

Kathetersysteme für eine simultane zirkumferentielle Pulmonalvenen-Ablation

bei paroxysmalem Vorhofflimmern:

Vergleich des Cryo-Ballon-Katheters mit dem Mesh Ablator

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Pascal Becker
aus Bonn

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. Lars Lickfett
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Daniel Thomas

Tag der Mündlichen Prüfung: 18. März 2011

Medizinische Klinik und Poliklinik II – Innere Medizin –
Kardiologie / Angiologie / Pneumologie
Universitätsklinikum Bonn
Direktor: Professor Dr. med. Georg Nickenig

1 INHALTSVERZEICHNIS

2	Abkürzungsverzeichnis	- 5 -
3	Einleitung	- 6 -
3.1	Definition des Vorhofflimmerns	- 6 -
3.2	Epidemiologie des Vorhofflimmerns	- 6 -
3.3	Ätiologie des Vorhofflimmerns.....	- 7 -
3.4	Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	- 8 -
3.5	Klassifikation des Vorhofflimmerns.....	- 10 -
3.6	Klinik des Vorhofflimmerns.....	- 10 -
3.7	Therapie des Vorhofflimmerns	- 11 -
3.7.1	Pharmakologische Therapieoptionen	- 12 -
3.7.2	Chirurgische Therapieoptionen	- 14 -
3.7.3	Katheterablation.....	- 14 -
3.7.4	Thrombembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern	- 18 -
3.8	Prognose des Vorhofflimmerns	- 21 -
3.9	Ziel der Studie.....	- 21 -
4	Methoden	- 23 -
4.1	Patientenauswahl.....	- 23 -
4.2	Studienprotokoll	- 23 -
4.3	Voruntersuchungen.....	- 24 -
4.4	Elektrophysiologische Untersuchung	- 25 -
4.4.1	PV-Ablation mittels Arctic Front® Cryoablation Balloon Catheter	- 26 -
4.4.2	PV-Ablation mittels Bard High Density Mesh Ablator®.....	- 27 -
4.5	Nachuntersuchungen – Follow-Up	- 29 -
4.6	Statistische Auswertung.....	- 30 -
5	Ergebnisse	- 31 -
5.1	Patientenkollektiv	- 31 -
5.2	Prozedurparameter	- 33 -
5.2.1	Untersuchungsdauer und Durchleuchtungszeit.....	- 33 -
5.2.2	Untersuchungsdauer und Durchleuchtungszeit pro Pulmonalvene	- 34 -
5.2.3	Arctic Front® Cryoablation Balloon Catheter.....	- 34 -

5.2.4	Isolationserfolg in Bezug auf die Pulmonalvenen	- 35 -
5.2.5	Isolationserfolg in Bezug auf den einzelnen Patienten	- 37 -
5.2.6	Besonderheiten der rechten inferioren Pulmonalvene	- 37 -
5.2.7	Analyse der Lernkurve des Untersuchers	- 39 -
5.3	Komplikationen	- 40 -
5.4	Prozedurparameter der Re-Ablationen.....	- 41 -
6	Diskussion.....	- 43 -
6.1	Diskussion der Methodik	- 43 -
6.1.1	PV-Ablation mittels Arctic Front® Cryoablation Balloon Catheter	- 43 -
6.1.2	PV-Ablation mittels Bard High Density Mesh Ablator®	- 44 -
6.2	Diskussion der Resultate	- 44 -
6.2.1	Untersuchungsdauer und Durchleuchtungszeit.....	- 44 -
6.2.2	Isolationserfolg.....	- 45 -
6.2.3	Komplikationen	- 49 -
6.3	Limitierungen	- 50 -
7	Zusammenfassung.....	- 51 -
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	- 52 -
9	Literaturverzeichnis	- 53 -
10	Danksagung.....	- 67 -

2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	angiotensin converting enzyme (Angiotensin umwandelndes Enzym)
ACT	activated clotting time (aktivierte Blutgerinnungszeit)
AF	atrial fibrillation (Vorhofflimmern)
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	atrio-ventrikulär
BMI	body mass index (Körper-Masse-Index)
CRP	C-reaktives Protein
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
F	French (1 F = 0,33 mm)
HDMA	High Density Mesh Ablator®
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
INR	international normalized ratio (international normalisiertes Verhältnis)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	linkes Atrium
LAA	left atrial appendage (linkes Vorhofohr)
LAV	links-atriales Volumen
LIPV	links inferiore Pulmonalvene
LSPV	links superiore Pulmonalvene
LV	links-ventrikulär
N₂O	Distickstoffmonoxid
PNP	phrenic nerve palsy (Parese des Nervus phrenicus)
PTCA	perkutane transluminale coronare Angioplastie
PV	Pulmonalvene
RF	Radiofrequenz
RIPV	rechts inferiore Pulmonalvene
RSPV	rechts superiore Pulmonalvene
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TTE	transthorakale Echokardiographie

3 EINLEITUNG

3.1 DEFINITION DES VORHOFFLIMMERNS

Unter Vorhofflimmern (AF) versteht man eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierter Erregungsausbreitung in den Atrien. Die Vorhoffrequenz liegt dabei zwischen 350 und 600 Schlägen pro Minute. Eine hämodynamisch wirksame Vorhofkontraktion ist bei solch hohen Frequenzen nicht mehr möglich. Dies kann das Herzzeitvolumen um bis zu 20 Prozent reduzieren (Lüderitz, 1998).

Die atrio-ventrikuläre Überleitung erfolgt unregelmäßig und führt bei Kammerfrequenzen größer 100 Schlägen pro Minute zu einer Tachyarrhythmia absoluta.

Im Elektrokardiogramm (EKG) finden sich statt gleichmäßiger P-Wellen in Form, Frequenz und Amplitude unregelmäßige Flimmerwellen. Die RR-Intervalle sind unregelmäßig.

3.2 EPIDEMIOLOGIE DES VORHOFFLIMMERNS

Unter den anhaltenden Herzrhythmusstörungen ist Vorhofflimmern die Häufigste. Die Prävalenz des Vorhofflimmerns in der Gesamtbevölkerung liegt bei etwa 1 Prozent (Feinberg et al., 1995; Kannel et al., 1998). Allerdings ist die Prävalenz stark altersabhängig. Sie verdoppelt sich mit jeder Altersdekade ab dem 50. Lebensjahr (Gerth et al., 2006). Während die Prävalenz bei unter 55-jährigen bei deutlich unter 1 Prozent liegt, liegt diese bei über 60-jährigen bei 4 – 6 Prozent, bei über 80-jährigen bei 9 – 16 Prozent (Benjamin et al., 1994).

Die tatsächliche Prävalenz des Vorhofflimmerns liegt möglicherweise höher. Zwei Aspekte spielen hierbei eine Rolle. Zum einen zeigen Studien bei Auswertung von Langzeit-EKGs, Eventrekordern oder Schrittmachern eine höhere Prävalenz (Israel et al., 2004; Kaufmann und Waldo, 2004), zum anderen weist z.B. die PAFAC-Studie nach, dass nach Kardioversion 70 Prozent der Rezidive von den Patienten nicht wahrgenommen werden (Fetsch et al., 2004).

Das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken ist für Männer um den Faktor 1,5 höher als für gleichaltrige Frauen (Benjamin et al., 1994). Obwohl Männer früher erkranken, sind

Frauen und Männer ob der höheren Lebenserwartung der Frauen insgesamt dennoch gleich häufig betroffen (Feinberg et al., 1995).

3.3 ÄTIOLOGIE DES VORHOFFLIMMERNS

Ätiologisch wird primäres und sekundäres Vorhofflimmern unterschieden. Dem primären Vorhofflimmern liegt keine kardiale oder extrakardiale Ursache zu Grunde. Man spricht von „lone atrial fibrillation“ oder idiopathischem Vorhofflimmern. Dies trifft auf ungefähr 30 – 45 Prozent aller Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und auf 20 – 25 Prozent aller Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zu (Brand et al., 1985; Evans und Swann, 1954).

Ursachen für ein sekundäres Vorhofflimmern können kardial oder extrakardial sein. Bei den kardialen Ursachen sind rheumatische Klappenvitien (bes. Mitralvitien), eine koronare Herzkrankheit (KHK) und die Linksherzinsuffizienz, bei den extrakardialen die arterielle Hypertonie, die Hyperthyreose, das Schlafapnoe-Syndrom, der Diabetes mellitus und alkohol-toxische („holiday-heart-syndrome“) oder medikamentös-toxische (Thyroxin, Betasympathomimetika) Wirkungen zu nennen. Auch genetische Faktoren werden diskutiert (Brugada et al., 1997; Darbar et al., 2003), sind aber noch nicht hinreichend untersucht.

Unter den Begleiterkrankungen ist die Linksherzinsuffizienz der stärkste Risikofaktor für Vorhofflimmern. Das Risiko erhöht sich um den Faktor 4,5 bei Männern und um den Faktor 5,9 bei Frauen (Benjamin et al., 1994). Zu beachten ist die an sich hohe und zunehmende Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Bevölkerung. Die Prävalenz des Vorhofflimmerns korreliert positiv mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (Savelieva und John, 2004).

Als weiterem Risikofaktor kommt der arteriellen Hypertonie eine große Rolle zu. Sie geht zwar im Vergleich mit anderen Risikofaktoren nur mit einer Risikoerhöhung um das 1,4 – 2,1fache einher, gewinnt allerdings durch die hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Allgemeinbevölkerung stark an Gewicht (Benjamin et al., 1994; Healey et al., 2005). Ein echokardiographisches Korrelat der hypertensiven Herzerkrankung ist neben einer linksventrikulären Hypertrophie die Vergrößerung des linksatrialen Durchmessers

(Healey und Connolly, 2003). Die linksatriale Dilatation begünstigt dabei eine Chronifizierung des Vorhofflimmerns (Verdecchia et al., 2003).

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist die Adipositas (Frost et al., 2005). Auch hier vermittelt die Dilatation des linken Atriums die Risikoerhöhung für Vorhofflimmern. Es kann eine gestaffelte Größenzunahme des linken Atriums entsprechend der Zunahme des „body mass index“ (BMI) von normalgewichtigen zu adipösen Menschen nachgewiesen werden (Wang et al., 2004).

Als protektive Faktoren werden fischreiche Ernährung (Mozaffarian et al., 2004) und körperliche Aktivität zur Prävention der arteriellen Hypertonie und der KHK diskutiert. Dagegen gilt ein intensiver und mehrjähriger Ausdauersport als Risikofaktor, insbesondere für jüngere Patienten (Mont et al., 2002).

3.4 PATHOPHYSIOLOGIE DES VORHOFFLIMMERNS

Zur Pathophysiologie des Vorhofflimmerns werden in der Hauptsache zwei Mechanismen beschrieben: multiple, sich zufällig fortpflanzende Wellen und fokale elektrische Entladungen. Beiden Theorien liegt das Konzept zu Grunde, dass die Entstehung und die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern sowohl einen „Trigger“ als auch ein empfindliches anatomisches Substrat benötigen (Everett und Olgin, 2004; Nattel, 2002; Shiroshita-Takeshita et al., 2005). Dabei widersprechen sich die beiden Theorien nicht, sondern ergänzen einander.

Die „multiple wavelet“ Hypothese ist von Moe und Kollegen entwickelt (Moe und Abildskov, 1959), schließlich experimentell bestätigt (Allessie et al., 1985) und intraoperativ nachvollzogen worden (Cox et al., 1991). Diese besagt, dass multiple, gleichzeitig in beiden Vorhöfen kreisende Erregungswellen zum Vorhofflimmern führen, die sich auf Grund von verkürzten Refraktärzeiten, verlangsamter Fortleitungsgeschwindigkeit und einer vermehrten Vorhofmasse in „Tochterwellen“ selbst fortpflanzen und damit das Vorhofflimmern aufrechterhalten. Die elektrophysiologischen Veränderungen sind auf eine Substratmodifikation zurückzuführen.

Haissaguerre und Kollegen haben die Beobachtung gemacht, dass Vorhofflimmern häufig durch fokale elektrische Entladungen (z.B. atriale Extrasystolen) entsteht und dass durch Ablation dieser fokalen „Trigger“ das Vorhofflimmern beendet werden kann (Haissaguerre et al., 1994; Haissaguerre et al., 1998; Jais et al., 1997). Ektoper Foki werden an den Einmündungen der Pulmonalvenen (PV) wie auch in der Vena cava superior, des Marshall-Ligaments, der Crista terminalis und des Sinus coronarius sowie in der linken freien posterioren Vorhofwand gefunden (Lin et al., 2003; Tsai et al., 2000). 94 Prozent dieser ektopen Foki liegen in den Pulmonalvenen (Haissaguerre et al., 1994; Haissaguerre et al., 1998). Nathan und Eliakim haben zuerst beschrieben, dass sich Myokardfasern aus dem linken Atrium bis in alle Pulmonalvenen ausdehnen (Nathan und Eliakim, 1966). Heute geht man davon aus, dass das Myokard 1 – 3 Zentimeter in die Pulmonalvenen hineinreicht (Ho et al., 1999; Weiss et al., 2002).

Dass sowohl eine Substratmodifikation als auch ein Trigger für das Vorhofflimmern verantwortlich sind, zeigen Experimente, bei denen einerseits die Unterbrechung der muskulären Verbindung zwischen Pulmonalvenen und linkem Atrium (LA) direkt zu einer Beendigung des Vorhofflimmerns führt, andererseits das Vorhofflimmern nach Isolation erst fortbesteht, allerdings nach Kardioversion nicht wiederauftritt (Fuster et al., 2006).

Neben diesen beiden Mechanismen kann gezeigt werden, dass ein erhöhter sympathischer oder parasympathischer Tonus im autonomen Nervensystem des Herzens zur Entstehung von Vorhofflimmern führen kann (Bettoni und Zimmermann, 2002). Im Tierversuch mit Hunden ist dabei der cholinerge Anteil als entscheidend beschrieben worden (Sharifov et al., 2004).

In weiteren Experimenten kann nachgewiesen werden, dass das autonome Nervensystem im Herzen die Bildung von getriggerten PV-Entladungen erleichtert, die wiederum Vorhofflimmern auslösen können (Patterson et al., 2005; Zhou et al., 2007).

Eine dauerhaft hohe Vorhoffrequenz kann über die Zeit zu einem Umbau („remodeling“) von Ionenkanälen und damit zur Veränderung des elektrophysiologischen Substrates führen (Allessie et al., 2002; Dobrev et al., 2005; Everett et al., 2006; Nattel, 2002). Aber auch das anatomische Substrat des Vorhofes verändert sich unter dem langjährigen

Einfluss des Vorhofflimmerns. Am häufigsten finden sich eine Fibrosierung und Dilatation des Vorhofes mit Verlust atrialer Muskelmasse (Fuster et al., 2006).

Derartige strukturelle und funktionelle Veränderungen des Vorhofs begünstigen die Aufrechterhaltung, aber auch die Entstehung des Vorhofflimmerns: „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ (Vorhofflimmern erzeugt Vorhofflimmern) (Wijffels et al., 1995).

3.5 KLASSIFIKATION DES VORHOFFLIMMERNS

Im Jahr 2006 haben das American College of Cardiology (ACC), die American Heart Association (AHA) und die European Society of Cardiology (ESC) in ihren „Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation“ ein Klassifikationssystem entwickelt.

