrence after atrial fibrillation ablation and the impact of amiodarone: Results from the placebo-controlled AMIO-CAT trial. *Europace*. 2019; 21 (7): 1055–62. doi: 10.1093/europace/euz028.
144. Hoshino T, Nagao T, Shiga T, Maruyama K, Toi S, Mizuno S, et al. Prolonged QTc interval predicts poststroke paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke*. 2015; 46 (1): 71–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006612.
145. Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, et al. J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61 (25): 2557–64. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.032.
146. Lemoine MD, Duverger JE, Naud P, Chartier D, Qi XY, Comtois P, et al. Arrhythmogenic left atrial cellular electrophysiology in a murine genetic long QT syndrome model. *Cardiovasc Res*. 2011; 92 (1): 67–74. doi: 10.1093/cvr/cvr166.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst Frau PD Dr. S. Fredersdorf-Hahn, meiner Doktormutter, für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Während des Entstehungsprozesses meiner Promotion wurde ich von ihr stets mit Geduld, Zuverlässigkeit und konstruktiver Kritik unterstützt. Ihre zahlreichen wertvollen Anregungen trugen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Des Weiteren möchte ich mich beim gesamten Team der Rhythmologie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg für die wertvollen Einblicke in die Elektrophysiologie und die Hilfe bei der Datenerhebung bedanken.

Von ganzem Herzen danke ich auch Michael, der mir unermüdlich zur Seite stand und in schwierigen Phasen „mein Fels in der Brandung“ war. Danke für Deine Ruhe, Geduld und aufmunternden Worte.

Abschließend gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern, die mir das Medizinstudium und meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben. Sie hatten immer ein offenes Ohr für mich und unterstützten mich stets mit Rat und Tat. Vielen Dank für Eure Geduld, Motivation und bedingungslose Liebe.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Viktoria Nevelö, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quellen gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)