

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen

Deutsches Herzzentrum München

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. A. Schömig)

Untersuchung echokardiographischer Parameter zur prädiktiven Einschätzung des Therapieerfolges einer Radiofrequenzablation bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern

Johann Martin Näbauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.- Doz. Dr. R. Schmidt

2. Univ.- Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 17.11.2010 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.02.2011
angenommen.

In Dankbarkeit
meiner Familie gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN.....	S.5
2	EINLEITUNG.....	S.6
2.1	<i>Epidemiologie des Vorhofflimmerns</i>	<i>S.6</i>
2.2	<i>Nomenklatur und Klassifikation.....</i>	<i>S.8</i>
2.3	<i>Klinische Symptomatik.....</i>	<i>S.10</i>
2.4	<i>Komorbidität.....</i>	<i>S.11</i>
2.5	<i>Pathophysiologie.....</i>	<i>S.12</i>
2.6	<i>Therapeutisches Management des Vorhofflimmern</i>	<i>S.16</i>
2.6.1	<i>Konservative Therapiestrategien.....</i>	<i>S.16</i>
2.6.2	<i>Chirurgische Ansätze</i>	<i>S.18</i>
2.6.3	<i>Katheterablationsstrategien.....</i>	<i>S.19</i>
2.6.3.1	<i>Zirkumferentielle PV- Ablation nach Pappone</i>	<i>S.21</i>
2.6.3.2	<i>Segmentale PV- Ablation, Lasso</i>	<i>S.22</i>
2.6.3.3	<i>Allgemeine Komplikationen der Ablation.....</i>	<i>S.24</i>
2.7	<i>Prognosen des Vorhofflimmerns.....</i>	<i>S.24</i>
2.8	<i>Fragestellung der Arbeit.....</i>	<i>S.27</i>
3	STUDIENAUFBAU UND PATIENTEN	S.29
3.1	<i>Patientenkollektiv</i>	<i>S.29</i>
3.1.1	<i>Ein- und Ausschlusskriterien.....</i>	<i>S.30</i>
3.1.2	<i>Endpunkte.....</i>	<i>S.30</i>
3.2	<i>Datenerhebung im Rahmen der Dissertation.....</i>	<i>S.31</i>
3.2.1	<i>Anamnestische Daten.....</i>	<i>S.32</i>
3.2.2	<i>Echokardiographische Variablen.....</i>	<i>S.32</i>
3.3	<i>Statistisches Vorgehen.....</i>	<i>S.35</i>

4	ERGEBNISSE	S.37
4.1	Datenüberblick allgemein (n=100)	S.37
4.1.1	<i>Alters- und Geschlechtsverteilung</i>	S.37
4.1.2	<i>Anamnestische Daten/ Grunderkrankungen</i>	S.38
4.1.3	<i>Echokardiographische Variablen</i>	S.40
4.2	Ergebnisse differenziert nach Endpunkt	S.42
4.2.1	<i>Alle Patienten (n=100)</i>	S.42
4.2.2	<i>Zirkumferentielle PV- Ablation nach Pappone</i>	S.47
4.2.3	<i>Segmentale PV- Ablation, Lasso</i>	S.51
4.3	Ergebnisse der Regressionsanalyse	S.56
5	DISKUSSION	S.58
5.1	Vergleichsstudien der PV- Ablation	S.58
5.2	Eigene Daten im Kontext	S.61
5.3	Bewertung der Datenerhebung und der statistischen Verfahren ...	S.63
5.4	Ausblick	S.63
6	ZUSAMMENFASSUNG	S.65
7	LITERATURVERZEICHNIS	S.66
8	BERECHNUNGEN UND FORMELN	S.82
9	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	S.84
10	DANKSAGUNG	S.85
11	LEBENS LAUF	S.86

1 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

A	A-Welle
AMI/ACS	Akuter Myokardinfarkt/ Akutes Koronarsyndrom
CHF	Chronic heart failure
DM	Diabetes mellitus
E	E-Welle
E:A	Verhältnis E- Welle zu A- Welle
EF	Ejection fraction, Auswurffraktion
EKG	Elektrokardiogramm
Ex	Ex-Nikotinabusus
FS	Fractional shortening
HCM	Hypertrophische Kardiomyopathie
INR	International normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium
LAL	Linkes Atrium infero- superior gemessen im Vierkammerblick
LAQ	Linkes Atrium latero- medial gemessen im Vierkammerblick
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulär enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion
LVESD	Linksventrikulär endsystolischer Diameter
NYHA	New York Heart Association
p/d	Schachtel Zigaretten pro Tag
PE	Perikarderguss
PV	Pulmonalvene
RAL	Rechtes Atrium infero- superior gemessen im Vierkammerblick
RAQ	Rechtes Atrium latero. medial gemessen im Vierkammerblick
RR/(a)HT	Blutdruck nach Riva Rocci/ (arterieller) Hypertonus
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF/AF	Vorhofflimmern

2 EINLEITUNG

2.1 EPIDEMIOLOGIE DES VORHOFFLIMMERNS

In den westlichen Ländern stellen Erkrankungen der Herz- und Kreislauforgane die häufigste Todesursache dar (84). Die bei weitem am häufigsten anhaltende Herzrhythmusstörung stellt mit einer mittleren Prävalenz von 0,4% in der Allgemeinbevölkerung das Vorhofflimmern (VHF) dar (25;81), wobei die genauen Angaben schwanken. Gründe hierfür sind in den unterschiedlichen zu Grunde liegenden Patientenkollektiven hinsichtlich Lebensalter und bestehenden bzw. beeinflussenden Grunderkrankungen einerseits, sowie in der Tatsache andererseits zu suchen, dass in bis zu einem Drittel aller Fälle VHF nur paroxysmal (23) und in bis zu 50% der Fälle ohne subjektive Symptome auftritt. Levy zeigte bereits 1998, dass sowohl

die Inzidenz wie auch die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigen (51). In der Altersgruppe der 25- bis 34-Jährigen beträgt die Inzidenz für VHF 0,26 bzw. 0,22% und steigt in der Altersgruppe der 55- bis 64-Jährigen auf 2,99 bzw. 3,79% (vgl. Abb. 1) (42).

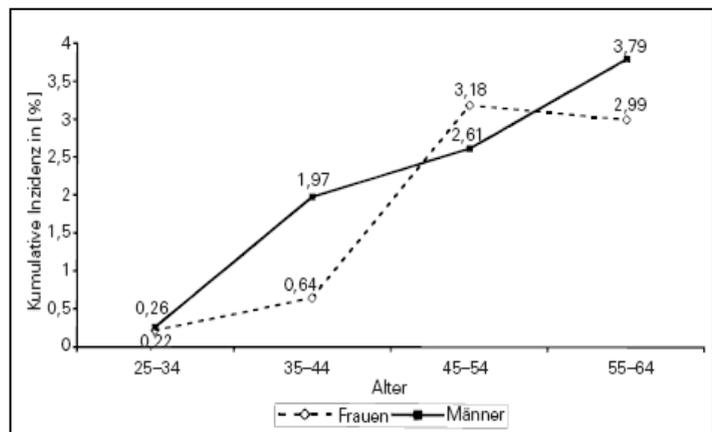


Abbildung 1: Inzidenz von Vorhofflimmern nach Alter und Geschlecht aus Kannel et al. (42)

Gemäß der Framingham

Studie liegt die Inzidenz für VHF bei 50- 60 Jährigen bei 5% und steigt dann im 8. Lebensjahrzehnt auf 9% an (44;51). Die Prävalenz beträgt bei 65- Jährigen in der weiblichen Bevölkerung 5%, bei männlichen Personen mit dem selbem Alter hingegen 6,5% (22;51).

Die Erkrankung tritt zum einen als idiopathische Form beim Herzgesunden auf und zum anderen geht VHF laut Levy in bis zu 80% der Fälle mit strukturellen Herzerkrankungen einher (51). Liegt beispielsweise eine koronare Herzkrankheit (KHK) als kardiovaskuläre Grunderkrankung vor, so verdoppelt sich die

relative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von VHF. Dass die koronare Herzerkrankung aber eine eher untergeordnete Rolle in der Genese von VHF spielt, zeigen die Ergebnisse der Studie von Lokshyn et al (53). Hierfür wurde im Rahmen einer Koronarangiographie das EKG von 3220 Patienten mit KHK untersucht, wobei die absolute Prävalenz von VHF bei Patienten mit KHK lediglich bei 2,3% lag.

5201 Männer und Frauen im Alter von über 65 Jahren wurden in der Cardiovascular Health Study (23) untersucht, wobei 4,8% der Frauen und 6,2% der Männer VHF aufwiesen. Die Prävalenz stieg für beide Geschlechter auf 9,1% bei Vorliegen einer mit klinischer Symptomatik assoziierten kardiovaskulären Grunderkrankung. Noch asymptomatische Patienten mit bereits diagnostizierter organischer Herzerkrankung wiesen eine Prävalenz von 4,6% auf. Der Anteil an Personen ohne kardiale Grunderkrankung, bei welchen VHF diagnostiziert wurde, lag dagegen mit 1,6% deutlich niedriger. Patienten mit einem dilatierten linken Vorhof bzw. linksseitigen Herzklappenfehlern waren besonders gefährdet, VHF zu entwickeln. Die Koronarsklerose hatte als Risikofaktor, wie auch schon durch die Gruppe um Lokshyn gezeigt wurde, eine eher untergeordnete Bedeutung (53).

Arterieller Hypertonus hingegen vervierfacht das Risiko, VHF zu entwickeln (59). Häufig tritt VHF bei Herzklappendefekten, allem voran bei rheumatischen Mitralklappen (16), Elektrolytentgleisungen, Endokrinopathien, Perikarditiden oder nach kardiochirurgischen Eingriffen auf (5;9;43). Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von VHF stellen der Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie, eines Diabetes mellitus und Nikotinabusus - letztgenannter bevorzugt bei Frauen - dar (43).

Die Mortalität wird in der Literatur alters- und geschlechtsspezifisch zwischen 0,2% und 16% angegeben und ist somit bei Patienten mit VHF deutlich erhöht gegenüber Patienten mit physiologischem Sinusrhythmus. Ursache hierfür ist das gehäufte Auftreten von Thromboembolien (42;59), die sich in den Atrien auf Grund der fehlenden Vorhofkontraktion bilden. Dabei besteht für Patienten mit VHF ein 4,8-fach erhöhtes Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse.

So liegt das relative Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls bei VHF in der fünften Lebensdekade bei 1,5%, steigt dann im Verlauf bis zum 80. Lebensjahr auf 23,5% an (43;96). Besteht überdies ein rheumatischer Klappendefekt, so erhöht sich das Risiko um das 17-fache (42;59;96).

Permanentes, aber auch paroxysmales, bzw. persistierendes VHF sind wohl mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (56), unklar bleibt hierbei jedoch, ob VHF evtl. lediglich einen Surrogatparameter der fortgeschrittenen Myokarderkrankung darstellt.

2.2 NOMENKLATUR UND KLASSIFIKATION

Die zunehmende wissenschaftliche Auseinandersetzung mit VHF führte zu zahlreichen Überarbeitungen der Nomenklatur. Im Folgenden soll die heute gebräuchlichste Nomenklatur des VHF nach Gallagher und Camm (24) dargestellt werden (Abb.2-4).

Eine erstmals akut auftretende Episode von VHF bezeichnet man als *erstes Vorhofflimmern*, wobei der zeitliche Verlauf weniger als 48 Stunden beträgt. Das chronische VHF wird in *paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern* unterteilt. Eine zusammenfassende Darstellung stellen die Abbildungen 2 und 3 dar.

Klassifikation	Definition
<i>Akutes VHF</i>	Erstes Auftreten von VHF
<i>Chronisches VHF</i>	
Paroxysmales VHF:	VHF, das spontan < 48 h terminiert
Persistierendes VHF:	VHF, das einem medikamentösen oder elektrischen Kardioversionsversuch zugänglich ist
Permanentes VHF:	VHF, das nicht mehr konvertiert werden kann

Abbildung 2: Zusammenfassende Klassifikation nach Gallagher und Camm (24).

Paroxysmales VHF ist bestimmt durch wiederkehrende Episoden von VHF im Wechsel mit dem physiologischen Sinusrhythmus. Persistierendes VHF definiert sich durch Episoden von VHF, die länger als 48h anhalten und sich nicht spontan terminieren. Allerdings kann persistierendes VHF noch durch medikamentöse Therapie oder externe Kardioversion in den Sinusrhythmus überführt werden. Besteht eine Therapieresistenz, so liegt permanentes VHF vor (vgl. Abb.2, 3).

Abgesehen von der Subjektivität dieser Einteilung, so ist die Unterscheidung in paroxysmales, permanentes und persistierendes VHF klinisch durchaus sinnvoll, da diese eine genauere Möglichkeit des therapeutischen Managements erlaubt als die einfache Unterteilung in akutes bzw. chronisches VHF. Andere Einteilungen nach dem zeitlichen Verlauf müssten sehr flexibel sein, da fließende Übergänge zwischen paroxysmalem und persistierendem, sowie zwischen persistierendem und permanentem VHF auftreten.

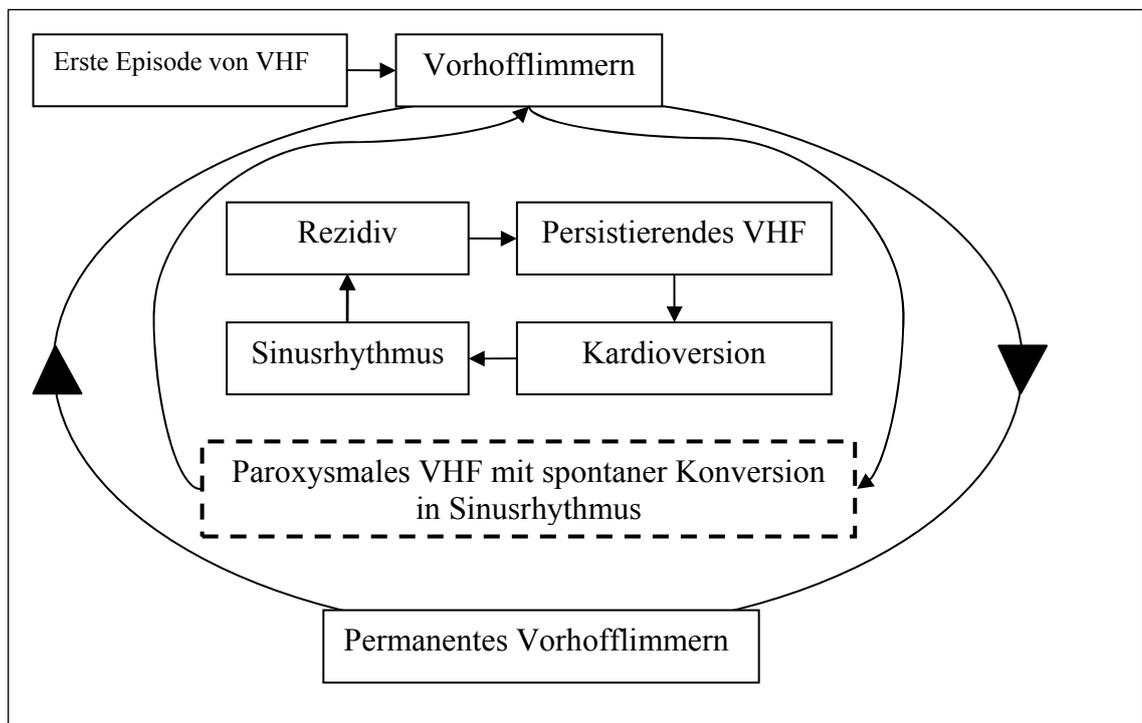


Abbildung 3: Klassifikation von VHF, modifiziert nach Gallagher und Camm (24)

Eine weitere Möglichkeit der Einteilung richtet sich nach der Ätiologie des VHF (Abb.4). Aus dieser Sichtweise kann zwischen *idiopathischem Vorhofflimmern* („*lone atrial fibrillation*“) und VHF bei Begleiterkrankungen unterschieden wer-

den. Als Begleiterkrankungen sind eine kardiale und extrakardiale Genese zu differenzieren. Dies ist insbesondere hinsichtlich der zu wählenden Therapie und der Risikostratifizierung bedeutsam, als dass z.B. das Risiko eines Schlaganfalles bei Vorliegen einer Mitralstenose signifikant erhöht ist (24).

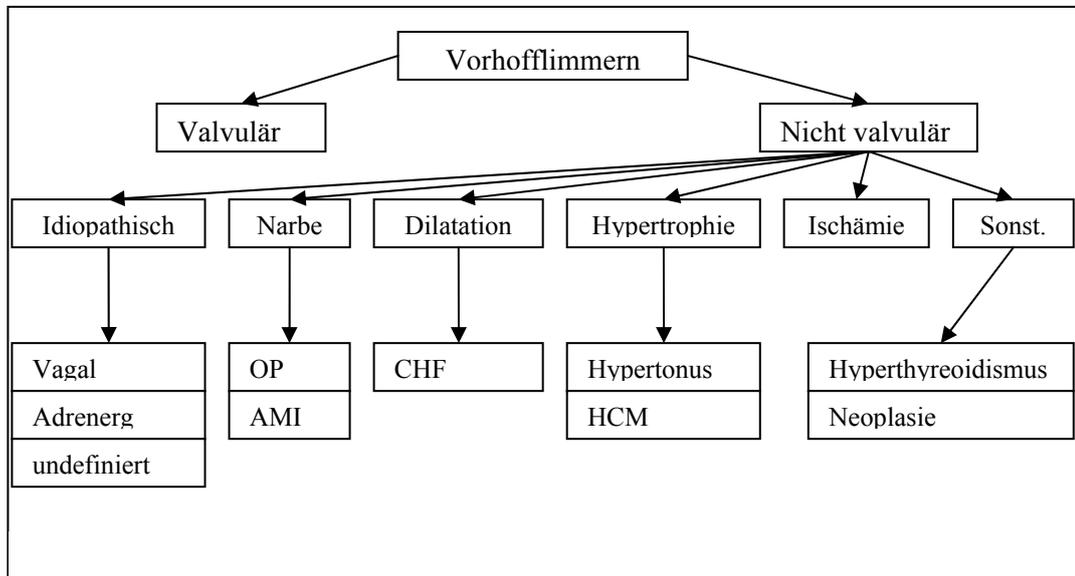


Abbildung 4: Klassifikation nach der Ätiologie, modifiziert nach Gallagher und Camm (24)

2.3 KLINISCHE SYMPTOMATIK

Die klinischen Symptome bei Auftreten von VHF stellen sich als sehr variabel dar und werden von Patienten subjektiv als sehr unterschiedlich empfunden. Die beklagten Symptome reichen hierbei von Palpitationen über eingeschränkte

- Palpitationen, Herzrasen
- Schwäche
- Übelkeit und Erbrechen
- Pektangiforme Beschwerden
- Schweißausbruch
- Angst, Unruhe
- Dyspnoe
- Schwindel
- Präsynkope, Synkope

körperliche Leistungsfähigkeit bis hin zu Schwindelattacken und rezidivierenden Synkopen. Eine Zusammenfassung der Symptome wird in Abbildung 5 dargestellt (79). Ursachen finden sich sowohl in der Unregelmäßigkeit des Herzschlages als auch in einem Abfall des Herzzeitvolumens, bedingt durch den Ausfall einer geordneten Vorhofkontraktion. Eine tachy-

Abbildung 5: Klinische Symptome bei VHF, modifiziert nach Sack et al (79).

kardiebedingte Verkürzung der Diastolendauer trägt weiter zur Verschlechterung der linksventrikulären Füllung sowie zur Abnahme der Koronarperfusion bei. Patienten mit paroxysmalem VHF klagen nach Untersuchungen von Schuchert und Meinert (82) signifikant häufiger über Schwindel und Synkopen. Ferner wird in dieser Gruppe von Patienten das unvorhersehbare Auftreten der Arrhythmie als wesentliche Einschränkung der Lebensqualität empfunden. Permanentes VHF hingegen führt vermehrt zu Dyspnoe, wobei tachyarrhythmische Phasen, welche von Patienten häufig subjektiv als „Herzrasen“ wahrgenommen werden, tendenziell häufiger auftreten (79;82).

2.4 KOMORBIDITÄT

Sowohl kardiale als auch extrakardiale Begleiterkrankungen stellen neben einem höheren Lebensalter eine wesentliche Determinante der Erkrankung dar.

Während bei idiopathischem VHF die kardiopulmonale Belastbarkeit nur gering eingeschränkt war, zeigt sich insbesondere bei Vorliegen von kardialen Begleiterkrankungen zusätzlich eine stärkere Einschränkung der Förderleistung des Herzens (82). Benjamin et al. postulierten als bedeutendste Grunderkrankung das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, welche mit einem über vierfach höheren Risiko für das Neuauftrittens von VHF verbunden ist (8).