Es werden paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern unterschieden. Paroxysmales Vorhofflimmern ist definiert als Auftreten von rezidivierenden (≥ 2) Episoden, die innerhalb von sieben Tagen spontan enden. Von persistierendem Vorhofflimmern spricht man ab einer Dauer von länger als sieben Tagen oder bei einer notwendigen pharmakologischen oder elektrischen Kardioversion (hier auch bei einer kürzeren Dauer als sieben Tage). Permanentes Vorhofflimmern liegt vor, wenn eine Kardioversion nicht erfolgreich war bzw. nicht versucht worden ist (Fuster et al., 2006).

Die Einstufung von Patienten, deren Vorhofflimmer-Episoden mehrere Definitionen erfüllen, erfolgt nach der Art des Vorhofflimmerns, an der der Patient am häufigsten leidet. Paroxysmales Vorhofflimmern kann mit der Zeit in persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern übergehen. Das Risiko für eine solche Progression liegt nach einem Jahr bei 8,6 Prozent, nach 5 Jahren bei 24,7 Prozent (Kerr et al., 2005).

3.6 KLINIK DES VORHOFFLIMMERNS

Die Klinik des Vorhofflimmerns ist sehr mannigfaltig. So sind manche Patienten völlig beschwerdefrei, andere dagegen klagen über eine starke Einschränkung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit. Symptome des Vorhofflimmerns können Palpitationen, Dyspnoe, Schwindel bis hin zur Synkope, thorakale Schmerzen, Müdigkeit und Benommenheit oder Schweißausbrüche sein. Gerade zum Beginn oder zum Ende einer

Vorhofflimmer-Episode hin kann es zu einer Polyurie durch Ausschüttung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) kommen.

Dabei kann ein Patient sowohl symptomatische wie auch asymptomatische Vorhofflimmer-Episoden haben.

3.7 THERAPIE DES VORHOFFLIMMERNS

Vor einem jeden Therapieversuch sind eine Abklärung kardialer und extrakardialer Ursachen (Linksherzinsuffizienz, Hyperthyreose etc.) sowie eine adäquate Behandlung etwaiger Grunderkrankungen notwendig. Bleibt das Vorhofflimmern dennoch bestehen, steht am Beginn einer spezifischen Therapie des Vorhofflimmerns eine grundsätzliche Entscheidung: Eine Möglichkeit ist das Ziel, den Sinusrhythmus wieder herzustellen und zu erhalten („Rhythmuskontrolle“), die andere das Vorhofflimmern zu dulden und eine Ökonomisierung der Kammerfrequenz anzustreben („Frequenzkontrolle“). Eine solche Entscheidung ist bei jedem Patienten individuell zu treffen. Neben der Schwere der Symptomatik bzw. der hämodynamischen Beeinträchtigung ist auch die Aussicht auf Stabilisierung des Sinusrhythmus mitentscheidend. Dabei hängt diese Wahrscheinlichkeit von vielen Faktoren wie der Länge der Vorhofflimmer-Anamnese, der Geschwindigkeit der Zunahme an Vorhofflimmern (Länge und/oder Episodenzahl), der Art und Schwere der kardialen Grunderkrankung (Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung), der Anzahl bislang ineffizienter Antiarrhythmika, der Häufigkeit von Kardioversionen, dem Patientenalter und elektrokardiographischen (Breite und Morphologie der P-Welle) sowie echokardiographischen (Vorhofgröße, Flussgeschwindigkeit im linksatrialen Vorhofohr) Parametern ab (Lewalter et al., 2006).

Bislang konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine Strategie der anderen prognostisch überlegen wäre (Hohnloser et al., 2001; Van Gelder et al., 2002; Wyse et al., 2002). Bezüglich der primären Endpunkte Tod, systemische Embolie und kardio-pulmonaler Reanimation konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Carlsson et al., 2003). Auch in Bezug auf die Lebensqualität zeigen weder die AFFIRM (Wyse et al., 2002), die RACE (Hagens et al., 2004), die PIAF (Hohnloser et al., 2001) noch die STAF Studie (Carlsson et al., 2003) Unterschiede.

Als Groborientierung scheint die Frequenzkontrolle bei älteren Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern angemessen zu sein, wobei jüngere Patienten, besonders diejenigen mit paroxysmale Vorhofflimmern, eher von einer Rhythmuskontrolle zu profitieren scheinen. Entscheidend ist die subjektive Beeinträchtigung durch das Vorhofflimmern.

Diese Strategien können pharmakologisch, interventionell oder unter bestimmten Umständen auch chirurgisch verfolgt werden.

Grundsätzlich ist risikoadaptiert eine Thrombembolieprophylaxe indiziert.

3.7.1 PHARMAKOLOGISCHE THERAPIEOPTIONEN

Die Frequenzkontrolle bei einer Tachyarrhythmia absoluta erfolgt primär durch pharmakologische Senkung der Kammerfrequenz. Die Zielfrequenz in Ruhe liegt dabei zwischen 60 und 85 Schlägen pro Minute. Gängige Pharmaka sind „kardioselektive“ β -Blocker (Metoprolol, Bisoprolol), Kalziumantagonisten vom Benzothiazepintyp (Verapamil oder Diltiazem), Amiodaron und Digitalisglykoside entweder in Monotherapie oder in Kombination. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz bietet sich z. B. die Kombination von Digitalisglykosiden und β -Blockern an. Eine Kombination von β -Blockern und Verapamil verbietet sich dagegen ob der Gefahr eines AV-Blocks. Ist eine pharmakologische Senkung der Herzfrequenz nur unzureichend möglich, ist in Einzelfällen alternativ eine AV-Knoten-Ablation mit Schrittmacherimplantation möglich. Eine Schrittmacherimplantation ist ebenso bei einer Bradyarrhythmia absoluta indiziert (Lewalter et al., 2006).

Bei einer angestrebten Rhythmuskontrolle orientiert sich die pharmakologische Therapie an eventuell vorhandenen Grunderkrankungen (Abbildung 1). Grundsätzlich stehen neben β -Blockern Klasse-Ic- und Klasse-III-Antiarrhythmika (nach Vaughan-Williams) zur Verfügung. Bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung bilden die Klasse-Ic-Antiarrhythmika in Kombination mit β -Blockern die Medikamente der ersten Wahl. Mit Amiodaron sollten Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder starker Hypertrophie behandelt werden (Lewalter et al., 2006).

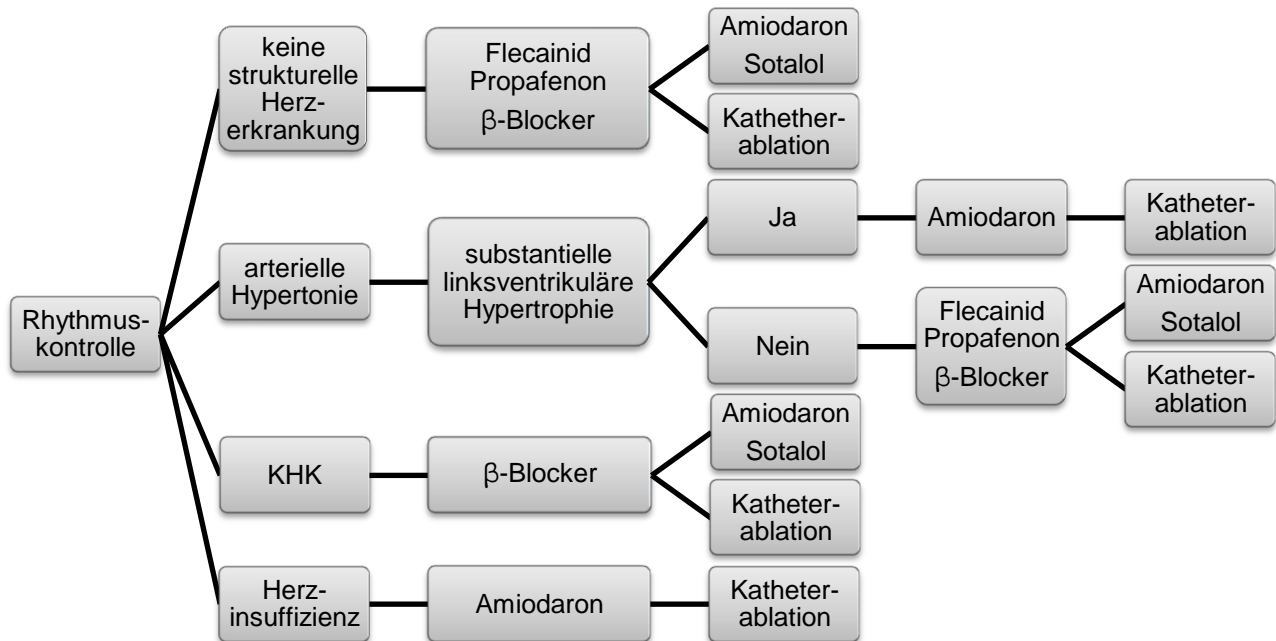


Abbildung 1. Rhythmuskontrolle bei Patienten mit rezidivierendem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern
Modifiziert nach Fuster et al., 2006 und Lewalter et al., 2006
(KHK = Koronare Herzkrankheit)

Unter einer solchen an der Grunderkrankung orientierten Therapie sind ein Jahr nach Kardioversion ca. 50 – 60 Prozent der Patienten sinusrhythmusstabil (Naccarelli et al., 1996; Riley und Pritchett, 1997). Ohne antiarrhythmische Therapie weisen nach einem Jahr ca. 23 Prozent der Patienten einen Sinusrhythmus auf (Lewalter et al., 2006).

Amiodaron ist die wirksamste Substanz zur Rhythmusregulierung (Roy et al., 2000). Der Einsatz von Amiodaron wird durch dessen extrakardiale Nebenwirkungen (Lungen-, Hepatotoxizität, Induktion einer Hyper- oder Hypothyreose) und Kontraindikationen (AV-Block, Jodallergie) begrenzt. Eine proarrhythmogene Wirkung ist bei Amiodaron eine Rarität (Lewalter et al., 2002). Flecainid und Propafenon sind die Mittel der ersten Wahl bei Herzgesunden. Sie zeigen das günstigste Nutzen-Risiko-Profil, haben weniger Nebenwirkungen und sind hämodynamisch kaum wirksam (Naccarelli et al., 2003).

Als eine ganz andere Gruppe von Medikamenten können ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten über die Modulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems potentiell die Inzidenz von Vorhofflimmern senken (Pedersen et al., 1999).

Diese reduzieren den atrialen Druck, die Anzahl frühzeitiger Vorhofimpulse (Webster et al., 1985) sowie die Fibrosierung (Li et al., 2001) und können die Rezidivrate nach Kardioversion senken (Madrid et al., 2002; Ueng et al., 2003; Van den Berg et al., 1995). Zu anderen Ergebnissen kommt die GISSI-AF-Studie. Die Therapie mit Valsartan ist dort nicht mit einer Verminderung der Rezidivrate des Vorhofflimmerns verbunden (GISSI Investigators et al., 2009).

Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer den Sinusrhythmus bei Patienten mit persistierendem „lone-atrial-fibrillation“ stabilisieren können und Vorhofflimmer-Rezidive verringern. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind allerdings kaum verstanden. Diskutiert werden inhibitorische Effekte auf die Progression der KHK, antiinflammatorische und antioxidative Effekte (Davignon, 2004; Maron et al., 2000), aber auch direkt antiarrhythmische Effekte durch Veränderungen in transmembranären Ionenkanälen (Pound et al., 2001).

3.7.2 CHIRURGISCHE THERAPIEOPTIONEN

Einen eher untergeordneten Stellenwert nehmen bei der Vorhofflimmer-Therapie chirurgische Optionen ein. Ob der mit einem kardiochirurgischen Eingriff assoziierten Morbidität und Mortalität empfiehlt sich eine chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns in der Regel nur für solche Patienten, die schon wegen einer anderen Herzerkrankung operiert werden.

Cox und Kollegen haben 1987 die „Maze“-Methode als chirurgische Therapieoption bei Vorhofflimmern etabliert (Cox et al., 1991; Cox et al., 1991a; Cox, 1991). Ziel der Operation ist die Unterbrechung aller kreisenden Erregungen in den Vorhöfen. Dazu werden mehrere Inzisionen in beiden Atrien strategisch platziert. Die Cox-Maze III ist der Gold-Standard für die chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns und hat eine Erfolgsrate von über 90 Prozent (McCarthy et al., 2000; Prasad et al., 2003; Schaff et al., 2000).

3.7.3 KATHETERABLATION

Die bereits erwähnten „Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation“ von ACC, AHA und ESC konstatieren, dass die Katheterablation eine angemessene

Alternative zur pharmakologischen Therapie ist, um rezidivierendes Vorhofflimmern bei symptomatischen Patienten mit keiner oder geringgradiger Vergrößerung des linken Vorhofs zu verhindern (Evidenz-Ebene IIa, Grad der Empfehlung C) (Tabelle 1, Tabelle 2). Allerdings ist die Katheterablation im Allgemeinen keine Vorhofflimmer-Therapie der ersten Wahl. Die primäre Indikation für die Katheterablation ist ein symptomatisches, gegenüber mindestens einem Klasse-Ic- oder Klasse-III-Antiarrhythmikum therapieresistentes Vorhofflimmern, mit dem Ziel, die Lebensqualität des Patienten zu verbessern, indem arrhythmietypische Symptome wie Palpitationen, Müdigkeit oder eingeschränkte Leistungsfähigkeit gemildert oder ganz beseitigt werden. Obwohl auch andere Gründe wie ein vermindertes Schlaganfallrisiko, ein geringeres Risiko zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder eine bessere Überlebensrate für eine Katheterablation sprechen könnten, ist nur die Verbesserung der Lebensqualität mithilfe der Katheterablation durch klinische Studien evaluiert und belegt. In seltenen klinischen Situationen kann eine Katheterablation Therapie der ersten Wahl sein. Bei ausgewählten symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder reduzierter Ejektionsfraktion kann eine Katheterablation primär angemessen sein. Dabei stellt ein Vorhofthrombus eine Kontraindikation für eine Katheterablation dar (Fuster et al., 2006). Daher sollten Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und/oder Patienten mit aktuellem Vorhofflimmern eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Thrombenausschluss vor der Katheterablation erhalten.

Evidenzebenen	
Ia	Meta-Analyse von mindestens drei RCTs
Ib	Mindestens eine RCT oder Meta-Analyse von weniger als drei RCTs
IIa	Mindestens eine kontrollierte nicht-randomisierte Studie mit methodisch hochwertigem Design
IIb	Mindestens eine quasi-experimentelle Studie mit gutem Design
III	Mindestens eine nicht-experimentelle deskriptive Studie (Vergleichsstudie, Korrelationsstudie, Fallserien)
IV	Berichte / Empfehlungen von Expertenkomitees

Tabelle 1. Evidenzebenen nach den Empfehlungen der Agency for Healthcare Research and Quality (RCTs = Randomised Controlled Trials (randomisierte kontrollierte Studien))

Empfehlungsgrade	
A	Evidenz-Ebene Ia und Ib
B	Evidenz-Ebene IIa, IIb, III oder Evidenz aus Ebene I, die jedoch für die spezifische Fragestellung extrapoliert und abgeleitet werden muss
C	Evidenz-Ebene IV oder Ableitungen aus IIa, IIb oder III
GCP	„Good Clinical Practice“ klinische Erfahrung respektierter Autoritäten

Tabelle 2. Empfehlungsgrade auf der Basis der Evidenzebenen

Bei der für jeden Patienten individuellen Entscheidung sollten folgende Faktoren weiterhin berücksichtigt werden: Bei älteren Patienten ist das Risiko für eine Myokardperforation und thrombembolische Komplikationen erhöht. Bei Patienten mit deutlich dilatiertem linkem Atrium ist die Wahrscheinlichkeit für ein erfolgreiches Outcome vermindert, ebenso wie bei einer langjährigen Vorhofflimmer-Anamnese (Calkins et al., 2007).

