



- Fakultät für Medizin -

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der technischen
Universität München
Deutsches Herzzentrum München

**Der linksatriale Druck als Prädiktor für ein Rezidiv von
paroxysmalelem Vorhofflimmern nach Katheterablation**

Michael Diezinger

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. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Isabel V. Deisenhofer
2. Univ.-Prof. Dr. Heribert Schunkert

Die Dissertation wurde am 05.09.2014 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.05.2015
angenommen.

In Liebe und Dankbarkeit

Gertraud und Michael

Marion und Andrea

Marie-Luise und Erwin

Hanna

Nicole und Karl

Inhaltsverzeichnis

	<i>Seitenzahl</i>
1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Einleitung	7
2.1 Definition	7
2.2 Epidemiologie und Bedeutung	7
2.3 Klassifikation und Nomenklatur	9
2.4 Risikofaktoren, Ursachen und Begleiterkrankungen	10
2.5 Symptome	11
2.6 Pathophysiologie	12
2.7 Therapieoptionen	17
2.7.1 Antikoagulation mittels CHADS ₂ /CHA ₂ DS ₂ VASc-Score	17
2.7.2 Rhythmus- versus Frequenzkontrolle	19
2.7.3 Rhythmuskontrolle	19
2.7.3.1 Kardioversion	19
2.7.3.2 “Pill in the pocket”-Methode	20
2.7.3.3 “Maze”-Operation	20
2.7.3.4 Ablation	21
2.8 Fragestellung	22
3. Methodik	23
3.1 Datenerhebung	23
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.3 Patientenkollektiv	26
3.4 Endpunkt	28
3.5 Definition der Parameter	28
3.6 Statistische Auswertung	37
4. Ergebnisse	39
4.1 Deskriptive Statistik mit Test auf Normalverteilung	39
4.2 Parametrische und nicht-parametrische Testverfahren	46

4.2.1 T-Test	46
4.2.2 Chi ² -Test	49
4.3 Martingal-Residuen	50
4.4 Uni- und multivariate Cox-Regression	51
5. Diskussion	55
5.1 Vergleich Patientenkollektive	55
5.2 Basiswerte	57
5.2.1 Geschlecht, Alter und BMI	57
5.2.2 Dauer des Vorhofflimmerns, Ablationsparameter und TEE- Untersuchung	58
5.2.3 Kardioversion, Medikation, Komplikationen und Begleiterkrankungen	59
5.3 MAD und Pulsdruck	60
5.4 Vorhof-Dilatation und LA-Diameter	60
5.5 Diastolische Dysfunktion	62
5.6 Linkatrialer Druck	63
5.6.1 Dehnbarkeit und Steifigkeit des Vorhofs	65
5.6.2 Atriale Kontraktionskraft	65
5.6.3 Elektromechanische Kopplung	66
5.7 Anmerkungen und Limitationen	66
5.8 Ausblick	68
6. Zusammenfassung	69
7. Abbildungsverzeichnis	71
8. Tabellenverzeichnis	72
9. Literaturverzeichnis	73
10. Danksagung	88
11. Anhang	89

1. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AT	Angiotensin
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BMI	Body Mass Index
CFAE	Complex Fractionated Atrial Electrograms
CT	Computertomographie
DHZ	Deutsches Herzzentrum
DA	Druckaufzeichnungen
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	Left Atrium
Mv	Mixed value
NASPE	North American Society of Pacing and Electrophysiology
NO	Stickstoffmonoxid
Pv	Pressure value
PV	Pulmonalvenen
PVI	Pulmonalvenenisolation
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TE	Thrombembolisches Ereignis
TEE	Transesophageal Echocardiography
Tv	Time value
VHF	Vorhofflimmern

„Über alles hat der Mensch Gewalt, nur nicht über sein Herz“

Friedrich Hebbel

2. Einleitung

2.1 Definition

Vorhofflimmern (VHF) ist eine kardiale Rhythmusstörung, die gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) durch irreguläre RR-Abstände, dem Fehlen von p-Wellen und einer variablen atrialen Zykluslänge von meist $< 200\text{ms}$ ($>300\text{bpm}$) im EKG definiert ist [26].

2.2 Epidemiologie und Bedeutung

Mit einer Prävalenz von circa 1-2% ist Vorhofflimmern die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen [47, 149]. Männer haben im Vergleich zu Frauen ein leicht erhöhtes Risiko daran zu erkranken [52, 58, 95, 141, 149]. Das Auftreten ist stark altersabhängig [58, 86, 95, 141, 149]; in der Gruppe der unter 55-jährigen beträgt die Prävalenz ca. 0,1%, bei den über 80-jährigen ungefähr 9% [47].

Im Jahr 2003 haben Fridberg et al. [44] darauf hingewiesen, dass während der letzten 10-20 Jahre die Anzahl der Patienten, die wegen Vorhofflimmerns ins Krankenhaus aufgenommen wurden, um 60% zugenommen hat; ob diese Beobachtung jedoch auf eine steigende Inzidenz oder andere Faktoren (wie z.B. bessere Diagnostik) zurückzuführen ist, konnte bislang nicht endgültig geklärt werden.

Verfasser einer nationalen Studie in Amerika [47] prognostizieren, dass sich für den Zeitraum des Jahres 1995 bis zum Jahr 2050 die Anzahl der Patienten mit Vorhofflimmern (von etwa 2 Millionen auf über 5 Millionen Menschen – s. Abb.1) mehr als verdoppeln wird. Andere rechnen sogar mit einer noch stärkeren Zunahme [108].

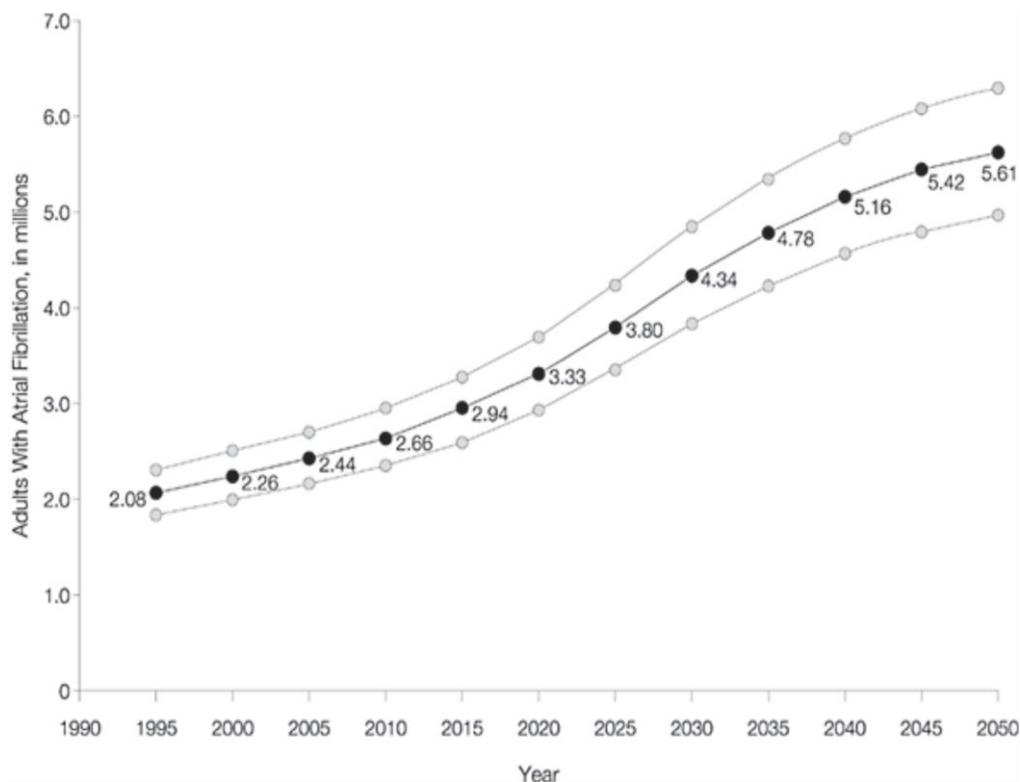


Abb.1:
Mögliche
Entwicklung der
Prävalenz von
VHF bis zum
Jahr 2050; [47]

Das Auftreten von Vorhofflimmern ist sehr häufig mit anderen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes und Übergewicht verknüpft [52, 78, 86, 122].

In einigen Studien [34, 141, 165] konnte gezeigt werden, dass die steigende Menge an Patienten mit dieser Rhythmusstörung wichtige gesundheitsrelevante Probleme aufwirft. Häufig treten nämlich im Rahmen dieser Erkrankung Komplikationen wie z.B. Thrombembolien auf. So gehen bis zu 25% der Schlaganfälle auf Vorhofflimmern als Ursache zurück [48, 75]. Eine bis maximal 20% geringere kardiale Auswurfleistung [76] als Folge der Rhythmusstörung ist möglich. Dazu zeigt die enge Assoziation mit ventrikulären Arrhythmien, einer stark eingeschränkten Lebensqualität, und sogar dem Eintreten eines frühzeitigen Todes, auf, was für eine Bedeutung dieses Krankheitsbild innehat und wie wichtig daher ein besseres Verständnis ist [13, 40, 83, 156].

2.3 Klassifikation und Nomenklatur

Die Differenzierung und Einteilung von Vorhofflimmern in unterschiedliche Erscheinungsformen ist für die Art der Therapie von essentieller Bedeutung.

Im Jahr 2003 konnten sich die ESC und die NASPE (North American Society of Pacing and Electrophysiology) unter Berücksichtigung der Arbeiten von Levy et al. [93] auf eine gemeinsame Klassifikation, die bis heute auch als Fundament für andere Einteilungen [23] gilt, verständigen.

Hierbei werden in den Richtlinien der ESC [26] 5 Formen des Vorhofflimmerns, die nicht zwingend an eine genaue Reihenfolge gebunden sind, unterschieden:

Terminologie	Klinische Merkmale
Initial festgestellte Episode	Unabhängig von Dauer der Arrhythmie und klinischen Symptomen
Paroxysmal	Gewöhnlich innerhalb von 48 Stunden bis maximal 7 Tagen selbst terminierend
Persistierend	Länger als 7 Tage anhaltend oder durch Kardioversion terminierbar
Lang anhaltend persistierend	Mindestens 1 Jahr andauernd, daraufhin Rhythmuskontrolle
Permanent	Anwesenheit der Rhythmusstörung vom Patienten und Arzt „akzeptiert“; Beschränkung auf Frequenzkontrolle, keine weitere Rhythmuskontrolle

Tab.1: Klassifikation von Vorhofflimmern; [26]

Als „stumm“ (asymptomatisch) wird Vorhofflimmern bezeichnet, wenn es nur im Rahmen einer Komplikation oder eines EKG-Befundes - also ohne vom Patienten selbst wahrgenommen zu werden - auffällt. Diese Art der Rhythmusstörung kann sich in jeder der oben genannten Formen manifestieren [26].

2.4 Risikofaktoren, Ursachen und Begleiterkrankungen

Entscheidend für diese Forschungsarbeit ist die Frage, ob aufgrund eines erhöhten linksatrialen Drucks die Rezidivwahrscheinlichkeit nach Katheterablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern ansteigt. Hinsichtlich der Anfälligkeit des Atriums für diese Rhythmusstörung legten Ravelli et al. in ihrem Tierexperiment dar, dass eine Überdehnung der Vorhöfe durch Druckbelastung zu einem deutlich erhöhten, jedoch vollständig reversiblen Auftreten von Vorhofflimmern führt [134]. Yoshida et al. [175] lieferten erste Daten über die Auswirkungen der durch Druck verursachten Vorhofdehnung am Menschen. Dabei stellten sie in ihrem Kollektiv fest, dass ein erhöhter linksatrialer Druck mit einer höheren Anfälligkeit für dehnungsinduziertes „remodelling“ einhergeht und zu einer größeren Stabilität der Rhythmusstörung führt.

Die Rolle des linken Vorhofs hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit nach Katheterablation stand bei Machin-O et al. [98] im Mittelpunkt der Untersuchungen. Hier wurde gezeigt, dass die Steifigkeit des linken Atriums, die häufig mit einer diastolischen Dysfunktion des Ventrikels assoziiert ist, als Prädiktor für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Pulmonalvenenisolation (PVI) geeignet ist.

Ganz allgemein gibt es eine Vielzahl von Ursachen für das Auftreten von Vorhofflimmern; der wahrscheinlich größte Risikofaktor ist das Alter(n) (s. 2.2) [42, 95]. Für Männer und Frauen, die 40 Jahre oder älter sind, besteht ein Risiko von circa 25% in ihrem Leben Vorhofflimmern zu entwickeln [95].

In einer Studie von Näbauer et al. [118] betrug der Anteil der Patienten mit „lone atrial fibrillation“ (d. h. ohne erkennbare kardiovaskuläre Neben-/Grunderkrankung) 12,4%. Als „idiopathisch“ (d.h. ohne erkennbare Ursache) wurde die Rhythmusstörung bei 10–17% beschrieben. Diese beiden Formen traten öfter bei paroxysmalem als bei permanentem Vorhofflimmern auf. Die am häufigsten zu beobachtende Begleiterkrankung in dem Kollektiv von Näbauer et al. war mit 69% die arterielle Hypertonie. Darauf folgten Erkrankungen der Herzklappen - etwa 29% der Patienten wiesen eine Insuffizienz der Mitralklappe auf - und der Herzkranzgefäße, sowie die Herzinsuffizienz. Diabetes mellitus und Übergewicht gingen in der Studie ebenso mit einem gehäuften Auftreten von Vorhofflimmern einher.

Zusätzlich können Erkrankungen wie Kardiomyopathien [101], ein vorausgegangener Myokardinfarkt [33] oder ein atrialer Septumdefekt [116, 137] mit der Rhythmusstörung in Verbindung gebracht werden.

Ein besonderer Begriff in diesem Zusammenhang ist das „holiday heart syndrom“. Hierbei handelt es sich um meist an Wochenenden/Feiertagen stattfindenden übermäßigen Alkoholkonsum, der zur Entstehung von Vorhofflimmern führt. Häufig kommt es dabei jedoch nach circa 24 Stunden zur spontanen Konversion in Sinusrhythmus [103].

Die oben genannten, sowie viele weitere Erkrankungen (wie z.B. die Hyperthyreose) können teilweise sowohl als Begleit-, aber auch als Grunderkrankung und somit mögliche(r) Ursache/Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern angesehen werden [12, 122].

2.5 Symptome

In der Studie von Näbauer et al. [118] wurden zusätzlich die häufigsten Symptome von Vorhofflimmern beschrieben.

Bei circa 54% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern/erster Episode traten Palpitationen auf. Dyspnoe war bei ungefähr 48% der Personen mit persistierendem und permanentem Vorhofflimmern das vorherrschende Symptom. Höhere Grade der Herzinsuffizienz waren eher bei persistierendem/permanentem Vorhofflimmern zu erkennen. Fatigue/Müdigkeit und Schwindel wurden ebenso von den Patienten als Beschwerden angegeben.

Im Jahr 2007 entwickelten Kirchhof et al. [83] im Auftrag der Europäischen Herz-Rhythmus-Gesellschaft (EHRA) ein Bewertungsschema zur Klassifizierung der Symptome von Vorhofflimmern (Tab. 2):

EHRA 1	Keine Symptome
EHRA 2	Leichte Symptome; Alltagsaktivität nicht eingeschränkt
EHRA 3	Schwere Symptome; Alltagsaktivität eingeschränkt
EHRA 4	Unfähig machende Symptome; Alltagsaktivität nicht wahrnehmbar

Tab.2: Einteilung der Symptome von Vorhofflimmern; [83]

2.6 Pathophysiologie

Die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ist aufgrund ihrer Komplexität und Heterogenität bisher noch nicht endgültig geklärt und vollständig verstanden [143].

Derzeit stehen 2 Mechanismen im Vordergrund der Forschung. Die Studien beschreiben als Kernpunkt für die Initiierung von Vorhofflimmern einen sog. „Trigger“, einen Auslöser bzw. „Anlasser“, und für die Aufrechterhaltung der Arrhythmie ein „Substrat“, ein elektrophysiologisch anfälliges Gewebe [23].

Der Trigger

Bereits 1998 konnten Haissaguerre et al. [56] zeigen, dass Vorhofflimmern zum Großteil durch spontane elektrische Entladungen aus bestimmten Ursprüngen (Foci) getriggert wird. Bei den Untersuchungen kam man zu der Erkenntnis, dass der Großteil der Foci in den Pulmonalvenen, insbesondere den oberen (links mehr als rechts), sitzt. Daher werden Muskelzüge, die aus dem Herzen in die Pulmonalvenen ziehen, als Ursprung der elektrischen Erregungen, welche zum Auslösen der Rhythmusstörung führen können, angenommen.

Es wurde beobachtet, dass sich die Pulmonalvenen von Patienten mit und ohne Vorhofflimmern hinsichtlich ihrer elektrophysiologischen Eigenschaften deutlich unterscheiden [68]. Darüber hinaus spielt die Dilatation eine bedeutende Rolle, da der Durchmesser der Pulmonalvenen mit arrhythmogem Potential als signifikant größer im

Vergleich zu den Pulmonalvenen ohne arrhythmogener Veranlagung beschrieben wurde [173].

Zemlin et al. [177] vermuten, dass es zur plötzlichen Entstehung nicht anhaltender spiralförmiger Wellen durch einen eigenen Schrittmacher an den Enden der distalen Herzmuskelzüge kommt. Diese könnten für die Entstehung der elektrischen Erregungen an den Foci verantwortlich sein.

Auch andere Studien haben bereits darauf hingewiesen, dass besonderes Leitungsgewebe in den Muskelzügen, die vom Atrium zu den Pulmonalvenen ziehen, existiert [6, 135]. Darin könnte u.a. den Purkinje-Zellen ähnliches Gewebe enthalten sein [18]. Für die Initiierung von Vorhofflimmern werden noch weitere Einflussfaktoren, wie z.B. die Rolle des autonomen Nervensystems, diskutiert und untersucht [15, 126].

Die Pulmonalvenen spielen sehr wahrscheinlich nicht nur für die Entstehung [67], sondern auch für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern eine entscheidende Rolle. Verkürzte Refraktärzeiten und Reizleitungsblockaden in bestimmten Bereichen der Pulmonalvenen, sowie die besonderen Eigenschaften der Muskelzüge, sind vermutlich auch für kreisende Erregungen und das Andauern von Vorhofflimmern verantwortlich [30, 87, 88].

Das Substrat

Im Gegensatz zu Haissaguerre et al. [56] gingen Moe et al. [111] circa 40 Jahre früher davon aus, dass Vorhofflimmern eine sich selbst erhaltende Arrhythmie ist, die unabhängig von fokalen Entladungsherden existiert. So entstand die „multiple wavelet“ – Theorie [112, 113], deren Behauptung darin liegt, dass multiple, kreisende und simultan auftretende Erregungswellen in beiden Vorhöfen für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern verantwortlich sind. Entscheidend hierbei ist, dass für die Anzahl der Erregungswellen eine verlangsamte atriale Leitungsgeschwindigkeit, verkürzte Refraktärzeiten und die gesteigerte Masse [168] der Vorhöfe im Vordergrund stehen. Durch unkoordinierte Erregung, Verzögerung und schneller wieder erregbares Gewebe kommt es zum Aufeinandertreffen von Erregungsfronten, die sich gegenseitig auslöschen, verstärken und miteinander kollidieren. Dies führt zum kompletten elektrophysiologischen „Chaos“; dem Vorhofflimmern [7].

Ob als Ursache dieser Mechanismen ein sogenannter „mother rotor“ oder multiple koexistierende Erregungsherde im Vorhof ausschlaggebend ist/sind, bleibt weiterhin Mittelpunkt verschiedener Untersuchungen [70, 71].

In den 1990er Jahren machten Wijffels et al. [170] die Beobachtung, dass Vorhofflimmern durch Vorhofflimmern bedingt wird („atrial fibrillation begets atrial fibrillation“). Durch Verkürzung atrialer Refraktärzeiten und einer höheren Suszeptibilität gegenüber dem Stimulus kommt es zu einem Anstieg der Dauer der Episoden von Vorhofflimmern und zu einer größeren Stabilität der Rhythmusstörung. Jedoch konnte auch gezeigt werden, dass bei einigen Versuchstieren das Vorhofflimmern innerhalb weniger Wochen in Sinusrhythmus konvertierte und sich die elektrophysiologischen Umbauprozesse wieder zurückbildeten.

Morillo et al. [114] konnten darüber hinaus beobachten, dass eine Dilatation des Vorhofs mit einer stärkeren Anfälligkeit des Herzens in Bezug auf die Entstehung von Vorhofflimmern assoziiert ist.

Während des Vorhofflimmerns kommt es im Atrium zu einer Menge von (Umbau-) Prozessen, die Allesie et al. [6] zu der Schlussfolgerung brachten, dass sich der Vorhof sowohl hinsichtlich struktureller, kontraktiler und elektrischer Eigenschaften verändert; diese Vorgänge bezeichneten sie als „remodelling“.

Ein wichtiger Aspekt bei diesen Vorgängen ist, dass sich mechanische Belastung und elektrische Eigenschaften des Herzens wechselseitig beeinflussen und so in dauerndem Kontakt zueinander stehen. Diese Verbindung wurde bereits vor langer Zeit beobachtet und als „mechano-elektrisches Feedback“ bezeichnet [120, 121].

Beim elektrischen „remodelling“ kommt es durch Tachykardie-induzierte Umbauprozesse zu einer Verkürzung der Wellenlänge atrialer Impulse [135]. Zusätzliche kleine Leitungsblockaden im Vorhof führen zur Entstehung von kreisenden Erregungen, die eine größere Stabilität der Arrhythmie bedingen [6]. Außerdem kommt es auf zellulärer Ebene zu einer verminderten Expression von I-Typ Kalziumkanälen, die eine veränderte Morphologie und Dauer der Aktionspotentiale mit sich bringen [18, 176].

Ein starker Anstieg des intraatrialen Drucks, der mit einer Dehnung des Vorhofs verbunden ist, führt ebenso zu Auswirkungen auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofs [22]. Von welcher Bedeutung dieses Thema ist, stellen Ravelli et Alessie [134] in ihrer Studie dar, in der sie aufzeigen, dass ein Anstieg der intraatrialen Druckwerte ausschlaggebend für

eine verkürzte Dauer der atrialen Refraktärzeit und der monophasischen Aktionspotentiale ist. Darüber hinaus kann dadurch die Anfälligkeit für die Entstehung von Vorhofflimmern gesteigert werden.

Strukturelles „remodelling“ bei Vorhofflimmern konnte bereits in zahlreichen Tierversuchen nachgewiesen werden. Myolyse [114], veränderte Connexin-Expression [39, 159], Änderungen im Aussehen der Mitochondrien [8, 114], Dedifferenzierung von Kardiomyozyten [8, 38], Ausbildung interstitieller Fibrose [94] und viele weitere Vorgänge [6] wurden als Folge der Rhythmusstörung evaluiert. Umgekehrt kann eine veränderte Expression von Ionenkanälen, ausgelöst z.B. durch Dehnung des Vorhofs, eine wichtige Rolle in der Entstehung von Vorhofflimmern einnehmen [53, 140]. Besonders bei Patienten mit länger anhaltendem Vorhofflimmern konnte eine verstärkte interstitielle Bindegewebsvermehrung nachgewiesen werden [154].