Middlekauff et al. stellten fest, dass im Stadium von NYHA II nur bei 10% der Patienten VHF auftritt, dagegen der Anteil bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz vom Grad NYHA IV auf über 40% ansteigt (56). Die Verbindung von VHF mit einer Herzinsuffizienz kann in diesem Fall zu einer sog. *Tachykardiomyopathie* führen, wobei eine hohe Kammerfrequenz dann die Progression der Herzinsuffizienz fördert. Die Gruppe um Fenelon(21) zeigt 1996 in ihrer Studie, dass ein Rückgang der klinischen Insuffizienzsymptome durch eine adäquate Rhythmuskontrolle erreicht werden kann, und dass VHF somit als eigenständiger Faktor der häufig komorbiden Erkrankungen betrachtet werden kann. Zusätzlich zeigen sich statistische Zusammenhänge des VHF mit anderen Herzerkrankun-

gen wie der arteriellen Hypertonie, den Klappenvitien oder einer koronaren Herzerkrankung (21).

2.5 PATHOPHYSIOLOGIE

Zum Verständnis der Pathophysiologie des VHF muss einerseits die Initialisierung und andererseits das Aufrechterhalten von VHF berücksichtigt werden.

Schon vor 40 Jahren wurde von Moe und Abildskov im Rahmen der „*multiple wavelet reentry*“- Theorie die Aufrechterhaltung von VHF beschrieben (57;58). Hierbei wurde neben der Erregungsfortleitung und den Refraktärzeiten des Atriums auch die Vorhofgröße und -masse als Kriterien des Erhaltes von VHF diskutiert. Das Fortbestehen der elektrischen Aktivität wird durch den Wiedereintritt von multiplen Erregungswellen des Vorhofes nach Überschreiten der Refraktärperiode gesichert. Da bei VHF die lokalen Leitungsgeschwindigkeiten und Refraktärzeiten der Vorhöfe variieren, kommt es - in Abhängigkeit von der Größe des Vorhofes als kritische Masse - zu immer alternierenden Bahnen, Verzweigungen, Kollisionen oder Auslöschungen von Kreiserregungen. Die initial von Moe beschriebene Hypothese konnte später durch die Arbeitsgruppe um Allesie durch Tierversuche an Hunden bestätigt werden (3). Sie führten zu der Annahme, dass letztendlich vier bis sechs Wellenfronten an Erregung von Nöten sind, um VHF zu unterhalten (4). Dabei erreicht der menschliche Vorhof den Bereich der dafür notwendigen kritischen Größe.

Zusätzlich weisen Patienten mit VHF strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen der zellulären Signalverarbeitung des Vorhofgewebes auf (so genanntes „*remodeling*“) (2). Wijffels und Allesie konnten bereits 1995 zeigen, dass Schafe unter künstlich induziertem und unterstütztem VHF eine Verkürzung der Refraktärperiode eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von VHF sowie verlängerte VHF-Phasen zeigten. Die Erkenntnis der durch eine Tachykardie induzierten elektrischen Veränderung des Gewebes führte zu dem

bekanntem Konzept des „*Atrial fibrillation begets atrial fibrillation*“ (93). Dies spiegelt die klinische Erfahrung wider, dass VHF die Tendenz zur Chronifizierung zeigt.

Da die Verkürzung der Refraktärperioden sich innerhalb der ersten Tage entwickelt, es jedoch auch nach Abschluss des elektrischen *remodeling* zu einer weiteren Stabilisierung des VHF kommt (Persistenz), müssen zusätzliche Faktoren wie strukturelle Veränderungen diskutiert werden. Allesse weist darauf hin, dass es neben dem Kontraktionsverlust mit entsprechender Thromboemboliegefahr zu einer Dilatation des Atriums kommt, welche additiv wirkt (2). Ein vergrößerter linker Vorhof ist in vielen Untersuchungen als unabhängiger pathognomonischer Marker für das Auftreten von VHF identifiziert worden. Das Problem der gegenseitigen Beeinflussung von Vorhofgröße und VHF ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt und wird zuweilen als „*chicken or the egg*“ Hypothese bezeichnet (88).

Die gewonnenen pathophysiologischen Erkenntnisse und klinischen Erfahrungen der letzten Jahre führten zu einem Strategiewechsel in der Forschung. Jetzt steht nicht mehr das anatomische Substrat und die Aufrechterhaltung des VHF im Vordergrund, sondern die Frage nach der Entstehung des VHF.

Ursächlich konnten bei paroxysmalem VHF ektope Herde in den Pulmonalvenen (PV) identifiziert werden.

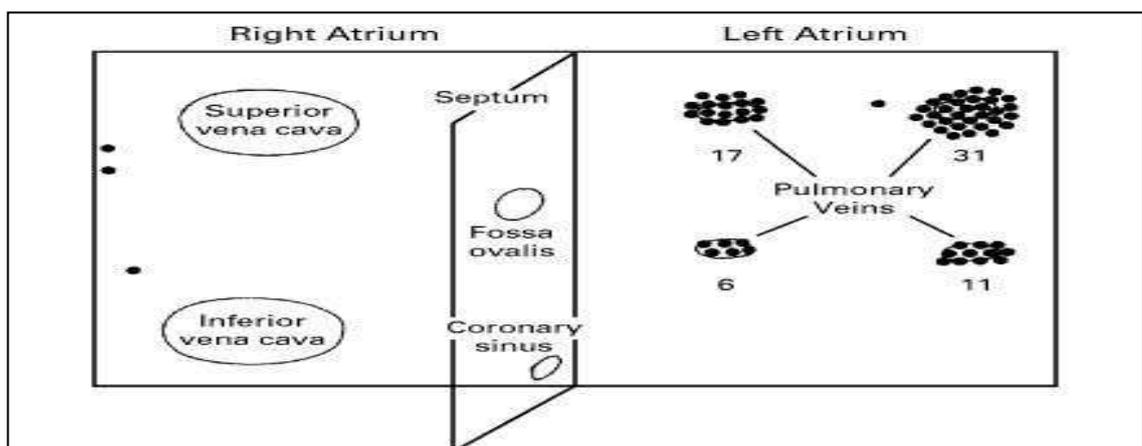


Abbildung 6: 69 Triggerpunkte bei 45 Patienten mit VHF. Besondere Häufung in den superioren PV nach Haissaguerre et al (28).

Durch die Möglichkeit des elektrophysiologischen Mapping konnten z.T. über 90% der triggernden Foci in den Ostien der PV gefunden werden (12;28;29). In Abbildung 6 ist das Ergebnis der Untersuchung zur Initiation von VHF an 45 Patienten der Arbeitsgruppe um Haissaguerre grafisch dargestellt; die schematische Abbildung des menschlichen Herzens spiegelt die absolute Häufigkeit von ektopen Herden wider, vor allem im Bereich superioren linken PV.

Histologische Untersuchungen des Gewebes des linken Atriums und der PV haben ergeben, dass Myokardfasern des Vorhofes an umschriebenen Stellen der Außenseite der PV diese zentimeterweit begleiten können (33;35;60). Tendenziell scheint dies laut Ho häufiger für die oberen PV zu gelten (35).

Fokale elektrische Aktivitäten dieser Myokardfasern werden zum Teil innerhalb der PV blockiert. Eine Überleitung in den linken Vorhof ist mit einer Induktion von VHF assoziiert (28). Die Ursache der fokalen Automatie des ektopen Gewebes in den PV könnte nach Arbeiten von Willems und Weiss in atypischen Zellen innerhalb der PV liegen, welche embryologisch den selben Ursprung wie die späteren Zellen des Sinusknoten haben (94).

Eine weitere Möglichkeit der Fokusbildung ist der degenerative Umbau der peripheren Zellen in den Myokardschleifen der PV, wie von Saito (80) beschrieben. Durch das vermehrte Auftreten von Bindegewebe zwischen den myokardialen Muskelgruppen, z.B. als Ausdruck einer fortschreitenden Ischämie, könnte die Basis für elektrische Mikro-Reentrykreisläufe gelegt werden, die als Foci agieren könnten. Neben Foci im linken Atrium sind diese auch in der Vena cava superior, dem Coronarsinus oder dem Marshall-Band beschrieben worden (41).

Zusammenfassend lassen sich drei Mechanismen als elektrophysiologisches Substrat von VHF darstellen und bilden die Voraussetzung für die erwähnte Entstehung und Aufrechterhaltung der Arrhythmie.

1. Die effektive Refraktärzeit des Vorhofmyokards ist pathologisch verkürzt. Das Ausmaß dieser verkürzten Refraktärperiode korreliert mit der Dauer der bestehenden Arrhythmie und scheint in gewissen Grenzen ein reversibler Vorgang zu sein. Die erwähnten Umbauvorgänge im erkrankten Vorhofmyokard werden als *atrial remodeling* bezeichnet.
2. Eine Verlangsamung der elektrischen Fortleitung innerhalb des Vorhofmyokards ist für die Entstehung bzw. Aufrechterhaltung von VHF verantwortlich.
3. Ektopie Herde von Myokardfasern in den PV triggern VHF.

Die Kombination der erstgenannten beiden elektrischen Mechanismen ist Voraussetzung für die Entwicklung von multiplen Reentries: Durch eine strukturell oder funktionell bedingte Unterbrechung des synzytialen Gewebeverbandes der Vorhofmyozyten kann die Erregungsfortleitung nur verlangsamt stattfinden und es entstehen kreisende Erregungswellen, welche nun in bereits wieder erregbare Myokardareale retrograd eindringen und diese erneut depolarisieren können. In diesem Fall entstehen aneinander angrenzende Myokardareale mit lokal unterschiedlich langen Refraktärzeiten - es bilden sich kleine Inseln und Stränge refraktären Gewebes, um welche die einzelnen Erregungswellen kreisen können (76).

2.6 THERAPEUTISCHES MANAGEMENT DES VHF

In den folgenden Kapiteln sollen die verschiedenen konservativen und invasiven Möglichkeiten des therapeutischen Managements von VHF dargestellt werden.

2.6.1 KONSERVATIVE THERAPIESTRATEGIEN

Grundsätzlich ist bei der Behandlung des VHF zwischen der reinen Frequenzkontrolle und der Rhythmuskontrolle mit dem Ziel der Wiederherstellung des Sinusrhythmus zu unterscheiden. Mit der Frage der Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen beschäftigen sich die Studien AFFIRM (89), RACE (90) und STAF (11). In diesen Arbeiten konnte ein mindestens gleichrangiger Status der alleinigen Frequenzkontrolle in Bezug auf die Rhythmuskontrolle hinsichtlich der kombinierten Endpunkte aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Herzinsuffizienz, thromboembolischen Ereignissen, Blutungen, Schrittmacherimplantation und schweren Medikamentennebenwirkungen gezeigt werden. Bei asymptomatischen Patienten hingegen konnte ein Vorteil der Frequenzkontrolle gegenüber der reinen Rhythmuskontrolle bezüglich der Mortalität nachgewiesen werden(90;97), vgl. hierzu die Kaplan- Meier- Kurve in Abbildung 7.

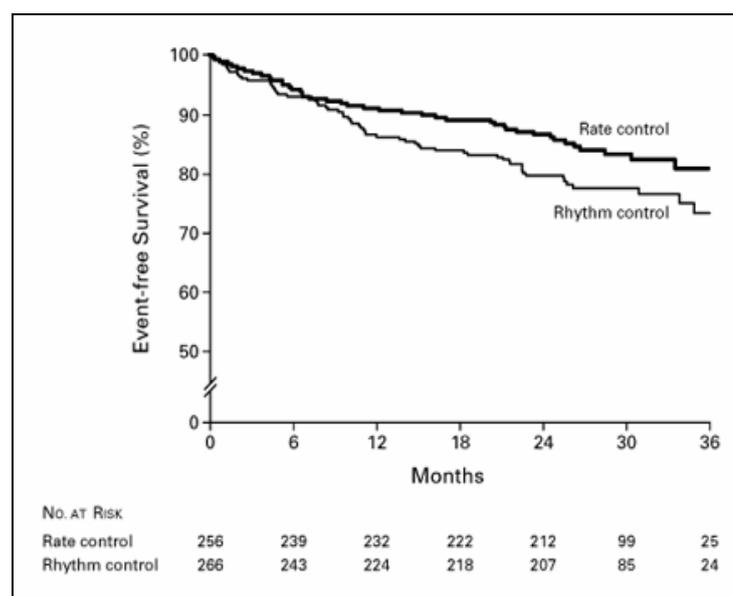


Abbildung 7: Kaplan- Meier- Kurve bei Rhythmus- oder Frequenzkontrolle nach Wyse et al. (97)

Bezüglich der Frequenzkontrolle des (persistierenden) VHF stellt die medikamentöse antiarrhythmische Therapie lediglich eine rein symptomatische Behandlung mit dem Ziel der Verbesserung der Leistungsfähigkeit und des Erreichens von Beschwerdefreiheit dar. Eine wichtige Rolle spielen hierbei sowohl Calciumantagonisten vom Verapamiltyp, Digitalisglykoside und β -Blocker, wobei das Ziel dieser Therapieoption das Erreichen einer durchschnittlichen Herzfrequenz von unter 90 Schlägen pro Minute im Langzeit-EKG im Alltag darstellt. Zusätzlich ist eine orale Antikoagulationsbehandlung mittels Cumarinderivaten obligat empfohlen; eine Ausnahme stellt *lone atrial fibrillation* dar, wo wegen eines im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöhten Risikos für das Auftreten von Thromboembolien auf eine Antikoagulation verzichtet werden kann (39).

Das Prinzip der Rhythmuskontrolle beinhaltet zunächst den Ausschluss von Thromben mittels TEE-Darstellung, vor allem im linken Vorhofohr, oder eine orale Antikoagulation über mindestens vier Wochen mit einem Ziel- INR zwischen 2-3 (85). Hiernach wird eine elektrische oder medikamentöse Konversion angestrebt. Antiarrhythmika der Klassen Ic und III nach Vaughan Williams gelten unter strenger Berücksichtigung der Kontraindikationen als Mittel der Wahl zur antiarrhythmischen Vorbehandlung und möglichen Auswahl für eine medikamentöse Kardioversion (92).

Die Rezidivprophylaxe richtet sich nach Begleiterkrankungen wie KHK oder eingeschränkter LV-Funktion, wobei eine β -Blockade unter Ausschluss von Kontraindikationen stets durchgeführt werden kann. Im Falle einer „*lone atrial fibrillation*“ sind auch Klasse Ic Antiarrhythmika möglich. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz kann Amiodaron als Klasse III-Antiarrhythmikum eingesetzt werden; der großen Effizienz in der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus steht allerdings das enorme Nebenwirkungsspektrum gegenüber und schränkt die Anwendung erheblich ein. Klasse Ic- Antiarrhythmika wie Flecainid und Propafenon sollten lediglich bei Herzgesunden zur Rezidivprophylaxe eingesetzt werden.

Die Schrittmacherimplantation von frequenzadaptiven Systemen und nachfolgender Ablation des AV-Knotens stellt ebenfalls eine Möglichkeit dar, Patienten nach erfolgloser Kombination von Antiarrhythmika zu behandeln. Das VHF wird dabei zwar nicht terminiert, lediglich der Schrittmacher ermöglicht eine regelmäßige Kammererregung. Eine lebenslange Antikoagulation und Abhängigkeit von Schrittmachersystemen sind jedoch erforderlich und zu bedenken.

2.6.2 CHIRURGISCHE ANSÄTZE

Einen primär kurativen Therapieansatz bei Patienten mit VHF, die nach Ausschöpfung der medikamentösen Therapiemöglichkeiten weiter symptomatisch sind, bieten invasive Konzepte. Hierbei wurde, zunächst ausgehend vom Konzept der multiplen Kreiserregungen, zur Therapie des VHF eine Reduktion der „kritischen Masse“ des linken Atriums als anatomisches Substrat durch chirurgische Kompartimentierung angestrebt. In der von Cox und Kollegen 1991 be-

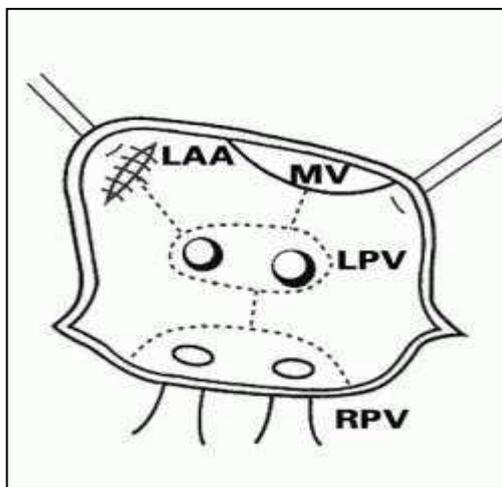


Abbildung 8: Linienführung der Cox-III MAZE-Operation aus Aigner et al. (1)

schriebenen sog. Maze-Operation werden durch lineare Inzisionen Narbenbildungen induziert (13), welche eine elektrische Isolationslinie darstellen. Die kreisenden Erregungen können sich in den entstandenen schmalen Kompartimenten der Vorhöfe somit nicht mehr aufrechterhalten und terminieren das VHF. Die Maze-Operation ist also in der Lage, das linke Atrium als Substrat des VHF so zu verändern, dass es nicht mehr zu Reentry-Kreisen kommen kann. Das chirurgische Vorgehen wurde

von der ursprünglichen Maze I bis zur aktuell verwendeten Mini-Maze-Technik zur Reduktion der Komplikationen modifiziert (87) und weiterentwickelt (vgl. Abb 8). Insgesamt ist der Langzeiterfolg dieser Therapie mit einer Stabilisierung des Sinusrhythmus zwischen 80- 99% gut (41), jedoch ist allen chirurgischen Kon-

zepten die Notwendigkeit eines komplexen Eingriffes sowie die Abhängigkeit von einer extrakorporalen Zirkulation mit entsprechender Morbidität und Mortalität zugrunde gelegt (30;41). Die operativen Verfahren erscheinen nach Hammel zur Therapie von isoliertem VHF nicht gerechtfertigt (30) und werden im Moment überwiegend auf Kombinationseingriffe bei komorbiden Patienten beschränkt (54).

Eine weitere, von Defauw et al. entwickelte Technik wurde 1992 nach enttäuschenden Resultaten wieder verlassen. Prinzip dieser sog. „Korridor-Operation“ war, durch einen chirurgisch induzierten isolierten Bezirk im rechten Atrium exklusiv die Sinusimpulse über den AV-Knoten auf die Ventrikel zu leiten (15).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Verfahren wegen der nicht unerheblichen perioperativen Mortalität und Morbidität nur in Kombination mit anderen kardiochirurgischen Verfahren durchgeführt werden sollten.

2.6.3 KATHETERABLATIONSSTRATEGIEN

In der Vergangenheit erwies es sich als äußerst schwierig, VHF wie die meisten Herzrhythmusstörungen im interventionellen Katheterlabor mittels Radiofrequenzablation kausal zu behandeln; ferner waren diese Verfahren häufig mit geringen Erfolgsraten bei hoher Komplikationsrate behaftet (19). Der Versuch, das bei der MAZE- Operation verwendete Liniendesign endokardial nachzuzeichnen, scheiterte, da es nie wirklich gelang, vollständige transmurale Läsionen zu setzen (83). Auch unter Verwendung technisch ausgefeiltester Ablationskatheter konnten keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden. Vielmehr stellte sich häufig das Problem der proarrhythmogenen Wirkung der Ablationsläsionen, da durch inkomplette Läsionen schwer therapierbare Flatterkreiserregungen begünstigt werden können (83).

Bei der PV-Isolation wird jedoch nach einer transeptalen Punktion in jeder PV ein Katheter zum zirkumferenziellen Mapping eingelegt (z. B. Lasso- oder Basketkatheter). Mit Hilfe dieses Mappingkatheters können die in die PV einstrahlenden myokardialen Faserbündel in Form von scharfen Spikes, die neben dem atrialen Elektrokardiogramm zur Darstellung kommen, identifiziert werden. Mit Hochfrequenzstrom wird mittels eines zusätzlichen Ablationskatheters Punkt für Punkt ablatiert, so dass um die PV eine elektrische Isolationszone entsteht, bzw. diese umzirkelt werden.

Zwei therapeutische Strategien haben sich in den letzten Jahren durchgesetzt:

- die zirkumferentielle PV Isolation nach Pappone
- die segmentale Ablation im Ostium der PV

2.6.3.1 ZIRKUMFERENTIELLE PV- ABLATION NACH PAPPONE

Bei der zirkumferentiellen Ablation nach Pappone wird unter Zuhilfenahme eines 3D- Mappingsystems (Carto TM, Biosense Webster) entlang der PV-Ostien eine elektrische Isolation der PV vom übrigen Atrium erzielt. Die Ablationslinien werden hierbei Punkt für Punkt zirkulär um jeweils eine obere und untere PV zusammen in einer Entfernung von fünf mm proximal des PV- Ostiums angebracht (vgl Abb. 9).