Pappone und Kollegen haben zirkumferentielle PV-Ablation und pharmakologische Rhythmuskontrolle in Bezug auf Effizienz und Sicherheit verglichen. Sie haben gezeigt, dass eine Katheterablation die Morbidität und Mortalität signifikant verbessert (Pappone et al., 2003). Allerdings handelt es sich hierbei nicht um eine prospektive, randomisierte Studie. Darüber hinaus haben Studien ergeben, dass bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die Katheterablation der pharmakologischen Therapie hinsichtlich von Vorhofflimmer-Rezidiven überlegen ist (Jais et al., 2006; Pappone et al., 2006; Wazni et al., 2005). Eine andere Studie legt nahe, dass bei Patienten nach erfolgreicher Ablation unter Umständen auf eine Langzeitantikoagulation verzichtet werden kann (Oral et al., 2006). Um diese Ergebnisse definitiv zu bestätigen sind allerdings noch große prospektive und randomisierte Studien notwendig. Auch in Hinblick auf späte Vorhofflimmer-Rezidive nach Katheterablation ist ein Verzicht auf eine Langzeitkoagulation bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Embolie nicht empfohlen (Calkins et al., 2007).

Bei einer Katheterablation zur Behandlung von Vorhofflimmern werden grundsätzlich zwei verschiedene Strategien verfolgt. Entweder werden die von Haissaguerre und Kollegen beschriebenen und für das Vorhofflimmern ursächlichen fokalen elektrischen Entladungen durch Ablation isoliert oder der Vorhof wird elektrisch kompartimentiert, um kreisende Erregungen zu unterbinden (Substratmodifikation).

Haissaguerre selbst hat die PV-Ablation zur Isolation der ektopen Foki vorgeschlagen und etabliert (Haissaguerre et al., 1998). Dabei wird durch Hochfrequenzstromapplikation das distal in den Pulmonalvenen gelegene Myokard elektrisch isoliert. Durch das Fehlen der elektrischen Entladungen bzw. die fehlende Weiterleitung in das Atrium wird Vorhofflimmern verhindert. Neben dem Vorhandensein von Vorhofflimmern induzierenden Foki außerhalb der Pulmonalvenen können sich aber auch Rezidive der elektrischen veno-atrialen Leitung bilden (Deisenhofer et al., 2003).

Bei der Substratmodifikation nach Pappone und Kollegen werden entweder weitreichende zirkuläre Läsionen im Bereich der PV-Ostien oder lineare Läsionen im linken Vorhof gesetzt (Pappone et al., 1999). Die zirkulären Läsionen können auch die sympathische oder parasympathische Innervation durch das autonome Nervensystem des Herzens beeinflussen (Pappone et al., 2004a; Scherlag et al., 2005).

Wie jeder interventionelle Eingriff ist auch die Katheterablation bei Vorhofflimmern mit Komplikationen behaftet. Eine weltweite retrospektive Erhebung von Vorhofflimmerablationen ergab, dass bei 6 Prozent aller Patienten eine schwere Komplikation auftrat (Cappato et al., 2005). Eine schwere Komplikation ist dabei definiert als eine Komplikation, die zu einem dauerhaften Schaden oder zum Tode führt, die eines interventionellen Eingriffs bedarf oder den Aufenthalt im Krankenhaus verlängert.

Eine gut bekannte, aber seltene, potentiell lebensbedrohliche Komplikation ist die Perikardtamponade. Die Inzidenz liegt in o.g. Studie bei 1,2 Prozent (Cappato et al., 2005). Das Risiko für eine Perikardtamponade erhöht sich bei linearen Läsionen mit steigender Ablations-Energie und durch systemische Antikoagulation (Calkins et al., 2007).

Eine ebenso gut bekannte Komplikation ist die Pulmonalvenen-Stenose durch Hitzeschädigung der PV-Muskulatur (Dong et al., 2005). Die Inzidenz in o.g. Studie liegt für eine akute PV-Stenose bei 0,32 Prozent und für eine persistierende PV-Stenose bei 1,3 Prozent (Cappato et al., 2005). Allerdings schwanken die veröffentlichten Inzidenzen zwischen 0 und 38 Prozent. Dies liegt an den unterschiedlichen Ablationstechniken, den verschiedenen Definitionen einer PV-Stenose und nicht zuletzt an der ungleichen Intensität beim Screening nach dieser Komplikation. Obwohl die genaue Pathophyso-

logie nicht bekannt ist, konnte man bei Pulmonalvenen von Hunden nachweisen, dass nekrotisches Myokard durch Kollagenfasern ersetzt wird (Taylor et al., 2000).

Die Inzidenz einer ösophagoatriale Fistelbildung bei Vorhofflimmer-Ablation ist nicht genau bekannt, wird aber auf kleiner als 0,25 Prozent geschätzt (Calkins et al., 2007). Obwohl die Inzidenz gering ist, ist eine ösophagoatriale Fistel eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Komplikation. Der Ösophagus liegt dicht hinter dem linken Atrium. Dies stellt somit eine Prädilektionsstelle für direkte Verletzungen des Ösophagus, seiner Innervation und / oder seiner Blutversorgung dar (Sanchez-Quintana et al., 2005).

Durch die benachbarte Lage zur rechten superioren Pulmonalvene (RSPV) kann es durch direkte Hitze- oder Kälteschädigung zu einer Parese des rechten Nervus phrenicus kommen (Sacher et al., 2006). Dies ist allerdings mit einer Inzidenz zwischen 0 und 0,48 Prozent bei Ablationen mit Radiofrequenz (RF)–Energie eine seltene Komplikation (Bai et al., 2006). Eine Schädigung des rechten Nervus phrenicus ist bei Ablationen in der RSPV, bei denen ein Ballonkatheter benutzt wird, unabhängig von der Energiequelle häufiger (Nakagawa et al., 2007; Sarabanda et al., 2005).

Weitere Komplikationen bei einer Vorhofflimmer-Katheterablation sind Embolien durch einen Thrombus (Oral et al., 2006) oder Luft, postinterventionelle Arrhythmien (Chugh et al., 2005; Chugh et al., 2005a; Gerstenfeld et al., 2004; Gerstenfeld et al., 2005; Jais et al., 2006a; Ouyang et al., 2005; Oral et al., 2003), Verletzungen der Mitralklappe (Kesek et al., 2007; Wu et al., 2002) oder Gefäßkomplikationen (z.B. Aneurysmen) (Waigand et al., 1999).

Eine häufig unterschätzte potentielle Komplikation entsteht durch die Strahlenbelastung während der Vorhofflimmer-Ablation, wobei die Durchleuchtungszeit ob der nicht unerheblichen Prozedurdauer einen ernst zu nehmenden Faktor darstellt. Auch wenn strahlenbedingte Komplikationen wie z.B. eine Strahlenschädigung der Haut selten sind (Calkins, 2000; Nahass, 1997; Rosenthal et al., 1997), sollten die Durchführenden darauf bedacht sein, die Strahlenbelastung zu minimieren.

3.7.4 THROMBEMBOLIEPROPHYLAXE BEI VORHOFFLIMMERN

Maßgeblich für die Entscheidung zur Thrombembolieprophylaxe ist die Risikoeinschätzung des einzelnen Patienten (Fuster et al., 2006; Hart und Halperin, 1999).

Vorhofflimmer-Patienten mit einem geringen Schlaganfallrisiko, ergo von 2 Prozent oder weniger, profitieren wahrscheinlich nicht von einer oralen Antikoagulation. Um einen einzigen Schlaganfall zu verhindern, müssten 100 oder mehr Patienten über ein Jahr behandelt werden (Hart et al., 1999). Im Gegensatz dazu liegt die „number needed-to-treat“ bei Vorhofflimmer-Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko, d.h. von 6 Prozent oder mehr, bei unter 20 Patienten pro Jahr. Diese Hochrisikogruppe profitiert eindeutig von einer oralen Antikoagulation. Kontrovers sind die Einschätzungen zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmer-Patienten mit einem mittleren Schlaganfallrisiko von 3 – 5 Prozent.

Zur Risikoeinschätzung eines ischämischen Schlaganfalls existieren diverse klinische Schemata. Die CHADS₂-Klassifikation (Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [2-fach gewichtet]) basiert auf einem Punktesystem und integriert Elemente verschiedener anderer Klassifikationen (Tabelle 3). Für die klinischen Parameter Alter ≥ 75 Jahren, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz gibt es jeweils einen Punkt, für einen vorherigen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) sogar zwei Punkte.

CHADS₂ Kriterium	Punkte
vorheriger Schlaganfall oder TIA	2
Alter > 75 Jahre	1
arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Herzinsuffizienz	1

Tabelle 3. CHADS₂-Klassifikation zur Risikoeinschätzung eines ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern (TIA = transitorische ischämische Attacke)

Entsprechend der Gesamtpunktzahl, dem CHADS₂-Score, kann das individuelle mittlere Schlaganfallrisiko abgeschätzt werden (Tabelle 4). Ein Patient mit nur einem oder zwei CHADS₂-Punkten hat demnach schon ein mittleres Risiko für einen Schlaganfall und Patienten mit drei oder mehr Punkten ein hohes Risiko (Gage et al., 2001; Van Walraven et al., 2003).

CHADS₂-Punkte	mittleres Schlaganfallrisiko [Prozent / Jahr]
0	1,9 (1,2 – 3)
1	2,8 (2,0 – 3,8)
2	4,0 (3,1 – 5,1)
3	5,9 (4,6 – 7,3)
4	8,5 (6,3 – 11,1)
5	12,5 (8,2 – 17,5)
6	18,2 (10,5 – 27,4)

Tabelle 4. Mittleres Schlaganfallrisiko von Patienten mit Vorhofflimmern entsprechend ihrer CHADS₂-Punkte (Fuster et al., 2006)

Mit dieser einfachen klinischen Klassifikation können also die Patienten, die am wenigsten bzw. am meisten von einer Antikoagulation profitieren, identifiziert werden. Die Meinungen und Empfehlungen für Patienten mit einem mittleren Schlaganfallrisiko (3 – 5 Prozent) sind kontrovers. Die ACC, AHA und ESC empfehlen in ihren Leitlinien folgendes Vorgehen zur Thrombembolieprophylaxe (Tabelle 5): Bei Patienten mit keinem Risikofaktor sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) (81 – 325 mg / Tag) erfolgen. Bei Patienten mit einem mittleren Risikofaktor besteht die Möglichkeit der Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (81 – 325 mg / Tag) oder einer oralen Antikoagulation mit einem international normalized ratio (INR) – Zielbereich zwischen 2,0 und 3,0; Zielwert 2,5. Abzuwägen sind hier individuelles Blutungs- und Schlaganfallrisiko sowie der Wunsch des Patienten. Alle Patienten mit einem Hochrisikofaktor oder mehr als einem mittleren Risikofaktor sollten oral antikoaguliert werden (Fuster et al., 2006).

Risikofaktoren	empfohlene Therapie
0 Risikofaktoren	ASS (81 – 325 mg / Tag)
1 mittlerer Risikofaktor	ASS (81 – 325 mg / Tag) oder Warfarin (INR 2,0 – 3,0, Ziel 2,5)
1 Hochrisikofaktor oder > 1 mittlerer Risikofaktor	Warfarin (INR 2,0 – 3,0, Ziel 2,5)

Tabelle 5. Thrombembolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern (Fuster et al., 2006)

(ASS = Acetylsalicylsäure, INR = international normalized ratio)

Hochrisikofaktoren sind dabei vorherige Schlaganfälle, TIAs oder Embolien, eine Mitralklappenstenose und ein mechanischer Herzklappenersatz (hier INR-Zielwert > 2,5). Mittlere Risikofaktoren sind Alter \geq 75 Jahre, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz,

linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35 Prozent und ein Diabetes mellitus. Weniger valide Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht, Alter zwischen 65 und 74 Jahren, eine KHK sowie eine Hyperthyreose (Tabelle 6).

Hochrisikofaktoren	mittlere Risikofaktoren	weniger valide Risikofaktoren
vorheriger Schlaganfall, TIA oder Embolie	Alter ≥ 75 Jahre	weibliches Geschlecht
Mitralstenose	arterielle Hypertonie	Alter 65 – 74 Jahre
mechanischer Herzklappenersatz	Herzinsuffizienz	koronare Herzkrankheit
	linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35 %	Hyperthyreose
	Diabetes mellitus	

Tabelle 6. Risikofaktoren für eine ischämischen Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern (Fuster et al., 2006) (TIA = transitorische ischämische Attacke)

Sowohl für die orale Antikoagulation als auch für die Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure sind Wirksamkeit und Sicherheit zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern nachgewiesen (Hart et al., 1999).

3.8 PROGNOSE DES VORHOFFLIMMERNS

Die Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern ist im Verlauf von 20 Jahren erhöht; bei Männern um den Faktor 1,5, bei Frauen um den Faktor 2,2 (Stewart et al., 2002). Dabei haben verschiedene epidemiologische Studien gezeigt, dass Vorhofflimmern mit einem erhöhten Schlaganfall- und Herzinsuffizienzrisiko einhergeht (Wattigney et al., 2002; Wolf et al., 1987). Man kann etwa 15 Prozent aller Schlaganfälle auf ein Vorhofflimmern zurückführen, wobei zum Nachweis prolongierte EKG-Aufzeichnungen notwendig sind (Barthélémy et al., 2003).

3.9 ZIEL DER STUDIE

Die Katheterablation der Pulmonalvenen ist eine vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern. Um einen langfristigen Therapieerfolg zu gewährleisten, sind neben der Elimination bzw. Diskonnektion von PV-Potentialen zum Teil auch geschlossene Ablationslinien erforderlich. Punkt-zu-Punkt-Abla-

tionen sind dabei zeitaufwändig und technisch anspruchsvoll. Daher sind Ablationskatheter, die eine simultane zirkumferentielle Ablation des gesamten PV-Ostiums ermöglichen, von großem Interesse. Ziel dieser Studie ist der prospektive, nicht-randomisierte, einfach-blinde Vergleich der prozeduralen Daten von PV-Ablationen bei Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern, die entweder mit dem Arctic Front[®] Cryoablation Balloon Catheter oder mit dem High Density Mesh Ablator[®] erfolgen.

4 METHODEN

4.1 PATIENTENAUSWAHL

In diese Studie eingeschlossen wurden konsekutive Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, die zur Pulmonalvenenablation stationär aufgenommen wurden. Alle Patienten haben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie sowie zur anonymen Speicherung und Veröffentlichung der im Rahmen der Studie erhobenen Daten erklärt. Ausschlusskriterien waren persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern, Kontraindikationen für eine Pulmonalvenenablation, ein Patientenalter unter 18 Jahren, die Unfähigkeit zur schriftlichen Einwilligung und die fehlende Möglichkeit eines intensiven Follow-Up.