Schon vor circa 40 Jahren fiel die enge Assoziation zwischen vergrößertem Vorhof und Vorhofflimmern auf [35, 132]. Bis heute konnte jedoch nicht endgültig geklärt werden, wie die atriale Größe und das Auftreten von Vorhofflimmern miteinander in Verbindung stehen. Die Frage, ob eine Dilatation des Vorhofs Vorhofflimmern bedingt, oder ob die Dehnung Folge der Rhythmusstörung und des „remodelling“ ist, wird als „the chicken or the egg“ - Hypothese bezeichnet [153].

Logan et al. [96] beobachteten, dass es nach Kardioversion von Vorhofflimmern zu einer Einschränkung der atrialen Kontraktion kommt. Diese kontraktile Dysfunktion war abhängig von der Dauer des Vorhofflimmerns [99] und Folge des kontraktile „remodelling“. Die Funktionseinschränkung des Vorhofs scheint eng mit einer veränderten Expression von Kalziumkanälen in den Kardiomyozyten verbunden zu sein [151] und wird auch als „atrial stunning“ bezeichnet [81].

Diese veränderte Expression von Ionenkanälen ist damit sowohl bei elektrischem, als auch kontraktilem „remodelling“ nachweisbar und zeigt, wie diese Prozesse „Hand in Hand“ miteinander gehen [142] (Abb.2) .

In Studien von Boyden et al. [19, 20] konnte eine Verbindung zwischen Veränderung der atrialen Struktur und elektrischen Leitungseigenschaften beobachtet werden. Bei vermehrtem Einbau von Bindegewebe in einem erweiterten Vorhof kam es zu einer stärkeren Anfälligkeit für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern. Diese höhere Suszeptibilität

wurde auf das vermehrte fibröse Gewebe und ein häufigeres Auftreten intraatrialer Leitungsblöcke zurückgeführt. So kam man zu der Erkenntnis, dass die Verkürzung der Refraktärzeit, sowie die Leitungsverzögerung im Vorhof, Einfluss auf die kreisenden Erregungen im Vorhof nehmen [6, 94].

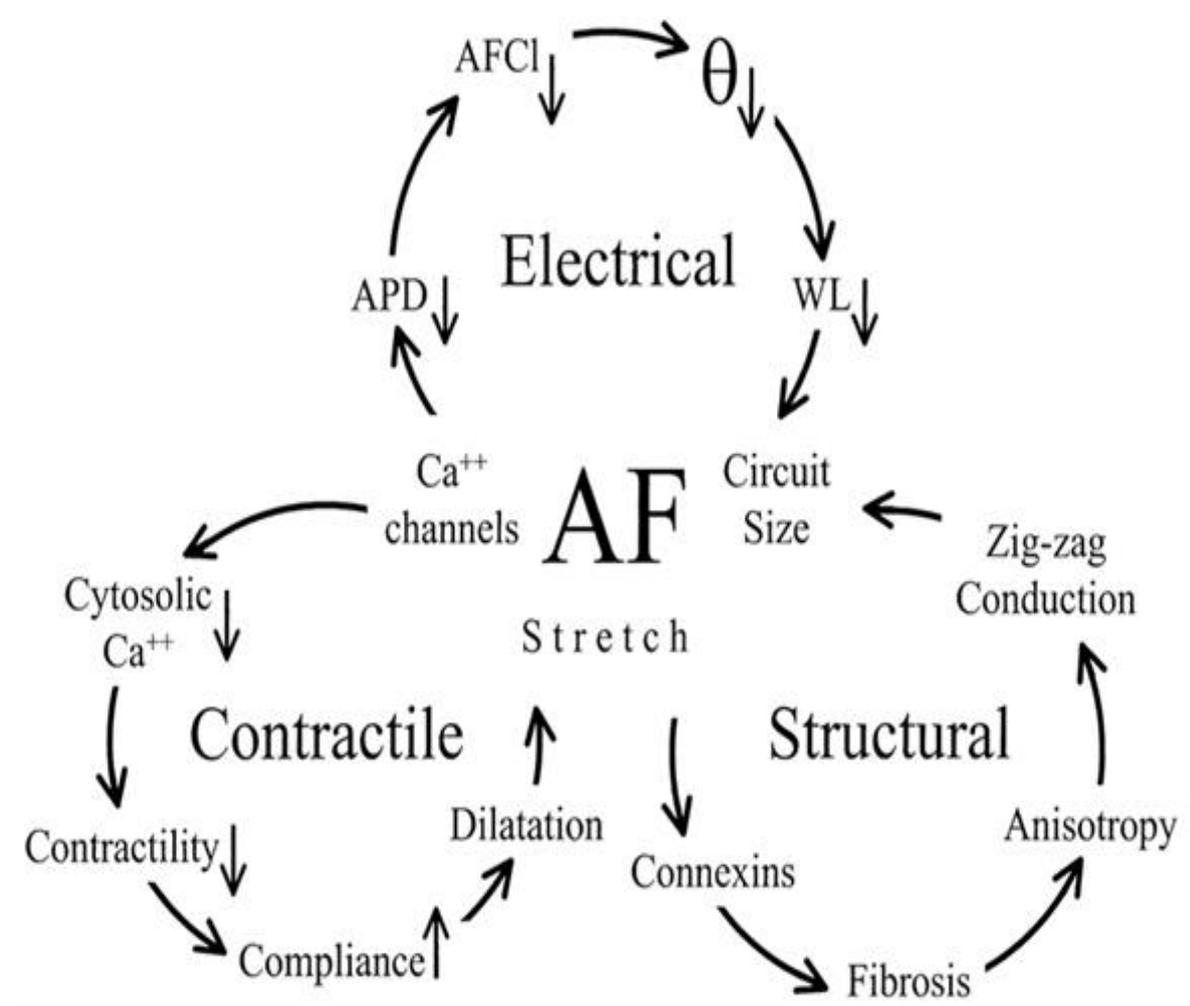


Abb.2:Feedback-Mechanismen der „remodelling“-Prozesse von VHF; [6]

2.7 Therapieoptionen

Vor Beginn einer Therapie steht die Dokumentation der Rhythmusstörung und die Evaluation anderer kardiovaskulärer Erkrankungen im Vordergrund [26]. Da Vorhofflimmern nicht immer vom Patienten wahrgenommen wird [83] (s.2.3), ist die Aufzeichnung anhand eines EKGs von entscheidender Bedeutung.

Aufgrund der Komplexität der Rhythmusstörung muss die Behandlung in verschiedene Bereiche gegliedert werden [9, 26]; die Linderung der Symptome, die Vorbeugung von Komplikationen (wie z.B. thromboembolische Ereignisse) und die Behandlung kardiovaskulärer (Neben-) Erkrankungen.

2.7.1 Antikoagulation mittels CHADS₂/CHA₂DS₂VASc-Score

Vorhofflimmern ist an sich keine „maligne“ Erkrankung, da der AV-Knoten den Ventrikel vor Rhythmusstörungen schützt und somit die Arrhythmie auf das Atrium beschränkt bleibt [26]. Die bedeutendste Gefahr bei funktionierendem AV-Knoten und Absenz einer akzessorischen Leitungsbahn geht daher von den Komplikationen, insbesondere der möglichen Entstehung eines Embolus, aus [2, 40].

Durch Veränderungen in der Blutzusammensetzung, der Gefäßwand und dem Blutfluss (sog. „Virchow-Trias“) kommt es zu einer gesteigerten Bildung von Thromben [167]. Neben der Stase des Blutes als Hauptursache vermuten Cai et al. [21] in ihrer Studie, dass Vorhofflimmern durch den Verlust geregelter atrialer Kontraktion zusätzlich mit einer Senkung der endokardialen NO Freisetzung einhergeht. Das geringere Angebot des Vasodilatators und antithrombotischen Faktors NO könnte zusätzlich eine Rolle für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse spielen. Als Prädilektionsstelle für die Bildung kardialer Emboli gilt das linke Herzohr; mehr als 90% der Thromben bei nicht valvulärem Vorhofflimmern entstehen hier [167].

In einem Review zeigten Hughes et al. [62] auf, dass besonders ein vorangegangener apoplektischer Insult (beziehungsweise eine TIA), fortgeschrittenes Alter, arterielle

Hypertonie und strukturelle Herzerkrankungen mit Herzinsuffizienz für das Auftreten eines Schlaganfalls eine bedeutende Rolle spielen.

So entstand im Jahr 2001 aus 2 zusammengeführten Bewertungssystemen der CHADS₂-Score (c = congestive heart failure, h = hypertension, a = age (> 75 Jahre), d = diabetes, s = stroke), bei dem für das Vorhandensein jedes Gegenstands Punkte vergeben werden. Das Risiko für die Ausbildung eines kardialen Embolus kann so stratifiziert werden [46].

Bei Patienten mit mehr als 2 Punkten wird eine dauerhafte orale Antikoagulation mittels INR von 2.0 - 3.0 empfohlen. Mit Hilfe dieser Therapie konnte sowohl die Häufigkeit thrombembolischer Ereignisse, als auch die Rate der dadurch zustande kommenden Todesfälle deutlich gesenkt werden [34, 64].

Basierend auf diesem Score wurde versucht das Risiko für einen „Schlaganfall“ bei Patienten mit einem CHADS₂ Wert von 0-1 noch genauer zu bestimmen [26].

Daraufhin entwickelte man für nicht valvuläres Vorhofflimmern den CHA₂DS₂-VASc-Score (c = congestive heart failure, h = hypertension, a = age (≥ 75 Jahre), d = diabetes, s = stroke, v = vascular disease, a = age (65-74), sc = sex category) [150].

CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Tab.3: Risikoeinschätzung für das Auftreten eines „Schlaganfalls“ in Abhängigkeit vom CHA₂DS₂-VASc-Score; [26]

2.7.2 Rhythmus- versus Frequenzkontrolle

Es gibt unterschiedliche Ansätze zur Therapie von Vorhofflimmern und dessen Symptome. Auf der einen Seite steht die Kontrolle der Frequenz mit dem Ziel einer regelrechten kardialen Ejektionsleistung. Auf der anderen Seite hat die Überwachung des Rhythmus mit dem Schwerpunkt auf der dauerhaften Rückführung des Herzens in Sinusrhythmus oberste Priorität [23].

Bei der Gegenüberstellung der beiden medikamentösen Therapieoptionen konnte in mehreren Studien [125, 152, 172] gezeigt werden, dass die Frequenzkontrolle hinsichtlich des Überlebens der Patienten nicht unterlegen ist, da die Rhythmuskontrolle aufgrund der vielen Nebenwirkungen eher eine höhere Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate aufweist.

Daher sollten je nach klinischem Bild des Patienten und Notwendigkeit einer Therapie beide Optionen in Betracht gezogen werden [26].

In speziellen Fällen können die Ablation des AV-Knotens und das Einsetzen eines (biventrikulären) Schrittmachers weitere Optionen für die Frequenzkontrolle sein [26].

2.7.3 Rhythmuskontrolle

Im Folgenden werden verschiedene Möglichkeiten der Rhythmuskontrolle näher betrachtet:

2.7.3.1 Kardioversion

Als Voraussetzung für die Anwendung einer Kardioversion bei Vorhofflimmern, welches länger als 48 Stunden andauert, wird ein TEE-gesteuerter Ausschluss von Thromben im linken Vorhof und eine klare Strategie zur Antikoagulation empfohlen. Wenn dies gewährleistet ist, bzw. bei Vorhofflimmern < 48 Stunden, können sowohl die elektrische, als auch die medikamentöse Kardioversion zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus angewandt werden [26, 65, 85].

2.7.3.2 „Pill in the pocket“-Methode

Alboni et al. [3] entwickelten für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die „pill in the pocket“ - Methode. Davon ausgehend, dass die Rhythmusstörung mit einer oralen Dosis von Flecainid oder Propafenon beendet werden kann, sollen Patienten bei erstem Auftreten von Symptomen zur „Pille in der Tasche“ greifen. Bei einer signifikanten Reduktion der Hospitalisierungsrate stellt diese Therapiestrategie für ein selektioniertes Patientengut eine gute Behandlungsalternative dar [3, 4]. Weiterhin muss die „pill in the pocket“-Methode jedoch hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums evaluiert werden [4, 128].

Sowohl die Kardioversion, als auch die „pill in the pocket“-Methode sind beides rein symptomatische Therapieansätze, welche keinen Einfluss auf die Entstehung des Vorhofflimmerns nehmen.

2.7.3.3 „Maze“-Operation

Zur Behandlung von Vorhofflimmern gibt es auch chirurgische Ansätze. Cox et al. [32] entwickelten vor über 20 Jahren die sogenannte „Maze“-Operation. Aufbauend auf der „multiple wavelet“ - Hypothese von Moe et al. [112] wird dabei versucht im Vorhof einen elektrophysiologischen „Irrgarten“ zu konstruieren. Damit soll verhindert werden, dass sich die kreisenden Erregungen aus dem Vorhof weiter ausbreiten können.

Lönnnerholm et al. [97] evaluierten in einer Studie dieses Therapieschema. Dabei konnte gezeigt werden, dass es bei einer Großzahl der Patienten bei deutlicher Steigerung der Lebensqualität zu einer dauerhaften Wiederherstellung des Sinusrhythmus - ohne Notwendigkeit zusätzlicher antiarrhythmischer Medikation - gekommen ist.

Trotz Verbesserung und Fortentwicklung der „Maze“-Operation sind die periprozeduralen Komplikationen, sowie das mögliche Wiederauftreten der Rhythmusstörung, nicht zu vernachlässigende Risiken [10].

2.7.3.4 Ablation

Aufbauend auf den Erfolgen der „Maze“-Operation führten Haissaguerre et al. [55] eine Radiofrequenz-Katheterablation durch. Ziel hierbei war es den Vorhof in verschiedene Kompartimente zu teilen und die kreisenden Erregungen einzudämmen. Da diese Prozedur jedoch zu eher ernüchternden Ergebnissen führte, wurde nach einer alternativen Therapiestrategie gesucht. Hierauf entwickelten Jais et al. [66] ein neues Verfahren, bei welchem mittels Ablation die fokalen Herde in den Pulmonalvenen isoliert werden konnten.

Heute ist die am häufigsten durchgeführte Methode der Katheterablation die antrale, circumferentielle Pulmonalvenenisolation (PVI). Hierbei werden mit Hilfe von Ablationsläsionen im Antrum die Pulmonalvenen vollständig elektrisch isoliert [27].

Zusätzlich gibt es zur Behandlung von Vorhofflimmern auch andere Arten/Techniken der Ablation (CFAE-Substratmodifikation, Ablation mit unterschiedlichen Energiequellen, u.v.m.) [25, 92].

Cappato et al. [27] evaluierten in einer europaweiten Studie mit über 16000 Probanden den Erfolg der Katheterablation. Rund 80% der Patienten konnten mit einer durchschnittlichen Therapieanwendung von 1,3 Prozeduren erfolgreich behandelt werden. Hier war die Erfolgsrate für Personen mit paroxysmalem Vorhofflimmern am höchsten.

In einer Studie von Calkins et al. [24] wurde die Radiofrequenzablation mit der nicht invasiven, antiarrhythmischen Therapie verglichen. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Ablation mit weniger Komplikationen und einer höheren Erfolgsrate einhergeht.

Zu diesem Thema verfassten Piccini et al [130] eine Metaanalyse; hierbei konnte ebenso gezeigt werden, dass die Katheterablation der medikamentösen Therapie hinsichtlich der Rezidivfreiheit deutlich überlegen ist.

Auch in der multizentrischen „A4“-Studie von Jais et al [69] konnte man beobachten, dass bei Vorhofflimmern die Katheterablation im Vergleich zur antiarrhythmischen Medikation viele Vorteile (z.B. weniger Nebenwirkungen) mit sich bringt.

2.8 Fragestellung

Im Mittelpunkt dieser Forschungsarbeit soll der linksatriale Druck mit seinen Auswirkungen auf das Rezidivverhalten bei paroxysmale Vorhofflimmern nach Katheterablation stehen.

Wenn allein ein erhöhter Druck im linken Vorhof für die Dilatation des Atriums, die „remodelling“-Prozesse und die Stabilität der Rhythmusstörung bei paroxysmale Vorhofflimmern verantwortlich ist, dann muss mit Hilfe der präprozeduralen Druckmessung eine Aussage über den abzusehenden Erfolg der Ablation getroffen werden können (s. Abb.3).

Die entscheidende Frage lautet daher:

Ist der linksatriale Druck ein guter Prädiktor für ein Rezidiv von paroxysmale Vorhofflimmern nach Katheterablation?



Abb.3: Intraatrialer Druck und Rezidivwahrscheinlichkeit

3. Methodik

3.1 Datenerhebung

Im Rahmen dieser Forschungsarbeit wurden im Zeitraum von Februar 2008 bis September 2010 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern am Deutschen Herzzentrum (DHZ) München von der stationären Aufnahme bis zur Nachsorge („Follow up“) betreut.

Die Patienten konnten mit Hilfe standardisierter Frage-/Anamnesebögen bei der Aufnahme, dem 3- und 6-Monats-„Follow up“, anhand echokardiographischer Untersuchungen und mittels eines Protokolls der Katheterablation hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs evaluiert werden.

Die elektrophysiologische Untersuchung (EPU) mit Ablation erfolgte nach der Vorgehensweise von Deisenhofer et al. [36], welche nachfolgend kurz beschrieben wird:

Als Voraussetzung für die Durchführung der Intervention wird zur Verringerung der Emboliegefahr am DHZ von den Patienten der Nachweis einer Antikoagulation über 4 Wochen (INR-Wert von 2.0 - 3.0) gefordert [63] (s. 2.7.1).

Vor Beginn der eigentlichen Prozedur wird mit Hilfe des 3D-Mapping-Systems (Navx® bzw. Carto-System®) ein elektroanatomisches Bild von Vorhof und Pulmonalvenen erstellt.

Nach Punktion der Leistengefäße können über das venöse System verschiedene Katheter eingeführt und im rechten Vorhof platziert werden. Um von dort in das linke Atrium zu gelangen, ist eine transeptale Punktion über die „fossa ovalis“ erforderlich. Genau vor diesem Schritt – also immer zu einem festen Zeitpunkt - wird der systolische und diastolische Blutdruck gemessen. Außerdem wird direkt am Herzen ein EKG abgeleitet, sowie mittels transeptaler Nadel nach Punktion des linken Vorhofs der linksatriale Druck gemessen (C.R. Bard-System).

Das eigentliche Ziel des Eingriffs ist es die Foci in den Pulmonalvenen auszuschalten. Dabei werden zuerst mittels Lasso-Katheter über Messung elektrischer Signale die entsprechenden Stellen detektiert. Hierauf werden am Antrum durch Energieabgaben (Wechselstrom von 300-

500 kHz) die Pulmonalvenen elektrisch isoliert, um die Überleitung der arrhythmogenen Extrasystolen aus der Tiefe der Pulmonalvenen zu blockieren. Dieser Vorgang entspricht der Pulmonalvenenisolation (PVI).

Nach der Ablation wird mit einem multipolaren, zirkulären Mappingkatheter (Lasso (Biosense-Webster) bzw. Orbiter PV (C.R. Bard)) die vollständige elektrische Isolation überprüft.

Folgende Parameter wurden mit Hilfe des Protokolls der EPU/Ablation, durch Befragung, anhand von Elektrokardiogrammen (EKGs), sowie mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) erhoben:

Anamnese

- Basiswerte:
 - Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe
 - Dauer von Erstbeschreibung des VHF bis zur Ablation, Dauer der einzelnen VHF-Episoden, Anzahl der VHF-Episoden pro Monat, Dauer des VHF insgesamt (entspricht der Dauer der einzelnen VHF-Episoden multipliziert mit deren Anzahl)
- Vorerkrankungen: Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, ...
- Medikamente bei Aufnahme: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, ...

TEE

- Ejektionsfraktion, Diameter des linken Vorhofs (LA-Diameter), Septum- und Hinterwanddicke des Herzens

EPU mit Ablation

- Datum der Ablation
- Informationen über die Katheteruntersuchung: PVI plus eventuell andere Prozedur (z.B. CFAE oder Linien-Ablation), Anzahl der Radiofrequenzabgaben, Akut-Durchleuchtungszeit, Menge an Kontrastmittel, Dauer der Ablation
- Systolischer und diastolischer Blutdruck bei transseptaler Punktion
- EKG in Ableitung 2 nach Einthoven
- Aufzeichnung der linksatrialen Druckkurve
- Komplikationen: Perikardtamponade, TE, Blutung, PV-Stenose, Tod

Nachsorge/„Follow up“

- Technische Untersuchungen mit anschließender Besprechung: Ruhe-EKG, sowie weitere Untersuchungen bei Bedarf (z.B. Langzeit-EKG)
- Gespräch über Wohlergehen, Rhythmussituation und aktuelle Medikation:
 - Aktuelle Medikation: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, ...
 - Dokumentierte vs. subjektiv empfundene Rhythmusstörungen

Das „Follow-up“ nach Ablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern erfolgte standardisiert nach 3 und 6 Monaten, konnte jedoch bei Bedarf auch individuell angepasst werden (z.B. erstes „Follow up“ nach 1 Monat).

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

- Einschlusskriterien:
 - paroxysmales VHF
 - Erstablation mit PVI am DHZ
 - Aufzeichnung der Druckkurve bei Ablation

- Ausschlusskriterien:
 - Andere Rhythmusstörung (z.B. Persistierendes oder permanentes VHF)
 - Fehlerhafte „Nullung“ bei Druckmessung
 - Fehlender Sinusrhythmus bei Messung intraatrialer Druckwerte
 - Keine auswertbare Druckkurve
 - Fehlende/fehlerhafte Angaben beim (3-Monats-), „Follow up“

3.3 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Februar 2008 bis September 2010 kam es am DHZ zu 400 Ablationen von paroxysmalelem Vorhofflimmern (52 Re-Ablationen). Von 348 Patienten hatten 178 Probanden eine nicht verwertbare Druckaufzeichnung (DA) (fehlender Sinusrhythmus bei der intraatrialen Druckmessung, keine auswertbare Druckkurve, fehlerhafte „Nullung“), während bei 170 Studienteilnehmern eine entsprechende Druckaufzeichnung vorlag. Weitere 32 Patienten mussten aufgrund fehlender/fehlerhafter „Follow up“-Angaben ausgeschlossen werden.