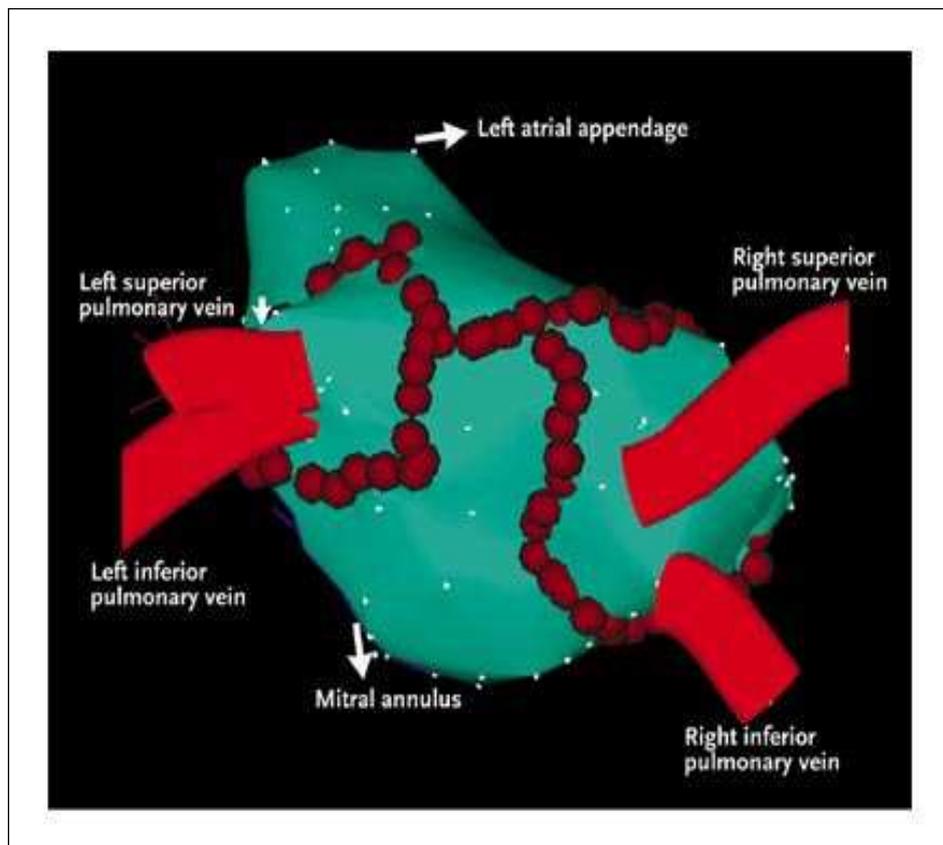


Abbildung 9: Zirkumferentielle PV- Ablation, dreidimensionale Darstellung des linken Atrium. Zusätzlich zu den Läsionen um die PV- Ostien findet sich eine Ablationslinie am Dach des Vorhofes aus Oral et al. (66)

Durch eine horizontale Linie werden die oberen und unteren Pulmonalvenen zusätzlich elektrisch voneinander isoliert (75). Da häufig ablationsinduziert atypisches Vorhofflattern auftrat, erprobten mehrere Arbeitsgruppen zusätzliche Läsionslinien (18;46;69). Als Komplikation dieser Ablationsstrategie konnten trotz des großen Sicherheitsabstandes Stenosen in den PV beobachtet werden (46;91), ferner wurden Perforationen zum benachbarten Ösophagus mit konsekutiver, teils letal verlaufender Mediastinitis beschrieben (71).

Das Ziel der zirkumferentiellen Ablation ist eine Verminderung der Signale aus den PV während der Prozedur um 80%, sowie eine Größenabnahme der Vorhofsignale innerhalb der Ablationsläsionen auf unter 0,1mV, jedoch nicht die komplette elektrische Isolierung der PV, welche selbst mit Hilfe der neuesten Mappingsystemen kaum durch die punktuell gesetzten Läsionen zu erreichen ist (18).

Der Vorteil dieser Ablationsstrategie liegt womöglich einerseits in der Leitungsverzögerung zwischen linkem Atrium und den PV, und andererseits in der Kompartimentierung der posterioren, linksatrialen Wand, welche eine wichtige Rolle in der Unterhaltung des VHF spielt, da dort durch die Einmündung der PV eine besonders komplizierte Struktur der Myokardfaser anzufinden ist (32;34;45;61).

Die zirkumferentielle Ablation weist laut ihrem Erstbeschreiber Pappone Erfolgsquoten von 85% auf (73;75).

2.6.3.2 SEGMENTALE PV- ABLATION, LASSO

Nach den Arbeiten aus der Arbeitsgruppe um Haissaguerre et al., welche ektope Herde in den PV als häufiges Substrat für die Entstehung des VHF identifizierte, wurde ein auf den ursächlichen Trigger ausgerichtetes Ablationskonzept entwickelt (28;29). Jetzt stellte nicht mehr das gesamte Vorhofmyokard das Ziel der Ablation dar, sondern lediglich die elektrisch aktiven PV- Herde, welche im atrialen Muskelgewebe liegen und einige Zentimeter weit in die PV hineinragen können. Atriale Herde, die nicht innerhalb der PV lagen, konnten mit diesem Verfahren jedoch nicht erreicht werden.

Erste Versuche, diese Triggerpunkte gezielt zu zerstören, erbrachten ermutigende Ergebnisse und die Weiterentwicklungen von Mapping- und Ablationskathetern in den letzten Jahren verbesserten die Erfolgsquote (27).

Bei der segmentalen PV-Isolation wird mit einem kreisförmigen Mapping-Katheter (Lasso-Katheter) am Ostium der jeweiligen PV das Auftreten von PV-

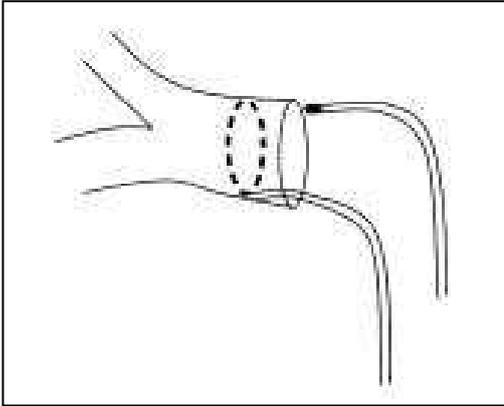


Abbildung 10: Segmentale PV- Isolation nach Haissaguerre aus Jais et al. (41)

Potentialen gemessen. Mit Hilfe eines Ablationskatheters werden dann proximal des Mappingkatheters im Bereich der ersten Millimeter außerhalb der PV Radiofrequenzwellen abgegeben, die die PV elektrisch vom übrigen Atrium isolieren (vgl. Abb. 10). Eine Weiterleitung ektooper Aktivität aus den PV in den Vorhof ist somit nicht mehr möglich.

Als Folge der Ablation innerhalb der PV wurde in bis zu 28% das Auftreten von PV- Stenosen beschrieben, mit der konsekutiven Entwicklung eines pulmonalarteriellen Hypertonus - bedingt durch den verminderten venös pulmonalen Abstrom - und dem Auftreten von hämorrhagischen Pneumonien, was zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führt(6;17;40;63;68;68;77;78).

Um dieser Komplikation entgegenzuwirken, wurde ausschließlich segmental an Arealen mit nachgewiesener Muskellücke an den Ostien der PV zum Vorhof ablatiert, was schlussendlich dieses Verfahren als „segmentale PV- Ablation“ terminologisch definiert (26;46;55).

In der klinischen Routine werden derzeit beide Formen der Ablation angewandt und weiterentwickelt. Am Deutschen Herzzentrum in München führte die Gruppe um Karch(46) eine prospektive, randomisierte Studie durch, anhand derer die Ergebnisse beider Verfahren verglichen wurden. Bisher sind jedoch keine klinischen Parameter bekannt, die es vorab ermöglichen, einen Erfolg der Ablation insgesamt vorherzusagen oder die eine Vorhersage der Überlegenheit einer bestimmten Ablationsstrategie bei definiertem klinischen Parameter erlauben.

2.6.3.3 ALLGEMEINE KOMPLIKATIONEN DER ABLATION

Während der Ablationsverfahren können grundsätzlich potentiell lebensgefährliche Komplikationen auftreten; im Rahmen der transseptalen Punktion kann es zur Entwicklung eines Perikardergusses mit Perikardtamponade, sowie zur akzidentellen Punktion der Aorta ascendens kommen. Im Rahmen der Ablation kann der dem linken Vorhof anliegende Ösophagus verletzt werden, hier sind jedoch weltweit weniger als 30 Fälle beschrieben. Zusätzlich besteht durch frische Thrombenbildung im Bereich der Ablationsstellen ein erhöhtes arterielles Embolierisiko, das Schlaganfallrisiko liegt bei etwa zwei Prozent. Schließlich können durch die Ablation PV- Stenosen induziert werden (10;14;38;64;70). Hinzu kommen lokale Komplikationen im Punktionsbereich wie Pseudoaneurysmen, arteriovenöse Fisteln, sowie Verletzungen der venösen Gefäße.

2.7 PROGNOSEN DES VORHOFFLIMMERNS

Die Dauer der initialen Erkrankung ist prognostisch gesehen eng mit dem Wiederauftreten und der Chronifizierung verknüpft. Ein dauerhafter Sinusrhythmus lässt sich nach initialer Rhythmusstabilisierung ohne weitere therapeutische Maßnahmen kaum aufrechterhalten (82). Die erhöhte Mortalität ist meistens auf thromboembolisch bedingte Komplikationen zurückzuführen (42;60;82). Das Schlaganfallrisiko, vornehmlich bei älteren Menschen, ist durch Bildung intraatrialer Thromben (insbesondere im Bereich des linken Herzohres) sogar um das Fünffache erhöht (7). So sind etwa 15 % aller zerebralen Insulte auf ein VHF zurückzuführen (50). Besteht gleichzeitig eine valvuläre Herzerkrankung, so erhöht sich das relative Hirninfarktisiko um nahezu das 18fache. Das Auftreten von VHF bei herzinsuffizienten Patienten ist prognostisch ungünstig und mit dem Risiko eines plötzlichen Herztodes assoziiert (37;56), die Kausalität bleibt bis heute jedoch offen.

Wie Stevenson et al. Anfang der neunziger Jahre zeigten, ist unter adäquater Therapie hingegen eine klare Verbesserung der Prognose zu erwarten. So lässt sich eine starke Verbesserung mit nicht mehr signifikant unterschiedlichen 2-Jahres-Überlebensraten mit oder ohne VHF nach entsprechender Behandlung der Patienten nachweisen (86). Patienten mit therapiertem VHF weisen eine bessere Prognose auf, wobei in einer Datenanalyse der Framingham-Studie belegt werden konnte, dass Patienten mit VHF im Vergleich zu Patienten mit stabilem Sinusrhythmus eine zweifach erhöhte Mortalitätsrate aufweisen (9). Hierbei wurden insgesamt 2090 Männer und 2641 Frauen im Alter zwischen 55 und 94 Jahren ohne anamnestischen Hinweis auf VHF untersucht wurden. (vgl. Abb. 11) (9). Es ist jedoch zu beachten, dass es sich bei der Framingham-Studie um eine Populations- und keine Interventionsstudie handelt.

Eine weiterführende invasive Ablationstherapie nach Antikoagulation erscheint daher im wesentlichen zunächst symptomatisch und zielt darauf ab, den Leidensdruck der Patienten zu reduzieren.

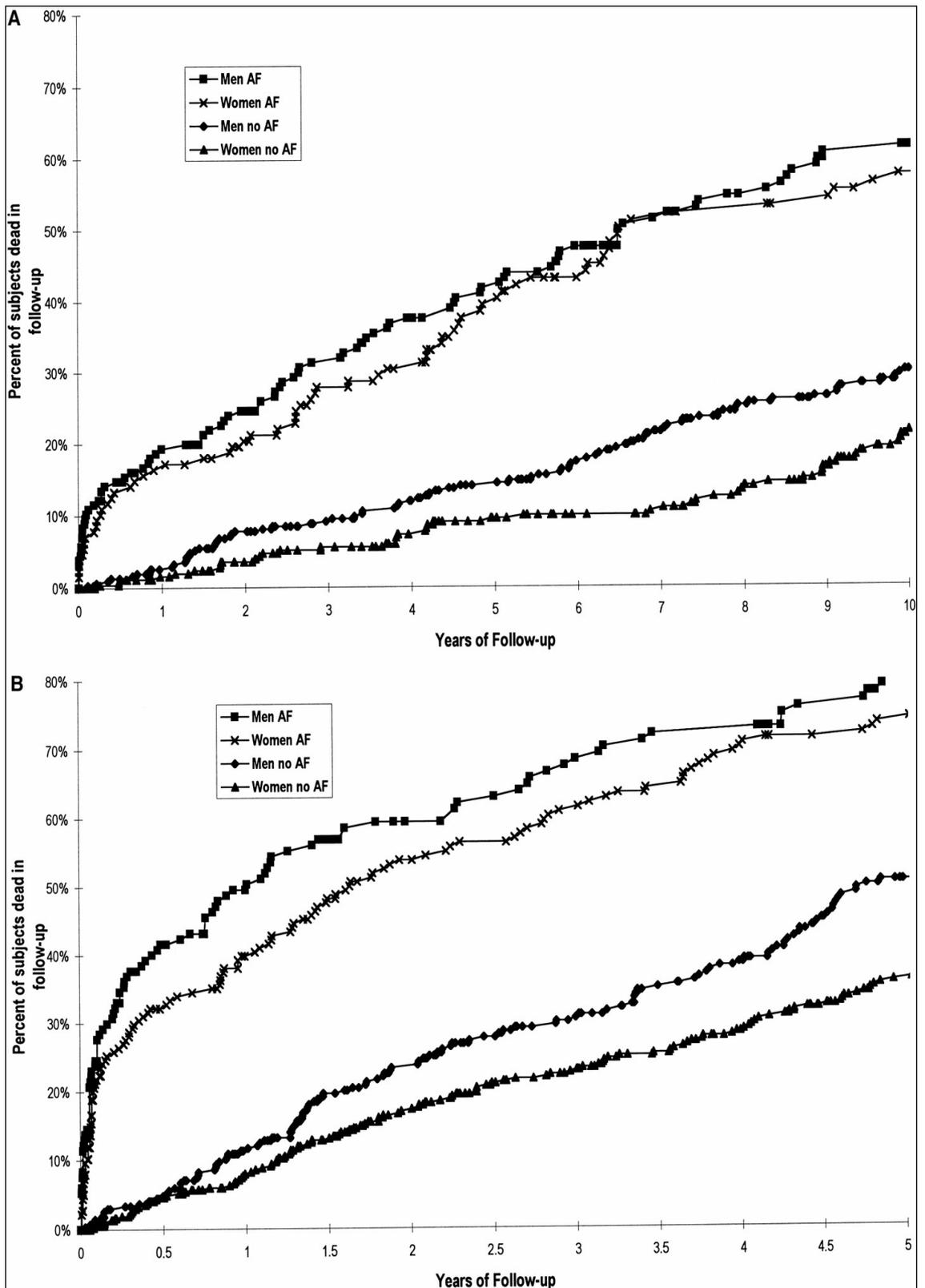


Abbildung 11: signifikant geringere Mortalität der Patienten ohne VHF ($p < 0,0001$) aus Framingham Heart Study nach Benjamin et al. (9)

A: Kaplan- Meier- Kurve der 55- 74-jährigen Studienteilnehmer

B: Kaplan- Meier- Kurve der 75- 94-jährigen Studienteilnehmer

2.8 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Die Echokardiographie ist eine technische, nicht- invasive Untersuchungsmethode, die sehr schnell Aufschluss über mögliche morphologische und funktionelle Auffälligkeiten in Echtzeit, sogar schon intrauterin, gibt. Sie stellt somit eine unverzichtbare, patientenschonende Säule der kardiologischen Diagnostik dar.

Bei der Transthorakalen Echokardiografie (TTE) kann das Herz von parasternal, apikal, suprasternal und subcostal untersucht werden. Dabei sind folgende Techniken möglich:

- Beim *2-D-Bild* erhält man durch die zweidimensionale Darstellung Aufschluss über die Größe der Herzkammern; ferner ist die Klappen- und Pumpfunktion bestimmbar, die Ejektionsfraktion kann berechnet werden. Über den parasternalen Längsschnitt und im suprasternalen Fenster ist die Aorta ascendens und der Arcus aortae beurteilbar.
- Mit dem *M-Mode (Motion)* lassen sich Bewegungsabläufe von Organen eindimensional auf einer Zeitachse darstellen. Hierbei wird von parasternal die Aortenklappe, die Funktion des linken Ventrikels und die Mitralklappe untersucht.
- Mittels *PW-* und *CW-Doppler (pulsed und continuous wave)*, sowie der *Farbdoppleruntersuchung* werden Strömungsprofile, insbesondere in der Klappenregion bestimmt; Klappenstenosen und –insuffizienzen können somit detektiert und quantifiziert werden. Ferner lässt sich die diastolische Funktion des linken Ventrikels beurteilen.

Eine Arbeit, die speziell einen Zusammenhang zwischen Therapieerfolg einer Radiofrequenzablation bei VHF und definierten echokardiographischen Parametern aufzeigt, wurde bislang noch nicht durchgeführt. Ferner konnte auch kein Nachweis über den Vorteil einer Ablationsprozedur bei bestimmten echomorphologischen Parametern erbracht werden.

Ziel dieser Arbeit soll daher sein, anhand einer retrospektiven Datenanalyse der Arbeit *Freedom From Atrial Tachyarrhythmias After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Randomized Comparison Between 2 Current Ablation Strategies* von M. Karch et al (46) echokardiographisch feststellbare, morphologische Parameter zu identifizieren, die:

- 1. eine Einschätzung des Therapieerfolges einer Ablation überhaupt ermöglichen.**
- 2. ein bestimmtes Ablationsverfahren bei bestimmten echokardiographischen Parametern favorisieren.**

3 STUDIENAUFBAU UND PATIENTEN

Basierend auf den Patientendaten der 2005 in Circulation publizierte Studie *Freedom From Atrial Tachyarrhythmias After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Randomized Comparison Between 2 Current Ablation Strategies* von M. Karch et al (46) wurden retrospektiv die unmittelbar vor der Ablation erhobenen anamnestischen und echokardiographischen Parameter erfasst und ausgewertet.

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Bei einem angenommenen Fehler der 1. Art von 5% und einem Fehler der 2. Art von 10% (90% Power) errechnet sich eine Fallzahl von jeweils 50 Patienten in beiden Ablationsgruppen. Insgesamt wurden so 100 Patienten mit hochgradig symptomatischem VHF im Zeitraum von März 2002 bis Dezember 2003 in die Originalstudie eingeschlossen und randomisiert einer zirkumferenziellen bzw. einer segmentalen Radiofrequenzablation unterzogen.

Alle Untersuchungen fanden, ebenso wie die Vor- und Nachbetreuung, am Deutschen Herzzentrum München im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder einer ambulanten Untersuchung in der Rhythmusambulanz im Abstand von einem, drei und sechs Monaten nach der Ablation statt, wobei der jeweilige Untersucher bzgl. des gewählten Ablationsverfahrens verblindet war. Bei jedem Besuch wurden die Patienten explizit nach arrhythmiebedingten Symptomen, wie z.B. „Herzrasen“, Erschöpfung oder Schwindel seit der letzten Untersuchung befragt (46). Speziell beim 6- Monats- Follow- up wurde ein Langzeit-EKG für die Dauer von sieben Tagen durchgeführt (vgl. 3.1.2).

3.1.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Einschlusskriterien:

- Hochgradig symptomatisches VHF
- medikamentös refraktäres VHF
- mindestens zweimal pro Monat auftretendes VHF

Ausschlusskriterien:

- im TEE dokumentierte intrakardiale Thromben
- LVEF < 35%
- Myokardinfarkt innerhalb der vergangenen 3 Monate
- Kardiochirurgischer Eingriff während der vergangenen 3 Monate
- vorausgegangene Ablationen

3.1.2 ENDPUNKTE

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Fehlen von VHF, atypischem Vorhofflattern und supraventrikulären Tachyarrhythmien mit einer Dauer von mehr als 30 Sekunden im 7- Tage- Langzeit- EKG des 6- Monats- Follow- up gewählt.

Das Fehlen von arrhythmiebedingten Symptomen während des Zeitraums von sechs Monaten wurde als sekundärer Endpunkt betrachtet. Hierbei wurde jedoch der Zeitraum von bis zu einem Monat nach der Ablation ausgeschlossen, da häufig supraventrikuläre Tachyarrhythmien speziell in dieser Phase als temporäres Phänomen auftreten können.

Perikardtamponaden, thrombembolische Komplikationen und PV-Stenosen mit einer Lumenobstruktion von mehr als 50% im Pulmonalvenenostium oder der ersten Verzweigung der PV wurden als Sicherheitsendpunkte definiert (46).

3.2 DATENERHEBUNG IM RAHMEN DER DISSERTATION

Retrospektiv erfolgte die Eruiierung der Daten aus dem Zentralarchiv des Deutschen Herzzentrum Münchens. Hierbei wurden anhand der Patientendaten der Studie *Freedom From Atrial Tachyarrhythmias After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Randomized Comparison Between 2 Current Ablation Strategies* von M. Karch et al (46) die im folgenden beschriebenen Variablen erhoben.

Patientenrelevante persönliche Daten wurden verblindet und sind nur der Studienleitung bekannt.

Die Erfassung der untersuchungsspezifischen Daten der Studienteilnehmer wurde mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms (Excel, Microsoft, Inc.) vollzogen. Dabei kam ein handelsüblicher PC zum Einsatz. Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS 13.0 für Windows (Apache Software Foundation) durchgeführt.

Erhoben wurden folgende Daten:

- Anamnestische Daten (vgl. 3.2.1) wurden hierbei retrospektiv aus den standardisierten Aufnahmebögen des Deutschen Herzzentrum München gewonnen, die jeweiligen Daten wurden binär kodiert.
- Echokardiographische Variablen (vgl. 3.2.2) wurden aus vorliegenden Messergebnissen übernommen bzw. aus den vorliegenden Papierausdrucken nachträglich bestimmt (vgl Abb.10-13). Die Archivierung erfolgte in Angabe der jeweiligen SI- Einheit.