4.2 STUDIENPROTOKOLL

Diese Studie ist prospektiv mit zwei Studienarmen (Arctic Front[®] Cryoablation Balloon Catheter und High Density Mesh Ablator[®]) angelegt worden. Die Zuweisung in die jeweilige Studiengruppe erfolgte einfach blind, nicht-randomisiert durch den Untersucher. Die Entscheidung hing ausschließlich von der Verfügbarkeit der technischen Unterstützung durch die herstellende Firma ab. Es wurde versucht, die Ablationssysteme so häufig wie möglich zu wechseln.

Die beiden Patientenpopulationen wurden hinsichtlich folgender Aspekte untersucht, um eine Vergleichbarkeit der Gruppen sicherzustellen.

- Patientencharakteristika
 - Alter, Geschlecht
 - Dauer der Vorhofflimmer-Anamnese
 - spezifische antiarrhythmische Vormedikation
 - Grunderkrankungen
- Echokardiographische Parameter
 - Flussgeschwindigkeit linkes Vorhofohr (LAA)
 - Volumen linkes Atrium (LAV)
 - linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
 - Klappenvitien

Das Hauptaugenmerk der Studie lag auf dem Vergleich der Prozedurparameter und der Komplikationen:

- Prozedurparameter
 - Untersuchungsdauer (insgesamt und pro Pulmonalvene)
 - Durchleuchtungszeit (insgesamt und pro Pulmonalvene)
 - Parameter der Pulmonalvenen
 - vorhandene Pulmonalvenen
 - Pulmonalvenen mit elektrischen Potentialen
 - abladierte Pulmonalvenen
 - jeweiliger Isolationserfolg
- Komplikationen
 - schwere Komplikationen
 - leichte Komplikationen

4.3 VORUNTERSUCHUNGEN

Die Patientencharakteristika wurden durch Erhebung folgender Daten bzw. Untersuchungen gewonnen.

Mittels Fragebogen wurden neben Alter und Geschlecht die Anamnese und aktuelle Medikation erfasst. Hierzu zählten im Einzelnen der Zeitpunkt der ersten symptomatischen Vorhofflimmerepisode (Jahr), die bisherige antiarrhythmische Medikation, die Anzahl bisheriger elektrischer Kardioversionen, bisherige kardiale Eingriffe (Klappenrekonstruktion, -ersatz, Bypasschirurgie, PTCA oder Stentimplantation), kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, Schlaganfall, Klappenvitien, Rhythmusstörungen) und sonstige Begleiterkrankungen (insbesondere Erkrankungen der Schilddrüse, Lunge, Leber und Niere, Diabetes mellitus).

Die Symptomatik der Patienten wurde mittels modifizierter Symptomcheckliste nach Buben erfragt. Beurteilt wird hierbei die Symptommhäufigkeit und –intensität in den Kategorien Müdigkeit / Lustlosigkeit, Herzflattern / Herzaussetzer, Benommenheit / Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche, Atemnot / Kurzatmigkeit, Wärme-

gefühl / Fliegende Hitze, Schwitzen, Schwächeanfälle, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schlafstörungen, Brustschmerzen, Druck oder Engegefühl während Herzrasen oder -flattern, Brustschmerzen, Druck- oder Engegefühl ohne Herzrasen oder -flattern sowie Bewusstlosigkeit.

Die Lebensqualität wurde mittels des German SF-36 Fragebogens hinsichtlich körperlicher sowie psychischer Einschränkungen im alltäglichen Leben beurteilt. Dabei wird vom Patienten eine Selbsteinschätzung des eigenen Gesundheitszustandes verlangt. Dieser Fragebogen umfasst die Kategorien körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenverhalten wegen körperlicher Beeinträchtigung, Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität und körperliche Energie, soziale Funktionsfähigkeit, Rollenverhalten wegen seelischer Beeinträchtigung, seelische Funktionsfähigkeit und Gesundheitszustand im Vergleich zum Vorjahr.

Um einerseits Vorhofflimmern unterhaltende Veränderungen auszuschließen als auch eine komplikationsfreie Katheterablation zu gewährleisten, wurden im Blut der Patienten wichtige Laborwerte untersucht (u.a. Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Kalium, Kreatinin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), C-reaktives Protein (CRP), international normalized ratio (INR)).

In einer sowohl transthorakalen als auch transösophagealen Echokardiographie wurden am Vortag der Katheterablation neben dem Ausschluss eines Vorhofthrombus die oben genannten Parameter erfasst.

Standardisiert wurde bei allen Patienten im Vorfeld ein 12-Kanal-EKG abgeleitet, um das Vorhofflimmern zu verifizieren.

4.4 ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Grundsätzlich wurden die Patienten während der jeweiligen Prozedur vollheparinisiert. Eine Kontrolle der Gerinnung erfolgte alle 20 – 30 Minuten über die „activated clotting time“ (ACT). Der Zielwert lag zwischen 300 – 350 msec. Die Schleusen wurden nach der Prozedur ab einer ACT < 200 msec entfernt. Postprozedural wurden die Patienten

zweimal täglich mit niedermolekularem Heparin behandelt bis die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar[®]) einen Ziel-INR von mindestens 2 erreicht hatte.

Dauerte das Vorhofflimmern nach der Ablation weiter an, wurde dieses durch Kardioversion mittels externem Defibrillator (PhysioControl, Lifepak 9) beendet.

4.4.1 PV-ABLATION MITTELS ARCTIC FRONT[®] CRYOABLATION BALLOON CATHETER

Bei einer PV-Ablation mittels Cryo-Energie beeinflussen Abkühlung und Gefrierung einer Zelle deren Funktion und Aktivität im lebenden Gewebe. Dabei wird dem Gewebe Wärme entzogen und es entsteht ein Temperaturgradient zwischen Katheter-System und der Grenze der Cryozone. Dieser Gradient liegt zwischen Minustemperaturen von bis zu -75 °C an der Katheter-Gewebe-Grenze und Körpertemperatur jenseits der Cryozone. Die Temperaturgrenzen innerhalb dieser Cryozone, aber auch die Ausdehnung derselben, variieren während des Abkühlens und des Auftauens. Insbesondere Gefäße stellen eine Wärmequelle im Gewebe dar und verursachen lokale Veränderungen in der Cryozone.

Wenn Zellen unter Körpertemperatur abgekühlt werden, werden verschiedene Effekte beobachtet. Ab ungefähr 32 °C verlieren die Zellmembranen ihre Transportfähigkeit und die Ionenpumpenaktivität sinkt. Dies führt unter anderem zu einer verminderten spontanen Depolarisation, einem Verlust des Ruhemembranpotentials, einer verlängerten Refraktärzeit und einer verlangsamten Fortleitungsgeschwindigkeit. All diese Veränderungen sind allerdings solange reversibel wie die Zelltemperatur nicht unter den Gefrierpunkt sinkt. Fällt die Temperatur dagegen unter den Gefrierpunkt, bilden sich intra- und extrazellulär Eiskristalle, die zu einer irreversiblen Gewebeschädigung führen.

Bei der Ablation mittels des Arctic Front[®] Cryoablation Balloon Catheter (Medtronic CryoCath, Montréal, Quebec, Canada) erfolgt der venöse Zugang via Seldinger-Technik über die Vena femoralis. Ein zehnpoliger Katheter wird über eine 7 French (F) Schleuse im Sinus coronarius platziert. Unter Durchleuchtung erfolgt eine doppelt transseptale Punktion nach der Brockenbrough Technik. Über eine 14 F steuerbare Schleuse (Flexcath[®]; CryoCath) wird eine Angiographie der einzelnen Pulmonalvenen durchgeführt. Ein 20-poliger Mapping-Katheter (Lasso 2515[®]; Biosense Webster, Diamond

Bar, CA, USA) wird daraufhin eingeführt und in einer Pulmonalvene platziert. Dieser dient zur Lokalisation der ektopten PV-Potentiale. Abhängig von dem durch die Angiographie ermittelten Durchmesser der Pulmonalvenen wird ein 23 mm oder 28 mm Arctic Front[®] Ballon über einen Führungsdraht durch die FlexCath[®] steuerbare Schleuse (12 F Innendurchmesser) in ein entsprechendes PV-Ostium eingeführt. Der Arctic Front[®] Ballon wird nun aufgebläht. Unter Durchleuchtung wird durch Kontrastmittel geprüft, ob der Arctic Front[®] Ballon die Pulmonalvene dicht abschließt. Ist die bestmögliche Position gefunden, wird flüssiges Distickstoffmonoxid (N₂O) unter Druck aus der CryoCath[®]-Konsole durch eine Injektionskapillare in den inneren Ballon geleitet. Der Ballon kühlt auf bis zu -60 °C herab, wobei das Kühlmittel (N₂O) die Wärme des umgebenen Gewebes absorbiert und selbst dabei innerhalb des Ballons verdunstet. Durch die Cryoadhäsion wird eine Dislozierung des Katheters aus dem PV-Ostium vermieden. Am Ende der Ablation taut der Ballon passiv auf, bis bei einer Temperatur von ca. 18 °C automatisch die Luft abgelassen wird. Jede Pulmonalvene erhält mindestens zwei Cryo-Applikationen von je 360 Sekunden Dauer.

Bei Ablation der RSPV wird der rechte Nervus phrenicus kontinuierlich durch einen Katheter in der Vena cava superior stimuliert. Die Ablation wird bei verminderten Bewegungen des Zwerchfells sofort unterbrochen. Während der Ablation einer Pulmonalvene wird der Ablationserfolg der vorangegangenen durch den Lasso 2515[®] Katheter überprüft. Verbliebene elektrische Potentiale werden zunächst erneut mit dem Ballon abladiert. Versagt auch dieser zweite Versuch, werden die Potentiale mit Hilfe eines konventionell geformten, linearen 8 mm Freezor Max[®] Katheters (Medtronic CryoCath) durch punktuelle Läsionen abladiert. Das Ziel einer völligen Beseitigung von ostialen PV-Potentialen wird zwanzig Minuten nach Ablation der letzten Pulmonalvene durch den Lasso 2515[®] Katheter nachkontrolliert.

4.4.2 PV-ABLATION MITTELS BARD HIGH DENSITY MESH ABLATOR[®]

Der High Density Mesh Ablator[®] (HDMA, Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA) hat die Form eines geflochtenen Gitternetzes mit 2 x 18 Elektroden, die durch eine sich überkreuzende Doppelhelix miteinander verbunden sind. Es stehen damit 36 uni- oder bipolare Ableitungen für das diagnostische Mapping und die therapeutische Ablation zur

Verfügung. Durch einen variablen Durchmesser von ca. 10 mm bis maximal 30 mm kann der HDMA der Anatomie der Pulmonalvene angepasst werden. Der HDMA ist nicht steuerbar. Der Außendurchmesser des Schafts beträgt 8 F. In allen vier Quadranten des HDMA befindet sich je ein röntgendichter Thermosensor, der jederzeit eine Kontrolle der erzielten Temperatur im Gewebe ermöglicht. Zusätzlich hilft eine röntgendichte Markierung am proximalen Ende des HDMA die räumliche Beziehung zur 9 F steuerbaren, transseptalen Schleuse (Channel Sheath[®], Bard Electrophysiology) zu bestimmen.

Die vom Generator (Stockert 1000 XP[®], Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) abgegebene RF-Energie wird durch den in Serie geschalteten TemPulse Pulsed RF Controller[®] (Bard Electrophysiology) gebündelt und abwechselnd auf die beiden Helices des HDMA in gepulster Form alle 5 msek geleitet. Ziel ist eine gleichmäßige Temperaturentwicklung unter Vermeidung einer Überhitzung aber gleichzeitig ausreichender Tiefenwirkung.

Wie auch bei der Ablation mittels des Arctic Front[®] Cryoablation Balloon Catheter erfolgt der venöse Zugang via Seldinger-Technik über die Vena femoralis und es wird ein zehnpoliger Katheter über eine 7 F Schleuse im Sinus coronarius platziert. Allerdings ist bei einer Ablation mittels HDMA nur eine einfach transseptale Punktion (Brockenbrough Technik) notwendig. Vor der Platzierung des HDMA wird jede Pulmonalvene angiographiert. Zusätzlich erfolgt ein Mapping jeder einzelnen Pulmonalvene, so dass der Übergang zwischen Pulmonalvene und linkem Atrium sowohl angiographisch als auch elektrophysiologisch definiert wird.

Die zweimalige zirkumferentielle Ablation jeder Pulmonalvene erfolgt durch wiederholte RF-Applikation von 240 – 300 Sekunden bei einer Zieltemperatur von 58 °C und einer Leistung zwischen 60 und 100 Watt. Der Ablationserfolg kann unmittelbar durch hochauflösendes Mapping von elektrischen Potentialen über den bipolaren Modus des HDMA nachvollzogen werden. Verbliebene PV-Potentiale werden zunächst quadrantenweise, bei weiterer Persistenz gezielt mit einem zusätzlichen konventionellen RF-Ablationskatheter mit offen gekühlter Spitze ablatiert. Die Untersuchung gilt als erfolgreich, wenn die PV-Signale eliminiert bzw. vollständig von den atrialen Signalen diskonnektiert sind.

Analog zur Ablation mittels des Arctic Front® Cryoablation Balloon Catheter wird die Zwerchfellbeweglichkeit überprüft, um eine Schädigung des Nervus phrenicus besonders während der Ablation der RSPV zu vermeiden. Darüber hinaus wird zur Vermeidung einer ösophagoatrialen Fistelbildung die Position des Ösophagus mittels Barium-Breischluck vor Ablation bestimmt.

4.5 NACHUNTERSUCHUNGEN – FOLLOW-UP

Das Follow-Up bei sämtlichen Patienten erstreckte sich mindestens über sechs Monate und war für beide Studienarme identisch. Nachuntersuchungen fanden bei allen Patienten nach einem, drei und sechs Monaten statt. Zu jedem der Nachuntersuchungstermine kamen die bereits oben erwähnten Fragebögen zur Anamnese, Medikation, Symptomatik (modifizierte Symptomcheckliste nach Bubien) und Lebensqualität (German SF-36) zum Einsatz. Allerdings bezog sich die Fragestellung nun jeweils auf den Zeitraum nach Ablation bzw. nach der vorhergegangene Nachuntersuchung. Ebenso wurde bei jeder Nachuntersuchung ein Ruhe-EKG abgeleitet.

Nach der PV-Ablation wurden sowohl die antiarrhythmische Medikation wie auch die Antikoagulation zunächst fortgesetzt. Bei sicherer Rezidivfreiheit (keine symptomatischen oder EKG-dokumentierten Vorhofflimmerepisoden) wurde drei Monate nach Ablation die Antikoagulation abgesetzt sowie die antiarrhythmische Medikation über einen Zeitraum von mehreren Wochen schrittweise reduziert und schließlich abgesetzt.

Sechs Monate nach Ablation wurde bei den Patienten zur Beurteilung der Herzfunktion und zum Nachweis etwaiger Komplikationen eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt.

Die Patienten wurden entsprechend der Nachuntersuchung nach sechs Monaten in folgende Ergebniskategorien eingeteilt, wobei AF-Rezidive in den ersten drei Monaten nicht berücksichtigt wurden (sog. „blanking period“):

1. stabiler Sinusrhythmus ohne spezifische Antiarrhythmika (Klasse Ic oder III)
2. stabiler Sinusrhythmus unter spezifischen Antiarrhythmika (Klasse Ic oder III)
3. weiterhin Vorhofflimmern, allerdings deutlich gebessertes Beschwerdebild
4. weiterhin Vorhofflimmern mit wenig oder nicht gebesserter Beschwerdebild

Die Ergebnisse dieser Nachuntersuchungen und des klinischen Erfolgs sind Gegenstand einer parallel entstandenen Dissertation.