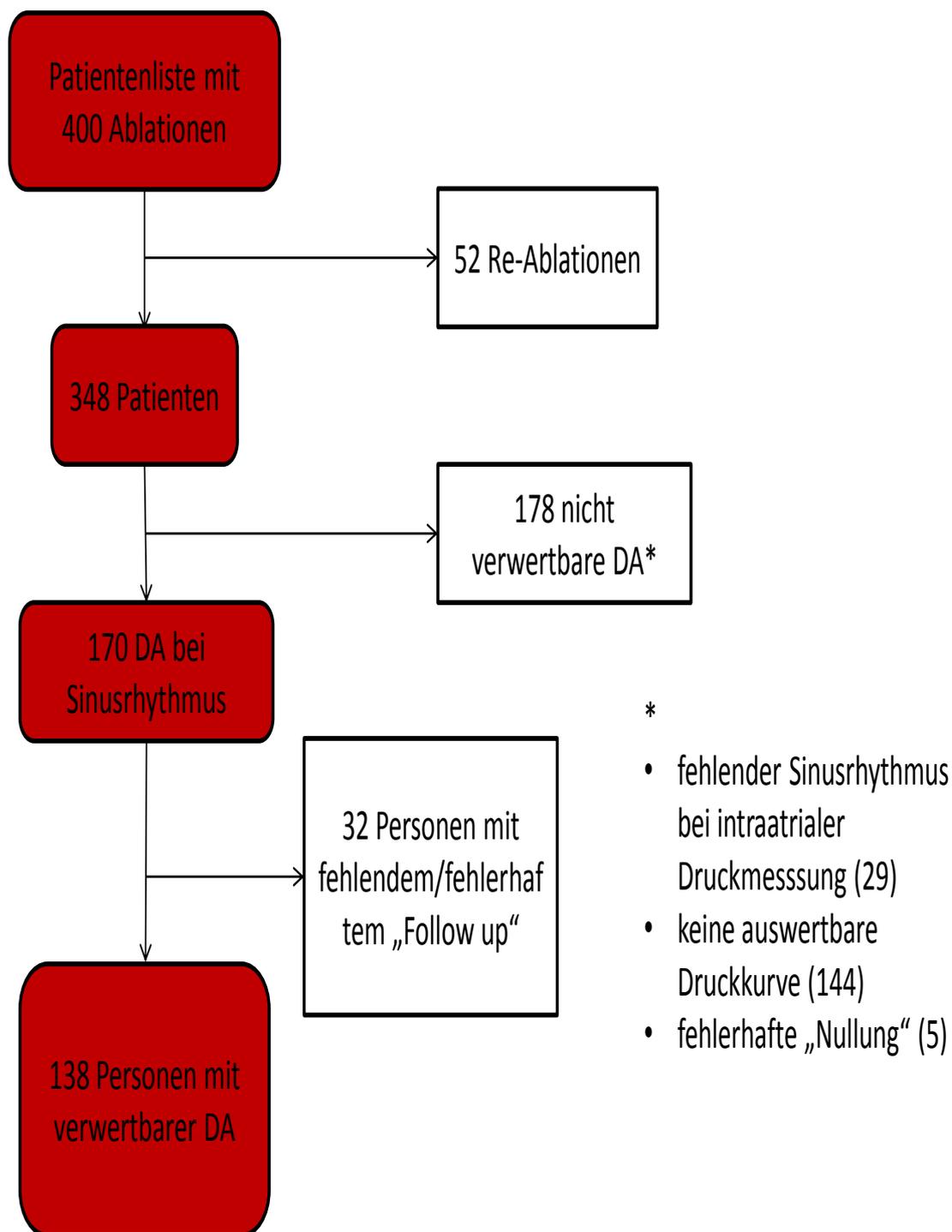


Abb.4: Patientenkollektiv der Studie

Somit konnten 138 Personen mit verwertbarer Druckaufzeichnung in die Studie eingeschlossen werden (s. Abb.4).

3.4 Endpunkt

Als Endpunkt wurde das 6-Monats-„Follow up“ nach Ablation gewählt. Hier wurde das Auftreten eines VHF-Rezidivs* als entscheidendes Ereignis gewertet.

*Ein Rezidiv beschreibt das Wiederauftreten der Rhythmusstörung und wurde definiert als EKG-dokumentierte Episode von Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit einer Dauer von mehr als 30 Sekunden nach einer „blanking“-Zeit – dies entspricht der Stabilisierungsphase des Vorhofs [73, 74] – von 2 Monaten.

3.5 Definition der Parameter

Der Druck und das Volumen im linken Vorhof sind nicht gleichbleibend, sondern unterliegen, gekoppelt an die unterschiedlichen Phasen des Herzzyklus, einer gewissen Periodik. An folgendem Schema soll dies verdeutlicht werden (Abb.5).

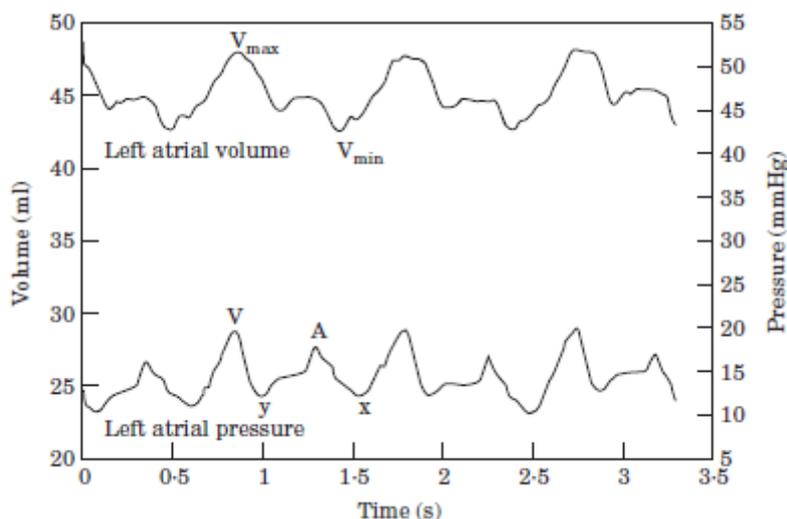


Abb.5: Volumen- und Druckschwankungen gekoppelt an die Periodik des Herzens

Während der Austreibungsperiode des Ventrikels kommt es durch die Füllung des Vorhofs zum maximalen Volumen- (V_{max}) und Druckanstieg (V). Nach Öffnung der Segelklappen strömt das Blut zunächst passiv aus dem Atrium in den Ventrikel, weshalb der Vorhofdruck abfällt (y-Abstieg). Die darauf folgende atriale Kontraktion (A) führt zur aktiven Austreibung

des Blutes mit anschließender Entspannung des Vorhofs (x-Abstieg). Bei V_{\min} (niedrigstes Volumen) angelangt, beginnt wieder die Füllung des Atriums mit dem konsekutiven Druck- und Volumenanstieg bis zu den Punkten V und V_{\max} [146-148].

Um den Druck im linken Vorhof besser evaluieren zu können, mussten zusätzliche Punkte definiert werden.

Orientierend an dem oben gezeigten Druckschema (Abb.5) wurde folgendes Model (Abb.6) für diese Studie festgelegt:

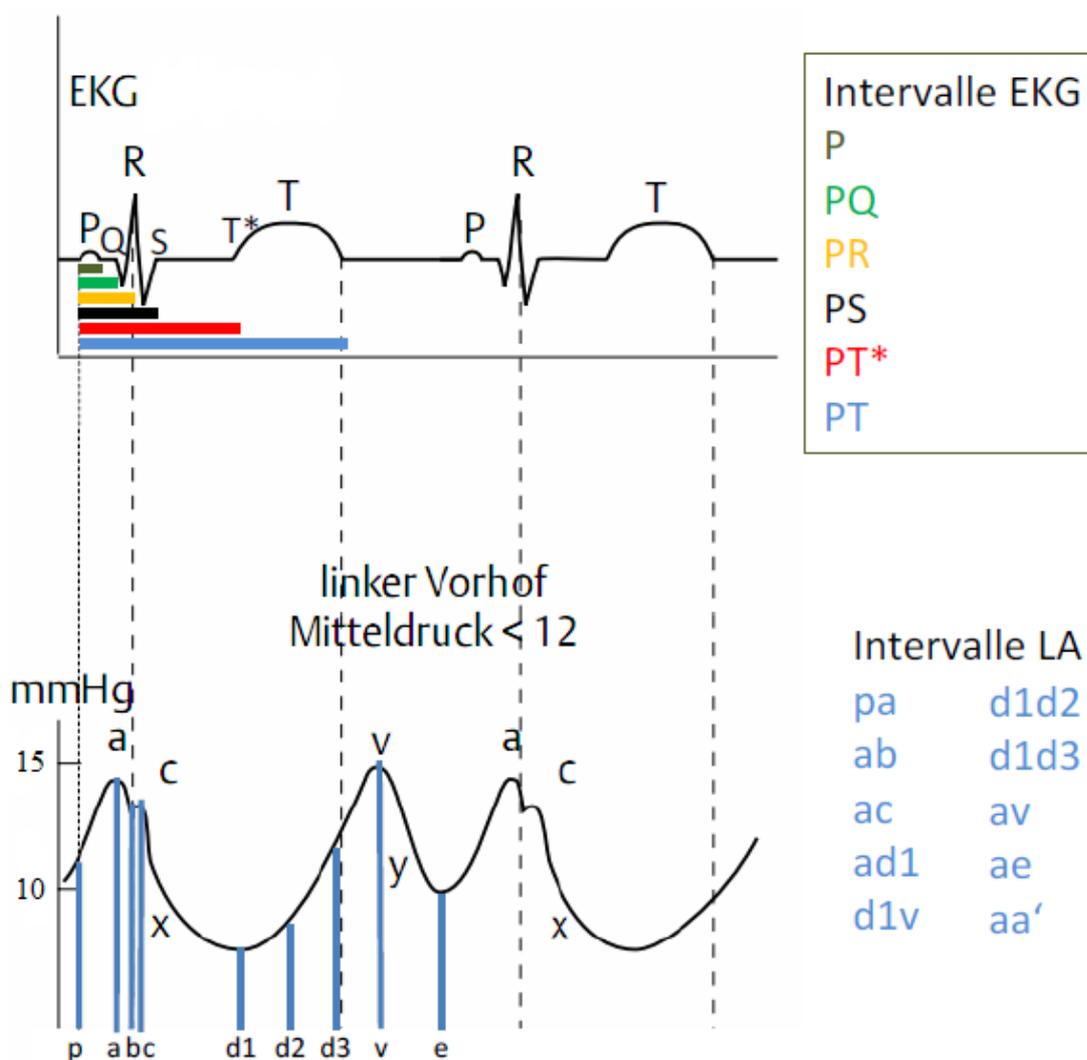


Abb. 6: Die intraatriale Druckkurve des linken Vorhofs gekoppelt an das EKG

Die Punkte „v“ und „a“, sowie der „y“- und „x“- Abstieg aus Abbildung 6 entsprechen den gleichnamigen Werten aus Abbildung 5.

Darüber hinaus wurden folgende Punkte für die Druckaufzeichnung festgelegt:

- Der Punkt „p“ beschreibt den Zeitpunkt zu Beginn der elektrischen Erregung des Vorhofs (Beginn p-Welle, s.u. EKG)
- Die Punkte „b“ und „c“ stellen den sogenannten „Klappenrückstoß“ der Mitralklappe bei aktiver Entleerung des Vorhofs dar
- Am Punkt „d1“ besteht der geringste Druck im linken Vorhof
- Die Punkte „d2“ und „d3“ beschreiben den Druckanstieg und die Füllungsgeschwindigkeit des Vorhofs
- Der Punkt „e“ wurde als derjenige Wert definiert, bei dem der niedrigste Druck nach passiver Blutentleerung des Vorhofs besteht

Zusätzlich wurden anhand des EKGs folgende Parameter bestimmt:

- Beginn der p-Welle
- Dauer der p-Welle (Dpw)

Die o.g. Werte wurden mit Hilfe des Computerprogramms „Bard®Lab System™ PRO EP Review Workstation“ an den 138 Druckaufzeichnungen der Patienten bestimmt (s.Abb.7 und 8).

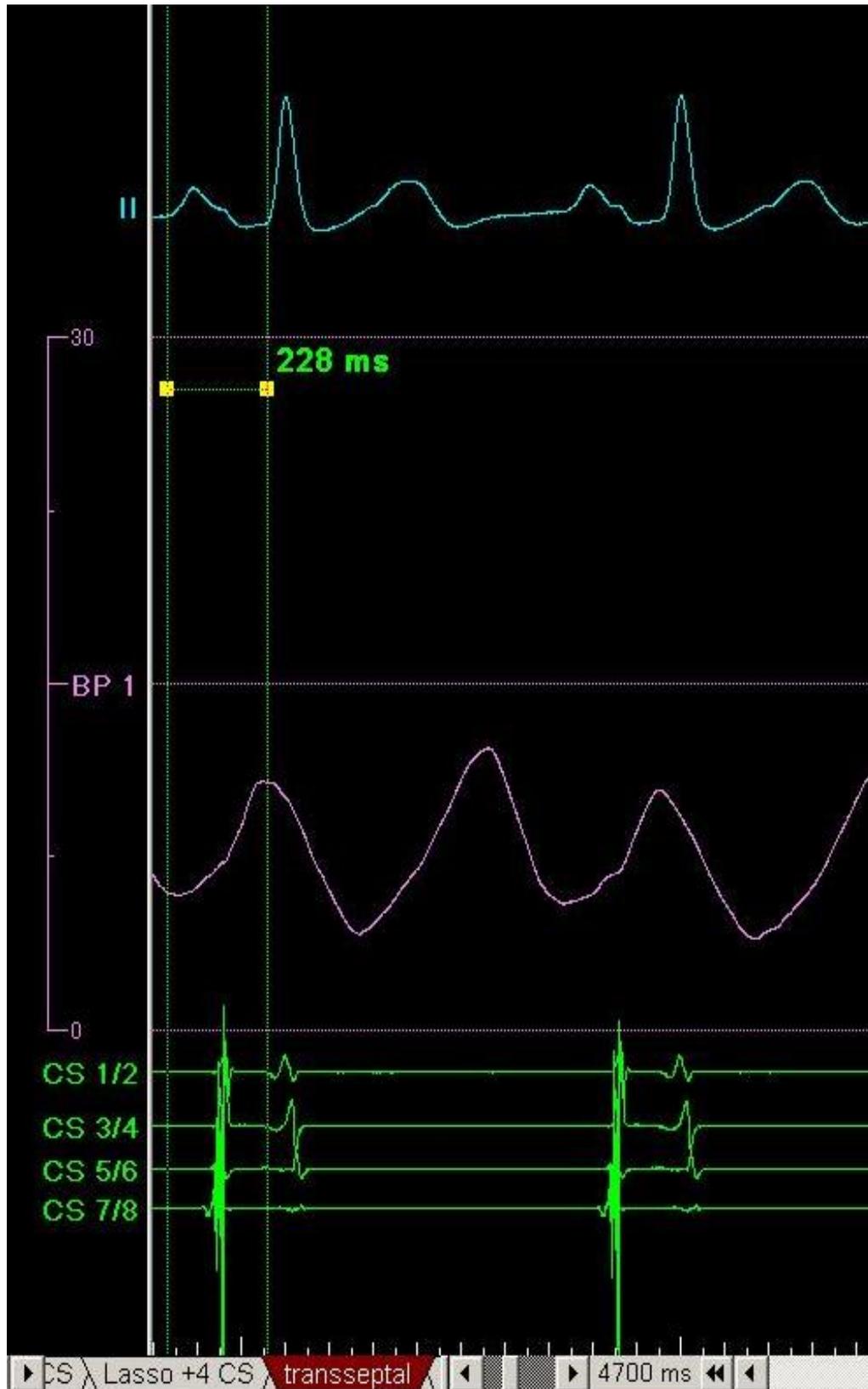


Abb.7: Auswertung einer Druckkurve; exemplarische Darstellung des Zeitintervalls von Beginn p-Welle bis zum Druckwert „a“

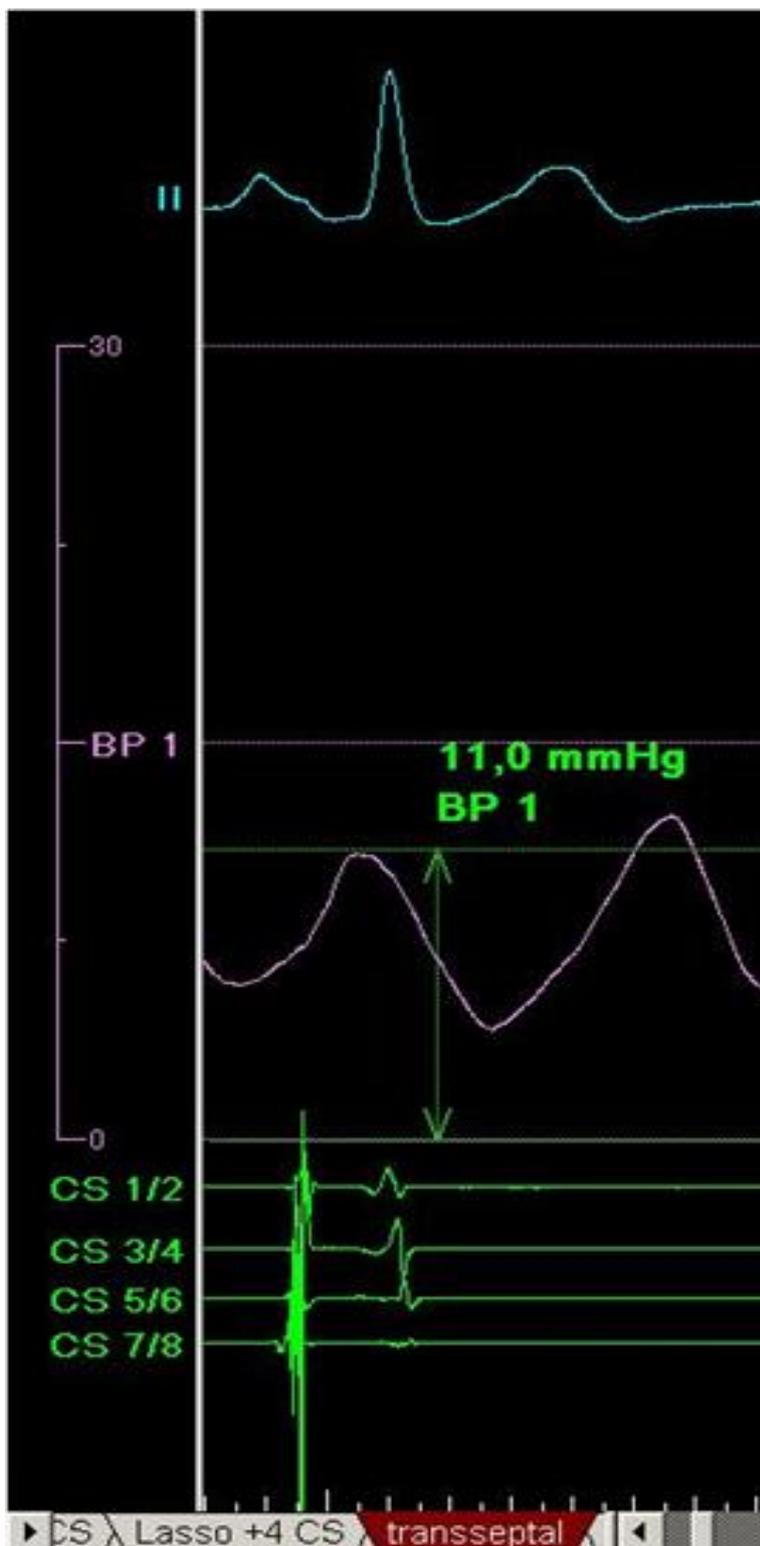


Abb.8: Auswertung einer Druckkurve; exemplarische Darstellung des Druckwerts „a“

Außerdem wurden mit Hilfe des Blutdrucks, der bei transseptaler Punktion gemessen wurde, der mittlere arterielle Druck (MAD) und der Pulsdruck berechnet:

- $MAD = (Diastole + Diastole + Systole)/3$
- Pulsdruck = systolischer Blutdruck – diastolischer Blutdruck

Somit konnten mit Hilfe der Druck- und EKG-Aufzeichnungen folgende Werte festgelegt werden:

- **Absolutwert für den Druck dargestellt als „Pressure value“ (Pv):**
Pv(p), Pv(a), Pv(b), Pv(c), Pv(d1), Pv(d2), Pv(d3), Pv(v) und Pv(e)
(z.B. entspricht der Druckwert „a“ dem „Pressure value“ Pv(a))
- **Intervallwert für die Zeit dargestellt als „Time value“ (Tv):**
Tv(pa), Tv(ab), Tv(ac), Tv(ad1), Tv(d1v), Tv(d1d2), Tv(d1d3), Tv(av), Tv(ae),
Tv(aa'), Tv(Dpw)
(z.B. entspricht der Intervallwert „pa“ dem „Time value“ Tv(pa))

Aus den Absolut- und Intervallwerten wurden rechnerisch bestimmte Relativwerte ermittelt:

- **Relativwert dargestellt als „Mixed value“ (Mv):**
Mv(a-d1), Mv(a-d1)/ad1, Mv(v-d1)/d1v, Mv(v-e)/ve, Mv(a-e)/ea
(z.B. entspricht der Relativwert „a-d1“ dem „Mixed value“ Mv(a-d1))

Mit den erhobenen Werten wurde versucht Rückschlüsse auf die Dehnbarkeit und die Steifigkeit des Vorhofs, die Steifigkeit des Ventrikels und die Kontraktionskraft des Vorhofs

zu ziehen. Außerdem sollte eine Aussage über die elektromechanische Kopplung (Dauer von der elektrischen Erregung bis zur Kontraktion des Vorhofs) getroffen werden können.

Gegenstand der Untersuchung	Parameter
Dehnbarkeit linker Vorhof	Absolutwert: $P_v(d1)$
	Relativwert: $M_v(a-d1)$, $M_v(a-d1)/ad1$
Steifigkeit linker Vorhof	Absolutwert: $P_v(d1)$, $P_v(d2)$, $P_v(d3)$
	Relativwert: $M_v(v-d1)/d1v$
Steifigkeit linker Ventrikel	Absolutwert: $P_v(e)$
	Relativwert: $M_v(v-e)/ve$
Kontraktionskraft linker Vorhof	Relativwert: $M_v(a-e)/ea$
Dauer der elektromechanischen Kopplung	Intervallwert: $T_v(pa)$, $T_v(Dpw)$

Tab.4: Repräsentative Parameter

Ziel dieser Studie ist es darzustellen, ob der linksatriale Druck Auswirkungen auf die Rezidivwahrscheinlichkeit nach Katheterablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern nimmt. Anhand der oben festgelegten Parameter wurden folgende Hypothesen geprüft:

- Die Dauer der elektromechanischen Kopplung kann Hinweise auf die Struktur des Atriums geben (Fibrose als Folge des „remodelling“);
 - Je stärker der Vorhof fibrosiert ist, desto länger ist die Dauer der p-Welle und allgemein die Erregungsüberleitung.
- Vorhofdilatation und Fibrose (als Folge des „remodelling“) beeinflussen die Dehnbarkeit und die Steifigkeit des Atriums, sowie die Steifigkeit des Ventrikel;
 - Je schlechter sich ein Vorhof dehnen kann, bzw. je steifer er ist, umso höhere intraatriale Druckwerte entstehen bei der Füllung.
 - Je steifer der Ventrikel ist, umso größer ist der Widerstand gegen den der Vorhof das Blutvolumen auswerfen muss; es entstehen höhere intraatriale Druckwerte.
- In Form der Kontraktionskraft des Vorhofs wurde versucht auf die kontraktile atriale Funktion zu schließen (kontraktile Dysfunktion als Folge des „remodelling“).

Mittels Abbildung 9 soll die Beziehung zwischen intraatrialem Druck, „remodelling“-Prozessen im Vorhof und Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren dargestellt werden.