3.2.1 ANAMNESTISCHE DATEN

- Alter
- Geschlecht
- KHK
- Arterieller Hypertonus
- Diabetes mellitus, Typ I oder II
- Hypercholesterinämie
- Hyperurikämie
- Nikotinabusus
- Adipositas
- positive Familienanamnese bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse

3.2.2 ECHOKARDIOGRAPHISCHE VARIABLEN

parasternaler Schnitt im TTE (vgl Abb. 12, 13):

- Septum enddiastolisch (IVSd)
- linksventrikuläre Hinterwand enddiastolisch (LV-PWd)
- linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDd)
- linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESd)
- Fractional shortening (FS) = $(LVEDd - LVESd) / LVEDd \times 100$ [%]
- endsystolischer Diameter des linken Atrium (LA)

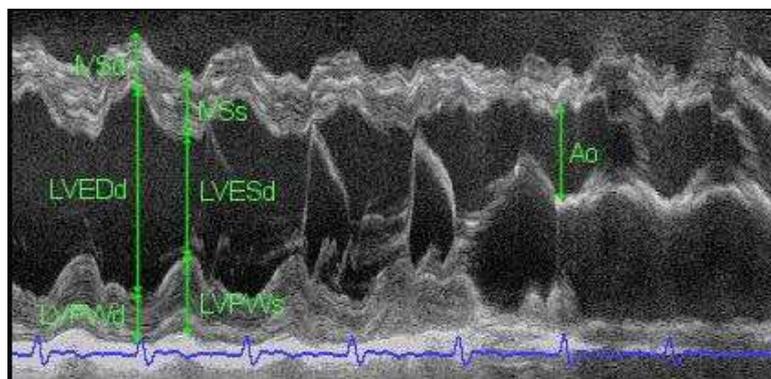


Abbildung 12: Typische Messungen im M-Mode Sweep aus Omran et al (62)

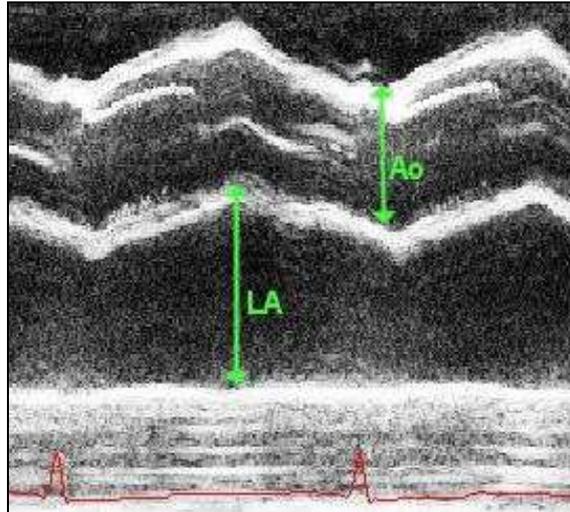


Abbildung 13: Bestimmung LA endsystolisch im M-Mode aus Omran et al. (62)

Apikaler Vierkammerblick im TTE, vgl Abb.14:

- LA longitudinal (infero-superiore Ausdehnung)
- LA horizontal (medio- laterale Ausdehnung)
- RA longitudinal (infero-superiore Ausdehnung)
- RA horizontal (medio- laterale Ausdehnung)

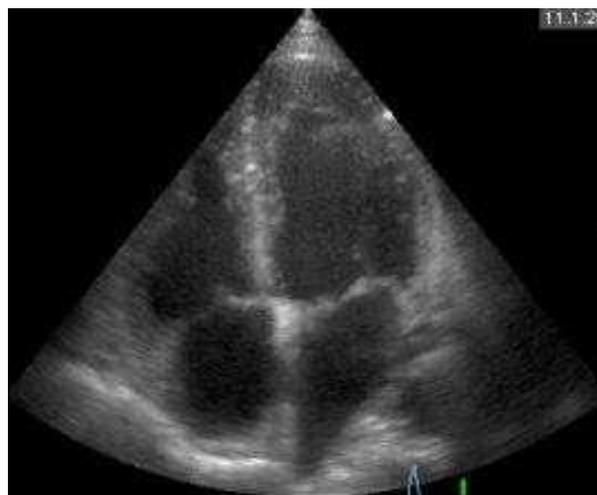


Abbildung 14: Apikaler Vierkammerblick aus Omran et al. (62)

Strömungsprofil über der Mitralklappe (vgl Abb.15):

- E- Welle
- A- Welle
- Verhältnis E:A

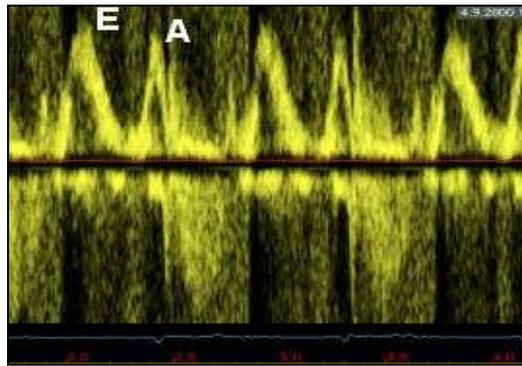


Abbildung 15: Dopplerspektrum über der Mitralklappe mit E- und A- Welle aus Omran et al. (62)

sonstige Befunde:

- Linksventrikuläre Funktion
- Mitralinsuffizienz
- Perikarderguss vor Ablation

3.3 STATISTISCHES VORGEHEN

Bei intervallskalierten Daten wurde der t-Test durchgeführt, der zur Gruppe der parametrischen Verfahren zählt. Dieser Test gilt als Entscheidungsregel, basierend auf mathematischen Grundlagen, mit deren Hilfe ein Unterschied zwischen den empirisch gefundenen Mittelwerten oder Varianzen zweier Gruppen näher analysiert werden kann. Er liefert dabei eine Entscheidungshilfe, ob ein gefundener Mittelwertsunterschied rein zufällig entstanden ist, oder ob es wirklich bedeutsame Unterschiede zwischen den zwei untersuchten Gruppen gibt.

Bei dichotomen und ordinalen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt, aus dem sich der p-Wert errechnet. Dieser Test lässt sich auf Kategorie-merkmale oder klassifizierte Kontinuitätsmerkmale mit nominalem Skalenniveau anwenden. Der Test prüft hierbei die Hypothese, ob Merkmale voneinander abhängig sind. Da jedoch nur Häufigkeiten verglichen werden, ist es bei diesem Test unwichtig, ob Variablen unabhängig oder abhängig sind. Genau dadurch lassen sich Häufigkeitsverteilungen prüfen.

Ferner wurde die von Carl F. Gauss entwickelte lineare Regression, ein Element der Regressionsanalyse, als weiteres statistisches Analyseverfahren durchgeführt. Dieses betrachtet mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate die Beziehungen zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen und versucht, beliebige Wertepaare durch eine Linearkombination beliebiger Terme mathematisch anzunähern.

Die lineare Regression dient dazu, bei Wissen um den Ausprägungsgrad einer Variablen (X) den Ausprägungsgrad einer anderen Variable (Y) vorherzusagen. Die zu prognostizierende Variable (Ablation erfolgreich= Endpunkt) wird dabei als abhängige Variable oder als Kriterium bezeichnet. Weiterhin wird die Variable, die zur Vorhersage dient, als unabhängige Variable oder als Prädiktor definiert und man versucht, eine lineare Funktion zu finden, die den Zusammenhang zwischen X und Y optimal beschreibt. Die abhängige Variable Endpunkt wird durch SPSS mit 1 und 0 kodiert. Die logistische Regression schätzt den Einfluss der jeweiligen unabhängigen Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des

Eintreffens des Ereignisses Endpunkt (*Erfolges/ kein Erfolg einer Ablationsmethode*) in Abhängigkeit von den interessierenden Parametern ab.

Das Vorgehen in dieser statistischen Analyse umfasste insgesamt 3 Schritte:

1. Kategorisierung pro Eigenschaft durch SPSS (vgl Abb. 16,17)

		Parameterkodierung
Ablation	Pappone	1
	Lasso	0

Abbildung 16: Kodierungen kategorialer Variablen

	Interner Wert
kein Erfolg der Ablation	0
Erfolg der Ablation	1

Abbildung 17: Kodierung abhängiger Variablen

2. Durchführung der Analyse mit den angenommenen echokardiographischen Variablen
3. die Analyse unter Weglassen des jeweils am wenigsten statistisch wirksamen Parameters (Methode der Rückwärtsselektion) durch SPSS.

Einzelergebnisse und Parameter sind im Text als Mediane und 25%-, bzw. 75%- Perzentile, sowie Mittelwerte angegeben. Zur Darstellung kommen die jeweiligen Odds- Ratio (OR) mit entsprechenden 95%- Konfidenzintervallen. Als Signifikanzniveau wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

Bei einem angenommenen Fehler der 1. Art von 5% und einem Fehler der 2. Art von 10% (90% Power) errechnet sich eine Fallzahl von jeweils 50 Patienten in beiden Ablationsgruppen. Insgesamt wurden so 100 Patienten in die Studie eingeschlossen.

4 ERGEBNISSE

4.1 DATENÜBERBLICK ALLGEMEIN (n=100)

4.1.1 ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Insgesamt wurden anamnestische und echokardiographische Daten von 100 Patienten erhoben. Dabei wurden insgesamt 64 Männer und 36 Frauen in die Studie eingeschlossen, wobei das Medianalter insgesamt bei 60 (53-64) Jahren zum Zeitpunkt der Ablation lag (geschlechtsspezifische Verteilung vgl. Abb. 18).

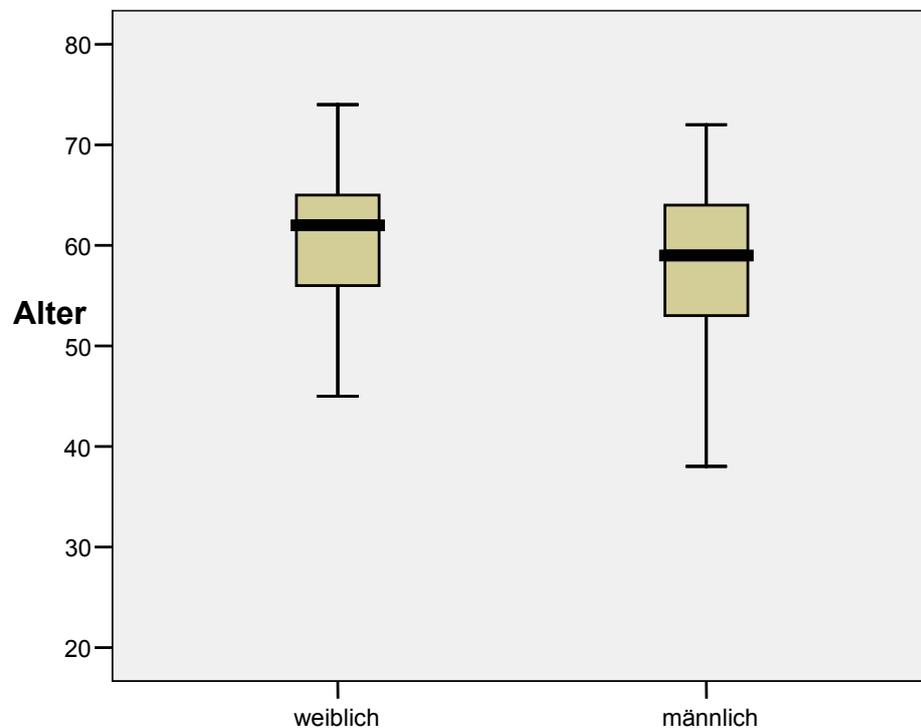


Abbildung 18: Altersverteilung nach Geschlecht

In die Gruppe „Lasso“ wurden hiervon 36 Männer (72%) und 14 Frauen (38%), sowie in die Gruppe „Pappone“ insgesamt 28 Männer (56%) und 22 Frauen (44%) randomisiert verteilt (vgl. Abb.19).

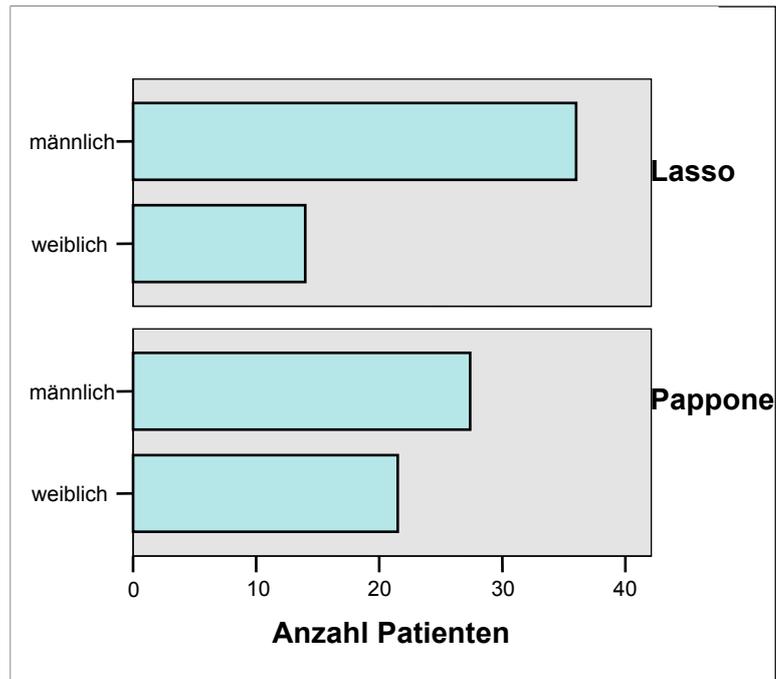


Abbildung 19: Geschlechtsverteilung nach Verfahren

4.1.2 ANAMNESTISCHE DATEN/ GRUNDERKRANKUNGEN

Bei 18% aller Patienten lag eine koronare Herzerkrankung (Ein-, Zwei- oder Dreifäßerkrankung) vor. 59 der 100 Patienten litten an arteriellem Hypertonus, bei 9% lag ein Diabetes mellitus (Typ I oder II) vor. Adipositas zeigte sich bei 51% der Untersuchten. Eine Hyperurikämie fand sich bei 7%, bei 48% der Patienten konnte eine Hypercholesterinämie nachgewiesen werden. Eine positive Familienanamnese bzgl. AMI oder Stroke konnte bei 35% der Studiengruppe festgestellt werden. Eine Zusammenfassung bietet Abb. 20:

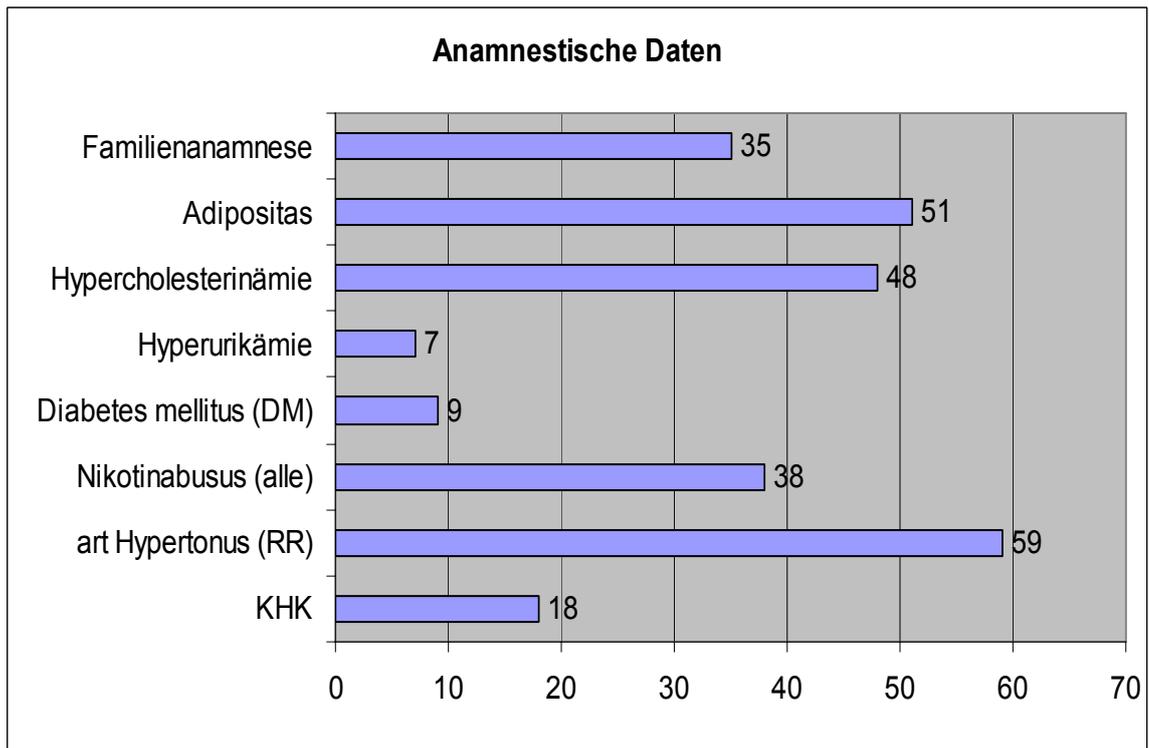


Abbildung 20: Zusammenfassung der anamnestischen Daten in Prozent

Nikotinabusus bestand bei insgesamt 38 %, wobei sich die Aufteilung in Raucher und Exraucher wie folgt verteilt (vgl. Abb. 21, Abkürzungen vgl. 1.):

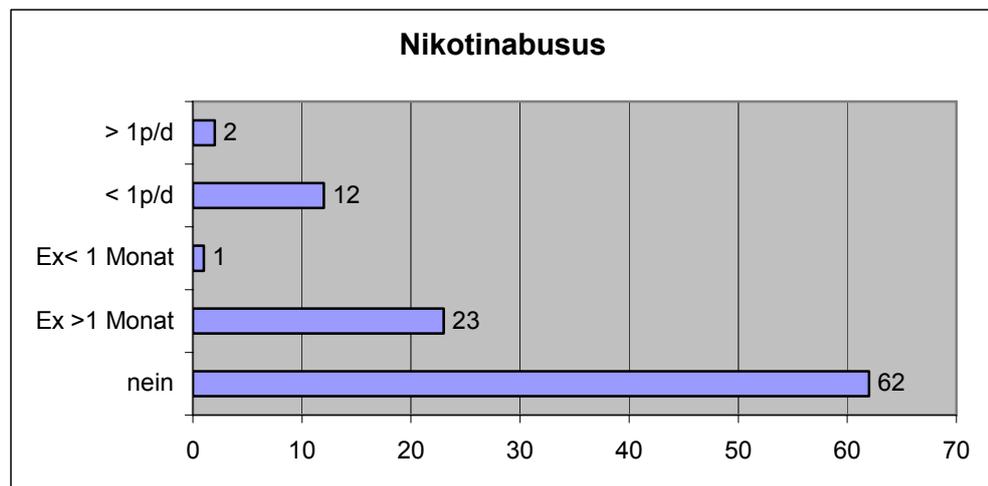


Abbildung 21: Nikotinkonsum in Prozent

4.1.3 ECHOKARDIOGRAPHISCHE DATEN

Einen Überblick über die Median- und Mittelwerte gibt Abbildung 22:

Parameter	Mediane	Mittelwerte
Septum	11 (10-12)	11
LV- Hinterwand	10 (9-11)	10
LVEDD	49 (45-53)	49
LVESD	34 (29-37)	33
FS	37 (29-48)	41
LA	42 (38-46)	42
LAQ	39 (34-42)	39
LAL	50 (44-54)	50
RAQ	37 (32-42)	38
RAL	47 (42-51)	48
EF	62 (57-65)	61
E	0,8 (0,7-0,90)	0,83
A	0,6 (0,40-0,90)	0,56
E:A	1,40 (1,17-1,75)	1,47
LA Größe in mm ²	1911(1545-2261)	1988
RA Größe in mm ²	1696 (1426-2040)	1816

Abbildung 22: Mediane mit sowie 25- und 75% Perzentile und Mittelwerte der echokardiographischen Parameter

Ferner wurde mittels Echokardiographie oder Herzkatheter die linksventrikuläre Funktion beurteilt, wobei bei 79% die LV- Funktion als gut bezeichnet wurde, bei 8% konnte eine eingeschränkte LV- Funktion nachgewiesen werden. Des weiteren wurde die Funktionalität der Mitralklappe wie folgt beschrieben: Bei 26% lag kein Hinweis auf eine Insuffizienz (MI) vor, eine minimale Regurgitation bei 46%. Eine Klappeninsuffizienz 1° fand sich bei 17%, 2° trat bei lediglich 2% der Probanden auf (vgl. Abb. 23). Bei Subsumierung der *minimalsten Regurgitation* unter *MI 1°* trat dieses bei insgesamt 63% der untersuchten Patienten auf.