4.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Resultate der kontinuierlichen Variablen der beiden Studienarme werden als Mittelwert \pm einer Standardabweichung dargestellt und, wenn angebracht, mittels zweiseitigem t-Test für zwei unabhängige Stichproben auf Signifikanz überprüft. Häufigkeitsverteilungen werden durch den Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) verglichen. Eine statistische Signifikanz liegt bei einem p-Wert $\leq 0,05$ vor.

5 ERGEBNISSE

5.1 PATIENTENKOLLEKTIV

66 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern sind in diese Studie eingeschlossen worden. 40 Patienten sind mit dem Arctic Front® Cryoablation Balloon Catheter und 26 mit dem High Density Mesh Ablator® behandelt worden. Wegen rezidivierenden Vorhofflimmerns trotz initialer Ablation wurden 16 Patienten im weiteren Verlauf reablatiert (Cryo n = 9, Mesh n = 7).

Das Durchschnittsalter liegt im Studienarm Cryo bei $57,9 \pm 12,3$ Jahren, im Studienarm Mesh bei $56,9 \pm 12,2$ Jahren (insgesamt bei $57,5 \pm 12,2$ Jahren) (Tabelle 7).

Insgesamt sind 71,2 % der Patienten männlich (Cryo 65 %, Mesh 80,8 %).

Patienten im Studienarm Cryo leiden im Durchschnitt seit $8,9 \pm 6,8$ Jahren vor Einschluss in diese Studie an Vorhofflimmern, Patienten im Studienarm Mesh seit $6,3 \pm 6,8$ Jahren.

Durchschnittlich wurden bei den Patienten in der Anamnese $0,88 \pm 0,95$ (Cryo) bzw. $1,27 \pm 0,94$ (Mesh) spezifische Antiarrhythmika der Klassen Ic bzw. III eingesetzt.

	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Alter [Jahre]	$\bar{x} = 57,93$ [26 – 76] $s_x = 12,28$	$\bar{x} = 56,85$ [32 – 76] $s_x = 12,15$	0,73
Geschlecht	n = 26 m, 14 w 65 % m, 35 % w	n = 21 m, 5 w 80,77 % m, 19,23 % w	0,27
AF-Anamnese [Jahre]	$\bar{x} = 8,88$ [0 – 25] $s_x = 6,75$	$\bar{x} = 6,31$ [0 – 31] $s_x = 6,81$	0,15
spez. antiarrhythmische Vormedikation [Anzahl]	$\bar{x} = 0,88$ [0 – 3] $s_x = 0,95$	$\bar{x} = 1,27$ [0 – 4] $s_x = 0,94$	0,11

Tabelle 7. Demographische und klinische Parameter des Patientenkollektivs (AF = Vorhofflimmern, \bar{x} = Mittelwert, s_x = Standardabweichung, n = Anzahl, m = männlich, w = weiblich)

Nach eingehender Anamnese und klinischer Untersuchung ergeben sich für die Patienten folgende Daten zu vorhofflimmerrelevanten Grunderkrankungen (Tabelle 8): Ein Großteil der Patienten weist eine arterielle Hypertonie als Risikofaktor für das Vorhofflimmern auf (Cryo 65 %, Mesh 46,2 %). Ebenso findet sich bei der Mehrzahl der Patienten eine Hyperlipidämie / -cholesterinämie als kardiovaskulärer Risikofaktor

(Cryo 40 %, Mesh 38,5 %). Bei einigen Patienten wird das Vorhofflimmern durch ein Vorhofflattern begleitet (Cryo 12,5 %, Mesh 26,9 %). Nur wenige Patienten weisen keine relevante Grunderkrankung auf (Cryo 10 %, Mesh 7,7 %). Der p-Wert liegt jeweils deutlich über 0,05.

Grunderkrankung	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Arterielle Hypertonie	n = 26 (65 %)	n = 12 (46,15 %)	0,21
Hyperlipidämie / -cholesterinämie	n = 16 (40 %)	n = 10 (38,46 %)	0,90
Vorhofflattern	n = 5 (12,5 %)	n = 7 (26,92 %)	0,25
Koronare Herzkrankheit / Myokardinfarkt	n = 9 (22,5 %)	n = 2 (7,69 %)	0,22
Sick-Sinus-Syndrom	n = 3 (7,5 %)	n = 0	0,41
Wolff-Parkinson-White-Syndrom	n = 0	n = 3 (11,54 %)	0,11
Schilddrüsenfunktionsstörung	n = 2 (5 %)	n = 5 (19,23 %)	0,15
familiäre Disposition	n = 4 (10 %)	n = 7 (26,92 %)	0,14
Herzstillstand	n = 1 (2,5 %)	n = 0	0,42
transitorische ischämische Attacke	n = 0	n = 2 (7,69 %)	0,30
keine Grunderkrankung	n = 4 (10 %)	n = 2 (7,69 %)	0,75

Tabelle 8. Grunderkrankungen im Patientenkollektiv
(n = Anzahl)

In der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographie (Tabelle 9) zeigt sich, dass lediglich bei 10 % der Patienten im Studienarm Cryo und bei 7,7 % der Patienten im Studienarm Mesh die Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofrohr auf unter 0,5 m/s reduziert ist.

Das Volumen des linken Atriums liegt im Durchschnitt bei 67,1 ± 17,8 ml (Cryo) bzw. bei 60,6 ± 23,6 ml (Mesh).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion beträgt im Durchschnitt 62,2 ± 7,8 % (Cryo) bzw. 63,5 ± 8,3 % (Mesh). Auch hier finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Echokardiographie	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Flussgeschwindigkeit LAA < 0,5 m/s	n = 4 (10 %)	n = 2 (7,69 %)	0,75
Volumen linkes Atrium [ml]	\bar{x} = 67,13 [50 – 140] s_x = 17,79	\bar{x} = 60,58 [40 – 140] s_x = 23,59	0,24
linksventrikuläre Ejektionsfraktion [Prozent]	\bar{x} = 62,18 [40 – 75] s_x = 7,84	\bar{x} = 63,46 [34 – 76] s_x = 8,34	0,54

Tabelle 9. Echokardiographische Parameter des Patientenkollektivs
(LAA = linkes Vorhofrohr, n = Anzahl, \bar{x} = Mittelwert, s_x = Standardabweichung)

Bei vielen Patienten kann durch Echokardiographie ein Klappenvitium nachgewiesen werden (Tabelle 10). Lediglich 25 % der Patienten im Studienarm Cryo und 3,9 % der Patienten im Studienarm Mesh weisen kein Klappenvitium auf.

Vitium	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Mitralklappeninsuffizienz I°	n = 13 (32,5 %)	n = 18 (69,23 %)	0,04
Mitralklappeninsuffizienz II°	n = 12 (30 %)	n = 5 (19,23 %)	
Trikuspidalklappeninsuffizienz I°	n = 8 (20 %)	n = 9 (34,62 %)	0,34
Trikuspidalklappeninsuffizienz II°	n = 6 (15 %)	n = 4 (15,38 %)	
Aortenklappeninsuffizienz I°	n = 2 (5 %)	n = 3 (11,54 %)	
Aortenklappeninsuffizienz II°	n = 1 (2,5 %)	n = 0	0,84
Aortenklappeninsuffizienz III°	n = 1 (2,5 %)	n = 0	
kein Vitium	n = 10 (25 %)	n = 1 (3,85 %)	0,06

Tabelle 10. Herzvitien im Patientenkollektiv
(n = Anzahl)

In der Gesamtschau dieser erhobenen Parameter besteht nur ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf eine diagnostizierte Mitralklappeninsuffizienz ($p \approx 0,04$). Darüber hinaus lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachweisen (p jeweils $> 0,05$).

5.2 PROZEDURPARAMETER

5.2.1 UNTERSUCHUNGSDAUER UND DURCHLEUCHTUNGSZEIT

Sowohl bezüglich der Untersuchungsdauer als auch in Bezug auf die Durchleuchtungszeit zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die Ablation mittels High Density Mesh Ablator® (Tabelle 11).

Während die mittlere Untersuchungsdauer im Studienarm Cryo $180,9 \pm 54,9$ Minuten beträgt, dauert eine Untersuchung im Studienarm Mesh durchschnittlich nur $144,4 \pm 50,9$ Minuten ($p \approx 0,01$).

Im Mittel beträgt die Durchleuchtungszeit im Studienarm Cryo $44,3 \pm 17,0$ Minuten, im Studienarm Mesh dagegen lediglich $28,1 \pm 16,2$ Minuten ($p \approx 0,0004$).

Prozedurparameter	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Untersuchungs- dauer [min]	$\bar{x} = 180,90$ [70 – 350] $s_x = 54,92$	$\bar{x} = 144,40$ [80 – 305] $s_x = 50,94$	0,01
Durchleuchtungs- zeit [min]	$\bar{x} = 44,25$ [21,8 – 88,8] $s_x = 17,03$	$\bar{x} = 28,09$ [12,7 – 76,1] $s_x = 16,21$	0,0004

Tabelle 11. Prozedurparameter pro Eingriff
(\bar{x} = Mittelwert, s_x = Standardabweichung)

5.2.2 UNTERSUCHUNGSDAUER UND DURCHLEUCHTUNGSZEIT PRO PULMONALVENE

Setzt man die Untersuchungsdauer und die Durchleuchtungszeit in Relation zu den jeweils behandelten Pulmonalvenen, ergibt sich auch hier ein signifikanter Unterschied zugunsten des Studienarms Mesh (Tabelle 12).

Die Untersuchungsdauer pro Pulmonalvene liegt im Studienarm Cryo bei $47,3 \pm 12,8$ Minuten, im Studienarm Mesh bei $38,9 \pm 16,8$ Minuten ($p \approx 0,04$).

Die Durchleuchtungszeit pro Pulmonalvene beträgt im Studienarm Cryo $11,6 \pm 4,0$ Minuten, im Studienarm Mesh $7,6 \pm 5,0$ Minuten ($p \approx 0,002$).

Prozedurparameter pro Pulmonalvene	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Untersuchungsdauer pro Pulmonalvene [min]	$\bar{x} = 47,25$ [17,5 – 87,5] $s_x = 12,79$	$\bar{x} = 38,93$ [20 – 101,67] $s_x = 16,76$	0,04
Durchleuchtungszeit pro Pulmonalvene [min]	$\bar{x} = 11,57$ [6,28 – 22,2] $s_x = 4,00$	$\bar{x} = 7,6$ [3,18 – 25,37] $s_x = 4,96$	0,002

Tabelle 12. Prozedurparameter pro behandelter Pulmonalvene
(\bar{x} = Mittelwert, s_x = Standardabweichung)

5.2.3 ARCTIC FRONT® CRYOABLATION BALLOON CATHETER

Im Studienarm Cryo unterscheidet sich die Untersuchungsdauer und die Durchleuchtungszeit signifikant zwischen den Prozeduren, bei denen nur der Ballon-Katheter zum Einsatz gekommen ist, und denen, bei denen mit einem weiteren Katheter nachabladiert werden musste (Tabelle 13).

Während die Untersuchungsdauer bei reinen „Ballon-Ablationen“ im Mittel $160,4 \pm 31,5$ Minuten beträgt, dauert eine Prozedur, bei der mit einem weiteren Katheter nachabladiert werden muss, im Mittel $227,1 \pm 67,0$ Minuten ($p \approx 0,007$).

Die Durchleuchtungszeit bei reinen „Ballon-Ablationen“ liegt im Durchschnitt bei $40,2 \pm 16,1$ Minuten und bei „Kombinations-Ablationen“ bei $52,4 \pm 15,9$ Minuten ($p \approx 0,04$).

Entsprechende Berechnungen ergeben im Studienarm Mesh keine signifikanten Unterschiede.

Prozedurparameter Cryo-Ablation	nur Ballon	Kombination Ballon und zusätzlicher Katheter	p ≈
Untersuchungs- dauer [min]	$\bar{x} = 160,37$ [70 – 240] $s_x = 31,53$	$\bar{x} = 227,08$ [120 – 350] $s_x = 66,97$	0,007
Durchleuchtungs- zeit [min]	$\bar{x} = 40,17$ [21,8 – 88,8] $s_x = 16,10$	$\bar{x} = 52,41$ [30,4 – 86] $s_x = 15,86$	0,04

Tabelle 13. Prozedurparameter Studienarm Cryo
(\bar{x} = Mittelwert, s_x = Standardabweichung)

5.2.4 ISOLATIONSERFOLG IN BEZUG AUF DIE PULMONALVENEN

Die Ablation mittels HDMA weist gegenüber einer Ablation mittels Cryo Ballon ein signifikant besseres Ergebnis bzgl. der vollständigen Isolation der Pulmonalvenen auf, sowohl insgesamt als auch in Bezug auf eine alleinige Verwendung des HDMA bzw. des Cryo Ballons. Auch in Hinsicht auf die pro Patient isolierten Pulmonalvenen zeigt sich für den Studienarm Mesh ein signifikant besseres Ergebnis gegenüber dem Studienarm Cryo (Tabelle 14):

Im Studienarm Cryo wiesen alle bis auf eine Pulmonalvene elektrische Potentiale auf (99,4 %). Von diesen 159 potentialaufweisenden Pulmonalvenen wurden 152 abladiert (95,6 %). Damit wurden pro Patient im Durchschnitt 3,8 Pulmonalvenen abladiert. Von den 152 abladierten Pulmonalvenen wurden 120 Pulmonalvenen (79,0 %) vollständig allein durch den Cryo Ballon isoliert und 20 Pulmonalvenen (13,2 %) waren nach zusätzlicher Ablation mit dem Freezor Max[®] Katheter oder einem RF-Ablationskatheter vollständig isoliert. Insgesamt waren also 140 Pulmonalvenen (92,1 %) nach Ablation vollständig isoliert, das sind pro Patient 3,5 vollständig isolierte Pulmonalvenen. Eine Teildiskonnektion konnte bei 8 Pulmonalvenen (5,1 %) nachgewiesen werden. Bei insgesamt 3 Pulmonalvenen (2,0 %) konnte keine erfolgreiche Isolation erreicht werden. Bei einer RSPV musste die Ablation ob einer transienten Hypomobilität des Diaphrag-

mas abgebrochen werden. Je eine Pulmonalvene konnte mit dem Cryo Ballon nicht vollständig bedeckt werden bzw. ob einer Katheterdislokation nicht abladiert werden.

Im Studienarm Mesh wiesen 101 der 104 Pulmonalvenen (97,1 %) elektrische Potentiale auf. Lediglich bei 3 Pulmonalvenen konnten keine Potentiale nachgewiesen werden. 99 dieser 101 potentialaufweisenden Pulmonalvenen (98,0 %) wurden abladiert. Im Mittel wurden 3,81 Pulmonalvenen pro Patient abladiert. Bei 94 der 99 abladierten Pulmonalvenen (95,0 %) konnte allein durch den HDMA eine vollständige Isolation erreicht werden. Bei 4 Pulmonalvenen (4,1%) war zur vollständigen Isolation eine Nachablation mit einem zweiten linearen Katheter notwendig. Somit konnten insgesamt 98 Pulmonalvenen (99,0 %) vollständig isoliert werden, ergo pro Patient 3,8 Pulmonalvenen. Eine Pulmonalvene konnte nicht erfolgreich isoliert werden, da diese mit dem HDMA nicht vollständig zu erfassen war.