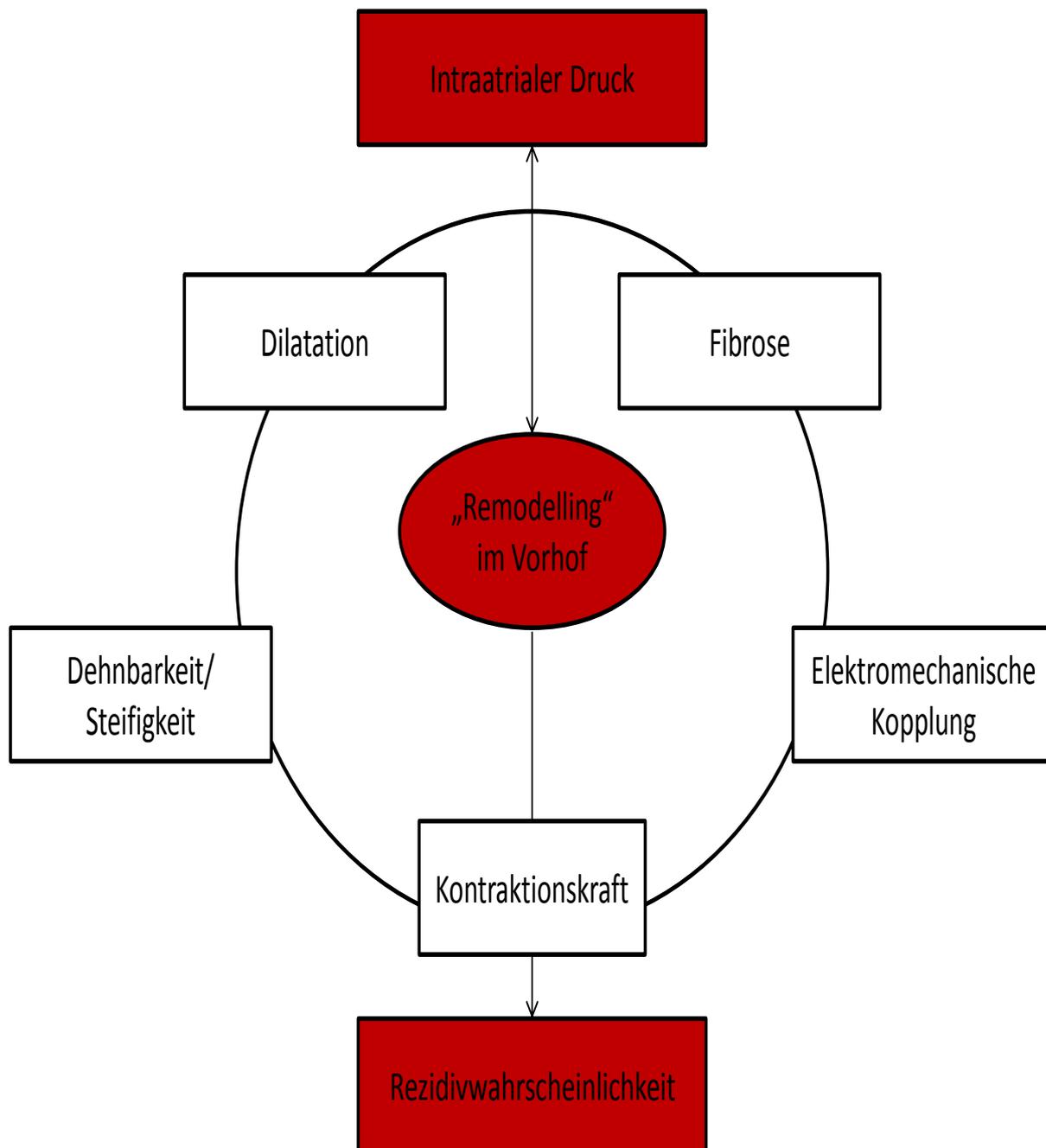


Abb.9: Einflussfaktoren des „remodelling“ mit Auswirkung auf die Rezidivwahrscheinlichkeit

3.6 Statistische Auswertung

Mit Hilfe des Computerprogramms „IBM SPSS Statistics 20“ für „Microsoft Windows 7“ wurde die statistische Auswertung vorgenommen.

Anhand der Arbeiten von Hatzinger et Nagel [57] und Baurecht et al. [11] wurden folgende Erläuterungen ausgearbeitet:

Deskriptive Statistik

Als erster Schritt wurden für Merkmale mit quantitativer (stetiger) Ausprägung Mittelwert und Standardabweichung, sowie Median mit 25. - 75.- Perzentile angegeben. Für qualitative (diskrete) Parameter wurden die relativen Häufigkeiten als Prozentwerte dargestellt.

Als Voraussetzung für die Anwendung parametrischer Tests mussten daraufhin die quantitativen Merkmale der beiden Gruppen mit Hilfe eines Histogramms auf Normalverteilung geprüft werden.

Parametrische und nicht-parametrische Tests

Für stetige, normalverteilte Werte wurde der T-Test für unabhängige Stichproben benutzt, um die arithmetischen Mittel zu vergleichen (der Levene-Test auf Varianzhomogenität wurde dabei mitberechnet).

Falls keine Normalverteilung gegeben war, wurden die quantitativen Merkmale mit dem Mann-Whitney-U-Test, der die mittleren Rangzahlen von Gruppen vergleicht, ausgewertet.

Um die Häufigkeiten (qualitativen Merkmale) zweier Stichproben zu vergleichen wurde der Chi²-Test nach Pearson angewandt. Dieses Verfahren soll Auskunft über die Größe der Abweichung zwischen erwarteten und beobachteten Häufigkeiten geben. Als Voraussetzung für diesen Test müssen weniger als 20% aller Zellen eine erwartete Häufigkeit kleiner 5

aufweisen. Falls dies nicht gegeben war, wurde der Exakte Test nach Fisher benutzt, der auch bei kleineren Fallzahlen anwendbar ist.

Martingal-Residuen

Residuen beschreiben die Differenz zwischen beobachteten und prognostizierten Werten. Mit Hilfe der Hazard-Funktion konnten die Martingal-Residuen berechnet werden. In Form eines Streu-Punkt-Diagrammes wurden die Martingal-Residuen gegen die zu untersuchenden Werte abgebildet.

Uni- und multivariate Cox-Regression

Für die Berechnung der Rezidivwahrscheinlichkeit wurde auf die Regressionsanalyse nach Cox zurückgegriffen. So konnte für die zu untersuchenden Parameter das Hazard Ratio, sowie das Konfidenzintervall, angegeben werden. Bei Bedarf wurde dem univariaten Regressionsmodell eine multivariate Analyse angefügt.

Signifikanzniveau

Für alle Tests wurde bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ die Nullhypothese abgelehnt. Es wird davon ausgegangen, dass bei Unterschreitung von diesem Wert der Unterschied statistisch signifikant und somit wahrscheinlich nicht durch Zufall erklärbar ist.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik mit Test auf Normalverteilung

Alter und Geschlecht

Mit 95 Männern (68,8%) und 43 Frauen (31,2%) betrug die Anzahl der Studienteilnehmer 138 Personen. Das Durchschnittsalter lag bei $60,7 \pm 10,6$ Jahren, wobei die Männer mit $58,7 \pm 10,7$ Jahren im Mittel jünger waren als die Frauen mit $65,1 \pm 8,8$ Jahren (Abb.10).

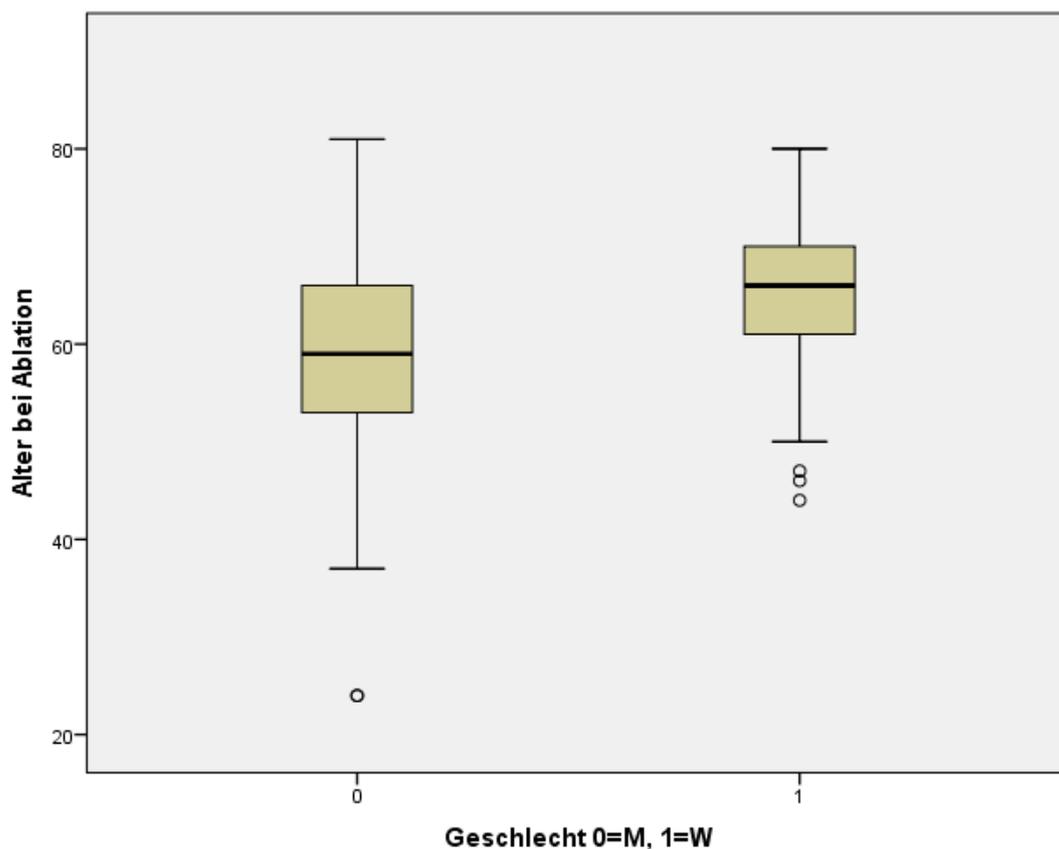


Abb.10: Verteilung von Alter und Geschlecht als „Boxplot“

Die Kaplan-Meier-Analyse (Abb.11) zeigt, dass in diesem Kollektiv trotz des durchschnittlich höheren Alters der Frauen das männliche Geschlecht im Nachbeobachtungszeitraum mit einer

numerisch höheren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert war (statistisch nicht signifikant, s. 4.4).

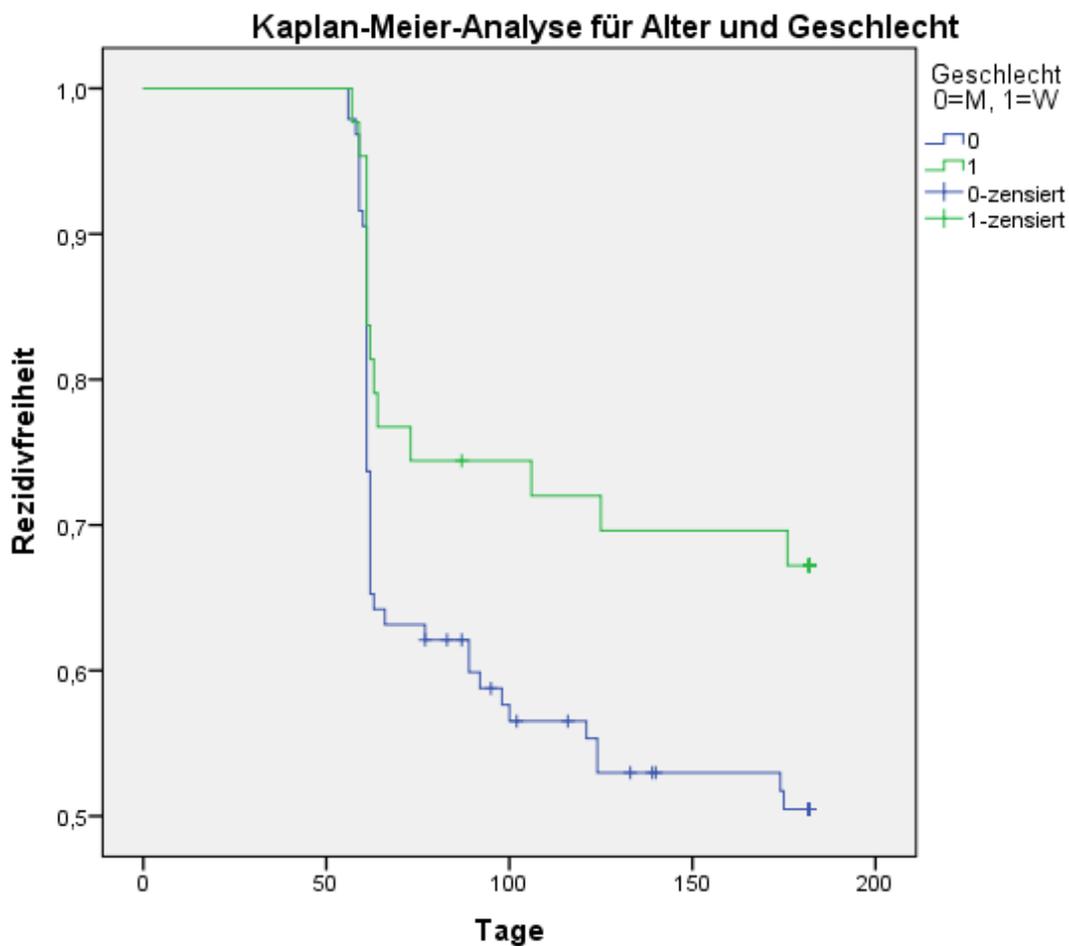


Abb.11: Kaplan-Meier-Analyse für Alter und Geschlecht

BMI

Der durchschnittliche BMI konnte mit $26,9 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ berechnet werden (Männer $26,8 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$; Frauen $27,2 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$).

Dauer des Vorhofflimmerns

Von der ersten subjektiven Wahrnehmung der Rhythmusstörung bis hin zur Ablation von Vorhofflimmern vergingen im Median 200 Wochen (25. - 75. Perzentile: 52 bis 361 Wochen). Hierbei umfasste die Dauer der einzelnen Episoden 2 bis 20 Stunden (25. - 75.

Perzentile), der Median lag bei 5 Stunden. Die Anzahl der Episoden im Monat betrug im Median 5 (25. - 75. Perzentile: 2 bis 10).

Begleiterkrankungen

Mit einer Anzahl von 87 betroffenen Personen (63%) war die arterielle Hypertonie die häufigste der untersuchten Begleiterkrankungen. Bereits 17 Studienteilnehmer (12,3%) hatten ein thrombembolisches Ereignis (z.B. einen „Schlaganfall“) durchlebt. Mit 16 Personen (11,6%) entsprach die Anzahl der Patienten mit Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der EPU/Ablation derer mit einer Form der KHK (1-, 2-, 3- Gefäßerkrankung oder KHK mit ACVB). Bei 10 der 138 Patienten (7,2%) war ein Diabetes mellitus diagnostiziert worden (Abb.12).

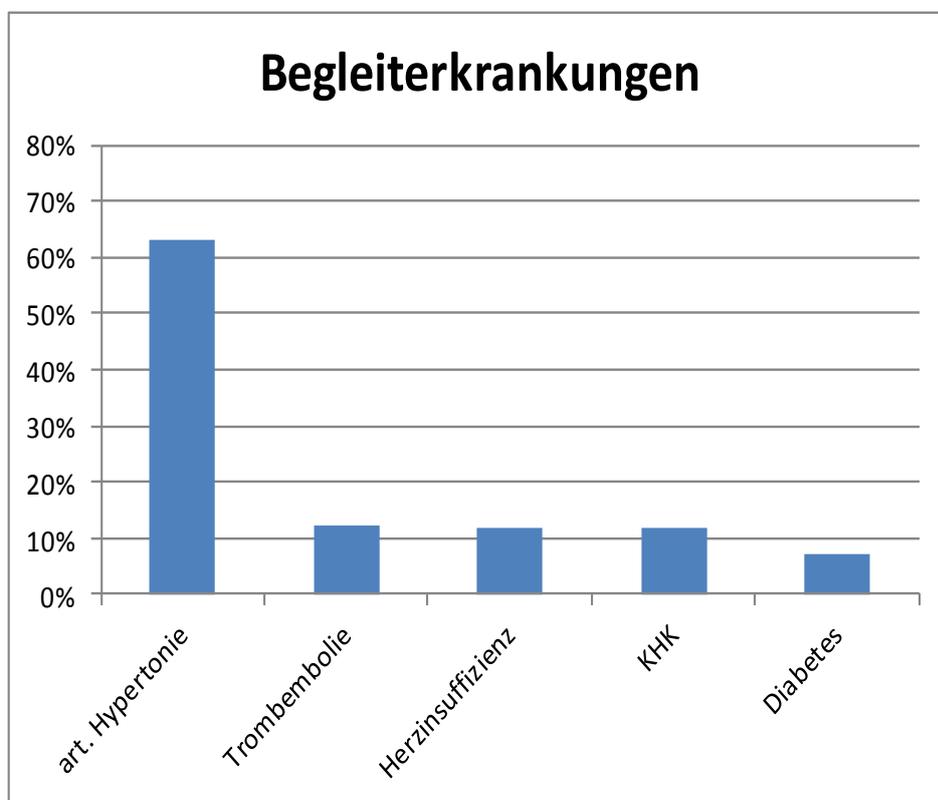


Abb.12: In der Studie erhobene Begleiterkrankungen von Vorhofflimmern

Medikation

Mit 135 Personen (97,8%) hatten beinahe alle Studienteilnehmer bei Aufnahme zur EPU/Ablation ein Cumarin-Präparat als Medikation. 127 Probanden (92,0%) waren mit einem Beta-Adrenorezeptor-Antagonist ausgestattet. Etwas weniger als die Hälfte des Kollektivs (64 Personen; 46,4 %) wurde mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten therapiert. Die Einnahme von Digitalis-Präparaten (5 Personen; 3,6%) und Kalziumkanal-Blockern (9 Patienten; 6,5%) wurde hingegen weniger häufig beobachtet.

TEE

Echokardiographisch konnte im Mittel eine Ejektionsfraktion von $63,6 \pm 4,9\%$ ermittelt werden. Der durchschnittliche LA-Diameter wurde mit $44,2 \pm 5,4\text{mm}$ bemessen. Bei einer Hinterwanddicke von $10,7 \pm 1,9\text{mm}$ konnte im TEE die Dicke des Septums mit $12,2 \pm 2,3\text{mm}$ bestimmt werden.

Ablation

Im Durchschnitt betrug die Anzahl der Radiofrequenzabgaben bei der Ablation $46,9 \pm 24,0$. Bei einer Kontrastmittelgabe von $149,9 \pm 44,0\text{ml}$ und einer Gesamtdauer der EPU/Ablation von $169,5 \pm 71,4\text{min}$ konnte die Akut-Durchleuchtungszeit mit $33,3 \pm 17,3\text{min}$ bestimmt werden.

Beim Großteil der Patienten (125 Personen; 90,6%) war die Art der Ablation eine alleinige PVI. Eine zusätzliche CFAE-Prozedur erhielten 7 Studienteilnehmer (5,1%), eine PVI mit Linien-Ablation 4 Probanden (2,9%). Einer PVI mit CFAE - und Linien-Ablation unterzogen sich 2 Personen (1,4%) (Abb.13).

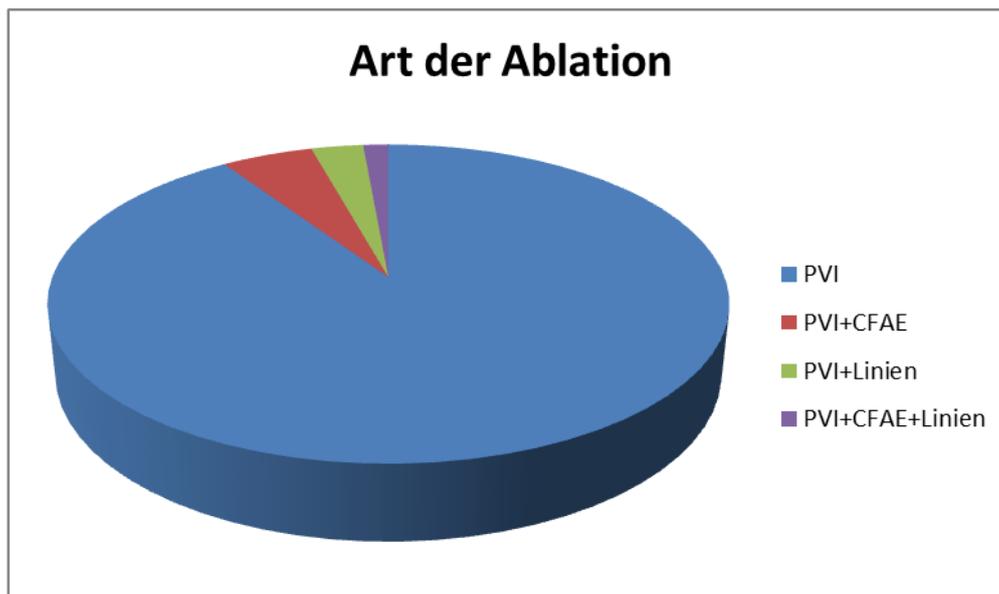


Abb.13: Häufigkeitsverteilung verschiedener Ablationstechniken

Komplikationen

Bei 2 Patienten (1,4%) trat nach EPU/Ablation eine Herzbeutelamponade auf. Blutung und thrombembolisches Ereignis war bei jeweils 1 Person (0,7%) zu beobachten. Eine Stenose der Pulmonalvenen war bei 6 Studienteilnehmern (4,3%) nachzuweisen und stellte somit die häufigste der erhobenen Komplikationen dar. Während der 6 Monate nach Ablation ist kein Patient verstorben.

Rezidivstatus

Von 138 Patienten berichteten 83 Personen (60,1%) über Rhythmusstörungen innerhalb der ersten 8 Wochen nach Ablation, wobei diese aufgrund der „blanking“-Zeit (s. 3.4) nicht als Rezidiv von Vorhofflimmern gewertet wurden. Nach 3 Monaten konnte bei 49 Studienteilnehmern (35,5%) ein Rezidiv objektiv bestätigt werden. Bei dem 6-Monats-„Follow up“ wurde bei 60 Personen (43,5%) ein Rezidiv nachgewiesen. Von 10 Patienten (7,2%) konnten zu diesem Zeitpunkt keine Informationen mehr erhoben werden.