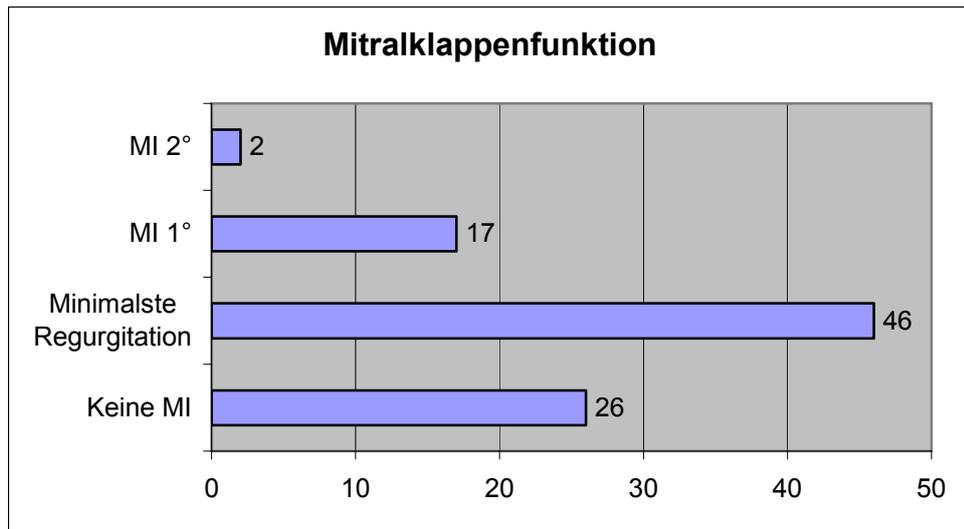


Abbildung 23: Beurteilung der Funktionalität der Mitralklappe in Prozent

4.2 ERGEBNISSE DIFFERENZIERT NACH ENDPUNKT

Als Erfolg der Ablation werden die in 3.1.2 definierten Endpunkte betrachtet. Hierfür werden die Ergebnisse jeweils separat zum einen für alle Patienten ohne Differenzierung des Ablationsverfahrens (vgl. 4.2.1), und zum anderen getrennt nach den Ablationsverfahren (vgl. 4.2.2 und 4.2.3) zum einen in der Pap-pone-, und zum anderen in der Lassogruppe dargestellt.

4.2.1 ALLE PATIENTEN (n=100)

Insgesamt profitierten 54 Patienten von der Ablation (36 Männer und 18 Frauen), wobei weder das Medianalter (60 vs. 61) noch das mittlere Alter (57 vs. 60) zum Zeitpunkt der Intervention signifikant unterschiedlich war (vgl. Abb. 24).

	Erfolg	Kein Erfolg	p- Werte
Endpunkt	54	46	
Alter	60 (53-63)	61 (55-67)	0,213
Männer	36	28	0,318
Frauen	18	18	0,318

Abbildung 24: Geschlechts- und Altersverteilung aller Patienten

Bei den behandelten Patienten fand sich bei 28% der Untersuchten in der Gruppe „Erfolg der Ablation“ ein arterieller Hypertonus, in der Gruppe „kein Erfolg der Ablation“ dagegen bei 31%. Die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren ist in der folgenden Abbildung 25 dargestellt.

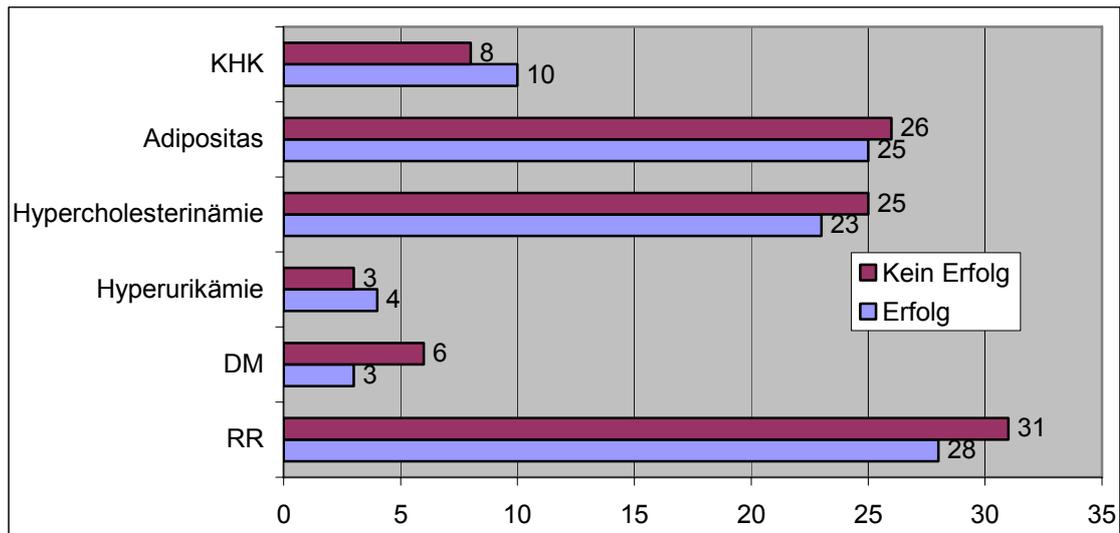


Abbildung 25: Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n=100

Es zeigt sich, dass das Auftreten eines arteriellen Hypertonus in beiden Gruppen der häufigste Risikofaktor ist. Die Untergruppe „kein Erfolg der Ablation“ umfasste hierbei mit 31 drei Patienten mehr als die Gruppe „Erfolg der Ablation“. Ein Diabetes mellitus konnte bei insgesamt neun Studienteilnehmern diagnostiziert werden, wovon sich sechs Patienten in der Gruppe „kein Erfolg der Ablation“ befanden. Erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Serum konnte bei sieben der Untersuchten festgestellt werden, vier davon in der Erfolgsgruppe. 48% wiesen erhöhte Cholesterinwerte auf (23 vs.25), als adipös wurden 51% der Patienten eingestuft (25 vs. 26). Eine positive Familienanamnese wurde bei 35% der Testpersonen (17 vs. 18) eruiert. Eine bestehende koronare Herzerkrankung konnte bei zehn Patienten in der Erfolgsgruppe, und bei acht in der Gruppe „kein Erfolg der Ablation“ nachgewiesen werden. Das Rauchverhalten der Probanden wurde folgendermaßen angegeben (vgl. Abb. 26). Ein statistisch signifikanter Unterschied in beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden.

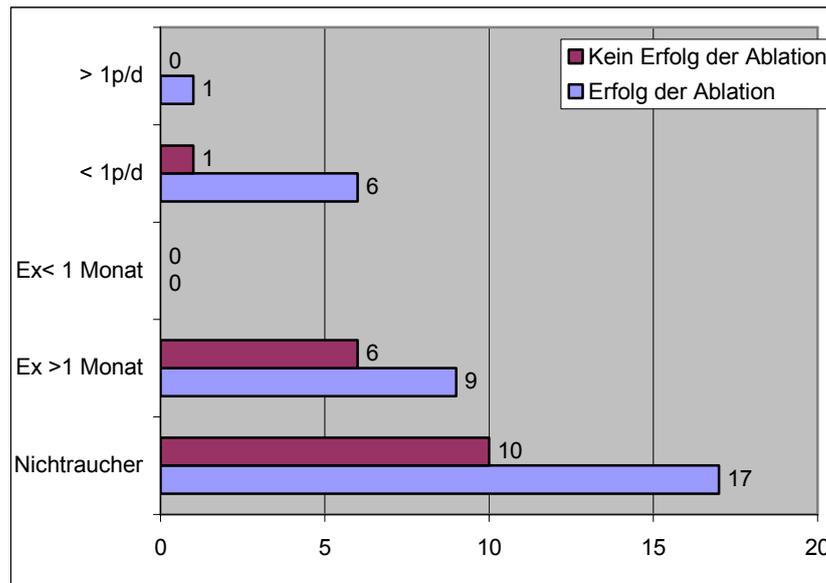


Abbildung 26: Rauchverhalten n=100

Ferner wurden die Funktionalität der Mitralklappe und des linken Ventrikel folgendermaßen beschrieben (vgl. Abb. 27, 28). Auch die rechnerische Zusammenfassung der Parameter *minimalste Regurgitation* und *MI 1°* erbrachte kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,202$).

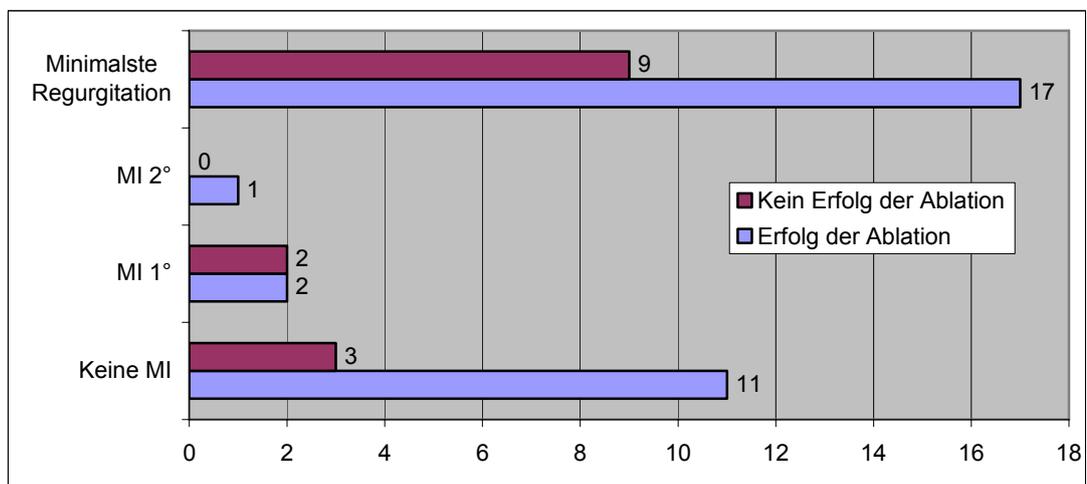


Abbildung 27: Funktionalität der Mitralklappe, n=100

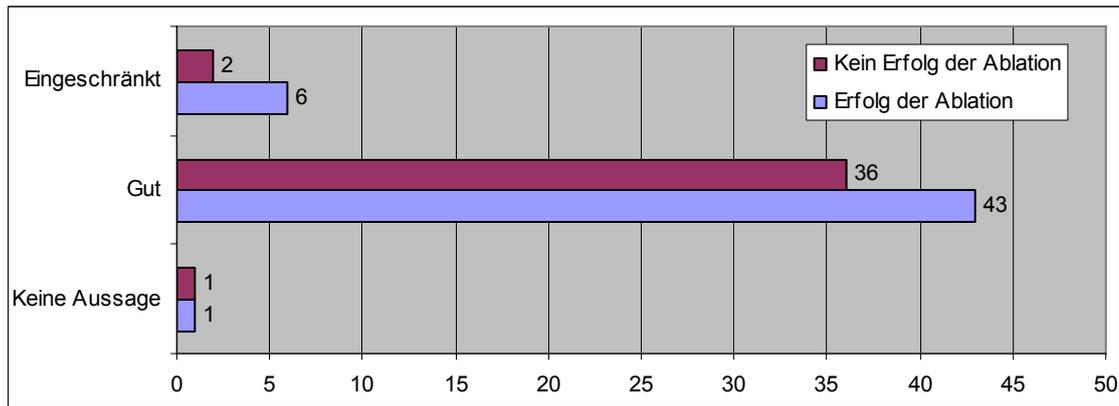


Abbildung 28: Linksventrikuläre Funktion, n=100

Ein statistisch signifikanter Wert konnte bei den oben dargestellten Ergebnissen in der Studiengruppe nicht aufgezeigt werden. Die p- Werte, sowie eine Übersicht über die Ergebnisse sind der folgenden Abbildung 29 zu entnehmen.

	Erfolg	Kein Erfolg	p- Werte
KHK	10	8	0,884
RR	28	31	0,115
Nikotinabusus			0,296
Nichtraucher	30	32	
Ex >1 Monat	15	8	
Ex < 1 Monat	0	1	
< 1p/d	7	5	
> 1p/d	2	0	
DM	3	6	0,192
Hyperurikämie	4	3	0,863
Hypercholesterinämie	23	25	0,241
Adipositas	25	26	0,308
Familienanamnese	17	18	0,507
PE	6	6	0,677
LV Funktion			0,527
Keine Aussage	1	1	
Gut	43	36	
Eingeschränkt	6	2	
Mitralklappenfunktion			0,141
Keine Insuffizienz	17	9	0,202 (Zusammenfassung der Parameter MI 1° und minimalster Regurgitation)
MI 1°	6	11	
MI 2°	2	0	
Minimalste Regurgitation	26	20	

Abbildung 29: Anamnestische und epidemiologische Daten, n=100

Die Untersuchung der echokardiographischen Parameter ergab eine statistische Signifikanz von $p=0.028$ für den Parameter LA im parasternalen Schnitt (vgl. Abb. 30). Es konnte gezeigt werden, dass ein größerer LA- Diameter statistisch betrachtet mit einem schlechteren Outcome nach Ablationen allgemein assoziiert ist. Dieses Ergebnis ist kongruent zu dem der Gruppe um Lo (52).

Für die restlichen Variablen konnte keine statistische Signifikanz gefunden werden (vgl. Abb. 30).

	Erfolg	Kein Erfolg	p- Wert
Septum	10 (10-12)	11 (10-13)	0,126
LV- Hinterwand	10 (8-11)	10 (9-11)	0,231
LVEDD	49 (45-53)	50 (45-54)	0,618
LVESD	34 (30-37)	33 (28-36)	0,229
FS	36 (29-50)	39 (31-47)	0,674
LA	40 (38-45)	44 (39-49)	0,028
LAQ	38 (34-41)	40 (35-43)	0,159
LAL	50 (43-54)	51 (46-58)	0,125
RAQ	36 (32-41)	38 (32-44)	0,479
RAL	47 (42-51)	47 (44-52)	0,565
EF	64 (57-65)	58 (50-72)	0,506
E	0,80 (0,7-0,9)	0,82 (0,67-1,00)	0,248
A	0,60 (0,40-0,77)	0,70 (0,45-1,20)	0,151
E:A	1,41 (1,21-1,73)	1,38 (1,17-1,84)	0,765
LA Größe in mm²	1886 (1476-2161)	2009 (1696-2360)	0,098
RA Größe in mm²	1636 (1422-2031)	1739 (1439-2049)	0,393

Abbildung 30: Echokardiographische Variablen n=100

4.2.2 ZIRKUMFERENTIELLE PV- ABLATION NACH PAPPONE

Die zirkumferentielle PV- Ablation nach Pappone führte bei 21 von 50 Patienten (42%) zum Erreichen des definierten Endpunktes. Das mediane Alter betrug in der Gruppe „Erfolg“ 59 Jahre, in der Gruppe „kein Erfolg“ 60 Jahre, das mittlere Alter in der Erfolgsgruppe 57, in der Gruppe der Therapieversager 58 Jahre. Insgesamt wurden 28 Männer ablatiert, wobei die Hälfte von der Ablation profitierte. Von den 22 Frauen dieser Gruppe waren lediglich sieben flimmerfrei während der Follow- up Untersuchungen (vgl Abb.31). Eine statistische Signifikanz konnte nicht gefunden werden.

	Erfolg	Kein Erfolg	p- Werte
Endpunkt	21	29	
Alter	59 (53-64)	60 (53-64)	0,829
Männer	14	14	0,613
Frauen	7	15	0,613

Abbildung 31: Ergebnisse Pappone

Die Untersuchung der kardiovaskulären Risikofaktoren ergab die in Abbildung 32 dargestellte Verteilung. Bei elf der Patienten, die nicht von der Ablation profitierten, lag eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse vor; hingegen in der Gruppe „Erfolg der Ablation“ nur bei zehn. Adipositas fand sich bei 18 der Patienten in der Gruppe „kein Erfolg“, dagegen nur bei zehn in der Erfolgsgruppe. An einer Hypercholesterinämie litten in der Erfolgsgruppe acht der Patienten, in der Gruppe „kein Erfolg“ dagegen 14. Mit insgesamt 6% der Patienten trat eine Hyperurikämie eher seltener auf, ebenso das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit 8%. Bei 40% der Studienteilnehmer in der Gruppe „kein Erfolg“ trat ein arterieller Hypertonus auf, in der Erfolgsgruppe dagegen nur bei 22%. Eine manifeste KHK fand sich bei insgesamt 18% der Patienten. Eine statistische Signifikanz konnte in bei allen hier untersuchten Risikofaktoren nicht nachgewiesen werden.

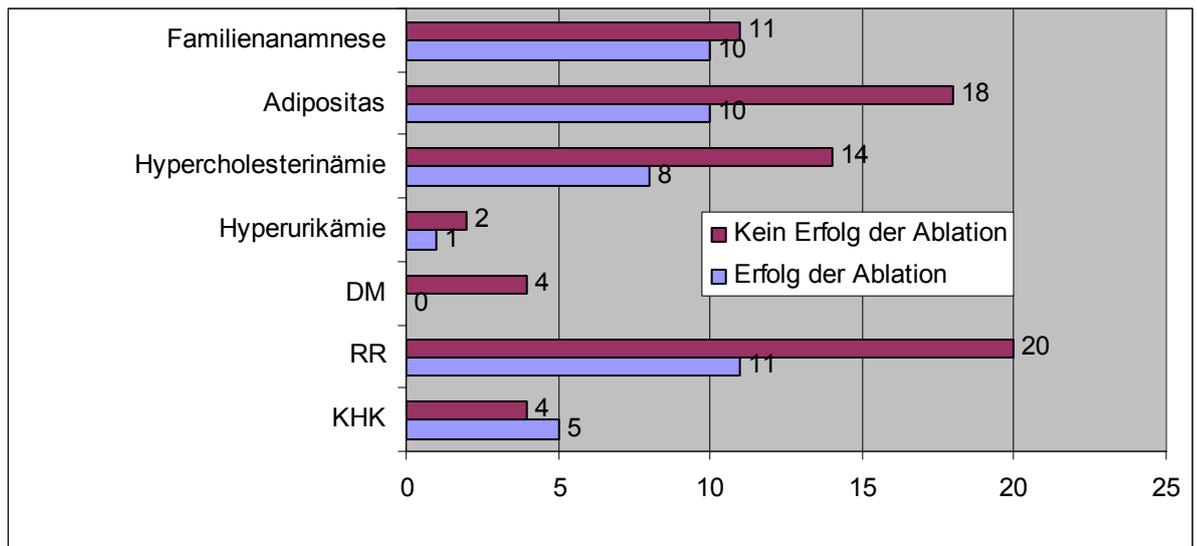


Abbildung 32: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren, Gruppe „Pappone“

Eine Zusammenfassung des Nikotinabusus ist in Abbildung 33 dargestellt. In der Gruppe „Pappone“, die von der Ablation nicht profitierten, gaben 44% der Patienten an, Nichtraucher zu sein. 26% der Patienten, bei denen die Ablation zum Erfolg führte, waren nach ihren Angaben Nichtraucher. 12% der „Erfolgsgruppe“ waren seit mehr als einem Monat abstinent, 6% dagegen in der Gruppe „kein Erfolg“. 8% der Untersuchten waren Raucher und konnten mit der Ablation nach Pappone nicht erfolgreich therapiert werden. Die erhobenen Daten waren statistisch nicht signifikant.

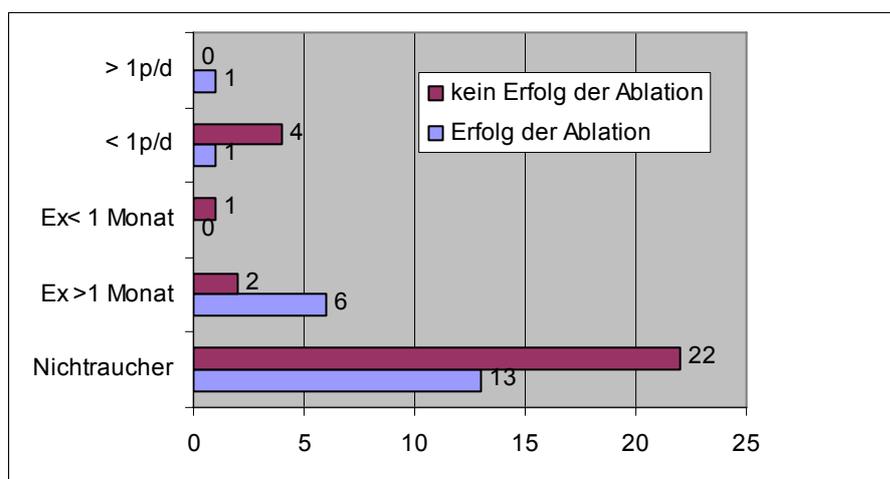


Abbildung 33: Übersicht Nikotinabusus, Gruppe „Pappone“

Die linksventrikuläre Funktion wurde mehrheitlich in beiden Gruppen als „gut“ (36% in der Gruppe „Erfolg“ vs 44% in der Gruppe „kein Erfolg“) bezeichnet, wobei kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen zu finden war. Bei jeweils 2% der Patienten wurde keine Aussage angegeben, bzw. die linksventrikuläre Funktion als „schlecht“ bezeichnet (vgl. Abb.34).