	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
PV insgesamt	n = 160	n = 104	
PV mit nachweisbaren Potentialen	n = 159 (99,375 %)	n = 101 (97,12 %)	0,20
PV ohne nachweisbare Potentiale (nicht abladiert)	n = 1 (0,625 %)	n = 3 (2,88 %)	0,20
nicht abladierte PV trotz nachweisbarer Potentiale	n = 7 (4,4 %)	n = 2 (1,98 %)	0,23
vollständig isolierte PV insgesamt	n = 140 (92,11 %)	n = 98 (98,99 %)	0,045
vollständig isolierte PV nur Ballon / HDMA	n = 120 (78,95 %)	n = 94 (94,95 %)	0,01
vollständig isolierte PV Kombination	n = 20 (13,16 %)	n = 4 (4,05 %)	0,052
teilisolierte PV	n = 8 (5,13 %)	n = 0	0,01
kein Isolationserfolg	n = 3 (1,97 %)	n = 1 (1,01 %)	0,99
pro Patient behandelte PV	3,8	3,81	0,94
pro Patient isolierte PV	3,5	3,77	0,045

Tabelle 14. Übersicht über die Anzahl der Pulmonalvenen und die Ergebnisse der Behandlung
(PV = Pulmonalvenen, n = Anzahl, HDMA = High Density Mesh Ablator®)

5.2.5 ISOLATIONSERFOLG IN BEZUG AUF DEN EINZELNEN PATIENTEN

Betrachtet man den Isolationserfolg in Bezug auf den einzelnen Patienten, zeigt sich auch hier ein signifikant besseres Ergebnis für die Ablationen mit dem HDMA (Tabelle 15). Während im Studienarm Cryo lediglich bei 60 % der Patienten alle vier Pulmonalvenen isoliert werden konnten, gelang dies bei 88,5 % der Patienten im Studienarm Mesh ($p \approx 0,027$). Eine noch höhere Signifikanz erreicht der Vergleich, wenn man die Patienten in Beziehung setzt, bei denen die vollständige Isolation aller vier Pulmonalvenen alleine durch den Cryo-Ballon bzw. den HDMA erreicht wurde ($p \approx 0,002$).

Patienten mit 4 isolierten PV	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
insgesamt	n = 24 (60 %)	n = 23 (88,47 %)	0,027
nur Ballon / HDMA	n = 17 (42,5 %)	n = 22 (84,62 %)	0,002
Kombination	n = 7 (17,5 %)	n = 1 (3,85 %)	0,20

Tabelle 15. Übersicht über den Isolationserfolg bezogen auf den einzelnen Patienten (PV = Pulmonalvenen, n = Anzahl, HDMA = High Density Mesh Ablator®)

5.2.6 BESONDERHEITEN DER RECHTEN INFERIOREN PULMONALVENE

Bezogen auf die einzelne Pulmonalvene zeigt sich in beiden Studienarmen, dass die rechte inferiore Pulmonalvene (RIPV) diejenige Vene ist, die am schwierigsten zu erreichen ist (Tabelle 16, Tabelle 17). Deswegen konnten in beiden Studienarmen je 17,5 % der RIPV trotz nachweisbarer elektrischer Potentiale nicht ablatiert werden. Eine bessere Erreichbarkeit durch den einen oder anderen Katheter kann nicht gezeigt werden.

Die RIPV scheint aber auch diejenige Vene zu sein, die die geringste elektrische Aktivität besitzt. Sämtliche untersuchten Venen zeigten elektrische Potentiale außer jeweils 2,5 % der RIPV in beiden Studienarmen.

Im akuten Isolierungserfolg schneidet die RIPV am schlechtesten ab. Während bei allen anderen Pulmonalvenen wenigstens ein Teilerfolg zu registrieren ist (Ausnahme bildet eine RSPV im Studienarm Cryo, deren Ablation ob einer transienten Hypomobilität des

Zwerchfells abgebrochen werden musste), kann bei 6,3 % der RIPV im Studienarm Cryo und bei 4,8 % der RIPV im Studienarm Mesh kein Isolierungserfolg erzielt werden.

Cryo	LSPV	LIPV	LCPV	RSPV	RIPV
vorhandene Venen	n = 37	n = 37	n = 3	n = 40	n = 40
behandelte Venen	n = 37 (100 %)	n = 37 (100 %)	n = 3 (100 %)	n = 40 (100 %)	n = 32 (80 %)
elektrisch inaktiv	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 1 (2,5 %)
nicht abladierte PV trotz nachweisbarer Potentiale	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 7 (17,5 %)
vollständig isolierte PV insgesamt	n = 37 (100 %)	n = 34 (91,89 %)	n = 3 (100 %)	n = 39 (97,5 %)	n = 24 (75 %)
vollständig isolierte PV ohne Nachablation	n = 35 (94,59 %)	n = 29 (78,38 %)	n = 2 (66,67 %)	n = 35 (87,5 %)	n = 17 (53,13 %)
vollständig isolierte PV mit Nachablation	n = 2 (5,41 %)	n = 5 (13,51 %)	n = 1 (33,33 %)	n = 4 (10 %)	n = 7 (21,88 %)
teilisolierte PV	n = 0	n = 3 (8,11 %)	n = 0	n = 0	n = 6 (18,75 %)
kein Isolationserfolg	n = 0	n = 0	n = 0	n = 1 (2,5 %)	n = 2 (6,25 %)

Tabelle 16. Einzelübersicht der Behandlungsergebnisse der einzelnen Pulmonalvenen, Studienarm Cryo

(LS = links superior, LI = links inferior, LC = left common (links gemeinsam), RS = rechts superior, RI = rechts inferior, PV = Pulmonalvene, n = Anzahl)

Mesh	LSPV	LIPV	RSPV	RIPV
vorhandene Venen	n = 26	n = 26	n = 26	n = 26
behandelte Venen	n = 26 (100 %)	n = 26 (100 %)	n = 26 (100 %)	n = 21 (80 %)
elektrisch inaktiv	n = 0	n = 0	n = 0	n = 3 (2,5 %)
nicht abladierte PV trotz nachweisbarer Potentiale	n = 0	n = 0	n = 0	n = 2 (17,5 %)
vollständig isolierte PV insgesamt	n = 26 (100 %)	n = 26 (100 %)	n = 26 (100 %)	n = 20 (95,24 %)
vollständig isolierte PV ohne Nachablation	n = 24 (92,31 %)	n = 25 (96,15 %)	n = 25 (96,15 %)	n = 20 (95,24 %)
vollständig isolierte PV mit Nachablation	n = 2 (7,69 %)	n = 1 (3,85 %)	n = 1 (3,85 %)	n = 0 (0 %)
kein Isolationserfolg	n = 0	n = 0	n = 0	n = 1 (4,76 %)

Tabelle 17. Einzelübersicht der Behandlungsergebnisse der einzelnen Pulmonalvenen, Studienarm Mesh

(LS = links superior, LI = links inferior, RS = rechts superior, RI = rechts inferior, PV = Pulmonalvene, n = Anzahl)

5.2.7 ANALYSE DER LERNKURVE DES UNTERSUCHERS

Eine Analyse der Lernkurve zeigt beim Vergleich der ersten zehn und der letzten zehn Prozeduren in beiden Studienarmen in Bezug auf die Untersuchungsdauer sowie Durchleuchtungszeit signifikante Unterschiede (Tabelle 18).

Im Studienarm Cryo konnte die durchschnittliche Untersuchungsdauer um 92 Minuten (39,1 %) verkürzt werden (von $235,5 \pm 62,8$ Minuten auf $143,5 \pm 20,4$ Minuten, $p \approx 0,002$), im Studienarm Mesh um 59 Minuten (33,0 %) (von $179 \pm 58,1$ Minuten auf $120 \pm 28,8$ Minuten, $p \approx 0,02$).

Die Durchleuchtungszeit verringerte sich im Studienarm Cryo um 24,8 Minuten (42,8 %) (von $57,9 \pm 16,6$ Minuten auf $33,1 \pm 7,2$ Minuten, $p \approx 0,001$), im Studienarm Mesh um 18,0 Minuten (45,9 %) (von $39,3 \pm 20,6$ Minuten auf $21,2 \pm 7,1$ Minuten, $p \approx 0,03$).

Im Studienarm Cryo lassen sich auch bezüglich der Untersuchungsdauer und der Durchleuchtungszeit pro Pulmonalvene signifikante Unterschiede nachweisen (Tabelle 18).

So verringerte sich die Untersuchungsdauer pro Pulmonalvene um 20,2 Minuten (33,5 %) (von $60,2 \pm 14,5$ Minuten auf $40 \pm 3,3$ Minuten, $p \approx 0,002$) und die Durchleuchtungszeit pro Pulmonalvene um 5,3 Minuten (36,2 %) (von $14,7 \pm 3,8$ Minuten auf $9,4 \pm 2,2$ Minuten, $p \approx 0,003$).

Im Studienarm Mesh ergibt sich ein p-Wert von ca. 0,05 bezüglich der Entwicklung von Untersuchungsdauer und Durchleuchtungszeit pro Pulmonalvene. Dies zeigt zwar einen Trend, allerdings keine eindeutig statistische Signifikanz (Tabelle 18).

Die Untersuchungsdauer pro Pulmonalvene konnte um 16,4 Minuten verkürzt werden (33,6 %) (von $48,7 \pm 20,8$ Minuten auf $32,4 \pm 9,4$ Minuten, $p \approx 0,05$), die Durchleuchtungszeit pro Pulmonalvene um 4,9 Minuten (46,3 %) (von $10,7 \pm 6,5$ Minuten auf $5,7 \pm 2,4$ Minuten, $p \approx 0,05$)

Lernkurve Prozedurparameter	ersten 10 Prozeduren	letzten 10 Prozeduren	Differenz	p ≈
Untersuchungs- dauer Cryo [min]	$\bar{x} = 235,50$ [155 – 350] $s_x = 62,75$	$\bar{x} = 143,50$ [120 – 175] $s_x = 20,38$	- 92 (- 39,07 %)	0,002
Untersuchungs- dauer Mesh [min]	$\bar{x} = 179,00$ [105 – 305] $s_x = 58,09$	$\bar{x} = 120,00$ [80 – 165] $s_x = 28,77$	- 59 (- 32,96 %)	0,02
Durchleuchtungs- zeit Cryo [min]	$\bar{x} = 57,86$ [26,6 – 86] $s_x = 16,57$	$\bar{x} = 33,09$ [21,8 – 43,9] $s_x = 7,17$	- 24,77 (- 42,81 %)	0,001
Durchleuchtungs- zeit Mesh [min]	$\bar{x} = 39,28$ [18,5 – 76,1] $s_x = 20,55$	$\bar{x} = 21,27$ [12,7 – 35] $s_x = 7,13$	- 18,01 (- 45,85 %)	0,03
Untersuchungs- dauer Cryo pro Pulmonalvene [min]	$\bar{x} = 60,17$ [42,5 – 87,5] $s_x = 14,46$	$\bar{x} = 40,00$ [33,75 – 43,75] $s_x = 3,33$	- 20,17 (- 33,52 %)	0,002
Durchleuchtungs- zeit Cryo pro Pulmonalvene [min]	$\bar{x} = 14,69$ [8,87 – 21,5] $s_x = 3,76$	$\bar{x} = 9,38$ [7,27 – 14,36] $s_x = 2,15$	- 5,31 (- 36,15 %)	0,003
Untersuchungs- dauer Mesh pro Pulmonalvene [min]	$\bar{x} = 48,71$ [26,25 – 101,67] $s_x = 20,82$	$\bar{x} = 32,36$ [20 – 51,67] $s_x = 9,4$	- 16,35 (- 33,57 %)	0,05
Durchleuchtungs- zeit Mesh pro Pulmonalvene [min]	$\bar{x} = 10,67$ [4,63 – 25,37] $s_x = 6,46$	$\bar{x} = 5,73$ [3,18 – 11,67] $s_x = 2,37$	- 4,94 (- 46,3 %)	0,05

Tabelle 18. Lernkurve Prozedurparameter
(\bar{x} = Mittelwert, s_x = Standardabweichung)

5.3 KOMPLIKATIONEN

In dieser gesamten Studie traten eine schwere und elf leichte Komplikationen auf (Tabelle 19).

Die schwere Komplikation war eine Perikardtamponade und trat bei einer Ablation im Studienarm Mesh auf. Die Perikardtamponade wurde perkutan drainiert und heilte ohne Spätfolgen aus.

Zehn der elf leichten Komplikationen traten im Studienarm Cryo auf. Damit trat in 25 % der Cryoablationen eine (leichte) Komplikation auf. Während acht Ablationen wurde eine transiente Hypomobilität des Diaphragmas durch eine Schädigung des Nervus phrenicus beobachtet. Diese trat jeweils während der Ablation der RSPV auf (jeweils 4 Prozeduren mit 23 mm und 28 mm Ballon) und war im Verlauf jeweils vollständig

reversibel. Im Verlauf einer Ablation wurde eine ST-Strecken-Hebung > 0,3 mV beobachtet, die spontan regredient war. Bei einer weiteren Ablation kam es zu einer Asystolie, die fünf Sekunden anhielt. Auch bei einer Ablation im Studienarm Mesh kam es zu einer Asystolie länger als 5 Sekunden mit der Notwendigkeit zur Stimulation.

Komplikationen	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh
schwere	keine	1 Perikardtamponade (ohne Spätfolgen nach perkutaner Drainage)
leichte	<ul style="list-style-type: none"> – 8 transiente Diaphragma-Hypomobilitäten (im Verlauf jeweils vollständig reversibel) – 1 ST-Strecken-Hebung > 0,3 mV (spontan regredient) – 1 Asystolie (Dauer 5 sek.) 	1 Asystolie mit Notwendigkeit der Stimulation
Summe	10 leichte Komplikationen (25 %)	2 Komplikationen (7,69 %)

Tabelle 19. Komplikationen nach Pulmonalvenenablation

5.4 PROZEDURPARAMETER DER RE-ABLATIONEN

Insgesamt wurden 9 Patienten im Studienarm Cryo (22,5 %) und 7 Patienten im Studienarm Mesh (26,9 %) im Verlauf reabladiert. Alle Re-Ablationen wurden mit einem linearem RF-Ablationskatheter durchgeführt.

Es zeigt sich sowohl bezüglich der Untersuchungsdauer als auch in Bezug auf die Durchleuchtungszeit kein signifikanter Unterschied (Tabelle 20).

Die mittlere Untersuchungsdauer im Studienarm Cryo beträgt $116,7 \pm 28,7$ Minuten, im Studienarm Mesh durchschnittlich $124,3 \pm 21,8$ Minuten ($p \approx 0,58$).

Im Mittel beträgt die Durchleuchtungszeit im Studienarm Cryo $27,0 \pm 4,2$ Minuten, im Studienarm Mesh $34,5 \pm 7,9$ Minuten ($p \approx 0,07$).