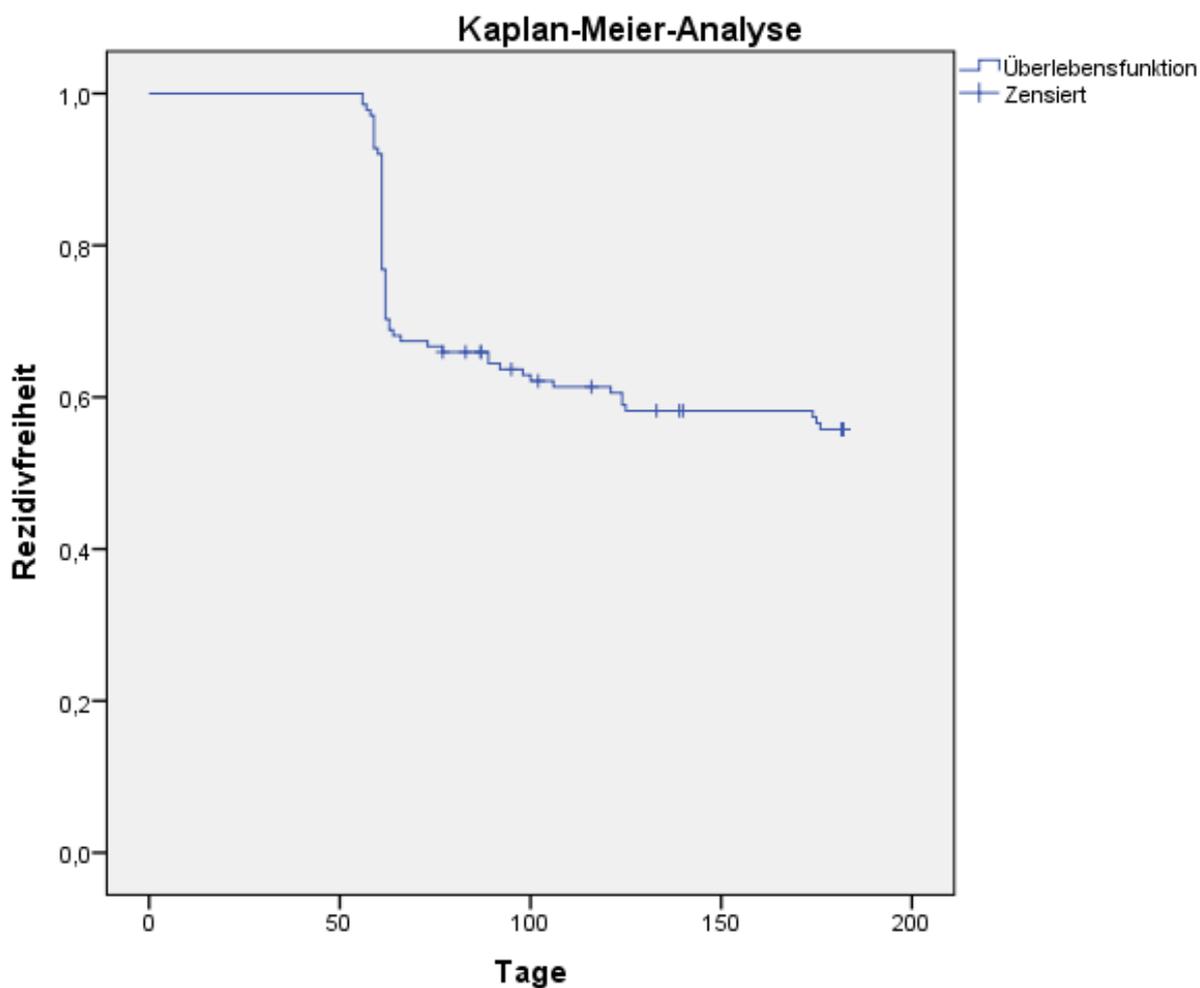


Abb.14: Kaplan-Meier-Analyse für Rezidivfreiheit

Druckwerte

Die verschiedenen Werte für Blutdruck und linksatrialen Druck, die bei der EPU/Ablation ermittelt wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle (Tab.5) aufgeführt.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	25. - 75. Perzentil
MAD	80,8	12,2	80,5	72,3 - 87,3
Pulsdruck	49,1	16,6	46,0	37,8 - 58,3
Tv(Dpw)	113,5	21,2	112,0	100,0 – 122,5

Tv(pa)	214,0	54,1	206,5	176,0 - 244,5
Pv(a)	16,6	5,5	16,0	12,8 - 20,0
Pv(b)	15,2	5,4	14,0	11,0 - 18,0
Pv(c)	15,6	5,4	15,0	12,0 - 18,0
Pv(d1)	9,8	5,1	9,0	6,0 - 12,3
Pv(d2)	11,9	5,1	11,0	8,0 - 15,0
Pv(d3)	15,0	5,9	14,0	11,0 - 18,0
Pv(v)	18,1	6,6	17,0	13,0 - 22,0
Pv(e)	10,4	4,9	10,0	7,0 - 13,0
Mv(a-d1)	6,8	3,4	6,0	4,0 - 9,0
Mv(a-d1)/ad1	0,035	0,022	0,030	0,020 - 0,047
Mv(v-d1)/d1v	0,032	0,018	0,028	0,19 - 0,041
Mv(v-e)/ve	0,044	0,031	0,035	0,023 - 0,060
Mv(a-e)/ea	0,022	0,018	0,019	0,011 - 0,030

Alle Druckwerte in mmHg, Zeitwerte in msec

Tab.5: Deskriptive Auswertung der erhobenen Druckwerte

Um parametrische Tests (z.B. den T-Test bei unabhängigen Stichproben) verwenden zu können, mussten die beiden Patientengruppen zuvor auf Normalverteilung geprüft werden.

Die Ergebnisse sind im Anhang (s. 11.) nachzulesen.

4.2 Parametrische und nicht-parametrische Testverfahren

4.2.1 T-Test

Mit Hilfe des T-Tests bei unabhängigen Stichproben wurde untersucht, ob sich quantitative Merkmale hinsichtlich des Mittelwerts signifikant unterscheiden. Bei Parametern, bei denen keine Normalverteilung gegeben war, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Nach 6 Monaten konnten 128 Studienteilnehmer auf folgende Werte geprüft werden:

	Kein Rezidiv	Rezidiv	
	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	
Basiswerte			p-Wert
Alter bei Ablation in Jahren	62,8 ± 9,3	58,9 ± 10,8	0,028
BMI in kg/m²	26,5 ± 3,8	27,1 ± 3,7	0,386
Dauer von Erstdiagnose VHF bis EPU in Wochen	278,9 ± 317,3	281,0 ± 295,5	0,621*
Dauer der einzelnen Episoden von VHF in Stunden	14,1 ± 18,6	10,7 ± 13,8	0,449*
Anzahl der VHF-Episoden pro Monat	7,4 ± 8,4	13,8 ± 19,9	0,031*
Gesamtdauer der VHF-Episoden in Stunden	63,9 ± 90,9	90,4 ± 111,6	0,298*

* Mann-Whitney-U-Test

Tab.6: Basiswerte des Patientenkollektivs

Bei den Basiswerten war auffällig, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Alters und der Anzahl der VHF-Episoden signifikant unterschieden; die Patienten ohne Rezidiv waren älter und hatten eine geringere Anzahl von VHF-Episoden zu verzeichnen.

Ebenso wurden die erhobenen Werte der TEE-Untersuchung und der EPU/Ablation ausgewertet.

	Kein Rezidiv	Rezidiv	
	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	
TEE			p-Wert
Ejektionsfraktion in %	64,3 ± 2,7	63,5 ± 5,4	0,317
Diameter des linken Vorhofs in mm	43,6 ± 4,8	45,0 ± 6,1	0,178
Dicke des Septums in mm	12,4 ± 2,0	12,1 ± 2,7	0,542
Dicke der Hinterwand in mm	10,6 ± 1,9	10,8 ± 1,8	0,553

Tab.7: TEE-Werte des Patientenkollektivs

	Kein Rezidiv	Rezidiv	
	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	
Ablation			p-Wert
Anzahl der Radiofrequenzabgaben	51,7 ± 27,1	42,9 ± 19,3	0,042

Akut-	33,6 ± 18,5	33,8 ± 16,1	0,960
Durchleuchtungszeit in min			
Kontrastmittelmenge in ml	146,0 ± 41,4	152,5 ± 46,3	0,405
Gesamtdauer der EPU und Ablation in min	174,9 ± 78,8	168,4 ± 64,3	0,615

Tab.8: Ablationswerte des Patientenkollektivs

Im Hinblick auf die getesteten Werte war auffällig, dass sich die Gruppen bei der Anzahl der Radiofrequenzabgaben signifikant unterschieden.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Druckwerte aus dem T-Test dargestellt:

	Kein Rezidiv	Rezidiv	
	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	
Druckwerte			p-Wert
MAD	79,2 ± 9,8	82,3 ± 14,9	0,183
Pulsdruck	49,3 ± 13,1	49,7 ± 19,9	0,885
Tv(Dpw)	110,4 ± 19,0	115,4 ± 21,8	0,174
Tv(pa)	216,1 ± 45,6	208,1 ± 58,1	0,386
Pv(a)	16,2 ± 4,7	17,3 ± 6,3	0,289
Pv(b)	14,7 ± 4,7	15,9 ± 6,2	0,253
Pv(c)	15,2 ± 4,7	16,4 ± 6,2	0,223
Pv(d1)	9,4 ± 4,2	10,4 ± 6,1	0,295

Pv(d2)	11,5 ± 4,1	12,5 ± 6,0	0,285
Pv(d3)	14,8 ± 4,9	15,5 ± 7,0	0,497
Pv(v)	17,9 ± 5,7	18,7 ± 7,6	0,512
Pv(e)	10,0 ± 4,0	10,9 ± 5,9	0,315
Mv(a-d1)	6,8 ± 3,1	6,9 ± 3,7	0,899
Mv(a-d1)/ad1	0,037 ± 0,023	0,035 ± 0,023	0,696
Mv(v-d1)/d1v	0,033 ± 0,019	0,032 ± 0,018	0,797
Mv(v-e)/ve	0,047 ± 0,030	0,044 ± 0,033	0,639
Mv(a-e)/ea	0,020 ± 0,014	0,025 ± 0,022	0,121

Alle Druckwerte in mmHg, Zeitwerte in msec

Tab.9: T-Test mit Druckwerte nach 6 Monaten

In Tabelle 9 ist erkennbar, dass der MAD, der Pulsdruck und alle Absolutwerte des Drucks bei Patienten mit Rezidiv im Vergleich zu Probanden ohne Rezidiv erhöht sind. Hier konnte jedoch nirgends ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

4.2.2 Chi²-Test

Mit dem Chi²-Test konnten 128 Probanden nach 6 Monaten hinsichtlich qualitativer Merkmale untersucht werden. Falls die Voraussetzung für diesen Test nicht gegeben war (s. 3.6), wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet.

	Kein Rezidiv	Rezidiv	p-Wert
<u>Geschlecht</u>			0,039
Männlich	46,5	53,5	
Weiblich	66,7	33,3	

Prozentwerte zeilenweise

Tab.10: Chi²-Test mit Geschlechtsverteilung

Hinsichtlich des Geschlechts bestand ein statistisch signifikanter Unterschied für Studienteilnehmer mit und ohne Rezidiv nach 6 Monaten; von allen Patienten mit Rezidiv betrug der Anteil der Männer 76,7%.

Die Ergebnisse des Chi²-Tests im Hinblick auf die Häufigkeit der Kardioversion, Begleit-/Vorerkrankungen, Medikation vor Ablation, Ablation, Komplikationen, sowie die Medikation 3 und 6 Monate nach Ablation finden sich im Anhang (s. 11.).

4.3 Martingal-Residuen

Mit Hilfe der Martingal-Residuen und der Erstellung eines Streu-/Punkt-Diagrammes war es möglich den Verlauf verschiedener Parameter zu betrachten.

Dabei konnte teilweise ein „Cut off“ erstellt werden, mit Hilfe dessen bestimmte Werte, die über und unter einem Punkt lagen, verglichen werden konnten (Abb.15).

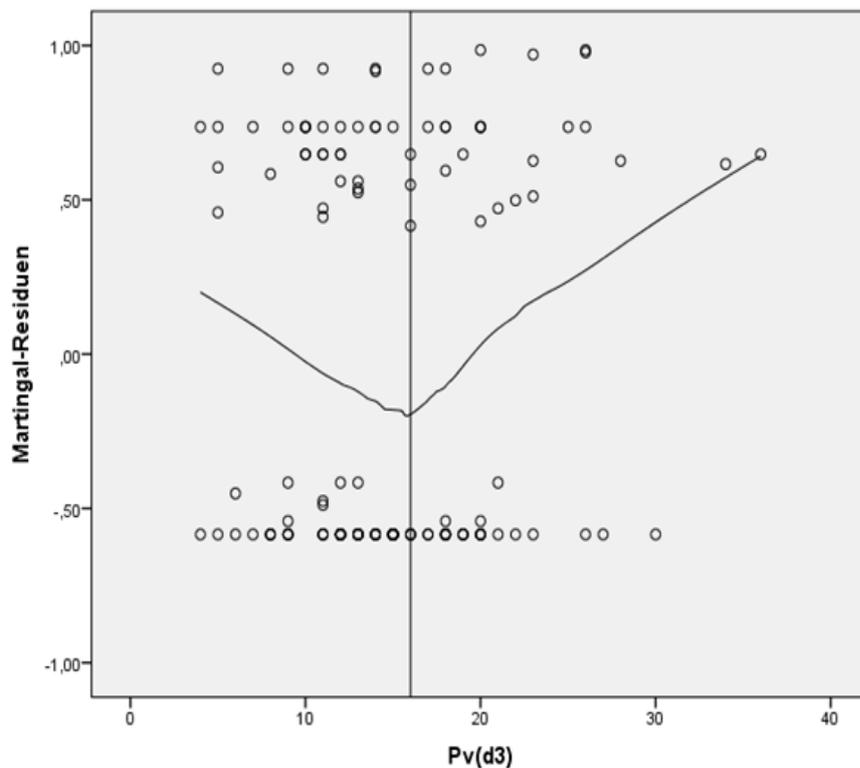


Abb.15: Martingal-Residuen mit „Cut off“-Wert

4.4 Uni- und multivariate Cox-Regression

Um alle Studienteilnehmer in die Berechnungen nach 6 Monaten aufnehmen zu können, wurde eine univariate Cox-Regression durchgeführt. Hierbei wurden „Cut off“ – und lineare Werte gegenüber gestellt.

Zusätzlich wurde für einige Parameter eine multivariate Regression, adjustiert für Alter, Geschlecht und BMI, erstellt.

Im Folgenden sind die Ergebnisse mit Signifikanz (p-Wert und Konfidenzintervall (KI)) und Hazard Ratio (HR) dargestellt.

Parameter	„Cut off“-Wert		Linear	
	Univariat HR [95% KI] p-Wert	Multivariat* HR [95% KI] p-Wert	Univariat HR [95% KI] p-Wert	Multivariat* HR [95% KI] p-Wert
Pv(d1) ➤ >10 vs ≤10	1,48 [0,89-2,46] 0,129	1,41 [0,82-2,41] 0,214	1,04 [0,99-1,09] 0,161	1,05 [0,99-1,10] 0,097
Pv(d2) ➤ >13 vs ≤13	1,43 [0,84-2,41] 0,187	-	1,04 [0,98-1,09] 0,182	1,05 [0,99-1,11] 0,084
Pv(d3) ➤ >16 vs ≤16	1,44 [0,86-2,41] 0,167	-	1,02 [0,98-1,07] 0,328	-
Pv(e) ➤ >13 vs ≤13	1,67 [0,96-2,90] 0,070	2,03 [1,08-3,81] 0,028	1,03 [0,98-1,09] 0,221	-
Mv(a-d1) ➤ >5 vs ≤5	1,10 [0,65-1,85] 0,726	-	1,01 [0,94-1,10] 0,725	-
Mv(a-d1)/ad1	-	-	1,00 [0,99-1,01] 0,991	-
Mv(v-d1)/d1v	-	-	1,00 [0,99-1,01] 0,981	-
Mv(v-e)/ve	-	-	1,00 [0,99-1,01] 0,780	-
Mv(a-e)/ea ➤ >0,015 vs ≤0,015	1,35 [0,79-2,33] 0,277	-	1,01 [1,001-1,03] 0,041	1,01 [1,00-1,03] 0,099
Tv(pa)	-	-	1,00 [0,99-1,003] 0,323	-

MAD				
➤ >84 vs ≤84	1,16 [0,69-1,94]	-	1,01 [0,99-1,04]	-
	0,578		0,239	
Alter			0,98 [0,96-1,001]	
	-	-	0,057	-
Geschlecht			0,59 [0,32-1,07]	
	-	-	0,082	-
BMI			1,01 [0,95-1,08]	
	-	-	0,659	-
Dauer gesamt			1,001 [1,00-	
	-	-	1,004]	-
			0,235	
EF			1,003 [0,96-1,05]	
	-	-	0,898	-
LA-Diameter	1,15 [0,68-1,93]		1,04 [0,99-1,10]	1,02 [0,97-1,08]
➤ >43 vs ≤43	0,612	-	0,115	0,452

*adjustiert für Alter, Geschlecht und BMI , ° Variable mit 1000 multipliziert

Tab.11: Uni- und multivariate Cox-Regression mit „Cut off“-Wert und linearer Anpassung

Nachfolgend ist die Regressionsanalyse für Alter und Geschlecht dargestellt.

Parameter	HR [95%KI]
	p-Wert
Geschlecht	0,65 [0,35-1,21]
	0,178
Alter	0,98 [0,96-1,01]
	0,140

Tab.12: Regressionsanalyse für Alter und Geschlecht

Patienten mit einem erhöhten Absolutwert Pv(e) (>13 mmHg) hatten adjustiert für Alter, Geschlecht und BMI über den Nachbeobachtungszeitraum ein in etwa doppelt so hohes Risiko ein Rezidiv zu erleiden als Probanden mit einem Wert ≤ 13 mmHg. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

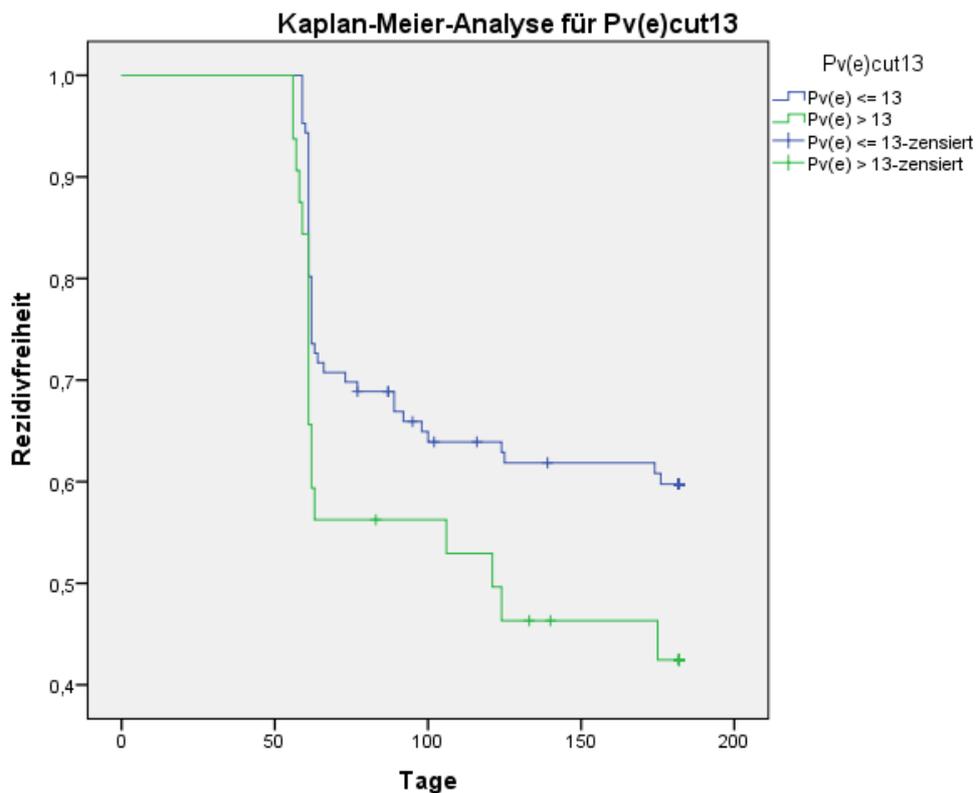


Abb.16: Kaplan-Meier-Analyse für Pv(e) mit „Cut off“-Wert

Der in der univariaten Regressionsanalyse vorhandene signifikante Unterschied des Parameters Mv(a-e)/ea konnte in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden.

Weder in der uni-, noch in der multivariaten Cox-Regression wurde für die Parameter Alter und Geschlecht ein signifikanter Unterschied beobachtet. Somit konnten die Ergebnisse des T- und des Chi²-Tests nicht bestätigt werden.

5. Diskussion

Es war bereits Ziel einiger Studien einen Prädiktor für den abzusehenden Erfolg der Katheterablation bei Vorhofflimmern festzulegen; der LA-Diameter, das Alter oder Krankheitsbilder wie die arterielle Hypertonie waren dabei häufig Mittelpunkt der Untersuchungen [14, 82, 84, 91, 109, 110, 160].

Als bester Prädiktor für die Rezidivwahrscheinlichkeit von paroxysmalem Vorhofflimmern nach Katheterablation konnte in dieser Studie der Pv(e) nachgewiesen werden. Hier war es möglich einen „Cut off“-Wert zu beobachten; Patienten mit einem Druck $> 13\text{mmHg}$ hatten im Vergleich zu Personen mit einem Wert $\leq 13\text{ mmHg}$ ein in etwa doppelt so hohes Risiko für die Entstehung eines Rezidivs von Vorhofflimmern nach 6 Monaten. Nur anhand dieses Parameters konnte der anscheinend sehr geringe Unterschied im Vergleich der beiden Patientenkollektive (Rezidiv vs. Kein Rezidiv) festgestellt werden.

5.1 Vergleich Patientenkollektive

Um die Ergebnisse verschiedener Studien miteinander vergleichen zu können, muss primär evaluiert werden, ob sich Parameter wie Alter, Geschlecht, etc. ähneln.

Hierfür wurde das Kollektiv dieser Forschungsarbeit (Diezinger) mit den Patienten der Studien von Nábauer et al. (AFNET-Studie) [118] und von Yoshida et al. [175] in Bezug gesetzt.

	Nábauer et al.	Yoshida et al.	Diezinger
Basiswerte			
Studienteilnehmer mit paroxysmalem VHF (prozentualer Anteil von allen Probanden)	2893 (30%)	18 (31%)	138
Alter in Jahren	66 ± 11	58 ± 8	61 ± 11
Anteil der Frauen in %	41	28	31

BMI in kg/m ²	28 ± 5	27 ± 3	27 ± 4
Begleiterkrankungen in %			
Arterielle Hypertonie	66	32	63
KHK	25	-	12
Herzinsuffizienz	24	-	12
TE	12	-	12
Diabetes mellitus	16	6	7
Medikation in %			
Orale Antikoagulation	56°	-	98
Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten	67°	67	92
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	54°	11	46
Dauer von Erstdiagnose VHF bis Ablation in Wochen			
	-	54 ± 38	200 (52 -361)*
Echokardiographie			
LA-Diameter in mm	-	38 ± 4	44 ± 5
Ejektionsfraktion in %	-	64 ± 7	63 ± 5
Druckwert `			
	-	10 ± 4	18 ± 7

*Median (25. -75. Perzentile), °Werte erhoben bei Entlassung, ` angegeben in Form von Pv(v)

Tab.13: Vergleich Patientenkollektive

Anhand der Tab.13 ist zu erkennen, dass sich die Werte für Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, etc. in den 3 Studien ähneln und das Kollektiv dieser Arbeit in etwa das Patientengut des paroxysmalen Vorhofflimmerns widerspiegelt.