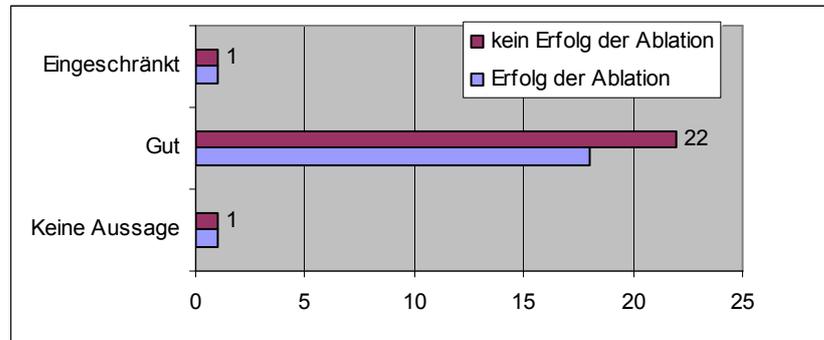


Abbildung 34: Linksventrikuläre Funktion, Gruppe „Pappone“

Die Ergebnisse der Funktion der Mitralklappe sind in Abbildung 35 dargestellt. Eine Signifikanz konnte auch hier nicht gefunden werden.

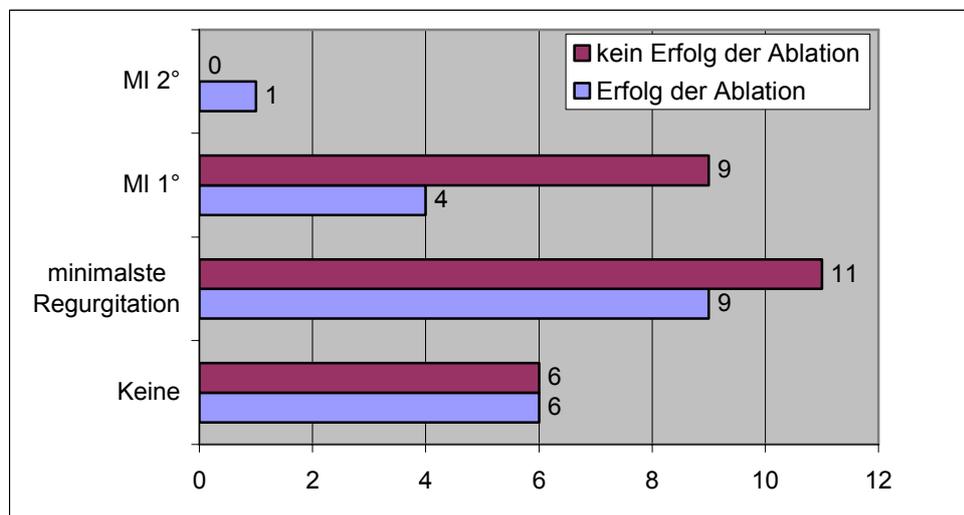


Abbildung 35: Funktion der Mitralklappe, Gruppe „Pappone“

Eine tabellarische Zusammenfassung ist in Abbildung 36 dargestellt.

	Erfolg	Kein Erfolg	p- Werte
KHK	5	4	0,363
RR	11	20	0,233
Nikotinabusus			0,135
Nichtraucher	13	22	
Ex >1 Monat	6	2	
Ex < 1 Monat	0	1	
< 1p/d	1	4	
> 1p/d	1	0	
DM	0	4	0,076
Hyperurikämie	1	2	0,754
Hypercholesterinämie	8	14	0,474
Adipositas	10	18	0,310
Familienanamnese	10	11	0,493
PE	4	3	0,462
LV Funktion			
Keine Aussage	1	1	0,982
Gut	18	22	
Eingeschränkt	1	1	
Mitralklappenfunktion			0,497
Keine Mitralsuffizienz	6	6	0,421 (Zusammenfassung der Parameter MI 1° und minimalster Regurgitation)
MI 1°	4	9	
MI 2°	1	0	
Minimalste Regurgitation	9	11	

Abbildung 36: Anamnestische und epidemiologische Daten, Gruppe „Pappone“

Bei der Untersuchung der echokardiographischen Variablen wurden folgende Daten (Abb. 37) in der Gruppe „Pappone“ erhoben:

	Erfolg	Kein Erfolg	p- Wert
Septum	10 (9-11)	11 (10-13)	0,210
LV- Hinterwand	10 (8-11)	10 (9-12)	0,227
LVEDD	49 (44-53)	51 (44-53)	0,444
LVESD	34 (30-37)	33 (29-35)	0,446
FS	32 (27-37)	33 (30-41)	0,265
LA	41 (38-46)	42 (38-48)	0,514
LAQ	38 (32-41)	40 (38-43)	0,053
LAL	49 (43-53)	53 (49-58)	0,014
RAQ	36 (32-42)	37 (33-42)	0,546
RAL	47 (44-50)	49 (44-52)	0,189
EF	65 (64-65)		
E	0,80 (0,75-0,93)	0,90 (0,80-1,10)	0,249
A	0,60 (0,45-0,88)	0,80 (0,43-99)	0,288
E:A	1,42 (1,20-1,60)	1,50 (1,29-2,15)	0,338
LA Größe in mm²	1886 (1420-2126)	2177 (1893-2399)	0,020
RA Größe in mm²	1716 (1417-2067)	1739 (1530-2058)	0,379

Abbildung 37: Echokardiographische Daten, Gruppe „Pappone“

Hier ist bei der Variable „LAQ“ ein Trend ($p=0,053$) erkennbar, sowie eine statistische Signifikanz der Parameter LAL ($p=0,014$) und der LA- Größe in mm^2 ($p=0,020$), berechnet aus dem Produkt zwischen LAL und LAQ. Hierbei zeigt sich, dass ein im Median größerer linksatrialer Durchmesser im apikalen Vierkammerblick mit einem negativen Erfolg der Ablation statistisch assoziiert ist.

4.2.3 SEGMENTALE PV- ABLATION, LASSO

In der Ablationsgruppe „Lasso“ erreichten insgesamt 66% der Patienten den Endpunkt „flimmerfrei im 6- Monats- Follow- up“, wobei das Medianalter dieser Patienten bei 61 Jahren lag (Mittelwerte bei 57 in der Erfolgsgruppe und 61 in der Gruppe kein Erfolg). Die Patienten, die den Endpunkt nicht erreichten, waren im Median um drei Jahre älter. Insgesamt befanden sich in dieser Ablationsgruppe 36 Männer, wovon 23 nach der Prozedur flimmerfrei waren. Von den 14 Frauen dieser Gruppe wurden zehn erfolgreich therapiert. Eine signifikante Verteilung in diesen Gruppen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren verteilten sich ohne Signifikanz der Gruppen wie folgt (vgl. Abb.38):

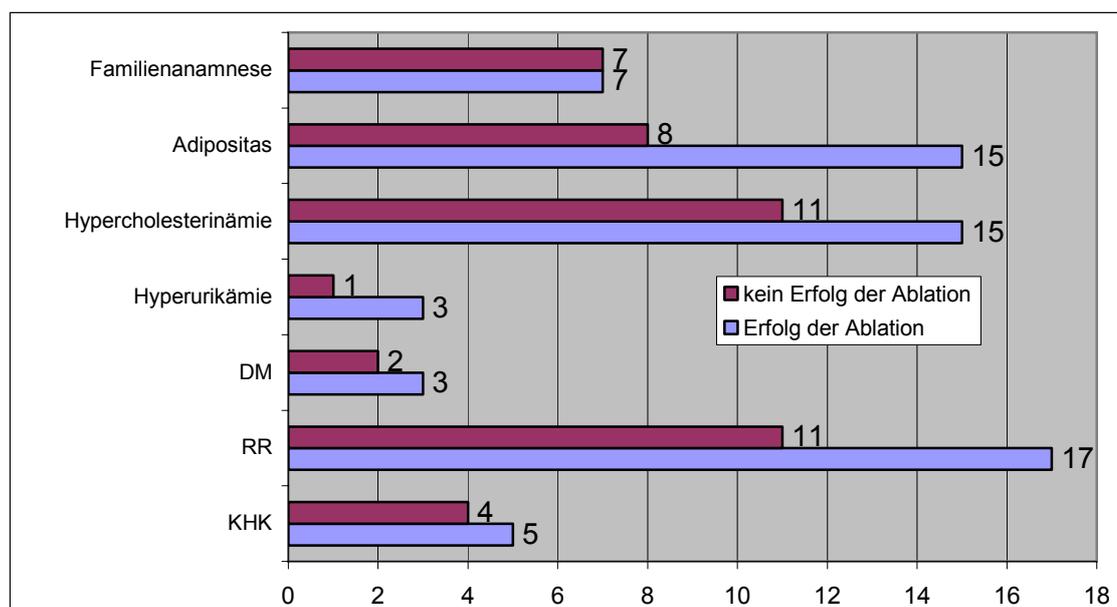


Abbildung 38: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren, Gruppe „Lasso“.

14 der Patienten gaben eine positive Familienanamnese hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse an, wobei jeweils sieben Patienten in der Erfolgs- und Nichterfolgsgruppe zu finden waren. In der Erfolgsgruppe befanden sich 15 adipöse Probanden, in der Nichterfolgsgruppe dagegen nur acht. Unter einer Hypercholesterinämie litten 52% der Untersuchten, 15 dieser Patienten profitierten von der Ablation. Eine Hyperurikämie gaben lediglich 8% an, 75% waren nach einer Ablation flimmerfrei. 10% in der Gruppe „Lasso“ wiesen eine diabetische Stoffwechsellage auf; in der Gruppe der Diabetiker erreichten drei der fünf Patienten den Endpunkt der Studie. Arterieller Hypertonus als atherogener Risikofaktor bestand bei 28 Patienten (56%), wobei sich in der Gruppe „Erfolg der Ablation“ insgesamt 17 Probanden befanden. Eine manifeste koronare Herzerkrankung konnte bei neun Patienten (18%) nachgewiesen werden; fünf dieser Patienten konnten durch das Verfahren „Lasso“ erfolgreich therapiert werden. Die Verteilung des Rauchverhaltens ist in Abbildung 39 dargestellt. Es konnte für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied in den Gruppen nachgewiesen werden.

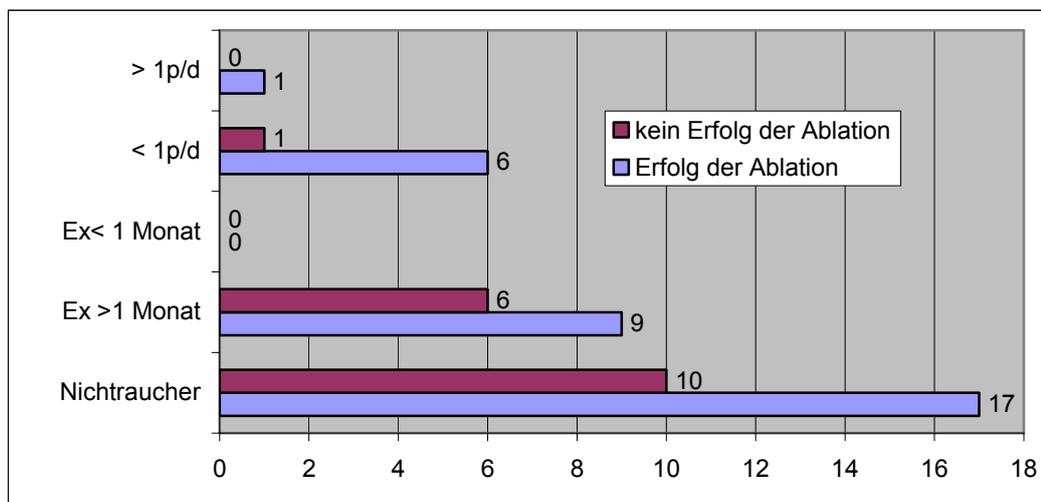


Abbildung 39: Verteilung des Rauchverhalten, Gruppe „Lasso“

Die statistische Auswertung ergab für die Funktionalität der Mitralklappe die in der folgenden Grafik dargestellten Ergebnisse (vgl. Abb.40); kein Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes der beiden Gruppen.

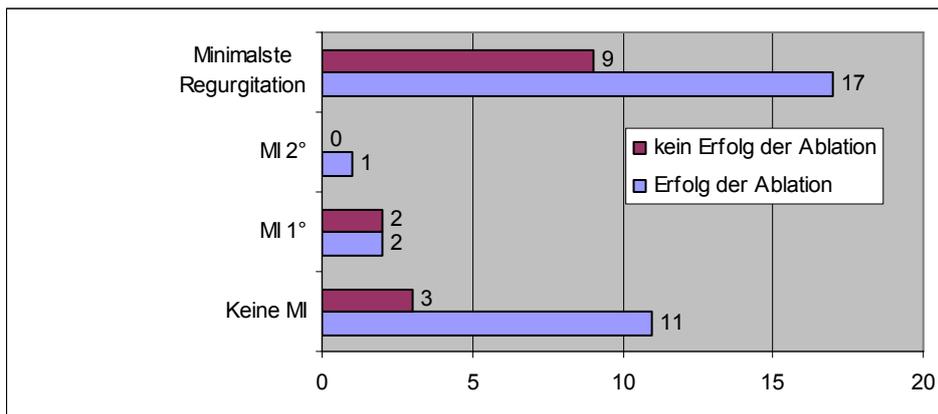


Abbildung 40: Funktion der Mitralklappe, Gruppe „Lasso“

Die linksventrikuläre Funktion in der Gruppe „Erfolg der Ablation“ wurde bei 25 Patienten als „gut“, bei fünf hingegen als „eingeschränkt“ beschrieben; in der Gruppe „kein Erfolg der Ablation“ wurde bei 14 Patienten eine gute, bei lediglich einem Patienten eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion nachgewiesen. Es konnte keine statistische Signifikanz aufgezeigt werden.

In der folgenden Übersicht werden die anamnestischen und epidemiologischen Variablen gemeinsam mit den errechneten p- Werten zusammenfassend dargestellt (vgl. Abb.41).

	Erfolg	Kein Erfolg	p- Werte
Endpunkt	33	17	
Alter	61 (50-62)	64 (58-68)	0,083
Männer	23	13	0,613
Frauen	10	4	0,613
KHK	5	4	0,465
RR	17	11	0,373
Nikotinabusus			0,556
Nichtraucher	17	10	
Ex >1 Monat	9	6	
Ex < 1 Monat	6	1	
< 1p/d	1	0	
> 1p/d	0	0	
DM	3	2	0,765
Hyperurikämie	3	1	0,692
Hypercholesterinämie	15	11	0,197
Adipositas	15	8	0,914
Familienanamnese	7	7	0,175
PE	2	3	0,180
LV Funktion			0,352
Keine Aussage	0	0	
Gut	25	14	
Eingeschränkt	5	1	
Mitralklappenfunktion			0,598
Keine Mitralinsuffizienz	11	3	0,473 (Zusammenfassung der Parameter MI 1° und minimalste Regurgitation)
MI 1°	2	2	
MI 2°	1	0	
Minimalste Regurgitation	17	9	

Abbildung 41: Anamnestiche und epidemiologische Ergebnisse, Gruppe „Lasso“

Die Daten der echokardiographischen Variablen der Gruppe „Lasso“ werden zusammenfassend tabellarisch dargestellt (vgl Abb.42). Auch bei diesem Ablationsverfahren zeigt sich beim Parameter LA ein statistisch signifikanter Wert ($p=0,006$). Bei einem Medianwert von 40mm weist die Gruppe „Erfolg der Ablation“ einen statistisch signifikanten Vorteil eines kleineren linksatrialen Diameter gegenüber der Gruppe „kein Erfolg der Ablation“ mit einem Median von 47mm auf.

ECHODATEN	Erfolg	Kein Erfolg	p- Wert
Septum	10 (10-12)	12 (9-13)	0,397
LV- Hinterwand	10 (9-11)	10 (9-11)	0,891
LVEDD	49 (45-55)	49 (45-56)	0,873
LVESD	34 (29-39)	33 (28-36)	0,436
FS	41 (32-59)	51 (39-54)	0,321
LA	40 (38-45)	47 (42-49)	0,006
LAQ	39 (34-41)	38 (33-42)	0,590
LAL	50 (43-55)	46 (41-54)	0,537
RAQ	37(32-41)	40 (31-49)	0,534
RAL	50 (43-55)	43 (39-51)	0,537
EF	62 (54-67)	58 (50-72)	0,534
E	0,80 (0,70-0,83)	0,63 (0,60-0,93)	0,396
A	0,50 (0,40-0,79)	0,60 (0,47-0,78)	0,450
E:A	1,40 (1,20-1,78)	1,19 (0,97- 1,53)	0,127
LA Grösse in mm ²	1866 (1485-2180)	1634 (1462-2268)	0,561
RA Grösse in mm ²	1621 (1413-2021)	1740 (1268-2069)	0,858

Abbildung 42: Echokardiographische Variablen, Gruppe „Lasso“

4.3 ERGEBNISSE DER REGRESSIONSANALYSE

Die durchgeführte lineare Regressionsanalyse ergab für die untersuchten echo-kardiographischen Variablen eine Signifikanz von $p=0,023$ (KI 0,0739; 0,978) für den Parameter LAL (vgl. Abb. 43) beim Ablationsverfahren nach Pappone. Die restlichen Parameter wiesen keine statistische Signifikanz auf.

Regressionskoeffizient B	Standardfehler	p- Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzinter- vall für EXP(B)	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Ablation(1=Pappone)	7,010	3,584	0,050	1107,3	
LAL	0,022	0,039	0,576	1,022	
Ablation(1) by LAL	-0,163	0,072	0,023	0,850	0,739
Konstante	-0,306	1,918	0,873	0,736	

Abbildung 43: SPSS- Output Regressionsanalyse, Parameter LAL, modifiziert

Die weiterführenden Berechnungen der logarithmischen Odds Ratios (OR) für Erfolg und Versagen der Ablation sind in Abbildung 44 dargestellt (vgl. 7.).

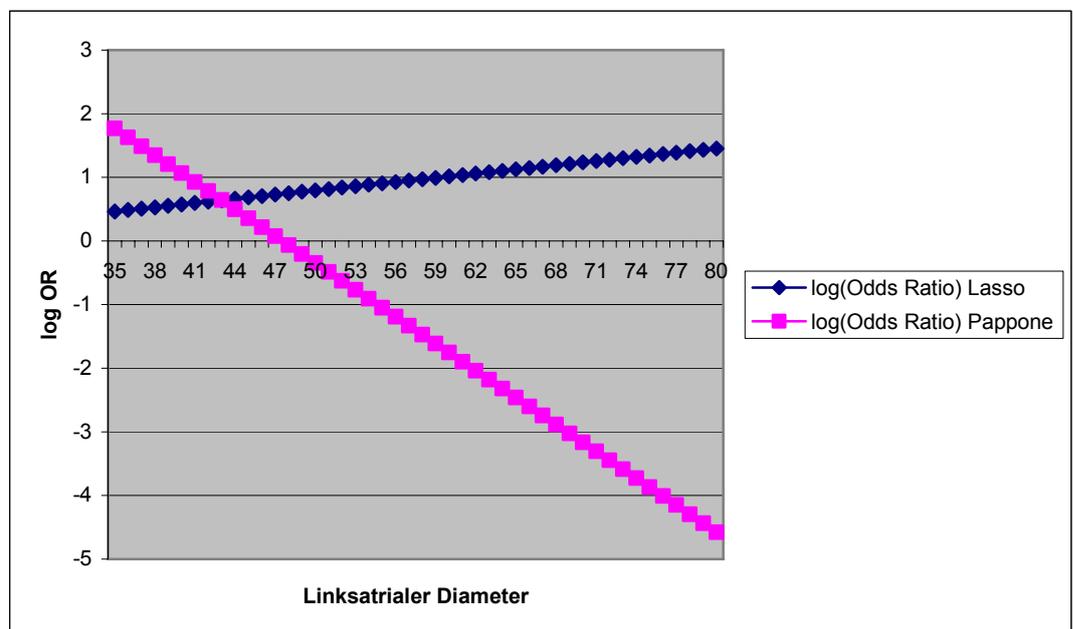


Abbildung 44: Logarithmus der Odds Ratio der Ablationsstrategien in Abhängigkeit des LAL

Die darauf folgende Kalkulierung der Wahrscheinlichkeit für den Erfolg einer bestimmten Ablationsstrategie zeigte eine signifikante Abnahme der Wahrscheinlichkeiten für den Erfolg der definierten Ablationsstrategie „Pappone“ in Abhängigkeit der Zunahme des linksatrialen Durchmesser in der longitudinalen Ausrichtung im apikalen Vierkammerblick; hierbei sinkt die Wahrscheinlichkeit eines Ablationserfolges beim Verfahren nach Pappone gegen 0 je größer der Diameter des linken Vorhofs ist.

Beim Verfahren „Lasso“ würde die Wahrscheinlichkeit für einen Erfolg der Ablation bei zunehmendem LA- Diameter ansteigen, jedoch ist dieser Wert statistisch nicht signifikant ($p=0,567$, KI (0,947;1,103)), und somit der Verlauf der Kurve nicht bewertbar (vgl Abb.45).