Prozedurparameter	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Untersuchungs- dauer [min]	$\bar{x} = 116,67$ [85 – 185] $s_x = 28,67$	$\bar{x} = 124,29$ [95 – 160] $s_x = 21,78$	0,58
Durchleuchtungs- zeit [min]	$\bar{x} = 27,02$ [22,1 – 33,9] $s_x = 4,15$	$\bar{x} = 34,46$ [26,6 – 44,5] $s_x = 7,85$	0,07

Tabelle 20. Prozedurparameter pro Eingriff (Re-Ablationen)
(\bar{x} = Mittelwert, s_x = Standardabweichung)

Auch die Daten der Re-Ablationen bzgl. der Untersuchungsdauer und der Durchleuchtungszeit pro behandelter Pulmonalvene ergeben keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 21).

Die Untersuchungsdauer pro Pulmonalvene liegt im Studienarm Cryo bei $37,1 \pm 9,4$ Minuten, im Studienarm Mesh bei $34,1 \pm 7,7$ Minuten ($p \approx 0,53$).

Die Durchleuchtungszeit pro Pulmonalvene beträgt im Studienarm Cryo $8,6 \pm 1,7$ Minuten, im Studienarm Mesh $9,5 \pm 2,6$ Minuten ($p \approx 0,51$).

Prozedurparameter pro Pulmonalvene	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Untersuchungsdauer pro Pulmonalvene [min]	$\bar{x} = 37,08$ [25 – 57,5] $s_x = 9,37$	$\bar{x} = 34,11$ [23,75 – 46,67] $s_x = 7,73$	0,53
Durchleuchtungszeit pro Pulmonalvene [min]	$\bar{x} = 8,63$ [6 – 11,3] $s_x = 1,7$	$\bar{x} = 9,46$ [6,15 – 14,33] $s_x = 2,62$	0,51

Tabelle 21. Prozedurparameter pro behandelter Pulmonalvene (Re-Ablationen)
(\bar{x} = Mittelwert, s_x = Standardabweichung)

Nach der Ablation mittels Arctic Front[®] Cryoablation Balloon Catheter waren in der Re-Ablation noch 9 der 36 Pulmonalvenen (25 %) elektrisch isoliert. Bei Re-Ablation nach primärem Einsatz des HDMA waren 2 der 28 Pulmonalvenen (7,1 %) elektrisch isoliert. Dies lässt zwar einen Trend zum Vorteil des Studienarms Mesh erahnen, der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant ($p \approx 0,057$) (Tabelle 22).

Nach sämtlichen Re-Ablationen konnte eine vollständige Isolation aller Pulmonalvenen nachgewiesen werden.

	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Re-Ablationen	n = 9 (22,5 %)	n = 7 (26,92 %)	0,91
nach wie vor elektrisch isolierte PV	n = 9 (25 %)	n = 2 (7,14 %)	0,057

Tabelle 22. Anzahl der Re-Ablationen und Erfolg der primären Ablation
(PV = Pulmonalvenen, n = Anzahl)

6 DISKUSSION

Dies ist der erste Vergleich zwischen dem Arctic Front[®] Cryoablation Balloon Catheter und dem Bard High Density Mesh Ablator[®] in Bezug auf die prozeduralen Daten zur Pulmonalvenenablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern.

6.1 DISKUSSION DER METHODIK

Die Pulmonalvenenablation ist für Patienten mit rezidivierendem, symptomatischem Vorhofflimmern trotz medikamentöser antiarrhythmischer Therapie eine angemessene Option (Fuster et al., 2006).

6.1.1 PV-ABLATION MITTELS ARCTIC FRONT[®] CRYOABLATION BALLOON CATHETER

Die Radiofrequenz-Ablation ist durch potentielle Komplikationen wie PV-Stenosen (Dong et al., 2005; Saad et al., 2003; Tintera et al., 2006), ösophagoatriale Fisteln (Pappone et al., 2004), Thrombembolien (Oral et al., 2006; Zhou et al., 2007) und iatrogenes Vorhofflattern (Jais et al., 2006a) begrenzt. Obwohl diese Komplikationen selten sind, sind sie dennoch potentiell lebensgefährlich.

Kälte als Energiequelle hat sich als effektive Alternative zur Hochfrequenzstrom-Isolation der Pulmonalvenen gezeigt, die nicht nur zufriedenstellende klinische Ergebnisse aufweist, sondern auch Komplikationen wie die PV-Stenose verhindert (Tse et al., 2003). Allerdings ist der große Nachteil der Cryoablation mit einem linearen Katheter eine lange Prozedurdauer ob der Notwendigkeit längerer Cryo-Applikationen, um äquivalente Läsionen zu erreichen.

Die Entwicklung des Cryo-Balloons kann diesen Nachteil durch die Möglichkeit einer simultanen zirkumferentiellen Ablation ausgleichen und zeigt sich im Tiermodell als sicheres und durchführbares Verfahren (Avitall et al., 2003; Garan et al., 2006; Sarabanda et al., 2005). Auch die ersten Studienergebnisse am Menschen sind vielversprechend (Chun et al., 2009; Klein et al., 2008; Lewalter et al., 2007; Linhart et al., 2009; Malmberg et al., 2008; Neumann et al., 2008; Van Belle et al., 2007; Vogt et al., 2008).

6.1.2 PV-ABLATION MITTELS BARD HIGH DENSITY MESH ABLATOR®

Der High Density Mesh Ablator® (HDMA) ermöglicht eine simultane elektrophysiologische Diagnostik (Mapping) und Ablation mittels des gleichen Kathetersystems. Es ist somit nicht mehr notwendig, Mapping- und Ablationskatheter getrennt voneinander über zwei transseptale Schleusen in das linke Atrium einzuführen, wie bei anderen Verfahren üblich (Reddy et al., 2008). Die Genauigkeit des Mappings wurde nachgewiesen (Lickfett et al., 2008).

Der HDMA erlaubt eine simultane zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation, wie der Arctic Front® Cryoablation Balloon Catheter auch, so dass zeitaufwändige und technisch schwierige Punkt-zu-Punkt Ablationen unnötig werden.

Erfolgreiche PV-Ablationen konnten im Tierversuch nachgewiesen werden (Arruda et al., 2007; Ott et al., 2007).

In ersten Studien konnte gezeigt werden, dass der HDMA gleich zuverlässig sowie effektiv und dabei weniger zeitaufwändig und kompliziert ist als die konventionelle RF-Ablation mittels linearer Katheter (De Greef et al., 2009; Mansour et al., 2008; Meissner et al., 2009; Pratola et al., 2009; Steinwender et al., 2009).

6.2 DISKUSSION DER RESULTATE

6.2.1 UNTERSUCHUNGSDAUER UND DURCHLEUCHTUNGSZEIT

In dieser Studie zeigt sich eine signifikant kürzere Untersuchungsdauer und Durchleuchtungszeit pro Eingriff sowie pro Pulmonalvene bei Ablationen mittels des HDMA im Vergleich zu Cryo-Ballon-Ablationen. Darüber hinaus wurden Ablationen mit dem Arctic Front® Cryoablation Balloon Catheter teilweise dadurch signifikant verlängert, dass weitere Ablationskatheter notwendig waren, um einen Isolationserfolg zu erzielen. Dies zeigt sich auch in der Arbeit von Van Belle et al. (2007). Dieser erhöhte Ressourcenverbrauch, zeitlich wie materiell, erhöht damit auch die Kosten der Cryo-Ablation im Vergleich zum HDMA.

Die Entwicklung eines Cryo-Ballons konnte zwar die Untersuchungsdauer und die Durchleuchtungszeit im Vergleich zu linearen Cryo-Kathetern signifikant reduzieren, doch zeigt dieser Vergleich mit dem HDMA, dass weitere Entwicklungen des Cryo-

Ballon-Katheters notwendig sind, um in Bezug auf den Ressourcenverbrauch mit anderen Verfahren der simultanen zirkumferentiellen PV-Ablation Schritt halten zu können.

Vergleicht man die Untersuchungsdauer und die Durchleuchtungszeit in dieser Studie mit bereits veröffentlichten Zahlen (Tabelle 23, Tabelle 24), bestätigen sich die längeren Zeiten bei Cryo-Ablationen. Tendenziell sind die Untersuchungsdauer und die Durchleuchtungszeit in unserer Studie kürzer als das Mittel der bereits veröffentlichten Arbeiten.

6.2.2 ISOLATIONSERFOLG

Durch eine Ablation mit dem HDMA konnte sowohl in Bezug auf den Isolationserfolg der einzelnen Pulmonalvenen aber auch bezogen auf den Isolationserfolg aller vier Pulmonalvenen in einem Patienten ein signifikant besseres Ergebnis erzielt werden.

Insgesamt konnten im Studienarm Cryo 92 % aller Pulmonalvenen isoliert werden, im Studienarm Mesh 99 %. Allein durch den Ballon bzw. den HDMA, ohne die Notwendigkeit eines zusätzlichen Katheters, konnten im Studienarm Cryo 79 % der Pulmonalvenen isoliert werden. Im Studienarm Mesh dagegen lag die Erfolgsrate bei 95 %.

Demnach waren im Studienarm Cryo bei 60 % der Patienten alle vier Pulmonalvenen isoliert, im Studienarm Mesh bei 88 % der Patienten. Im Studienarm Cryo konnte dies bei 43 % der Patienten alleine durch eine Ballon-Ablation erreicht werden. Allein durch den HDMA im Studienarm Mesh konnten alle vier Pulmonalvenen bei 85 % der Patienten isoliert werden.

Im Vergleich mit bereits veröffentlichten Arbeiten (Tabelle 23, Tabelle 24) muss beachtet werden, dass in den verschiedenen Studien unterschiedliche Ausschlusskriterien gegolten haben. Einerseits wurden teils auch Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen, andererseits dagegen Patienten mit Herzklappenvitien ausgeschlossen. So kann nur in einem groben Vergleich festgehalten werden, dass unsere Isolationserfolgsraten in etwa denen der bereits veröffentlichten Arbeiten entsprechen.

Cryo Arbeitsgruppe	n =	Untersuchungs-dauer [min]	Durchleuchtungs-zeit [min]	Isolationserfolg	Komplikationen
Chun et al., 2009	27	220	50	nur Ballon: 98 % der PV	3 PNP (je 28 mm)
Klein et al., 2008	21	165 ± 35	39 ± 9	insg.: 98 % der PV nur Ballon: 95 % der PV	3 PNP (2 x 28 mm, 1 x 23 mm)
Lewalter et al., 2007	10	249 ± 49	60,6 ± 14	insg.: 90 % der Pat. nur Ballon: 40 % der Pat.	1 PNP
Linhart et al., 2009	20	insg.: 174 ± 50 nur Ballon: 166 ± 39 Kombi: 278 ± 50	insg.: 49 ± 17 nur Ballon: 41 ± 13 Kombi: 67 ± 14	nur Ballon: 81 % der PV 70 % der Pat.	3 PNP (alle 23 mm)
Malmborg et al., 2008	43	239 ± 48	57 ± 21	insg: 91 % der Pat. nur Ballon: 56 % der Pat.	2 PNP 2 Dysphagien 1 Hämatemesis 1 Perikarderguss 1 Hämoptyse
Neumann et al., 2008	346	170	40	insg.: 97 % der PV	26 PNP (24 x 23 mm, 2 x28 mm) 2 Perikardtampnaden
Van Belle et al., 2007	57	insg.: 232 ± 100 nur Ballon: 211 ± 108 Kombi: 261 ± 83	58 ± 35 nur Ballon: 52 ± 36 Kombi: 66 ± 33	insg.: 99 % der PV nur Ballon: 84 % der PV 54 % der Pat.	4 PNP 1 Perikarderguss 2 Hämoptysen 1 Hämothorax
Vogt et al., 2008	147	185 ± 38	35 ± 9	insg.: 100 % der PV nur Ballon: 86 % der PV	6 PNP (alle 23 mm)

Tabelle 23. Übersicht der Veröffentlichungen zu Ablationen mittels Arctic Front® Cryoablation Balloon Catheter (insg.: = insgesamt, nur Ballon = Ablationen, die ausschließlich mit dem Cryo-Ballon durchgeführt wurden, Kombi = Ablationen, bei denen ein zusätzlicher Ablationskatheter eingesetzt wurde, PV = Pulmonalvene, Pat. = Patient, PNP = phrenic nerve palsy)

Mesh Arbeitsgruppe	n =	Untersuchungs- dauer [min]	Durchleuchtungs- zeit [min]	Isolationserfolg	Komplikationen
De Filippo et al., 2009	17	200 ± 36	42 ± 18	nur HDMA: 87 % der PV	keine
De Greef et al., 2009	11	180 ± 39	40 ± 14	nur HDMA: 76 % der PV 45 % der Pat.	k.A.
Lewalter et al.	5	207 ± 66	45,3 ± 20,1	nur HDMA: 60 % der Pat. Kombi: 100 % der Pat.	keine
Mansour et al., 2008	20	12,4 ± 6,1 pro PV	k.A.	nur HDMA: 63 % der PV 40 % der Pat. Kombi: 97 % der PV	keine
Meissner et al., 2009	40	152 ± 34	28,7 ± 9,7	nur HDMA: 93,5 % der PV	keine
Pratola et al., 2009	15	93 ± 17,1	13,7 ± 4	k.A.	keine
Steinwender et al., 2009	26	187 ± 36	34,6 ± 10	nur HDMA: 97 % der PV 89 % der Pat.	1 Perikarderguss

Tabelle 24. Übersicht der Veröffentlichungen zu Ablationen mittels High Density Mesh Ablator® (HDMA)
 (insg.: = insgesamt, nur HDMA = Ablationen, die ausschließlich mit dem HDMA durchgeführt wurden,
 Kombi = Ablationen, bei denen ein zusätzlicher Ablationskatheter eingesetzt wurde,
 k.A. = keine Angaben, PV = Pulmonalvene, Pat. = Patient, PNP = phrenic nerve palsy)

Die Frage, die bleibt, ist die nach der Bedeutung der Isolation aller vier Pulmonalvenen für den klinischen Erfolg der Pulmonalvenenisolation. Die Antworten in der Literatur auf diese Frage sind widersprüchlich.

Während die eine Studie zeigt, dass ein Vorhofflimmerrezidiv signifikant häufiger bei Patienten ohne Isolation sämtlicher Pulmonalvenen auftritt (Mainigi et al., 2007), postuliert eine andere Studie, dass die Erfolgsrate bei so genanntem schrittweisem Vorgehen nicht absinkt (Katrtsis et al., 2004). Das schrittweise Vorgehen sah so aus, dass in der ersten Prozedur nur die LSPV isoliert wurde. Im Falle eines Rezidivs wurde zusätzlich die RSPV isoliert. Verglichen wurde dieses Vorgehen mit einer Patientengruppe, bei der in der ersten Ablation alle vier Pulmonalvenen isoliert wurden und im Falle eines Rezidivs wiederum alle vier Pulmonalvenen reablatiert wurden. Nach drei und zwölf Monaten konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Vorhofflimmerrezidive festgestellt werden. Dagegen konnten die Untersuchungsdauer und die Durchleuchtungszeit durch das schrittweise Vorgehen signifikant reduziert werden.

Eine besondere Rolle scheint die RIPV zu spielen. Zum einen ist die RIPV in dieser Arbeit diejenige Pulmonalvene, die am schwierigsten zu erreichen ist. Dies wurde auch in anderen Veröffentlichungen gezeigt (Chun et al., 2009; De Filippo et al., 2009).

Zum anderen ist die RIPV auch die Pulmonalvene, die die geringste elektrische Aktivität aufweist (Chun et al., 2009; De Filippo et al., 2009; Haissaguerre et al., 1998).