Auffällig ist jedoch der deutliche Unterschied bei den Druckwerten zwischen Yoshida et al. [175] und dieser Forschungsarbeit.

5.2 Basiswerte

5.2.1 Geschlecht, Alter und BMI

In dieser Studie konnte mit Hilfe des T- und des Chi²-Tests ein signifikanter Unterschied der beiden Patientengruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht beobachtet werden (p-Wert Alter 0,028; p-Wert Geschlecht 0,039). Die Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regression hatten dieselbe Tendenz, konnten jedoch keine Signifikanz aufweisen (Univariate Regression: Alter: HR 0,98, KI [0,96-1,00], p-Wert 0,057; Geschlecht: HR 0,59, KI [0,32-1,07], p-Wert 0,082).

Die meisten Untersuchungen zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Alter(n) und der Entwicklung von Vorhofflimmern [12, 42, 79, 136]. Eine Studie von Vasamreddy et al. [160] weist darauf hin, dass die besten Ergebnisse der Katheterablation für jüngere Patienten (< 50 Jahre) zu verzeichnen sind. Daher ist die Tendenz, dass Patienten jüngeren Alters über den Nachbeobachtungszeitraum eine höhere Anfälligkeit für das Wiederauftreten der Rhythmusstörung hatten, wie sie in dieser Studie beobachtet wurde, eher ungewöhnlich.

Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass diese Auffälligkeit durch die Verteilung des Geschlechts in den beiden Gruppen bedingt war (s. 4.1.; Männer eher jünger als Frauen).

In dieser Forschungsarbeit wurde aufgezeigt, dass unabhängig vom Alter für Männer über 6 Monate eine numerisch höhere Rezidivwahrscheinlichkeit (jedoch statistisch nicht signifikant) als für Frauen bestand. Darüber hinaus wurde auf das männliche Geschlecht als Risikofaktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern in vielen Studien hingewiesen [12, 79, 133].

Der BMI ist ein wichtiger Prädiktor im Zusammenhang mit Vorhofflimmern. Männer sowohl in den 20er Jahren, als auch im mittleren Lebensalter, die einen erhöhten BMI aufweisen, haben ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung der Rhythmusstörung [51, 139].

Zusätzlich ist Fettleibigkeit (BMI > 30) nicht nur mit vermehrtem Auftreten von Vorhofflimmern, sondern auch mit einem vergrößerten linken Atrium assoziiert [131, 166]. Der Anstieg im LA-Diameter und ein erhöhter BMI sind Prädiktoren für die Entwicklung von paroxysmalem zu permanentem Vorhofflimmern [158, 166].

Da in dieser Studie Patienten mit Rezidiv im Vergleich zu Probanden ohne Rezidiv in etwa den selben BMI zu verzeichnen hatten ($27,1 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ versus $26,5 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$), konnte hinsichtlich dieses Wertes in keinem Test ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

5.2.2 Dauer des Vorhofflimmerns, Ablationsparameter und TEE-Untersuchung

Im Mann-Whitney-U-Test konnte kein Unterschied in den beiden Patientengruppen hinsichtlich der „Dauer von Erstdiagnose VHF bis zur Ablation“, der „Dauer der einzelnen Episoden von VHF“ und der „Gesamtdauer der VHF-Episoden“ aufgezeigt werden. In dem Parameter „Anzahl der VHF-Episoden pro Monat“ kam es jedoch zu einem signifikanten Ergebnis; Patienten mit Rezidiv hatten hier ein deutlich häufigeres Auftreten von VHF-Episoden zu verzeichnen.

Miyazaki et al. [110] haben in ihrer Studie den Einfluss der Häufigkeit des Vorhofflimmerns auf den Erfolg der Katheterablation untersucht. Dabei kamen sie zu der Schlussfolgerung, dass das präprozedurale Auftreten der Rhythmusstörung unabhängig von der Rezidivwahrscheinlichkeit nach Ablation ist.

Bei den Werten, die bei der Ablation ermittelt wurden, war auffällig, dass sich die Anzahl der Radiofrequenzabgaben im T-Test statistisch signifikant in den beiden Gruppen unterschied. Ob dies auf eine stärkere Verödung der betroffenen Areale bei Patienten ohne Rezidiv schließen lässt, oder nur auf technische Unregelmäßigkeiten zurückzuführen ist, kann nicht endgültig geklärt werden. Naheliegender wäre es jedoch anzunehmen, dass die Verödung von mehr antralem Gewebe zu besseren Langzeitergebnissen führen kann.

Bei den anderen Ablationsparametern wie Akut-Durchleuchtungszeit, Kontrastmittelmenge, Gesamtdauer der EPU und Ablation, Ablationsart, sowie bei den Werten der TEE-Untersuchung (Ejektionsfraktion, LA-Diameter (s.5.4), Septum- und Hinterwanddicke) konnten keine bedeutenden Unterschiede in den beiden Patientengruppen aufgezeigt werden.

5.2.3 Kardioversion, Medikation, Komplikationen und Begleiterkrankungen

Mit Hilfe des Chi²-Tests wurde untersucht, ob sich Patienten mit und ohne Rezidiv nach 6 Monaten hinsichtlich der Häufigkeit der vor der Ablation durchgeführten Kardioversionen, der Medikation vor bzw. 3/6 Monate nach Ablation, des Auftretens von Komplikationen oder der vorbestehenden Begleiterkrankungen unterschieden.

Bei der Häufigkeit der Kardioversionen, dem Auftreten von Komplikationen und Begleit-/Vorerkrankungen war in den beiden Gruppen kein bedeutender Unterschied nachzuweisen.

Ebenso konnte bei der Verschreibung der Medikamente kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten unabhängig vom Erfolg der Ablation prä- und postprozedural ähnlich medikamentös behandelt wurden.

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie war in diesem Kollektiv, sowie in der „AFNET“-Studie [118], die bei weitem häufigste Begleit-/Vorerkrankung. Zusätzlich ist sie eine der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Vorhofflimmern (s. 2.4).

Sowohl chronisch erhöhter Blutdruck [84, 102], als auch ein Anstieg von nur kurzer Dauer, [90] sind Prädiktoren für die Entwicklung der Rhythmusstörung.

Darüber hinaus wurde beobachtet, dass nicht nur ein erhöhter, sondern auch ein erniedrigter Blutdruck für das Auftreten von Vorhofflimmern entscheidend sein kann [31, 155].

In dieser Forschungsarbeit wurde der Blutdruck in Form von MAD und Pulsdruck näher betrachtet.

5.3 MAD und Pulsdruck

In einigen Studien konnten ein erhöhter Pulsdruck und ein erhöhter systolischer Blutdruck als Risikofaktoren für die Entwicklung atrialer Rhythmusstörungen ausgemacht werden [31, 50, 107, 133]. Ein Anstieg des MAD war mit einem gehäuften Auftreten der Herzinsuffizienz, jedoch nicht mit vermehrten Episoden von Vorhofflimmern in Verbindung zu bringen [54, 107]. Der Zusammenhang liegt wohl darin, dass ein erhöhter Pulsdruck - mehr als der MAD - repräsentativ für die zunehmende Steifigkeit der Gefäße ist [106, 107]. Diese beiden Faktoren (erhöhter Pulsdruck/verstärkte Steifigkeit) gehen oft mit hohem Alter und etlichen weiteren Begleiterkrankungen des Vorhofflimmerns einher [28, 105, 107, 171]. Über Mechanismen wie neurohumorale Aktivierung [80] und Entzündungsprozesse [29, 174] können sie dadurch das Auftreten der Rhythmusstörung forcieren.

Außerdem ist der systolische im Vergleich zum diastolischen Blutdruckwert nicht nur ein besserer Prädiktor für das Auftreten von Vorhofflimmern [31], sondern, ebenso wie ein erhöhter Pulsdruck, eng mit einer Vergrößerung des linken Vorhofs assoziiert [106].

Mit einem Mittelwert von 81 ± 12 mmHg für den MAD und 49 ± 17 mmHg für den Pulsdruck lagen beide Werte in diesem Kollektiv in den entsprechenden Normbereichen [81, 104, 130].

Nach 6 Monaten konnte sowohl mit dem T-Test, als auch mittels Cox-Regression kein entscheidender Unterschied in den Patientengruppen nachgewiesen werden.

5.4 Vorhof-Dilatation und LA-Diameter

Die starke Verbindung zwischen linksatrialer Dilatation und dem Auftreten von Vorhofflimmern wurde bereits in vielen Forschungsarbeiten aufgezeigt.

Manyari et al. [100] beobachteten vor über 20 Jahren, dass ein vergrößerter linker Vorhof mit gehäuften atrialen Rhythmusstörungen einhergeht. Daher postulierten sie in ihrer Studie, dass

die Häufigkeit und Komplexität von Vorhofflimmern direkt mit der Größe des linken Atriums korreliert. Dabei muss die Ausdehnung des Vorhofs nicht unbedingt auf einen pathologischen Prozess zurückzuführen sein, sondern kann auf physiologischen Vorgängen wie z.B. dem Altern beruhen. Ebenso wurde aufgezeigt, dass Patienten mit einem linken Atrium, welches den Durchmesser von 40mm überschritt, anfälliger gegenüber Vorhofflimmern waren. Die wahrscheinlichste Begründung für diese Beobachtung ist, dass der vergrößerte Vorhof durch die vermehrte hämodynamische Belastung zur Entwicklung von Rhythmusstörungen prädisponiert [59].

Etwa zur selben Zeit versuchten White et al. [169] eine Verbindung zwischen dilatiertem Atrium und linksatrialem Druck herzustellen. Dabei beobachteten sie, dass während Vorhofflimmerns der LA-Diameter nur leicht, besonders aber der Druck im linken Vorhof auf das 2-fache des Kontrollwertes anstieg.

Bei Aufhebung einer vorbestehenden Dehnung des Vorhofs kommt es zu einem starken Rückgang des linksatrialen Drucks, des Volumens, sowie zu einer verbesserten Überleitungszeit. Dies verdeutlicht die enge Beziehung zwischen Vorhofdehnung, Volumen und Druck [72].

Mittels Echokardiographie konnte die Größe des Atriums als wichtiges Kriterium für die Entstehung von Vorhofflimmern bestätigt werden [162].

Yoshida et al. [175] beschrieben in ihren Untersuchungen einen signifikanten Unterschied im Ausmaß des linken Vorhofs bei Patienten mit persistierendem und paroxysmalem Vorhofflimmern.

Die atriale Größe ist jedoch nicht nur ein Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern, sondern auch ein Prädiktor für den Erfolg der Katheterablation. Dabei ist zu sagen, dass nach Überschreiten eines bestimmten Volumens, bzw. LA-Diameters, die Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten der Rhythmusstörung deutlich ansteigt [37, 109, 127, 145].

In dieser Studie wurde sowohl mit Hilfe des T-Tests, als auch mittels Cox-Regression die Größe des Vorhofs in Form des LA-Diameters in den beiden Patientengruppen miteinander verglichen. Dabei konnten keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden.

Bei Yoshida et al. [175] konnte eine noch stärkere atriale Dilatation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern im Vergleich zu Studienteilnehmern mit paroxysmalem Vorhofflimmern beobachtet werden; eine mögliche Begründung dafür wäre, dass die lang anhaltende Erhöhung des Drucks bei Persistenz der Rhythmusstörung eine wichtige Rolle für die Stabilisierung der Arrhythmie und für die Vergrößerung des Atriums innehat [77].

5.5 Diastolische Dysfunktion

Die diastolische Dysfunktion entspricht einer Störung der Füllung der Herzkammern ohne Einschränkung der Pumpfunktion [41, 129]. Hierbei ist primär der Ventrikel, konsekutiv aber auch der Vorhof betroffen. Ein vergrößertes Atrium und erhöhte linksatriale Druckwerte sind Folge einer verstärkten Steifigkeit der linken Herzkammer [1, 45, 49, 60, 119, 124]. Die diastolische Dysfunktion ist eine Form der Herzinsuffizienz und besonders bei älteren Personen, sowie bei Patienten mit arterieller Hypertonie, gehäuft zu beobachten [117, 138, 157].

In verschiedenen Studien konnte aufgezeigt werden, dass die diastolische Dysfunktion mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern einhergeht [157, 161]. Als Ursachen für die Entstehung der Rhythmusstörung werden dabei hauptsächlich die Dilatation des linken Vorhofs und „remodelling“-Prozesse diskutiert [119, 144, 157].

In dieser Forschungsarbeit wurden die Werte $Pv(e)$ und $Mv(v-e)/ve$ repräsentativ für die Steifigkeit des linken Ventrikels eingeführt. Hierbei konnte für den Relativwert weder im T-Test, noch in der Cox-Regression ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen werden. Obwohl im T-Test und der linearen Regression keine Auffälligkeiten beobachtet werden konnten, zeigte die multivariate Cox-Regression einen signifikanten Wert für „ $Pv(e)cut13$ “ (HR 2,03; KI [1,08-3,81]; p-Wert 0,028); Patienten mit einem $Pv(e) > 13\text{mmHg}$ hatten somit ein in etwa doppelt so hohes Risiko während des Nachbeobachtungszeitraums an einem Rezidiv zu erkranken als Patienten mit einem $Pv(e) \leq 13\text{mmHg}$.

5.6 Linksatrialer Druck

Für den linksatrialen Druck waren in diesem Kollektiv Werte zwischen $10 \pm 5\text{mmHg}$ (Pv(d1)) und $18 \pm 7\text{mmHg}$ (Pv(v)) zu beobachten.

Anhand der nachfolgenden Tabelle (Tab.14) werden die Druckwerte aus dieser Forschungsarbeit (Diezinger) und der Studie von Yoshida et al. [175] mit den Normwerten bei Sinusrhythmus [63] verglichen.

	Normwerte bei Sinusrhythmus	Yoshida Parox. VHF	Yoshida Persis. VHF	Diezinger gesamt	Diezinger Kein Rezidiv	Diezinger Rezidiv
Druckwerte						
Pv(a)	bis 12			17 ± 6	16 ± 5	17 ± 6
Pv(v)	bis 15	10 ± 4	18 ± 5	18 ± 7	18 ± 6	19 ± 8

Alle Druckwerte in mmHg

Tab.14: Vergleich Druckwerte Pv(a) und Pv(v)

Auffallend ist der hohe Druckunterschied in den beiden Gruppen bei Yoshida et al. (persistierendes VHF $18 \pm 5\text{mmHg}$ versus paroxysmales VHF $10 \pm 4\text{mmHg}$) und die geringe Differenz zwischen den Pv(v)-Werten in dieser Studie (Kein Rezidiv $18 \pm 6\text{mmHg}$ versus Rezidiv $19 \pm 8\text{mmHg}$).

So ist es denkbar, dass der absolute Druckunterschied in den Gruppen Kein Rezidiv und Rezidiv - anders als beim Vergleich von persistierendem und paroxysmalem VHF bei Yoshida et al. - noch zu gering war, um ein klares, signifikantes Ergebnis für die verschiedenen Parameter zu bewirken.

Kalifa et al. [77] untersuchten den Einfluss linksatrialer Druckwerte auf die Entstehung von Vorhofflimmern bei Experimenten an Schafen. Dabei konnte beobachtet werden, dass während Vorhofflimmerns eine Erhöhung des Drucks mit einem Anstieg der Erregungswellen, ausgehend von dem Bereich zwischen oberen Pulmonalvenen und dem

linken Atrium, einherging. Zusätzlich steigerte sich mit dem Druck ($> 10 \text{ cm H}_2\text{O}$) und der Dehnung des Vorhofs die räumliche Ordnung und die Stabilität der Erregungswellen.

Ravelli et Alessie [134] untersuchten die Auswirkungen einer linksatrialen Druckänderung an 15 Hasenherzen. Bei ihrem Experiment war es möglich nach Perforation des atrialen Septums und dem Verschluss von Blutgefäßen („Vena cava“ und „Venae pulmonales“) den intraatrialen Druck über eine Hohlnadel zu variieren. In der Studie kam man zu dem Erkenntnis, dass ein Anstieg des Drucks von 0 auf $10 \text{ cm H}_2\text{O}$ im rechten Vorhof in weniger als 3 Minuten zu einer Verkürzung der Refraktärzeit von 85ms auf 45ms führte. Nach Normalisierung des Drucks ging die Dauer der Refraktärperiode auf ihr Ausgangspotential zurück, so dass sich der Vorgang als komplett reversibel darstellte.

Im Unterschied zum rechten Atrium erwies sich der linke Vorhof als widerstandsfähiger. Hier konnten erst ab einem Druck von 7-8 $\text{cm H}_2\text{O}$ Veränderungen in der Refraktärzeit nachgewiesen werden. Außerdem wurde aufgezeigt, dass es bei einem Wert von über 15 $\text{cm H}_2\text{O}$ zu keinen weiteren Änderungen kam, und, dass die Refraktärzeit weniger von der Dilatation, als mehr vom Druck abhängig war. Diese Beobachtungen gingen mit einer Änderung der Morphologie und Dauer der monophasischen Aktionspotentiale einher. Die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern korrelierte in der Untersuchung mit dem Anstieg der Druckwerte; ein höherer Druck führte zu höherer Anfälligkeit. Bei einem Wert von 0 $\text{cm H}_2\text{O}$ konnte durch einen vorzeitig gesetzten Reiz keine Rhythmusstörung ausgelöst werden. Je höher der Druck jedoch wurde, umso stärker war der Vorhof bereit zu „flimmern“. Die Reversibilität dieser Vorgänge konnte dadurch bestätigt werden, dass es bei 40% der Fälle zur spontanen Konversion, bei den restlichen Hasenherzen nach Abfall der Druckwerte teils sofort, teils nach Sekunden bis Minuten der Dedilatation zur Beendigung der Rhythmusstörung kam. Dabei ging die nachlassende Dehnung mit einer Verminderung der Frequenz des Vorhofflimmerns einher.

Die in dieser Studie festgelegten Parameter für den Druck (Pv-, Tv- und Mv-Werte) konnten im T-Test keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv nach 6 Monaten aufzeigen. Auffällig war jedoch, dass die Mittelwerte aller absoluten Druckwerten (Pv-Werte) in der Gruppe mit Rezidiv erhöht waren. Es konnte dort jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden.

5.6.1 Dehnbarkeit und Steifigkeit des Vorhofs

White et Kerber [169] konnten in ihren Untersuchungen vor circa 25 Jahren aufzeigen, dass Vorhofflimmern mit einer verringerten Dehnbarkeit des Atriums einhergeht.

Stefanadis et al. [148] beobachteten in ihrer Studie, dass die Steifigkeit des Atriums bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Personen ohne diese Rhythmusstörung erhöht ist.

Hinsichtlich der Dehnbarkeit und Steifigkeit des linken Vorhofs wurde in keinem Test für die Werte $Pv(d1)$, $Pv(d2)$, $Pv(d3)$, $Mv(a-d1)$, $Mv(a-d1)/ad1$ und $Mv(v-d1)/d1v$ ein signifikantes Ergebnis beobachtet.

5.6.2 Atriale Kontraktionskraft

In Form des mechano-elektrischen Feedback-Mechanismus wurde verdeutlicht, dass sich mechanische und elektrophysiologische Eigenschaften gegenseitig beeinflussen [120]. Dabei wurde aufgezeigt, dass z.B. durch Dehnung induzierte Belastung zu einer Veränderung der intrazellulären Kalzium-Konzentration und so zu veränderter atrialer Kontraktilität führen kann [5, 61].

Hinsichtlich der Kontraktilität des Vorhofs konnte in dieser Studie nach 6 Monaten im T-Test keine besondere Auffälligkeit beobachtet werden; für den Relativwert $Mv(a-e)/ea$, der die Kontraktionskraft des linken Vorhofs widerspiegeln sollte, konnte für das Wiederauftreten der Rhythmusstörung in der univariaten linearen Regression ein leicht erhöhtes Risiko aufgezeigt werden (HR 1,01, p-Wert 0,041). Diese Beobachtung ließ sich adjustiert für Geschlecht, Alter und BMI jedoch nicht bestätigen.

5.6.3 Elektromechanische Kopplung

In der Studie von Jon et al. [72] wurden Patienten hinsichtlich der chronischen Dehnung des Vorhofs und der Änderung elektrophysiologischer Eigenschaften beobachtet. Dabei konnte gezeigt werden, dass nach Beseitigung der Dilatation die Überleitungsgeschwindigkeit des Herzens deutlich zunahm. Die Dauer der p-Welle, die über 10 Herzschläge gemittelt wurde, nahm dazu stark ab.

In einer anderen Forschungsarbeit konnte ebenso nachgewiesen werden, dass Vorhofflimmern und ein steigender intraatrialer Druck mit einer Verlangsamung der atrialen Überleitungszeit einhergehen [89].

Für die Dauer der elektromechanischen Kopplung wurden stellvertretend die Zeitwerte $T_v(pa)$ und $T_v(Dpw)$ eingeführt. Weder im T-Test, noch in einer Form der Regressionsanalyse konnte für diese Parameter ein signifikanter Unterschied in den beiden Patientengruppen aufgezeigt werden.

5.7 Anmerkungen und Limitationen

Druckaufzeichnung

Die EPU/Ablation bei Vorhofflimmern erfolgte am DHZ in zwei unterschiedlichen Räumen – in den Herzkatheterlaboren EPU1 und EPU2.

Die Mehrzahl der verwendeten Druckaufzeichnungen bezog sich auf Patienten, die im Katheterlabor EPU2 behandelt wurden. Da aus technischen Gründen die Werte von Personen aus dem Raum EPU1 nur teilweise zur Verfügung standen, wurden folglich bestimmte Probanden aus der Studie ausgeschlossen. Dadurch könnte es sein, dass es unfreiwillig zur Selektion von Studienteilnehmern gekommen ist.

Follow up

Dadurch dass Patienten teilweise nach der Ablation nicht mehr zum „Follow up“ erschienen sind, kann es ebenso zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein. Es wäre möglich, dass bei Erfolg der Prozedur Patienten aufgrund der Beschwerdefreiheit nicht mehr zur Nachsorge erschienen sind.

Rezidiv

Als Rezidiv wurden Rhythmusstörungen gewertet, welche 2 Monate nach Katheterablation aufgetreten und mit Hilfe einer EKG-Aufzeichnung objektiviert worden sind. Somit wurde der Erfolg der Studie nur anhand des Kriteriums „Rezidivfreiheit“ festgelegt. Eine Besserung in Form einer reduzierten Anzahl von VHF-Episoden oder einer gestiegenen Lebensqualität konnte so nicht berücksichtigt werden. Folglich wurde durch ein einmaliges Wiederauftreten der Rhythmusstörung das Ergebnis der Prozedur als Misserfolg gewertet.

Bekannte Rhythmusstörungen

Personen, die vor der Ablation von Vorhofflimmern bereits Episoden von Vorhofflattern beschrieben hatten, wurden auch in die Studie mit aufgenommen. Aufgrund ähnlicher Pathomechanismen könnte es sein, dass Patienten mit Vorhofflattern anfälliger für ein Rezidiv von Vorhofflimmern waren als Patienten ohne vorausgegangener atrialer Rhythmusstörung [115, 163, 164].