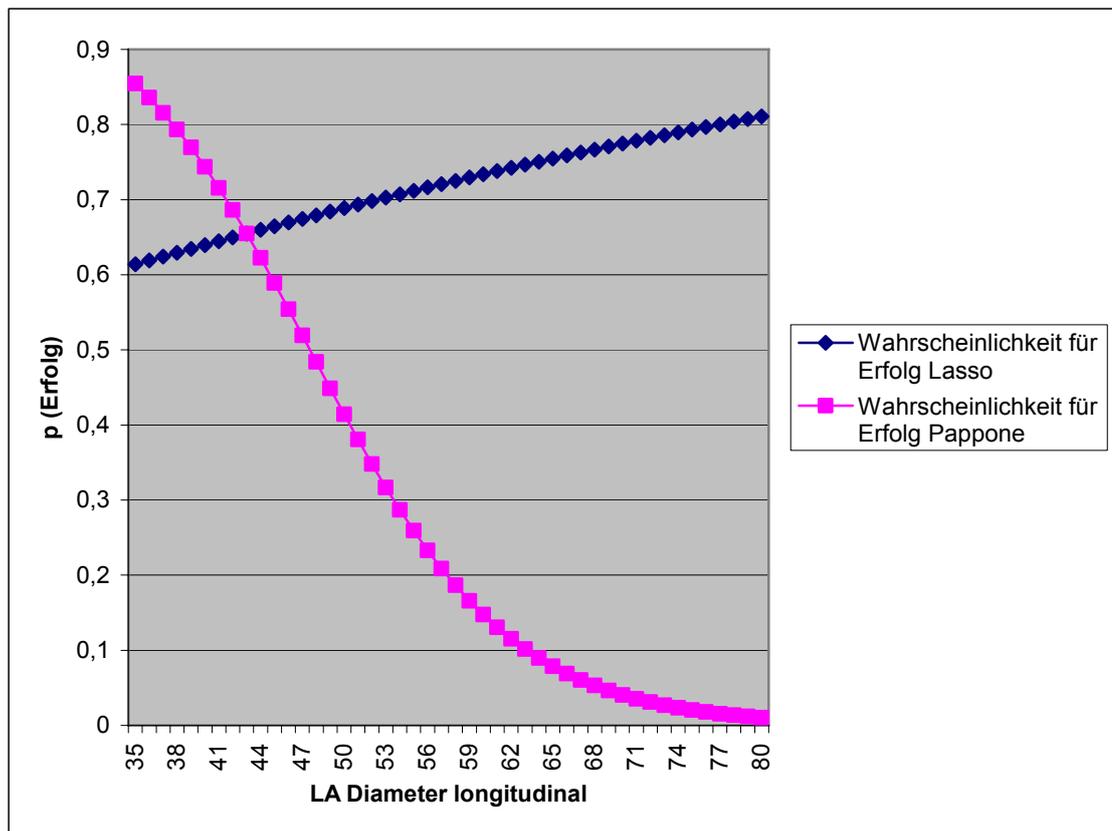


Abbildung 45: Wahrscheinlichkeit des Erfolges der Ablationsstrategien in Abhängigkeit vom LA longitudinal (lineare Regression)

5 DISKUSSION

5.1 VERGLEICHSTUDIEN DER PV-ABLATION

Die interventionelle Therapie beim Krankheitsbild des paroxysmalen, therapie-refraktären Vorhofflimmerns ist eine der großen Herausforderungen der modernen Elektrophysiologie. Die beiden theoretischen Ansätze der zu Grunde liegenden Pathophysiologie des Vorhofflimmerns - über den Unterhalt durch kreisende Erregungen auf der einen, und die Initiierung durch elektrisch aktive Foci auf der anderen Seite - bilden die Rationale in der Wahl der kausalen Therapie und somit eine elegante Möglichkeit, um Patienten mit hohem Leidensdruck potentiell kurativ zu behandeln.

In der gängigen Literatur zeigen sich postinterventionell Erfolgsraten von bis zu 95%, wobei die Ergebnisse der einzelnen Gruppen stark schwanken. (12;26;28;59). Jedoch konnte ebenfalls in der Nachbeobachtungsphase bei etwa einem Drittel der Patienten ein erneutes Rezidiv von Vorhofflimmern nachgewiesen werden(20).

Pappone gibt für die zirkumferentielle PV- Isolation (n=251) eine Erfolgsquote von bis zu 85% an (72;75), wobei hier lediglich das subjektive Fehlen von arrhythmiebedingten Symptomen als Erfolg gewertet wird.

Die 1998 von Haissaguerre publizierten Daten zeigen eine Rezidivrate von 38% ohne begleitende Medikation, wobei die Reablation bei 68,9% nach Erholung abladiertes, bzw. Erkennung neuer Foci erfolgte(28).

In einer weiteren Publikation im Jahre 2000 berichten Haissaguerre et al. von 56% der Patienten, die nach einer einmaligen Ablation frei von arrhythmiebedingten Symptomen waren(26). Nach einmaliger Reablation konnte die Rate auf 73% im 4- Monats- Follow-up erhöht werden.

Oral et al. berichten von 30% Rezidivraten bei paroxysmalen Vorhofflimmern mit 9% Reablationen. Dabei wurden jedoch 21% der Patienten postinterventionell zusätzlich mit antiarrhythmischer Medikation behandelt. Insgesamt konnte

bei der untersuchten Gruppe (n=70) nach segmentaler PV- Ablation im Follow-up von fünf Monaten bei 83% eine signifikante Besserung, bzw. das Fehlen von arrhythmiebedingten Symptomen gezeigt werden(64).

Oral verglich 2003 in einer randomisierten, prospektiven Arbeit die beiden gängigsten Ablationsprozeduren an 80 Patienten und konnte erstmals die Überlegenheit der zirkumferentiellen PV- Ablation nachweisen; die Erfolgswahrscheinlichkeit nach einmaliger segmentaler Radiofrequenzablation der PV lag bei 66%, nach zirkumferentieller Ablation immerhin bei 88% (67). Als erfolgreichen Endpunkt wurde jedoch lediglich das Fehlen von arrhythmieassoziierten Symptomen definiert.

In einer weiteren Studie griffen Karch et al. 2005 die von Oral beschriebene Hypothese auf(46); in dieser neuen Arbeit konnte nun aufgezeigt werden, dass kein signifikanter Vorteil der zirkumferentiellen (28%) gegenüber der segmentalen (47%) PV- Isolation besteht. Als Grund dieser Diskrepanz kann möglicherweise die Tatsache gesehen werden, dass 57% der Patienten in der Karch-Studie an einer strukturellen Herzerkrankung litten, wobei nur 5% der von Oral untersuchten Patienten(65). Ferner wurde entsprechend der Originalbeschreibung aus Sicherheitsgründen wegen der Nachbarschaft zum Ösophagus auf die posteriore Ablationslinie zwischen den Läsionen um die rechten und linken PV verzichtet.

Als Hauptgrund für diesen Unterschied wird jedoch die Verwendung des LZ-EKG betrachtet; neben der Symptomfreiheit flossen bei Karch die Ergebnisse eines 7-Tage-Langzeit-EKG während der 6-Monats-Follow-up-Untersuchung zur Objektivierung des Ablationserfolges in die Auswertung mit ein. Diese Ergebnisse stimmen ebenfalls mit Studien überein, die asymptotische Episoden in mehr als 50% der VHF- Patienten beschreiben (81), widersprechen jedoch den von Pappone et al. 2004 publizierten Ergebnissen (74).

Es ist somit anzunehmen, dass Studien, die lediglich auf der Erkennung von Symptomen basieren, zu einer deutlichen Überschätzung der tatsächlichen Erfolgsrate führen.

Aktuell lässt sich konstatieren, dass die Katheterablation des paroxysmalen VHF eine rasche Verbreitung erfahren hat, nachdem die Entdeckung der foka-

len Triggerung aus den PV als entscheidende Rolle bei der Entstehung dieser Arrhythmie publiziert wurde. Die Elimination der PV- Leitungseigenschaft mittels Katheterablation ist heute eine allgemein akzeptierte Therapieoption bei paroxysmale VHF und kann in 60-85% der Fälle zum Therapieerfolg führen(95).

Bei einer Reablation liegen die Erfolgsraten über 80%. Dieses Verfahren stellt leitlinienkonform bei symptomatischen und medikamentös refraktären VHF-Patienten in speziellen Zentren ein mittlerweile etabliertes Therapieverfahren dar.

Die Einführung einer neuen, schrittweisen Strategie führte in den vergangenen drei Jahren bei chronisch persistierendem VHF zu enormen Fortschritten; es erfolgte eine Kombination der altbekannten Prinzipien der PV- Isolation, der Defragmentierung des zugrunde liegenden Substrates und der Applikation von linearen Läsion mit dem Ziel der Terminierung des VHF durch die Ablation (>80% im Sinusrhythmus nach mehrfacher Prozedur) (95).

Bei permanentem VHF kann die Katheterablation jedoch aufgrund der begrenzten Nachbeobachtungszeit und der möglichen Komplikationen derzeit noch nicht als klinische Routine gesehen werden. Hierbei ist es eminent wichtig, in künftigen Untersuchungen Prädiktoren zu identifizieren, die ein Fehlschlagen der Ablationsprozedur bei VHF vorhersagen. Willems beschreibt hier als mögliche Parameter die Größe des linken Vorhofs, die Dauer des VHF und die atriale Zykluslänge (95).

Für paroxysmales VHF gilt es, die unbefriedigenden Ergebnisse bezüglich der hohen Rezidivrate nach der ersten Prozedur zu optimieren. Hier könnte die Anwendung neuer Strategien (z.B. Testung der PV-Leitung durch Adenosin) und Technologien (z.B. robotische Navigation) hilfreich sein (95) (vgl.5.5).

5.2 **EIGENE DATEN IM KONTEXT**

In der vorliegenden Dissertation wurde der Einfluss von echokardiographischen Variablen auf die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Radiofrequenzablation untersucht, unterschieden für die zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwei gängigsten Ablationsstrategien. Als unabhängiger Faktor für das Auftreten von VHF ist die Größe des linken Atriums bereits etabliert (31;36;48;88).

Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten zeigt, dass ein vergrößertes LA mit einem schlechteren Outcome bei einer Intervention assoziiert ist. In der „Erfolgsgruppe“ zeigte sich das LA mit 40 (38;45)mm grenzwertig, in der Gruppe „kein Erfolg“ dagegen mit 44 (39;49)mm doch deutlich dilatiert. Dieser Wert wies eine statistische Signifikanz von $p= 0,028$ auf.

Die Ergebnisse der Arbeit stimmen mit den Erkenntnissen der Arbeitsgruppe um Lo aus dem Jahr 2009 überein, welche den Nachweis erbringen konnte, dass ein kleineres LA mit einem besserem Langzeitergebnis nach zirkumferentieller Ablation der PV assoziiert ist (52).

Nachfolgend wurden die Variablen differenziert nach Ablationsmethode untersucht. Im Patientengut dieser Arbeit lag die Vorhofgröße vor der Intervention nach „Lasso“ im Median in der Gruppe „Erfolg der Ablation“ bei 40 (38;42)mm, in der Gruppe „kein Erfolg der Ablation“ dagegen bei 47 (42;49)mm. Hier zeigt sich ebenfalls ein statistischer Vorteil für einen kleineren linksatrialen Diameter ($p= 0,006$).

In der Ablationsgruppe „Pappone“ wies die „Erfolgsgruppe“ einen Durchmesser des linken Atrium von 41 (38;46)mm, die Gruppe „kein Erfolg der Ablation“ einen mit 42 (38;48)mm fast identisch gering dilatierten Diameter auf. Hier konnte kein statistischer Vorteil eines kleineren Durchmessers nachgewiesen werden ($p= 0,514$). Hingegen zeigte sich bei diesem Ablationsverfahren ein besseres Outcome für Patienten, die, gemessen im apikalen Vierkammerblick, einen geringeren linksatrialen Diameter in der longitudinalen Achse aufweisen. Die Gruppe „Erfolg“ hatte mit 49 (43;53)mm einen um 4mm kleineren linken Vorhof als die Gruppe „kein Erfolg“ mit 53 (49;58)mm ($p= 0,014$). In der „Lassogruppe“

konnte kein statistischer Vorteil eines kleineren linksatrialen Diameter im apikalen Vierkammerblick nachgewiesen werden ($p=0,537$).

Die restlichen erhobenen Variablen zeigten keine statistische Signifikanz.

Um den Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit auf einen Erfolg der Ablation und einer Variable nachzuweisen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Ablation beim Verfahren „Pappone“ mit zunehmendem LAL deutlich sinkt ($p=0,023$, KI (0,739;0,978)). Diese Signifikanz konnte bei „Lasso“ nicht gezeigt werden ($p=0,567$, KI (0,947;1,103)).

Hof et. al. stellten kürzlich in einer Studie an 50 Patienten mit VHF (40% paroxysmales, 60% persistierendes VHF) eine kaum nachweisbare Korrelation zwischen echokardiographisch gemessenem linksatrialen Diameter und der tatsächlichen Größe des linken Atrium fest, welche computertomographisch errechnet wurde ($p<0,001$); Nach Hof et al. sollte daher die Indikation für eine Ablation nicht nur anhand des echokardiografisch festgestellten LA- Diameter gestellt werden (36).

5.3 BEWERTUNG DER DATENERHEBUNG UND DER STATISTISCHEN VERFAHREN

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse einer prospektiv durchgeführten randomisierten Studie. Das zu Grunde liegende Patientenkollektiv stammt aus der 2005 in Circulation veröffentlichten Arbeit „Freedom From Atrial Tachyarrhythmias After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Randomized Comparison Between 2 Current Ablation Strategies“ von M. Karch et al (46). Die Erhebung der echokardiographischen Parameter erfolgte hierbei anhand von vorliegenden Ausdrucken und aus der Datenbank des Deutschen Herzzentrum München. Die Echokardiographie als dynamische Untersuchungsform stellt ein untersucherabhängiges Verfahren dar, woraus generell eine geringere Objektivität resultiert. Ebenfalls limitierend für die statistische Auswertung wirkt sich die geringe Fallzahl aus.

5.4 AUSBLICK

Das Hauptaugenmerk wird in Zukunft sicherlich auf die Initiation einerseits, andererseits auf die Aufrechterhaltung von VHF gerichtet sein. Dies fordert entsprechend eine Veränderung der Ablationsstrategie, die eine Kombination von PV- Isolation und linksatrialen linearen Läsionen zur Verringerung von VHF-Rezidiven in Aussicht stellt, wobei aber insbesondere das Risiko eines Narben-Reentry bei inkompletten Läsionen beachtet werden muss. Aufgrund der derzeitigen technischen Limitation sind komplette lineare Läsionen aber nur schwer realisierbar, was in verschiedenen Arbeiten, wie z.B. von Ernst (18) unter Zuhilfenahme von *non-contact* Mapping-Systemen gezeigt werden konnte.

Aktuell erleichtern 3D- CT- oder MRT Rekonstruktionen des linken Atrium die Ablation, die mit dem Navx-/ Ensite- Mappingsystems vollzogen werden und gewährleisten so eine größere Sicherheit dieses Eingriffs; ferner stellt die 3D-

realtime- Abbildung des Ablationskatheters und des Lassokathers in den PV einen Vorteil dar (49).

Als weitere technische Neuerung findet sich derzeit die robotergestützte PV-Ablation in klinischer Erprobung und konnte erste gute Ergebnisse vorweisen (47).

Eine weitere Möglichkeit um neue Daten präinterventionell zu akquirieren, stellt die Verwendung eines Gewebsdopplers oder die 3D- Echokardiographie dar. Mit diesen sehr neuen, nichtinvasiven Untersuchungsmethoden besteht die Möglichkeit, neue morphologische und funktionelle Daten zu erheben. Der 3D-Ultraschall produziert räumliche Standbilder und der 4D-Ultraschall (auch genannt *Live-3D*) lässt dreidimensionale Darstellung in Echtzeit zu. Die Daten werden für die Bildverarbeitung und Visualisierung computergestützt in eine 3D-Matrix eingetragen. So können dann Darstellungen von Schnittebenen aus beliebigen Blickwinkeln auf das Objekt erzeugt werden.

Um gegebenenfalls weitere Zusammenhänge wie z.B. den Einfluss der diastolischen Relaxation mit dem E/A- Verhältnis nachzuweisen, sind weitere prospektive Studien nötig; aktuell wird am deutschen Herzzentrum in München eine derartige Arbeit durchgeführt.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Als häufigste persistierende Rhythmusstörung stellt das VHF eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. In den vergangenen Jahren wurden mehrere Strategien entwickelt, die ektope Foci im Mündungsbereich der Pulmonalvenen als kausale Therapieoption des VHF therapeutisch angehen. Hierbei werden von den Autoren unterschiedliche Angaben über die jeweiligen Erfolgsaussichten der beiden gängigen Ablationsprozeduren angegeben.

Ziel dieser Arbeit war es nun, echokardiographische Variablen zu identifizieren, die präprozedural zum einen eine Abschätzung des Therapieerfolges einer Radiofrequenzablation ermöglichen, bzw. zum anderen ein bestimmtes Ablationsregim bei definierten echokardiographischen Parametern favorisieren.

Zur Beantwortung dieser Fragen, basierend auf den Daten der Arbeit von Karch et al., wurden präprozedural erfasste Daten statistisch mittels t- und χ^2 -Test ausgewertet, sowie eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Untersuchung der echokardiographischen Parameter (n=100) ohne Berücksichtigung der Ablationsmethode ergab eine statistische Signifikanz für den Parameter LA ($p=0.028$).

In der Gruppe „Pappone“ zeigt sich eine statistische Signifikanz von $p=0,014$ bei LAL und der LA- Größe ($p=0,020$). Hierbei konnte durch die Regressionsanalyse statistisch nachgewiesen werden, dass ein größerer linksatrialer Durchmesser mit einem negativen Erfolg der Ablation assoziiert ist ($p=0,023$).

Das segmentale Ablationsverfahren zeigt den Parameter LA als statistisch signifikant ($p=0,006$) an, die Regressionsanalyse konnte jedoch keinen statistischen Zusammenhang für einen Erfolg der Ablation bei zu- oder abnehmendem LA- Durchmesser nachweisen ($p=0,567$).

Ein statistisch signifikanter Unterschied bzgl der anamnestischen Angaben und Grunderkrankungen konnte in keiner Untersuchung erbracht werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Aigner C, Schmiedinger H, Seitelberger R, Stix G, Wisser W, Wolner E.
Die MAZE-Operation zur Behandlung des chronischen Vorhofflimmerns im Langzeitverlauf: 3-Jahres-Ergebnisse.
Journal für Kardiologie 2005; 12(11-12):279-281.
- (2) Alessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation.
Cardiovascular Research 2002; 54(2):230-246.
- (3) Alessie M, Lammers W, Bonke F, Hollen J . Experimental Evaluation of Moe´s Multiple Wavelet Hypothesis of Atrial Fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J (Hrsg.).
Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias New York: Grune&Stratton Inc ,1985: 265-275.
- (4) Alessie M, Rensma P, Brugada J, Smeets J, Penn O, Kirchhof C. Pathophysiology of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J (Hrsg.).
Cardiac electrophysiology From cell to bedside Philadelphia: W B Saunders Company, 1990: 548-559.
- (5) Alpert JS, Petersen P, Godtfredsen J. Atrial Fibrillation: Natural History, Complications, and Management.
Annual Review of Medicine 1988; 39(1):41-52.
- (6) Arentz T, Jander N, Von Rosenthal J, Blum T, Furmaier R, Gornandt L , Neumann J, Kalusche D. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation.
Eur Heart J 2003; 24(10):963-969.

- (7) Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials.
Arch Intern Med 1994; 154(13):1449-1457.
- (8) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. *The Framingham Heart Study*.
JAMA 1994; 271(11):840-844.
- (9) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death :
The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98(10):946-952.
- (10) Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation.
Circulation 2005; 111(9):1100-1105.
- (11) Carlsson Jo, Miketic S, Windeler Ju, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study.
J Am Coll Cardiol 2003; 41(10):1690-1696.
- (12) Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating From the Pulmonary Veins: Electrophysiological Characteristics, Pharmacological Responses, and Effects of Radiofrequency Ablation.
Circulation 1999; 100(18):1879-1886.

- (13) Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Stone jr CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP . The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique.
J Thorac Cardiovasc Surg 1991;(101):569-83.
- (14) Cummings JE, Schweikert RA, Saliba WI, Burkhardt JD, Kilikaslan F, Saad E, Natale A. Brief Communication: Atrial-Esophageal Fistulas after Radiofrequency Ablation.
Ann Intern Med 2006; 144(8):572-574.
- (15) Defauw JJ, Guiraudon GM, van Hemel NM, Vermeulen FE, Kingma JH, de Bakker JM. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the "corridor" operation.
Ann Thorac Surg 1992; 53(4):564-570.
- (16) Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, Erdogan A, Goksel S. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease.
Am J Cardiol 1996; 77(1):96-98.
- (17) Ernst S, Ouyang F, Goya M, Lober F, Schneider C, Hoffmann-Riem M, Schwarz S, Hornig K, Muller KM, Antz M, Kaukel E, Kugler C, Kuck KH. Total pulmonary vein occlusion as a consequence of catheter ablation for atrial fibrillation mimicking primary lung disease.
J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14(4):366-370.
- (18) Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study.
J Am Coll Cardiol 2003; 42(7):1271-1282.