Subjektive Werte

Zum Teil konnten die Patienten in Anamnese und „Follow up“ keine genauen Angaben über Häufigkeit, Dauer und erstes Auftreten des VHF's abgeben. Grund dafür war einerseits die schwierige subjektive Einordnung der Rhythmusituation, andererseits die oft asymptomatische und „stumme“ Erscheinung. Daher sind die o.g. Parameter nicht immer als klar gemessene und exakte Daten, denn teilweise als subjektiv empfundene Werte anzusehen.

Kollektiv

Aufgrund der zu geringen Anzahl an Studienteilnehmern war eine Analyse verschiedener Subgruppen nicht mehr möglich. Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit müssen in anderen Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten bestätigt werden.

Multifaktorielle Druckerhöhung

Da die Erhöhung des Drucks ein multifaktorielles Geschehen ist, kann es sein, dass manche Faktoren in dieser Arbeit nicht ausreichend berücksichtigt werden konnten. Eine Verzerrung der Ergebnisse wäre auf diese Weise möglich.

5.8 Ausblick

Die Beziehung zwischen mechano-elektrischem Feedback-Mechanismus und dehnungs-aktivierbaren Ionenkanälen ist bereits Mittelpunkt einiger Forschungsstudien [43, 123]. Dabei wurde aufgezeigt, dass mit Hilfe der Anwendung von Gadolinium [16] und GsMtx-4 [17], dem Peptid eines Spinnengifts, sowohl die Dauer, als auch das Auftreten von Vorhofflimmern beeinflussbar ist. Durch Blockade von Ionenkanälen ist es möglich dehnungsinduziertes Vorhofflimmern zu inhibieren. Dies könnte zu einem pharmakologischen Ansatz reifen, der nicht nur die Symptome, sondern auch die Ursache der Rhythmusstörung behandelt.

Ebenso ist der genaue Zusammenhang zwischen erhöhtem Druck, vergrößertem Vorhof und dem Auftreten eines Rezidivs von Vorhofflimmern nach Katheterablation, der in dieser Studie untersucht wurde, bei weitem noch nicht endgültig geklärt und bedarf daher weiterer Untersuchungen.

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der linksatriale Druck, insbesondere in Form des $Pv(e)$, seine Bedeutung als wichtiger Prognosefaktor für den Erfolg der Katheterablation unter Beweis gestellt hat.

Der Parameter $Pv(e)$, welcher für die Compliance des linken Ventrikels definiert wurde, konnte als bester Prädiktor für ein Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern nach Katheterablation gewertet werden. In dieser Forschungsarbeit wurde ein Unterschied in den beiden Patientengruppen hinsichtlich dieses Druckwerts aufgezeigt; Patienten mit einem $Pv(e) > 13\text{mmHg}$ hatten nämlich im Vergleich zu Personen mit einem Wert $\leq 13\text{ mmHg}$ ein in etwa doppelt so hohes Risiko für die Entstehung eines Rezidivs von Vorhofflimmern nach 6 Monaten.

Hinsichtlich der linksventrikulären Compliance konnte neben dem $Pv(e)$ auch der $Mv(a-e)/ae$, der als Parameter für die linksatriale Kontraktionskraft bestimmt wurde, in der univariaten linearen Regression einen signifikanten Unterschied in den beiden Patientengruppen darstellen, welcher in der multivariaten Regressionsanalyse jedoch nicht bestätigt werden konnte.

Diese Ergebnisse liefern interessante Ansätze für das bessere Verständnis des paroxysmalen Vorhofflimmerns. So könnte man vermuten, dass nicht nur die Extrasystolen aus den Pulmonalvenen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie spielen, sondern dass auch die diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels zumindest in der Entstehung eines Rezidivs von paroxysmalem Vorhofflimmern nach Katheterablation eine wichtige Rolle innehat.

Obwohl in dieser Studie keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte, war außerdem auffällig, dass hinsichtlich der absoluten Druckwerte bei Patienten mit Rezidiv im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv nach 6 Monaten eine Tendenz zu höheren Werten feststellbar war. Nachfolgende Forschungsarbeiten mit einem Beobachtungszeitraum über mehrere Jahre

wären hinsichtlich dieses Aspektes sehr interessant und könnten weitere Aufschlüsse für das Verständnis der Pathophysiologie des paroxysmalen Vorhofflimmerns geben.

Abgesehen von den beiden oben genannten Druckwerten konnte bei keinem der anderen festgelegten Parametern, die definiert wurden um einen Unterschied in der Dehnbarkeit und Steifigkeit des linken Vorhofs, der Steifigkeit des linken Ventrikels und der Dauer der elektromechanischen Kopplung darzustellen, ein signifikantes Ergebnis aufgezeigt werden. Wahrscheinlichster Grund dafür ist, dass der Unterschied der Druckwerte in den beiden Patientengruppen zu gering bzw. die Zeit für „remodelling“-Prozesse zu kurz war, um bedeutende Änderungen hinsichtlich des Rezidivverhaltens zu bewirken.

Folglich konnte in dieser Forschungsarbeit der Stellenwert des linksatrialen Drucks für die Entstehung eines Rezidivs von paroxysmalem Vorhofflimmern nach Katheterablation dargestellt werden. Weitere Untersuchungen für das genauere Verständnis wären daher nicht nur wünschens-, sondern auch sehr empfehlenswert.

7. Abbildungsverzeichnis

	<i>Seitenzahl</i>
Abb.1: Mögliche Entwicklung der Prävalenz von VHF bis zum Jahr 2050	8
Abb.2: Feedback-Mechanismen der „remodelling“-Prozesse von VHF	16
Abb.3: Intraatrialer Druck und Rezidivwahrscheinlichkeit	22
Abb.4: Patientenkollektiv der Studie	27
Abb.5: Volumen- und Druckschwankungen gekoppelt an die Periodik des Herzens	28
Abb.6: Die intraatriale Druckkurve des linken Vorhofs gekoppelt an das EKG	29
Abb.7: Auswertung einer Druckkurve; exemplarische Darstellung des Zeitintervalls von Beginn p-Welle bis zum Druckwert „a“	31
Abb.8: Auswertung einer Druckkurve; exemplarische Darstellung des Druckwerts „a“	32
Abb.9: Einflussfaktoren des „remodelling“ mit Auswirkung auf die Rezidivwahrscheinlichkeit	36
Abb.10: Verteilung von Alter und Geschlecht als „Boxplot“	39
Abb.11: Kaplan-Meier-Analyse für Alter und Geschlecht	40
Abb.12: In der Studie erhobene Begleiterkrankungen von Vorhofflimmern	41
Abb.13: Häufigkeitsverteilung verschiedener Ablationstechniken	43
Abb.14: Kaplan-Meier-Analyse für Rezidivfreiheit	44
Abb.15: Martingal-Residuen mit „Cut off“-Wert	51
Abb.16: Kaplan-Meier-Analyse für Pv(e) mit „Cut off“-Wert	54
Abb.17: Histogramm mit Normalverteilung bei Patienten ohne Rezidiv	89
Abb.18: Histogramm mit Normalverteilung bei Patienten mit Rezidiv	89
Abb.19: Histogramm ohne Normalverteilung bei Patienten ohne Rezidiv	90
Abb.20: Histogramm ohne Normalverteilung bei Patienten mit Rezidiv	91

8. Tabellenverzeichnis

	<i>Seitenzahl</i>
Tab.1: Klassifikation von Vorhofflimmern	9
Tab.2: Einteilung der Symptome von Vorhofflimmern	12
Tab.3: Risikoeinschätzung für das Auftreten eines „Schlaganfalls“ in Abhängigkeit vom CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	18
Tab.4: Repräsentative Parameter	34
Tab.5: Deskriptive Auswertung der erhobenen Druckwerte	44
Tab.6: Basiswerte des Patientenkollektivs	46
Tab.7: TEE-Werte des Patientenkollektivs	47
Tab.8: Ablationswerte des Patientenkollektivs	47
Tab.9: T-Test mit Druckwerte nach 6 Monaten	48
Tab.10: Chi ² -Test mit Geschlechtsverteilung	50
Tab.11: Uni- und multivariate Cox-Regression mit „Cut off“-Wert und linearer Anpassung	52
Tab.12: Regressionsanalyse für Alter und Geschlecht	53
Tab.13: Vergleich Patientenkollektive	55
Tab.14: Vergleich Druckwerte P _{v(a)} und P _{v(v)}	63
Tab.15: Test der Druckwerte auf Normalverteilung	88
Tab.16: Test der Basiswerte auf Normalverteilung	90
Tab.17: Test der TEE- und Ablationswerte auf Normalverteilung	91
Tab.18: Chi ² -Test für Kardioversion	92
Tab.19: Chi ² -Test für Begleiterkrankungen	93
Tab.20: Chi ² -Test für Medikation vor der Ablation	94
Tab.21: Chi ² -Test für Ablationsparameter	95
Tab.22: Chi ² -Test für Komplikationen bei der Ablation	96
Tab.23: Chi ² -Test für Medikation nach 3 Monaten	97
Tab.24: Chi ² -Test für Medikation nach 6 Monaten	98

9. Literaturverzeichnis

1. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG (2006) Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 92:1259-1264
2. Albers GW, Atwood JE, Hirsh J, Sherman DG, Hughes RA, Connolly SJ (1991) Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 115:727-736
3. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G (2004) Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *The New England journal of medicine* 351:2384-2391
4. Alboni P, Botto GL, Baldi N (2005) [Outpatient treatment of recurrent atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach: practical aspects]. *Ital Heart J Suppl* 6:335-340
5. Allen DG, Kurihara S (1982) The effects of muscle length on intracellular calcium transients in mammalian cardiac muscle. *J Physiol* 327:79-94
6. Allesie M, Ausma J, Schotten U (2002) Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54:230-246
7. Allesie M, et al. ; Zipes DP, Jalife J, editors (1985) Experimental evaluation of moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias* New York: Grune & Stratton
8. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allesie M, Borgers M (1997) Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 96:3157-3163
9. Bajpai A, Savelieva I, Camm AJ (2008) Treatment of atrial fibrillation. *Br Med Bull* 88:75-94
10. Bakker RC, Akin S, Rizopoulos D, Kik C, Takkenberg JJ, Bogers AJ (2012) Results of clinical application of the modified maze procedure as concomitant surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*
11. Baurecht H, Busch R, Haller B, Hapfelmeier A, Heinrich P, Schuster T, Ulm K, Wagenpfeil S (2008) *Biomatthe Computerseminar*. München
12. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 271:840-844
13. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D (1998) Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 98:946-952

14. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Mendez F, Matiello M, Molina I, Brugada J (2007) Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 28:836-841
15. Bettoni M, Zimmermann M (2002) Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 105:2753-2759
16. Bode F, Katchman A, Woosley RL, Franz MR (2000) Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* 101:2200-2205
17. Bode F, Sachs F, Franz MR (2001) Tarantula peptide inhibits atrial fibrillation. *Nature* 409:35-36
18. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V (1999) Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 44:121-131
19. Boyden PA, Hoffman BF (1981) The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs. *Circ Res* 49:1319-1331
20. Boyden PA, Tilley LP, Albala A, Liu SK, Fenoglio JJ, Jr., Wit AL (1984) Mechanisms for atrial arrhythmias associated with cardiomyopathy: a study of feline hearts with primary myocardial disease. *Circulation* 69:1036-1047
21. Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K, Wilcox JN, Dudley SC, Jr., Harrison DG, Langberg JJ (2002) Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation* 106:2854-2858
22. Calkins H, el-Atassi R, Kalbfleisch S, Langberg J, Morady F (1992) Effects of an acute increase in atrial pressure on atrial refractoriness in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 15:1674-1680
23. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ (2007) HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm

- Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 9:335-379
24. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I (2009) Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2:349-361
 25. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D (2012) 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 14:528-606
 26. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31:2369-2429
 27. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E (2010) Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3:32-38
 28. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH (1999) Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *Jama* 281:634-639
 29. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM (2001) Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 38:399-403
 30. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS (1999) Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 100:1879-1886
 31. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM (2009) Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 119:2146-2152

32. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP (1991) The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:569-583
33. Cristal N, Peterburg I, Szwarcberg J (1976) Atrial fibrillation developing in the acute phase of myocardial infarction. Prognostic implications. *Chest* 70:8-11
34. Currie CJ, Jones M, Goodfellow J, McEwan P, Morgan CL, Emmas C, Peters JR (2006) Evaluation of survival and ischaemic and thromboembolic event rates in patients with non-valvular atrial fibrillation in the general population when treated and untreated with warfarin. *Heart* 92:196-200
35. Davies MJ, Pomerance A (1972) Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 34:520-525
36. Deisenhofer I, H. Estner, and A. Pustowoit (2006) Catheter ablation of atrial fibrillation. In: Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B (eds) *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*. Steinkopff, pp 211-246
37. den Uijl DW, Delgado V, Bertini M, Tops LF, Trines SA, van de Veire NR, Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bax JJ (2011) Impact of left atrial fibrosis and left atrial size on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart* 97:1847-1851
38. Dispersyn GD, Ausma J, Thone F, Flameng W, Vanoverschelde JL, Allessie MA, Ramaekers FC, Borgers M (1999) Cardiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis. *Cardiovasc Res* 43:947-957
39. Elvan A, Huang XD, Pressler ML, Zipes DP (1997) Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation* 96:1675-1685
40. Ezekowitz MD, Levine JA (1999) Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Jama* 281:1830-1835
41. Failure ESGoDH (1998) How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003
42. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG (1995) Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 155:469-473
43. Franz MR, Bode F (2003) Mechano-electrical feedback underlying arrhythmias: the atrial fibrillation case. *Prog Biophys Mol Biol* 82:163-174
44. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB (2003) Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 14:666-672
45. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK (1976) Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* 38:645-653

46. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama* 285:2864-2870
47. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001) 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* 285:2370-2375
48. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32:2559-2566
49. Grossman W, Barry WH (1980) Diastolic pressure-volume relations in the diseased heart. *Fed Proc* 39:148-155
50. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, Bodegard J (2012) Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 59:198-204
51. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Gjesdal K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, Bodegard J (2012) Importance of physical fitness on predictive effect of body mass index and weight gain on incident atrial fibrillation in healthy middle-age men. *Am J Cardiol* 110:425-432
52. Guize L, Thomas F, Bean K, Benetos A, Pannier B (2007) [Atrial fibrillation: prevalence, risk factors and mortality in a large French population with 15 years of follow-up]. *Bull Acad Natl Med* 191:791-803; discussion 803-795
53. Hagiwara N, Masuda H, Shoda M, Irisawa H (1992) Stretch-activated anion currents of rabbit cardiac myocytes. *J Physiol* 456:285-302
54. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D (2003) Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 138:10-16
55. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Metayer P, Roudaut R, Clementy J (1996) Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7:1132-1144
56. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine* 339:659-666
57. Hatzinger R, Nagel H (2009) SPSS Statistics. Pearson Studium, München

58. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 27:949-953
59. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE (1976) Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 53:273-279
60. Hoit BD, Walsh RA (1992) Regional atrial distensibility. *The American journal of physiology* 262:H1356-1360
61. Housmans PR, Lee NK, Blinks JR (1983) Active shortening retards the decline of the intracellular calcium transient in mammalian heart muscle. *Science* 221:159-161
62. Hughes M, Lip GY (2008) Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 99:295-304
63. Hylek EM, Singer DE (1994) Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 120:897-902
64. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2003) Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 349:1019-1026
65. Jacobs MB (1992) Anticoagulation before cardioversion for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 116:698-699
66. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J (1997) A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 95:572-576
67. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, Hocini M, Garrigue S, Clementy J (2000) Atrial fibrillation: role of arrhythmogenic foci. *J Interv Card Electrophysiol* 4 Suppl 1:29-37
68. Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M (2002) Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 106:2479-2485
69. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M (2008) Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 118:2498-2505
70. Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R (1998) Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol* 9:S2-12

71. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M (2002) Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54:204-216
72. John B, Stiles MK, Kuklik P, Brooks AG, Chandy ST, Kalman JM, Sanders P (2010) Reverse remodeling of the atria after treatment of chronic stretch in humans: implications for the atrial fibrillation substrate. *J Am Coll Cardiol* 55:1217-1226
73. Joshi S, Bangalore S, Chiadika S, Steinberg S (2006) Abstract 2893: Defining the "Blanking Period" after ablation of Atrial Fibrillation: Systematic Study Using a Continuous Autotrigger Recorder for 3 Months. *Circulation* 114:606-607
74. Joshi S, Choi AD, Kamath GS, Raiszadeh F, Marrero D, Badheka A, Mittal S, Steinberg JS (2009) Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20:1089-1094
75. Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, Sarti C, Sivenius J, Torppa J, Tuomilehto J (1997) Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke* 28:311-315
76. Kagawa K, Arakawa M, Miwa H, Noda T, Nishigaki K, Ito Y, Hirakawa S (1994) [Left atrial function during left ventricular diastole evaluated by left atrial angiography and left ventriculography]. *J Cardiol* 24:317-325
77. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, Berenfeld O, Nattel S (2003) Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* 108:668-671
78. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1982) Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *The New England journal of medicine* 306:1018-1022
79. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D (1998) Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 82:2N-9N
80. Kato J, Kitamura K, Uemura T, Kuwasako K, Kita T, Kangawa K, Eto T (2002) Plasma levels of adrenomedullin and atrial and brain natriuretic peptides in the general population: their relations to age and pulse pressure. *Hypertens Res* 25:887-892
81. Khan IA (2003) Atrial stunning: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 92:113-128
82. Khaykin Y, Oosthuizen R, Zarnett L, Essebag V, Parkash R, Seabrook C, Beardsall M, Tsang B, Wulffhart Z, Verma A (2011) Clinical predictors of arrhythmia recurrences following pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation: predicting arrhythmia recurrence post-PVAI. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22:1206-1214

83. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G (2007) Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 9:1006-1023
84. Kistler PM, Sanders P, Dodic M, Spence SJ, Samuel CS, Zhao C, Charles JA, Edwards GA, Kalman JM (2006) Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 27:3045-3056
85. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF (2001) Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 344:1411-1420
86. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE (1995) The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 98:476-484
87. Kumagai K, Yasuda T, Tojo H, Noguchi H, Matsumoto N, Nakashima H, Gondo N, Saku K (2000) Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial fibrillation originating from the pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 23:1823-1827
88. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K (2004) Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol* 43:2281-2289
89. Lalani GG, Schrickler A, Gibson M, Rostamian A, Krummen DE, Narayan SM (2012) Atrial conduction slows immediately before the onset of human atrial fibrillation: a bi-atrial contact mapping study of transitions to atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 59:595-606
90. Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, Psaltis PJ, Worthington M, Rajendram A, Kelly DR, Nelson AJ, Zhang Y, Kuklik P, Brooks AG, Worthley SG, Faull RJ, Rao M, Edwards J, Saint DA, Sanders P (2010) Short-term hypertension is associated with the development of atrial fibrillation substrate: a study in an ovine hypertensive model. *Heart Rhythm* 7:396-404
91. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Yu WC, Huang JL, Ueng KC, Cheng JJ, Ding YA, Chen SA (2004) Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 10:221-226

92. Letsas KP, Efremidis M, Charalampous C, Tsikrikas S, Sideris A (2011) Current ablation strategies for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract* 2011:376969
93. Levy S, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns H, Davies W, Kay N, Prystowsky E, Sutton R, Waldo A, Wyse DG (2003) International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace* 5:119-122
94. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S (1999) Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 100:87-95
95. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ (2004) Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 110:1042-1046
96. Logan WF, Rowlands DJ, Howitt G, Holmes AM (1965) LEFT ATRIAL ACTIVITY FOLLOWING CARDIOVERSION. *Lancet* 2:471-473
97. Lonnerholm S, Blomstrom P, Nilsson L, Oxelbark S, Jideus L, Blomstrom-Lundqvist C (2000) Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 101:2607-2611
98. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Tada H, Ishizu T, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Xu D, Sekiguchi Y, Aonuma K (2011) Left atrial stiffness relates to left ventricular diastolic dysfunction and recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22:999-1006
99. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, Munson JT, Douglas PS (1994) Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 23:1535-1540
100. Manyari DE, Patterson C, Johnson D, Melendez L, Kostuk WJ, Cape RD (1990) Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 119:1069-1076
101. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113:1807-1816

102. Medi C, Kalman JM, Spence SJ, Teh AW, Lee G, Bader I, Kaye DM, Kistler PM (2011) Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: implications for the substrate for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22:1317-1324
103. Menz V, Grimm W, Hoffmann J, Maisch B (1996) Alcohol and rhythm disturbance: the holiday heart syndrome. *Herz* 21:227-231
104. Michels G, Kochanek M (2010) *Repetitorium Internistische Intensivmedizin*. Springer, Berlin-Heidelberg
105. Mitchell GF, Moya LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA (1997) Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation* 96:4254-4260
106. Mitchell GF, Lacourciere Y, Ouellet JP, Izzo JL, Jr., Neutel J, Kerwin LJ, Block AJ, Pfeffer MA (2003) Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation* 108:1592-1598
107. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, D'Agostino RB, Sr., Kannel WB, Levy D, Benjamin EJ (2007) Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama* 297:709-715
108. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS (2006) Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 114:119-125
109. Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, Takahashi Y, Takei A, Sato A, Isobe M, Takahashi A (2011) Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein antrum isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: long-term follow-up results. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22:621-625
110. Miyazaki S, Kuwahara T, Takahashi A (2012) Impact of the Preprocedural Frequency of Paroxysmal Atrial Fibrillation on the Clinical Outcome after Catheter Ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*
111. Moe GK, Abildskov JA (1959) Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58:59-70
112. Moe GK (1962) On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation
113. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA (1964) A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION. *Am Heart J* 67:200-220

114. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM (1995) Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 91:1588-1595
115. Morton JB, Byrne MJ, Power JM, Raman J, Kalman JM (2002) Electrical remodeling of the atrium in an anatomic model of atrial flutter: relationship between substrate and triggers for conversion to atrial fibrillation. *Circulation* 105:258-264
116. Morton JB, Sanders P, Vohra JK, Sparks PB, Morgan JG, Spence SJ, Grigg LE, Kalman JM (2003) Effect of chronic right atrial stretch on atrial electrical remodeling in patients with an atrial septal defect. *Circulation* 107:1775-1782
117. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE (1999) Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 20:447-455
118. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G (2009) The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 11:423-434
119. Nagarakanti R, Ezekowitz M (2008) Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 22:111-118
120. Nazir SA, Lab MJ (1996) Mechanoelectric feedback and atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* 32:52-61
121. Nazir SA, Lab MJ (1996) Mechanoelectric feedback in the atrium of the isolated guinea-pig heart. *Cardiovasc Res* 32:112-119
122. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ (2005) Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 26:2422-2434
123. Ninio DM, Saint DA (2008) The role of stretch-activated channels in atrial fibrillation and the impact of intracellular acidosis. *Prog Biophys Mol Biol* 97:401-416
124. Nishimura RA, Tajik AJ (1997) Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 30:8-18
125. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H (2009) Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 73:242-248

126. Oliveira M, Silva MN, Geraldés V, Postolache G, Xavier R, Laranjo S, Rocha I, Ferreira R, Silva-Carvalho L (2010) Effects of vagal stimulation on induction and termination of atrial fibrillation in an in vivo rabbit heart model. *Rev Port Cardiol* 29:375-389
127. Parikh SS, Jons C, McNitt S, Daubert JP, Schwarz KQ, Hall B (2010) Predictive capability of left atrial size measured by CT, TEE, and TTE for recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 33:532-540
128. Patane S, Marte F, Di Bella G (2008) Transient syncope, left bundle branch block and first degree atrioventricular block after "pill-in-the-pocket" administration. *Int J Cardiol* 126:e19-21
129. Paulus WJ1 TC, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 28(20):2539-50
130. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM (2009) Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2:626-633
131. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM (2003) Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 41:1036-1043
132. Probst P, Goldschlager N, Selzer A (1973) Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis. Factors influencing their relationship. *Circulation* 48:1282-1287
133. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM (1997) Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 96:2455-2461
134. Ravelli F, Allessie M (1997) Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 96:1686-1695
135. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ (1988) Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 62:395-410
136. Rich MW (2009) Epidemiology of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 25:3-8
137. Roberts-Thomson KC, John B, Worthley SG, Brooks AG, Stiles MK, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, Kalman JM, Sanders P (2009) Left atrial remodeling in patients with atrial septal defects. *Heart Rhythm* 6:1000-1006

138. Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, Mukamal KJ (2012) Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 33:904-912
139. Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, Olsson L, Wilhelmsen L, Swedberg K (2009) Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J* 30:1113-1120
140. Ruknudin A, Sachs F, Bustamante JO (1993) Stretch-activated ion channels in tissue-cultured chick heart. *The American journal of physiology* 264:H960-972
141. Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S (2012) Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int* 109:293-299
142. Schotten U, Duytschaever M, Ausma J, Eijsbouts S, Neuberger HR, Allessie M (2003) Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation* 107:1433-1439
143. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A (2011) Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 91:265-325
144. Shi Y, Ducharme A, Li D, Gaspo R, Nattel S, Tardif JC (2001) Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 52:217-225
145. Shin SH, Park MY, Oh WJ, Hong SJ, Pak HN, Song WH, Lim DS, Kim YH, Shim WJ (2008) Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr* 21:697-702
146. Stefanadis C, Dernellis J, Stratos C, Tsiamis E, Tsioufis C, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Pitsavos C, Toutouzas P (1998) Assessment of left atrial pressure-area relation in humans by means of retrograde left atrial catheterization and echocardiographic automatic boundary detection: effects of dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 31:426-436
147. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, Toutouzas P (1999) Effects of pacing-induced and balloon coronary occlusion ischemia on left atrial function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 33:687-696
148. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P (2001) A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J* 22:22-36
149. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ (2001) Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 86:516-521
150. Suissa LATSSDACRS (2010) Abstract 18044: Comparison of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores in Predicting Stroke Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Res* 122: A18044

151. Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S (1998) Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation* 98:719-727
152. Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello Russo A, Bellocchi F, Andreotti F, Crea F (2005) Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 26:2000-2006
153. Thamilarasan M, Klein AL (1999) Factors relating to left atrial enlargement in atrial fibrillation: "chicken or the egg" hypothesis. *Am Heart J* 137:381-383
154. Thiedemann KU, Ferrans VJ (1977) Left atrial ultrastructure in mitral valvular disease. *Am J Pathol* 89:575-604
155. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, Glazer NL, Lumley T, Longstreth WT, Jr., Smith NL, Psaty BM, Siscovick DS, Heckbert SR (2008) Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 21:1111-1116
156. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY (2006) Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 119:448 e441-419
157. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB (2002) Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 40:1636-1644
158. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, Cha SS, Bailey KR, Verzosa GC, Seward JB, Gersh BJ (2008) Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J* 29:2227-2233
159. van der Velden HM, van Kempen MJ, Wijffels MC, van Zijverden M, Groenewegen WA, Allesie MA, Jongsma HJ (1998) Altered pattern of connexin40 distribution in persistent atrial fibrillation in the goat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9:596-607
160. Vasamreddy CR, Lickfett L, Jayam VK, Nasir K, Bradley DJ, Eldadah Z, Dickfeld T, Berger R, Calkins H (2004) Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15:692-697
161. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Galderisi M, Wolf PA, Benjamin EJ (2003) Doppler transmitral flow indexes and risk of atrial fibrillation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 91:1079-1083
162. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D (1994) Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 89:724-730
163. Waldo AL (2002) Mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation: distinct entities or two sides of a coin? *Cardiovasc Res* 54:217-229

164. Waldo AL (2003) Inter-relationships between atrial flutter and atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 26:1583-1596
165. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ (2003) Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 107:2920-2925
166. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ (2004) Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama* 292:2471-2477
167. Watson T, Shantsila E, Lip GY (2009) Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 373:155-166
168. WE G (1914) The nature of fibrillary contraction of the heart. - Its relation to tissue mass and form. *AM J Physiol* 33:397-414
169. White CW, Kerber RE, Weiss HR, Marcus ML (1982) The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships. *Circ Res* 51:205-215
170. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92:1954-1968
171. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T, Sutton-Tyrrell K (2005) Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 45:187-192
172. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 347:1825-1833
173. Yamane T, Shah DC, Jais P, Hocini M, Peng JT, Deisenhofer I, Clementy J, Haissaguerre M (2002) Dilatation as a marker of pulmonary veins initiating atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 6:245-249
174. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB (2004) C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:969-974
175. Yoshida K, Ulfarsson M, Oral H, Crawford T, Good E, Jongnarangsin K, Bogun F, Pelosi F, Jalife J, Morady F, Chugh A (2011) Left atrial pressure and dominant frequency of atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 8:181-187
176. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S (1997) Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 81:512-525
177. Zemlin CW, Mitrea BG, Pertsov AM (2009) Spontaneous onset of atrial fibrillation. *Physica D* 238:969-975

10. Danksagung

Mein ganz herzlicher Dank gilt Frau OA Prof. Dr. med. Isabel Deisenhofer für die Einführung in die Elektrophysiologie des Herzens, die Bereitstellung des Themas und die Beratung bei schwierigen Fragen.

Bei Herrn OA PD Dr. med. Clemens Jilek möchte ich mich besonders dafür bedanken, dass er mir über die gesamte Zeit unterstützend zur Seite gestanden hat.

Dem EPU-Team des DHZ gilt mein Dank für die freundliche Aufnahme und Einarbeitung.

Bei Herrn Dr. rer. nat Dipl.-Stat. Tibor Schuster möchte ich mich für die Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertung bedanken.

11. Anhang

Zu 4.1:

Mit der Erstellung eines Histogramms konnten folgende Werte auf Normalverteilung getestet werden:

Parameter	Normalverteilung
Druckwerte	
MAD	Gegeben
Pulsdruck	Gegeben
Tv(Dpw)	Gegeben
Tv(pa)	Gegeben
Pv(a)	Gegeben
Pv(b)	Gegeben
Pv(c)	Gegeben
Pv(d1)	Gegeben
Pv(d2)	Gegeben
Pv(d3)	Gegeben
Pv(v)	Gegeben
Pv(e)	Gegeben
Mv(a-d1)	Gegeben
$Mv(a-d1)/ad1$	Gegeben
$Mv(v-d1)/d1v$	Gegeben
$Mv(v-e)/ve$	Gegeben
$Mv(a-e)/ea$	Gegeben

Tab.15: Test der Druckwerte auf Normalverteilung

Exemplarisch zeigen die Abbildungen 17 und 18 die Normalverteilung des MAD nach 6 Monaten.

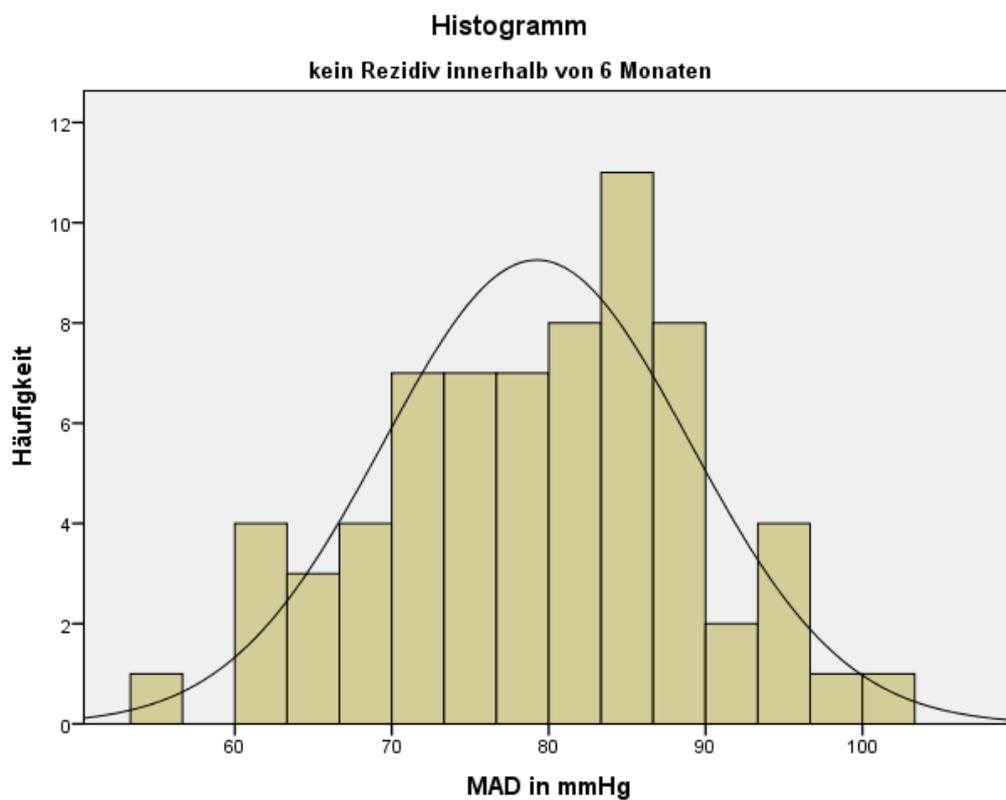


Abb.17: Histogramm mit Normalverteilung bei Patienten ohne Rezidiv

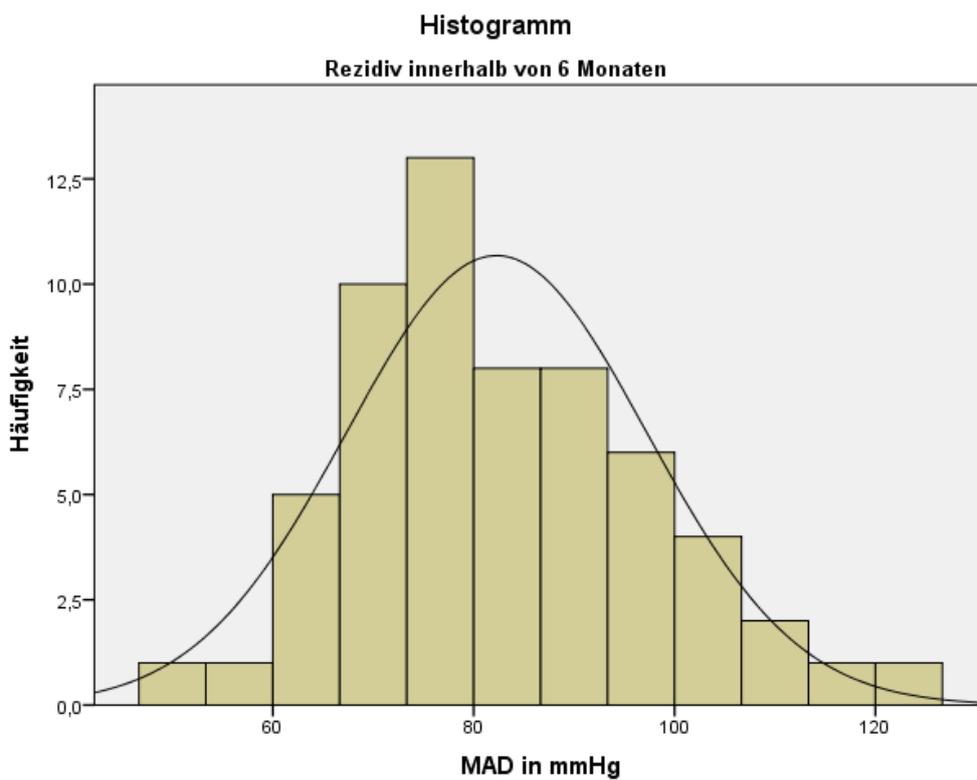


Abb.18: Histogramm mit Normalverteilung bei Patienten mit Rezidiv

	Parameter	Normalverteilung
Basiswerte		
	Alter bei Ablation	Gegeben
	BMI	Gegeben
	Dauer von Erstdiagnose des VHF's bis EPU/Ablation	Nicht gegeben
	Dauer der einzelnen Episoden	Nicht gegeben
	Anzahl der Episoden	Nicht gegeben
	Gesamtdauer der Episoden	Nicht gegeben

Tab.16: Test der Basiswerte auf Normalverteilung

Als Beispiel für einen Parameter bei dem keine Normalverteilung gegeben war, zeigen die Abbildungen 19 und 20 die Gesamtdauer der Episoden nach 6 Monaten.

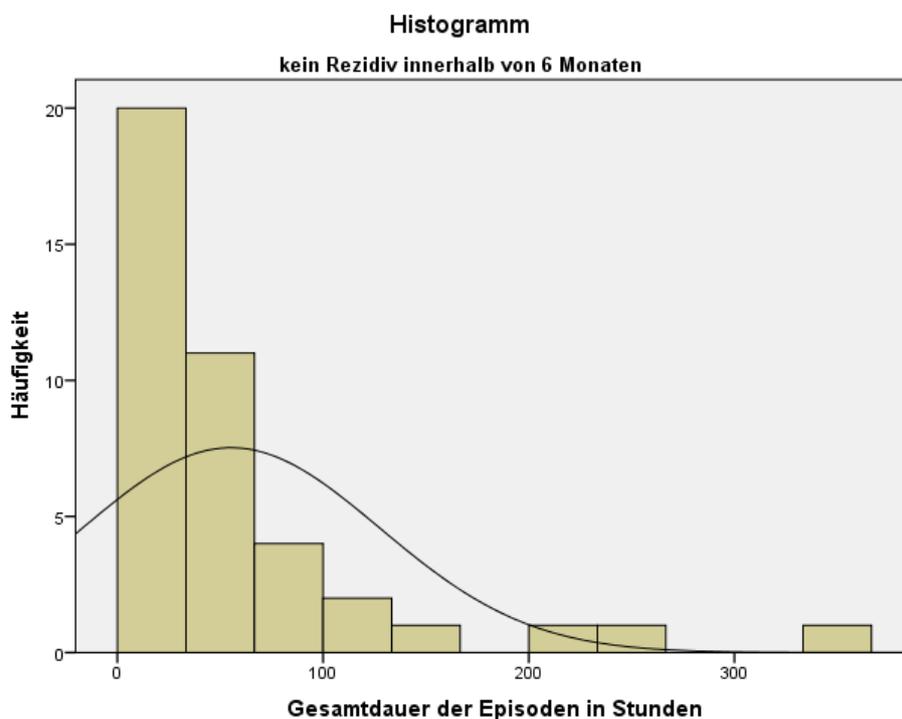


Abb.19: Histogramm ohne Normalverteilung bei Patienten ohne Rezidiv

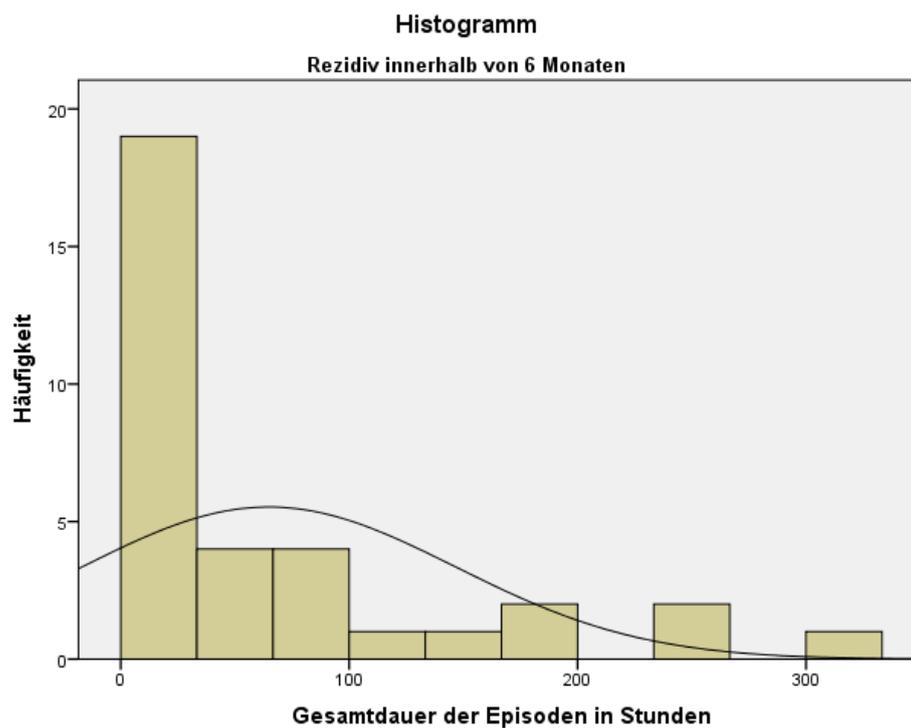


Abb.20: Histogramm ohne Normalverteilung bei Patienten mit Rezidiv

	Parameter	Normalverteilung
TEE	Ejektionsfraktion	Gegeben
	LA-Diameter	Gegeben
	Septumdicke	Gegeben
	Hinterwanddicke	Gegeben
Ablation	Radiofrequenzabgaben	Gegeben
	Akut-Durchleuchtungszeit	Gegeben
	Kontrastmittelmenge	Gegeben
	EPU Gesamtdauer	Gegeben

Tab.17: Test der TEE- und Ablationswerte auf Normalverteilung

Zu 4.2.2:

Folgend sind die Ergebnisse des Chi²-Test dargestellt:

	Kein Rezidiv	Rezidiv	
Kardioversion			p-Wert
			0,882
<u>Medikamentös</u>			
Keine KV	49,2	43,0	
KV			
Primär erfolgreich < 48 Std	0,0	0,0	
Primär erfolgreich > 48 Std	3,1	2,3	
Primär kein Erfolg	0,8	1,6	
<u>Elektrisch</u>			0,576
Keine KV	39,8	32,0	
KV			
Primär erfolgreich < 48 Std	2,3	0,8	
Primär erfolgreich > 48 Std	9,4	11,7	

Primär kein Erfolg	1,6	2,3
--------------------	-----	-----

Prozentwerte gesamt

Tab.18: Chi²-Test für Kardioversion

	Kein Rezidiv	Rezidiv	p-Wert
Begleit-/Vorerkrankungen			
<u>Herzinsuffizienz</u>			0,785
Nein	46,9	42,2	
Ja	6,2	4,7	
<u>Arterielle Hypertonie</u>			0,715
Nein	18,8	18,8	
Ja	34,4	28,1	
<u>Diabetes mellitus</u>			0,500
Nein	48,4	44,5	
Ja	4,7	2,3	
<u>TE</u>			0,126
Nein	48,4	38,3	
Ja	4,7	8,6	
<u>KHK</u>			0,947
Nein	47,7	40,6	

Ja	1-Gefäß	3,1	3,1
	2-Gefäß	1,6	1,6
	3-Gefäß	0,8	0,8
	mit ACVB	0,0	0,8

Prozentwerte gesamt

Tab.19: Chi²-Test für Begleiterkrankungen

Medikation vor der Ablation	Kein Rezidiv		Rezidiv		p-Wert
<u>Beta- Adrenorezeptor- Antagonisten</u>					1,000
Nein	3,9		3,1		
Ja	49,2		43,8		
<u>Digitalis-Präparate</u>					0,665
Nein	51,6		44,5		
Ja	1,6		2,3		
<u>ACE-Hemmer/AT1- Antagonisten</u>					0,289
Nein	26,6		28,1		
Ja	26,6		18,8		
<u>Kalziumkanal-</u>					0,473

<u>Blocker</u>			
Nein	50,8	43,0	
Ja	2,3	3,9	
<u>Cumarin-Präparate</u>			0,600
Nein	0,8	1,6	
Ja	52,3	45,3	

Prozentwerte gesamt

Tab.20: Chi²-Test für Medikation vor der Ablation

Hinsichtlich der Kardioversion, den Begleit-/Vorerkrankungen und der Medikation vor Ablation bestand kein signifikanter Unterschied in den beiden Patientengruppen.

	Kein Rezidiv	Rezidiv	p-Wert
Ablation			
<u>Ablationsart</u>			0,124
PVI	49,2	40,6	
PVI und CFAE	0,8	4,7	
PVI und Linien	2,3	0,8	
PVI und CFAE und Linien	0,8	0,8	
<u>Rhythmus während</u>			0,583

<u>Ablation</u>		
Sinusrhythmus	41,3	37,3
Vorhofflimmern	8,7	7,9
Atypisches Vorhofflattern	0,8	0,0
Typisches Vorhofflattern	0,0	0,0
Vorhofflimmern und -flattern	3,2	0,8
Prozentwerte gesamt		

Tab.21: Chi²-Test für Ablationsparameter

Komplikationen	Kein Rezidiv	Rezidiv	p-Wert
<u>Perikardtamponade</u>			1,000
Nein	52,3	46,1	
Ja	0,8	0,8	
<u>TE</u>			0,469
Nein	53,1	46,1	
Ja	0,0	0,8	
<u>Blutung</u>			1,000
Nein	52,3	46,9	

Ja	0,8	0,0	
<u>PV-Stenose</u>			0,665
Nein	51,6	44,5	
Ja	1,6	2,3	

Prozentwerte gesamt

Tab.22: Chi²-Test für Komplikationen bei der Ablation

	Kein Rezidiv	Rezidiv	
Medikation nach 3 Monaten			
			p-Wert
<u>Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten</u>			1,000
Nein	4,0	3,2	
Ja	48,8	44,0	
<u>Digitalis-Präparate</u>			0,602
Nein	52,0	45,6	
Ja	0,8	1,6	
<u>ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten</u>			0,284

Nein	28,0	29,6	
Ja	24,8	17,6	
<u>Kalziumkanal-Blocker</u>			1,000
Nein	51,2	45,6	
Ja	1,6	1,6	
<u>Cumarin-Präparate</u>			1,000
Nein	2,4	1,6	
Ja	50,4	45,6	

Prozentwerte gesamt

Tab.23: Chi²-Test für Medikation nach 3 Monaten

	Kein Rezidiv	Rezidiv	
Medikation nach 6 Monaten			
			p-wert
<u>Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten</u>			0,767
Nein	5,1	5,1	
Ja	49,6	40,2	
<u>Digitalis-Präparate</u>			0,203

Nein	54,7	43,6	
Ja	0,0	1,7	
<u>ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten</u>			0,352
Nein	29,1	28,2	
Ja	25,6	17,1	
<u>Kalziumkanal-Blocker</u>			1,000
Nein	51,3	42,7	
Ja	3,4	2,6	
<u>Cumarin-Präparate</u>			0,625
Nein	2,6	0,9	
Ja	52,1	44,4	

Prozentwerte gesamt

Tab.24: Chi²-Test für Medikation nach 6 Monaten

In Bezug auf Komplikationen, Ablation und Medikation nach 3/6 Monaten konnte mit dem Chi²-Test kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.