- (19) Ernst S, Schluter M, Ouyang F, Khanedani A, Cappato R, Hebe J, Volkmer M, Antz M, Kuck KH. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 1999; 100(20):2085-2092.
- (20) Ernst S, Ouyang F, Goya M, Kuck KH. Primäre Katheterablation von Vorhofflimmern. *Herz* 2002; 27(4):365-369.
- (21) Fenelon Guil, Wijns Will, Andries Erik, Brugada Pedr. Tachycardiomyopathy: Mechanisms and Clinical Implications. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1996; 19(1):95-106.
- (22) Furberg CD, Manoli T. Major electrocardiographic abnormalities in persons aged 65 years or older. The cardiovascular health study. *Am J Cardiol* 1992; 69(16):1329-35.
- (23) Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *The American Journal of Cardiology* 1994; 74(3):236-241.
- (24) Gallagher MM, Camm AJ. Classification of Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1997; 20(6):1603-1605.
- (25) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Joe V, Singer D. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285(18):2370-2375.

- (26) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci.
Circulation 2000; 101(12):1409-1417.
- (27) Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Garrigue S, Clementy J. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation.
Am J Cardiol 2000; 86(9A):9K-19K.
- (28) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins.
N Engl J Med 1998; 339(10):659-666.
- (29) Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clementy J. Electrophysiological Breakthroughs From the Left Atrium to the Pulmonary Veins.
Circulation 2000; 102(20):2463-2465.
- (30) Hammel D, Scheld HH. Herzchirurgische Therapieverfahren bei Vorhofflimmern. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg)
Vorhofflimmern, Vorhofflattern Darmstadt: Steinkopff: 2000;213-30.
- (31) Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation.
Circulation 1976; 53(2):273-279.

- (32) Ho SY. Pulmonary vein ablation in atrial fibrillation: does anatomy matter?
J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14(2):156-157.
- (33) Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farre J, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation.
Heart 2001; 86(3):265-270.
- (34) Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation.
J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10(11):1525-1533.
- (35) Ho SY, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction.
Cardiovascular Research 2002; 54(2):325-336.
- (36) Hof I, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Chilukuri K, Dalal D, Abraham T, Lima J, Calkins H. Correlation of left atrial diameter by echocardiography and left atrial volume by computed tomography.
J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20(2):159-163.
- (37) Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser S, Stienen U, Treese N, Just H. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants.
Am Heart J 1988; 116(6 Pt 1):1455-1463.

- (38) Hsu LF, Jais P, Hocini M, Sanders P, Scavee C, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Clementy J, Haissaguerre M. Incidence and Prevention of Cardiac Tamponade Complicating Ablation for Atrial Fibrillation.
Pacing and Clinical Electrophysiology 2005; 28(s1):S106-S109.
- (39) Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer D, Hammill S, Shen W, Gersh B. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study.
Circulation 2007; 115(24):3050-3056.
- (40) Jaillard SM, Godart FR, Rakza T, Chanez A, Lequien P, Wurtz AJ, Storme L. Acquired pulmonary vein stenosis as a cause of life-threatening pulmonary hypertension.
Ann Thorac Surg 2003; 75(1):275-277.
- (41) Jais P, Weerasooriya R, Shah DC, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Scavee C, Haissaguerre M, Clementy J. Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): Past, present and future.
Cardiovascular Research 2002; 54(2):337-346.
- (42) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study.
N Engl J Med 1982; 306(17):1018-1022.
- (43) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates .
The American Journal of Cardiology 1998; 82(7, Supplement 1):2N-9N.

- (44) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation:
The Framingham Study. American Heart Journal 1983; 106(2):389-396.
- (45) Karch MR, Ndrepepa G, Schneider MA, Weber S, Schreieck J, Schmitt C. Single chamber atrial fibrillation involving only the left atrium: implications for maintenance and radiofrequency ablation therapy.
Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26(4 Pt 1):883-891.
- (46) Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, Schreieck J, Ndrepepa G, Dong J, Lamprecht K, Barthel P, Luciani E, Schömig A, Schmitt C. Freedom From Atrial Tachyarrhythmias After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Randomized Comparison Between 2 Current Ablation Strategies.
Circulation 2005; 111(22):2875-2880.
- (47) Kautzner J, Peichl P, Cihak R, Wichterle D, Mlcochova H. Early experience with robotic navigation for catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation.
Pacing Clin Electrophysiol 2009; 32 Suppl 1:S163-S166.
- (48) Keren G, Etzion T, Sherez J, Zelcer AA, Megidish R, Miller HI, Laniado S. Atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with mitral stenosis.
American Heart Journal 1987; 114(5):1146-1155.
- (49) Kettering K, Greil GF, Fenchel M, Kramer U, Weig HJ, Busch M, Miller S, Sieverding L, Laszlo R, Schreieck J. Catheter ablation of atrial fibrillation using the Navx-/Ensite-system and a CT-/MRI-guided approach.
Clin Res Cardiol 2009.

- (50) Laupacis A, Cuddy TE. Prognosis of individuals with atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 1996; 12 Suppl. A:14A-16A. Review.
- (51) Levy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1998; 9(8):78-82.
- (52) Lo LW, Tai CT, Lin YJ, Chang SL, Udyavar AR, Hu YF, Ueng KC, Tsa WC, Tuan TC, Chang CJ, Kao T, Tsao HM, Wongcharoen W, Higa S, Chen SA. Predicting factors for atrial fibrillation acute termination during catheter ablation procedures: implications for catheter ablation strategy and long-term outcome. *Heart Rhythm* 2009; 6(3):311-318.
- (53) Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2000; 72(2):133-136.
- (54) Lonnerholm S, Blomstrom P, Nilsson L, Oxelbark S, Jideus L, Blomstrom-Lundqvist C. Effects of the Maze Operation on Health-Related Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2000; 101(22):2607-2611.
- (55) Mansour M, Ruskin J, Keane D. Efficacy and safety of segmental ostial versus circumferential extra-ostial pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15(5):532-537.
- (56) Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84(1):40-48.

- (57) Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation.
Arch Int Pharmacodyn Ther 1962;183-188.
- (58) Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge.
American Heart Journal 1959; 58(1):59-70.
- (59) Murgatroyd FD, Camm AJ. The pathophysiology of atrial fibrillation.
In: Camm AJ, Atrial Fibrillation for the Clinician New York:
Futura Publishing Company, Inc 1995:S10-25.
- (60) Nathan H, Eliakim M. The Junction Between the Left Atrium and the Pulmonary Veins: An Anatomic Study of Human Hearts.
Circulation 1966; 34(3):412-422.
- (61) Ndrepepa G, Karch MR, Schneider MA, Weyerbrock S, Schreieck J, Deisenhofer I, Zrenner B, Schömig A, Schnitt C. Characterization of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in the human left atrium during initiation and sustained episodes.
J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13(6):525-532.
- (62) Omran,H; von der Recke,G :Echotrainer. 2002. PC- Programm
- (63) Oral H. Pulmonary vein occlusion/stenosis after pulmonary vein ablation for atrial fibrillation.
J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14(4):371-372.
- (64) Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F, Strickberger SA, Morady F. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation.
Circulation 2002; 105(9):1077-1081.

- (65) Oral Hakan. Pulmonary Vein Occlusion/Stenosis After Pulmonary Vein Ablation for Atrial Fibrillation.
Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2003; 14(4):371-372.
- (66) Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Bates E, Lehmann M, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential Pulmonary-Vein Ablation for Chronic Atrial Fibrillation.
N Engl J Med 2006; 354(9):934-941.
- (67) Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F, Morady F. Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Segmental Pulmonary Vein Ostial Ablation Versus Left Atrial Ablation.
Circulation 2003; 108(19):2355-2360.
- (68) Pappone C. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation for atrial fibrillation.
J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14(2):165-167.
- (69) Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Santinelli O, Ferro A, Gulletta S, Sala S, Sora N, Paglino G, Augello G, Agricola E, Zangrillo A, Alfieri O, Santinelli V. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach.
Circulation 2004; 110(19):3036-3042.
- (70) Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, Torracca L, Benussi S, Alfieri O, Hong R, Lau W, Hirata K, Shikuma N, Hall B, Morad F. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation.
Circulation 2004; 109(22):2724-2726.

- (71) Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, Torracca L, Benussi S, Alfieri O, Hong R, Lau W, Hirata K, Shikuma N, Hall B, Morad F. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109(22):2724-2726.
- (72) Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro M, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104(21):2539-2544.
- (73) Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: state of the art. *Am J Cardiol* 2005; 96(12A):59L-64L.
- (74) Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Bandoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109(3):327-334.
- (75) Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia: A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation. *Circulation* 2000; 102(21):2619-2628.
- (76) Perings C, Hennesdorf M, Vester EG, Weirich J, Strauer BE. Pathophysiology, epidemiology and complications of atrial fibrillation. *Internist (Berl)* 1998; 39(1):2-11.

- (77) Purerfellner H, Aichinger J, Martinek M, Nesser HJ, Cihal R, Gschwendtner M, Dierneder J. Incidence, management, and outcome in significant pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation.
Am J Cardiol 2004; 93(11):1428-31, A10.
- (78) Saad EB, Marrouche NF, Saad CP, Ha E, Bash D, White RD, Rhodes J, Prieto L, Martin D, Saliba W, Schweikert R, Natale A. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation: emergence of a new clinical syndrome.
Ann Intern Med 2003; 138(8):634-638.
- (79) Sack S. Epidemiologie des Vorhofflimmerns.
Herz 2002; 27(4):294-300.
- (80) Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias.
J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11(8):888-94.
- (81) Savelieva I, Camm AJ. Clinical Relevance of Silent Atrial Fibrillation: Prevalence, Prognosis, Quality of Life, and Management.
Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2000; 4(2):369-382.
- (82) Schuchert A, Meinertz T. Epidemiologie, klinischer Verlauf und Prognose. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg.).
Vorhofflimmern, Vorhofflattern. Darmstadt:Steinkopff, 2000;3-20.
- (83) Schwartzman Davi, Kuck KH. Anatomy-Guided Linear Atrial Lesions for Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation.
Pacing and Clinical Electrophysiology 1998; 21(10):1959-1978.

- (84) Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. 2009.
http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2009/09/PD09__344__232,templateId=renderPrint.psmi
- (85) Stellbrink C, Zarse M. Antikoagulation – Indikation, Durchführung, klinische Ergebnisse. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg) *Vorhofflimmern, Vorhofflattern Darmstadt: Steinkopff, 2000;79-91.*
- (86) Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, Saxon L, Natterson PD, Steimle A, Walden JA, Tillisch JH. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure.
J Am Coll Cardiol 1996; 28(6):1458-1463.
- (87) Szalay ZA, Skwara W, Pitschner HF, Faude I, Klovekorn WP, Bauer EP. Midterm results after the mini-maze procedure.
Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16(3):306-311.
- (88) Thamilarasan M, Klein AL. Factors relating to left atrial enlargement in atrial fibrillation: "chicken or the egg" hypothesis.
Am Heart J 1999; 137(3):381-383.
- (89) The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators (Wyse DG, Waldo AL, DiMarco LP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD). A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation.
N Engl J Med 2002; 347(23):1825-1833.

- (90) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Kamp O, Kingma T, Said S, Darmanata J, Timmermans A, Tijssen J, Crijns H. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1834-1840.
- (91) Vasamreddy CR, Dalal D, Eldadah Z, Dickfeld T, Jayam VK, Henrickson C, Dong J, Lickfett L, Berger R, Calkins H. Safety and efficacy of circumferential pulmonary vein catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005; 2(1):42-48.
- (92) Vaughan Williams EM. Classification of Antiarrhythmic Actions. In: Vaughan Williams EM, Campbell TJ (Hrsg) *Handbook of Experimental Pharmacology; v 89 Berlin, Heidelberg: Springer 1989;45-67.*
- (93) Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation : A Study in Awake Chronically Instrumented Goats. *Circulation* 1995; 92(7):1954-1968.
- (94) Willems S, Weiss C. Schwerpunktthema „Vorhofflimmern“. http://www.uke.unihamburg.de/kliniken/medizinische_klinik/kardiologie/forschung.epu.de.html. 2002.
- (95) Willems S, Hoffmann B, Steven D, Drewitz I, Servatius H, Mullerleile K, Meinertz T, Rostock T. Catheter ablation for atrial fibrillation: clinically established or still an experimental method? *Herz* 2008; 33(6):402-411.
- (96) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147(9):1561-1564.

(97) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.

N Engl J Med 2002; 347(23):1825-1833.

7 BERECHNUNGEN UND FORMELN

Log OR = Konstante + (Regressionskoeffizient B Verfahren x Ablationsverfahren) + (Regressionskoeffizient Verfahren x LAL – (Ablation by LAL) x LAL x Verfahren)

$P(\text{Erfolg}) = \text{EXP}(\log \text{OR}) / (1 + \text{EXP}(\log \text{OR}))$

SPSS- Output Regressionsanalyse, Parameter LAL, modifiziert

Regressionskoeffizient B		Standardfehler	p- Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Ablation(1=Pappone)	7,010	3,584	0,050	1107,3	0,986	1,2437
LAL	0,022	0,039	0,576	1,022	0,947	1,103
Ablation(1) by LAL	-0,163	0,072	0,023	0,850	0,739	0,978
Konstante	-0,306	1,918	0,873	0,736		

Kodierungen

	Häufigkeit	Parameterkodierung
Ablation Pappone	46	1
Lasso	47	0

Ursprünglicher Wert	Interner Wert
kein Erfolg der Ablation	0
Erfolg der Ablation	1

LAL	log(Odds Ratio)		Wahrscheinlichkeit für Erfolg	
	Lasso	Pappone	Lasso	Pappone
35	0,464	1,769	0,61396266	0,85433327
36	0,486	1,628	0,61916368	0,83589547
37	0,508	1,487	0,62433751	0,81562756
38	0,53	1,346	0,62948311	0,79347491
39	0,552	1,205	0,63459948	0,76941306
40	0,574	1,064	0,63968564	0,74345421
41	0,596	0,923	0,64474064	0,71565298
42	0,618	0,782	0,64976354	0,686111
43	0,64	0,641	0,65475346	0,65497948
44	0,662	0,5	0,65970952	0,62245933
45	0,684	0,359	0,66463087	0,58879834
46	0,706	0,218	0,6695167	0,55428518
47	0,728	0,077	0,67436623	0,51924049
48	0,75	-0,064	0,6791787	0,48400546
49	0,772	-0,205	0,68395338	0,44892873
50	0,794	-0,346	0,68868956	0,41435275
51	0,816	-0,487	0,69338659	0,38060055
52	0,838	-0,628	0,69804383	0,34796417
53	0,86	-0,769	0,70266065	0,31669547
54	0,882	-0,91	0,7072365	0,28699984
55	0,904	-1,051	0,71177081	0,25903312
56	0,926	-1,192	0,71626307	0,23290143
57	0,948	-1,333	0,72071278	0,20866356
58	0,97	-1,474	0,7251195	0,18633539
59	0,992	-1,615	0,72948278	0,16589559
60	1,014	-1,756	0,73380223	0,14729202
61	1,036	-1,897	0,73807747	0,13044839
62	1,058	-2,038	0,74230816	0,11527054
63	1,08	-2,179	0,74649398	0,10165221
64	1,102	-2,32	0,75063466	0,08948006
65	1,124	-2,461	0,75472992	0,07863785
66	1,146	-2,602	0,75877954	0,06900981
67	1,168	-2,743	0,76278332	0,0604832
68	1,19	-2,884	0,76674106	0,05295019
69	1,212	-3,025	0,77065263	0,04630915
70	1,234	-3,166	0,7745179	0,04046544
71	1,256	-3,307	0,77833676	0,03533183
72	1,278	-3,448	0,78210914	0,03082856
73	1,3	-3,589	0,78583498	0,02688327
74	1,322	-3,73	0,78951426	0,02343067
75	1,344	-3,871	0,79314697	0,02041218
76	1,366	-4,012	0,79673312	0,01777548
77	1,388	-4,153	0,80027276	0,01547399
78	1,41	-4,294	0,80376594	0,0134664
79	1,432	-4,435	0,80721275	0,01171617
80	1,454	-4,576	0,81061327	0,01019107

9 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

**UNTERSUCHUNG ECHOKARDIOGRAPHISCHER PARAMETER ZUR
PRÄDIKTIVEN EINSCHÄTZUNG DES THERAPIEERFOLGES EINER
RADIOFREQUENZABLATION BEI PATIENTEN MIT PAROXYSMALEM
VORHOFFLIMMERN**

in der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern unter der Anleitung und Betreuung durch Herrn PD Dr. med. Roland Schmidt ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

- (x) Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- () Die vollständige Dissertation wurde in veröffentlicht. Die Fakultät für hat der Vorveröffentlichung zugestimmt.
- (x) Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.
- () Ich habe bereits am bei der Fakultät fürunter Vorlage einer Dissertation mit dem Themadie Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis:

Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt.

München, den 28.10.2010

.....

10 DANKSAGUNG

Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Roland Schmidt, der in mir das Interesse für das Krankheitsbild des Vorhofflimmerns und speziell der interventionellen Therapie weckte und mir somit diese Arbeit überhaupt ermöglichte. Herr PD Dr. med. Schmidt stand mir jederzeit unterstützend und beratend zur Seite, hatte stets ein offenes Ohr für all meine Fragen. Ihm möchte ich für die außerordentliche fachliche und persönliche Unterstützung und effiziente Zusammenarbeit meinen Dank aussprechen.

Ich möchte mich ebenso herzlich bedanken bei Herrn PD Dr. med. Martin Karch für die unbürokratische und freundliche Bereitstellung seiner Datensätze. Ohne diese Daten wäre diese Arbeit nicht durchführbar gewesen.

Herrn dipl. stat. Alexander Hapfelmeier bin ich für die ausführliche und zeitaufwändige statistische Aufarbeitung der Daten, der Ideengabe und für seine Vorschläge zur inhaltlich- statistischen Aufbereitung der Thematik, sowie der Berechnungen der statistischen Daten und Anfertigung der Graphiken zu besonderem Dank verpflichtet.

Ein weiterer Dank gilt Frau PD Dr. med. Petra Barthel für die freundliche und geduldige Unterweisung und Einführung in die Echokardiographie.

Außergewöhnlichen Dank schulde ich meiner Familie, speziell meinen Eltern, meiner Tante Elfi und meinen Großmüttern, ohne deren tatkräftige Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre und die mir stets motivierend zur Seite standen.

Ebenso herzlich möchte ich mich bei Julia für die aufgebrachte Geduld, Nachsicht und den nötigen Rückhalt während meines Studiums, der Examensvorbereitung, der Anfangszeit als Assistenzarzt und natürlich während der Fertigstellung meiner Dissertation danken.

Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

11 **LEBENS LAUF**

Persönliche Daten

Name	Johann Martin Näbauer
Anschrift	Schopperstattweg 2 83512 Wasserburg/ Inn
Geburtsdatum	30. August 1980
Geburtsort	Wasserburg/ Inn
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Eltern	Johann N. Näbauer, Kaufmann Gertraud Näbauer, DRG- Kodierassistentin
Geschwister	Susanne Brigitte Adams
Familienstand	ledig, keine Kinder

Schul Ausbildung

Sept. 1987 – Juli 1991	Grundschule am Gries, Wasserburg
Sept. 1991 – Juli 2000	Gymnasium Gars
Juni 2000	Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

Nov. 2000 – Sept. 2001	BRK Rosenheim, Rettungsdienst
-------------------------------	--------------------------------------

Ausbildung

Okt. 2001- Feb. 2002	Rettungssanitäter
-----------------------------	--------------------------

Sonstige Tätigkeiten

März 2002 – Aug. 2002

**Hauptamtliche Anstellung BRK Rosenheim
als Rettungssanitäter**

Sept. 2002 – Dez. 2009

**regelmäßige neben- und ehrenamtliche
Dienste im Rettungsdienst BRK Wasserburg**

seit Januar 2004

Lehrvorträge bei div. Hilfsorganisationen

Studium

Sept. 2003

Zulassung zum Studium der Humanmedizin

Okt. 2003 – Aug. 2005

**Vorklinischer Abschnitt:
Ludwig- Maximilian Universität München
und
Technische Universität München**

Aug. 2005

**Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung.
Note „gut“**

Sept. 2005 – Okt. 2009

**Klinischer Abschnitt:
Technische Universität München**

Nov. 2009

**Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung.
Note „sehr gut“**

Dez. 2009

Approbation als Arzt

Klinische Ausbildung

Famulaturen

Triamed Kreisklinik Wasserburg/ Inn
Chirurgie
CA Dr.med. C. Bitter

Triamed Kreisklinik Wasserburg/ Inn
Innere Medizin
CA PD Dr.med. H. Rath

Behandlungszentrum Vogtareuth
Anästhesie und Intensivmedizin
CA Dr. med. Dr. med. univ. Peter Neubauer
und CA Dr. med. Michael Höhne

Praktisches Jahr Aug 2008- Juli 2009

1. Tertial Aug. 2008 – Dez. 2008

Chirurgie
Städt. Klinikum München Bogenhausen
CA Prof Dr.med. W. Heitland und
CA Dr.med. L. Seebauer

2. Tertial Dez. 2008 – April 2009

Innere Medizin
Städt. Klinikum München Schwabing
CA Prof Dr.med. J. Mann

3. Tertial April 2009 – Juli 2009

Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinikum Rechts der Isar, München
CA Prof Dr.med. E. Kochs

Facharztausbildung

seit Januar 2010

in Weiterbildung zum Facharzt für
Unfallchirurgie und Orthopädie
RoMed Kreisklinik Wasserburg/ Inn
CA Dr.med. C. Bitter

Wasserburg, den 28.10.2010

.....