Die schwierige Erreichbarkeit ist wohl in erster Linie der anatomischen Lage geschuldet. Die septumnahe Lage fordert für die Positionierung des Katheters eine inferiore Flexion des gesamten Katheter-Systems. Dies ist beim HDMA, der selbst nicht flexibel ist, nur durch die steuerbare Schleuse möglich. Mit dieser ist aber trotz der relativ langen und steifen Spitze des HDMA eine gute Intubation und Behandlung der RIPV möglich (Meissner et al., 2009).

Trotz der Tatsache, dass die RIPV am wenigsten elektrische Potentiale aufweist, konnte eine Studie einen Trend, aber keinen signifikanten Unterschied, aufzeigen, dass die Erfolgsrate entsprechend einer zusätzlichen Isolation der RIPV steigt (Oral et al., 2004). In der Steuerbarkeit liegt ein Verbesserungspotential für beide Kathetersysteme, um mühelos alle vier Pulmonalvenen isolieren zu können.

Ein Nachteil des Arctic Front[®] Cryoablation Balloon Catheter zeigte sich in der Notwendigkeit der vollständigen Okklusion der PV-Ostien. Bei ungünstigen anatomischen Verhältnissen, wie ovalen, gemeinsamen oder gewinkelten PV-Ostien, waren daher häufig zusätzliche lineare Katheter mit Punkt-zu-Punkt-Ablationen für einen Isolationserfolg notwendig. Gerade bei der Ablation mit dem Cryo-Ballon scheint dabei eine vollständige Okklusion der Vene besonders wichtig für den Isolationserfolg (Linhart et al., 2009; Van Belle et al., 2007).

Diese Problematik trat beim HDMA nur bedingt auf. Durch den variablen Durchmesser und die flexiblen Elektroden kann sich der HDMA den anatomischen Besonderheiten gut anpassen und die stabile Katheterposition vereinfacht das Erstellen kontinuierlicher Ablationslinien.

Dass bei Prozeduren mit dem HDMA kein zusätzlicher Mappingkatheter notwendig ist, hat einige Vorteile. Wie oben beschrieben ist nur eine einfach transseptale Punktion notwendig. Des Weiteren steht ein hochauflösendes Mapping zur Verfügung, das auch die elektrischen Potentialveränderungen während der Ablation sichtbar macht. Darüber hinaus kann die Bestimmung der Übergangszone von Atrium zu Pulmonalvene und die Positionierung des Katheters im PV-Ostium nicht nur anatomisch, sondern auch elektrophysiologisch erfolgen.

6.2.3 KOMPLIKATIONEN

Die Parese des Nervus phrenicus (PNP = phrenic nerve palsy) scheint bei Ballonkathetern unabhängig von der verwendeten Energie eine Beschränkung des Verfahrens zu sein (Antz et al., 2006; Schmidt et al., 2007).

Einige Arbeiten beschreiben, dass eine Schädigung des Nervus phrenicus gehäuft bei der Verwendung des 23 mm Ballons auftritt, da die kleinere Größe tiefer in die Pulmonalvene eindringen kann und damit näher an den Nerv heranreicht (Linhart et al., 2009; Neumann et al., 2008; Van Belle et al., 2007). Dies konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Jeweils die Hälfte der Schädigungen kam bei Ablationen mit dem 28 mm Ballon vor. Auch weitere Arbeiten legen nahe, dass der Ballondurchmesser nicht der Hauptrisikofaktor zu sein scheint (Chun et al., 2009; Klein et al., 2008). Als Fazit bleibt festzuhalten, dass eine zu tiefe Lokalisation des Ballonkatheters in der RSPV

unbedingt zu vermeiden ist. Eine Stimulation des Nervus phrenicus und die Überprüfung der Zwerchfellbeweglichkeit bei Ablation der RSPV ist vor diesem Hintergrund dringend empfohlen. Die Ablation ist im Falle einer Hypomobilität des Diaphragmas sofort abbrechen. Eine Ausheilung erfolgt meist folgenlos innerhalb von 6 Monaten (Malmborg et al., 2008; Van Belle et al., 2007).

Bei der Verwendung des HDMA dürfen Komplikationen wie PV-Stenosen nicht vernachlässigt werden, die mitunter erst im Langzeitverlauf auftreten. Daher ist eine intensive Nachbetreuung der Patienten sinnvoll und anzuraten.

6.3 LIMITIERUNGEN

Insgesamt wurden 66 Patienten in diesen Vergleich zweier Prozeduren eingeschlossen. Dies ist sicherlich eine kleine Kohorte, um signifikante Unterschiede hinreichend nachzuweisen. Da die hier gezeigten Ergebnisse mit denen bereits veröffentlichter Studien vergleichbar sind, können diese als repräsentativ angesehen werden (Tabelle 23, Tabelle 24). Um validere Zahlen zu erhalten, wären multizentrische, für den Patienten verblindete Studien mit größeren Kohorten notwendig.

Diese Arbeit umfasst beim Vergleich der beiden Verfahren neben den Prozedurdaten die Parameter des akuten Erfolges, der Durchführbarkeit und der Sicherheit. Der klinische Erfolg im Follow-Up ist Gegenstand einer weiteren eigenen Arbeit.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Unter Vorhofflimmern versteht man eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierter Erregungsausbreitung in den Atrien. Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung bei einer Prävalenz in der Gesamtbevölkerung von etwa einem Prozent. Die Katheterablation der Pulmonalvenen hat sich zu einer vielversprechenden Behandlungsoption für Vorhofflimmern entwickelt. Dabei sind Punkt-zu-Punkt-Ablationen zeitaufwändig und technisch anspruchsvoll. Daher sind Ablationskatheter, die eine simultane zirkumferentielle Ablation des gesamten PV-Ostiums ermöglichen, von großem Interesse. In diese Studie wurden 66 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eingeschlossen, um die prozeduralen Ergebnisse der PV-Ablation mit dem Arctic Front[®] Cryoablation Balloon Catheter oder dem Bard High Density Mesh Ablator[®] (HDMA) zu vergleichen. Zwischen den beiden Patientengruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Vorhofflimmeranamnese, spezifische antiarrhythmische Vormedikation, Grunderkrankungen oder echokardiographischer Parameter. Die Untersuchungsdauer war für den Cryo-Ballon signifikant länger (181 ± 55 Minuten) verglichen mit dem HDMA (144 ± 51 Minuten), ebenso die Durchleuchtungszeit 44 ± 17 Minuten (Cryo) zu 28 ± 16 Minuten (HDMA). Der primäre Isolationserfolg ohne zusätzlichen Katheter lag bei 79 % der Pulmonalvenen im Studienarm Cryo und bei 95 % der Pulmonalvenen im Studienarm Mesh. Bei 42,5 % der Patienten im Studienarm Cryo konnten alle vier Pulmonalvenen ohne Einsatz eines zusätzlichen Katheters isoliert werden. Dies gelang bei 85 % der Patienten im Studienarm Mesh. Diese Unterschiede zugunsten des HDMA sind signifikant. Als einzige schwere Komplikation wurde im Studienarm Mesh eine Perikardtamponade beobachtet. Bei Cryo-Ablationen zeigt sich auch in dieser Arbeit die Schädigung der Nervus phrenicus als häufigste Komplikation (25 %). Bei 22,5 % der Patienten im Studienarm Cryo erfolgte eine Re-Ablation, im Studienarm Mesh bei 27 % der Patienten. Diese prozeduralen Ergebnisse zeigen einen signifikanten Vorteil für den Bard High Density Mesh Ablator[®].

8 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung 1.

Rhythmuskontrolle bei Patienten mit rezidivierendem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern.	- 13 -
Tabelle 1. Evidenzebenen nach den Empfehlungen	- 15 -
Tabelle 2. Empfehlungsgrade auf der Basis der Evidenzebenen	- 16 -
Tabelle 3. CHADS2-Klassifikation zur Risikoeinschätzung.....	- 19 -
Tabelle 4. Mittleres Schlaganfallrisiko von Patienten mit Vorhofflimmern.....	- 20 -
Tabelle 5. Thrombembolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern.....	- 20 -
Tabelle 6. Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall	- 21 -
Tabelle 7. Demographische und klinische Parameter des Patientenkollektivs	- 31 -
Tabelle 8. Grunderkrankungen im Patientenkollektiv.....	- 32 -
Tabelle 9. Echokardiographische Parameter des Patientenkollektivs.....	- 32 -
Tabelle 10. Herzvitien im Patientenkollektiv	- 33 -
Tabelle 11. Prozedurparameter pro Eingriff.....	- 34 -
Tabelle 12. Prozedurparameter pro behandelter Pulmonalvene	- 34 -
Tabelle 13. Prozedurparameter Studienarm Cryo	- 35 -
Tabelle 14. Übersicht über die Anzahl der Pulmonalvenen	- 36 -
Tabelle 15. Übersicht über den Isolationserfolg bezogen auf den einzelnen Patienten.....	- 37 -
Tabelle 16. Einzelübersicht der Behandlungsergebnisse der einzelnen Pulmonalvenen, Studienarm Cryo	- 38 -
Tabelle 17. Einzelübersicht der Behandlungsergebnisse der einzelnen Pulmonalvenen, Studienarm Mesh	- 38 -
Tabelle 18. Lernkurve Prozedurparameter	- 40 -
Tabelle 19. Komplikationen nach Pulmonalvenenablation.....	- 41 -
Tabelle 20. Prozedurparameter pro Eingriff (Re-Ablationen).....	- 41 -
Tabelle 21. Prozedurparameter pro behandelter Pulmonalvene (Re-Ablationen) ...	- 42 -
Tabelle 22. Anzahl der Re-Ablationen und Erfolg der primären Ablation.....	- 42 -
Tabelle 23. Übersicht der Veröffentlichungen zu Ablationen mittels Arctic Front [®] Cryoablation Balloon Catheter	- 46 -
Tabelle 24. Übersicht der Veröffentlichungen zu Ablationen mittels High Density Mesh Ablator [®] (HDMA).....	- 47 -

9 LITERATURVERZEICHNIS

Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-246

Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Hollen J. Experimental evaluation of moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, Hrsg. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. New York: Grune & Stratton, 1985: 265-275

Antz M, Chun KR, Ouyang F, Kuck KH. Ablation of atrial fibrillation in humans using a balloon-based ablation system: Identification of the site of phrenic nerve damage using pacing maneuvers and CARTO. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1242-1245

Arruda MS, He DS, Friedman P, Nakagawa H, Bruce C, Azegami K, Anders R, Kozel P, Chiavetta A, Marad P, MacAdam D, Jackman W, Wilber DJ. A novel mesh electrode catheter for mapping and radiofrequency delivery at the left atrium-pulmonary vein junction: a single-catheter approach to pulmonary vein antrum isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 306-211

Avitall B, Urboniene D, Rozmus G, Lafontaine D, Helms R, Urbonas A. New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 281-286

Bai R, Patel D, Di BL, Fahmy TS, Kozeluhova M, Prasad S, Schweikert R, Cummings J, Saliba W, Andrews-Williams M, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Raviele A, Schmitt C, Karch M, Uriarte JA, Tchou P, Arruda M, Natale A. Phrenic nerve injury after catheter ablation: should we worry about this complication? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 944-948

Barthélémy JC, Féasson-Gérard S, Garnier P, Gaspoz JM, Da Costa A, Michel D, Roche F. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 194-199

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844

Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 2753-2759

Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254: 3449-3453

Brugada R, Tapscoff T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski LL, Roberts R. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336: 905-911

Calkins H. Radiation exposure during radiofrequency catheter ablation procedures. In: Huang S, Hrsg. *Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: Basic Concepts and Clinical Applications*. Armonk, NY: Futura Publishing Co., 2000: 793-803

Calkins R, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano Jr RJ, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, McCarthy JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ, HRS , EHRA , ECAS , ACC , AHA , STS. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up. *Heart Rhythm* 2007; 4: 816-861

Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100-1105

Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-1696

Chugh A, Oral H, Good E, Han J, Tamirisa K, Lemola K, Elmouchi D, Tschopp D, Reich S, Igic P, Bogun F, Pelosi Jr F, Morady F. Catheter ablation of atypical atrial flutter and atrial tachycardia within the coronary sinus after left atrial ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 83-91

Chugh A, Oral H, Lemola K, Hall B, Cheung P, Good E, Tamirisa K, Han J, Bogun F, Pelosi Jr F, Morady F. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005a; 2: 464-471

Chun KR, Schmidt B, Metzner A, Tilz R, Zern T, Köster I, Fürnkranz A, Koektuerk B, Konstantinidou M, Antz M, Ouyang F, Kuck KH. The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J* 2009; 30: 699-709

Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 406-426

Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino Jr HJ, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991a; 101: 569-583

Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 584-592

Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen WK, Hammill SC, Packer DL, Olson TM. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2185-2192

Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109: III39-III43

De Filippo P, He DS, Brambilla R, Gavazzi A, Cantù F. Clinical Experience with a single catheter for mapping and ablation of pulmonary vein ostium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 367-373

De Greef Y, Stockman D, Duytschaever M, Vandekerckhove Y, Tavernier R. Initial experience with the high-density mesh ablation catheter for pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 1286-1293

Deisenhofer I, Schneider MA, Böhlen-Knauf M, Zrenner B, Ndrepepa G, Schmieder S, Weber S, Schreieck JJ, Weyerbrock S, Schmitt C. Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 91(2): 159-163

Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 3697-3706

Dong J, Vasamreddy CR, Jayam V, Dalal D, Dickfeld T, Eldadah Z, Meininger G, Halperin HR, Berger R, Bluemke DA, Calkins H. Incidence and predictors of pulmonary vein stenosis following catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic pulmonary vein ablation approach: results from paired magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 845-852

Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954; 16: 194

Everett TH, Olgin JE. Basic mechanisms of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22: 9-20

Everett TH, Wilson EE, Verheule S, Guerra JM, Foreman S, Olgin JE. Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H2911-H2923

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473

Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385-1394

Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005; 118: 489-495

Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith Jr SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson AL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines and the ESC Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 149-246

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870

Garan A, Al-Ahmad A, Mihalik T, Cartier C, Capuano L, Holtan D, Song C, Homoud MK, Link MS, Estes NA, Wang PJ. Cryoablation of the pulmonary veins using a novel balloon catheter. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 15: 79-81

Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Russo AM, Nayak H, Lin D, Pulliam W, Siddique S, Marchlinski FE. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation* 2004; 110: 1351-1357

Gerstenfeld EP, Callans DJ, Sauer W, Jacobson J, Marchlinski FE. Reentrant and nonreentrant focal left atrial tachycardias occur after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1195-1202

Gerth A, Höss J, Näbauer M, Steinbeck G. Epidemiologie von Vorhofflimmern. In: Lewalter T, Hrsg. *Rationale Arrhythmiebehandlung*. Darmstadt: Steinkopff, 2006: 13-22

GISSI Investigators, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606-1617

Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Crijns HJ, Van Gelder IC. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 241-247

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666

Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 743-751

Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501

Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131: 688-695

Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-1839

Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol* 2003; 91: 9G-14G

Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1525-1533

Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1127-1128

Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 47-52

Jais P, Cauchemez B, MacLe L, Daoud E, Waldo AL, Ruskin J, Hocini M, O'Neill MD, Clementy J, Haissaguerre M. Atrial fibrillation ablation vs antiarrhythmic drugs: A multicenter randomized trial. *Heart Rhythm* 2006; 3 (Suppl): S1-S460

Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-576

Jais P, Sanders P, Hsu LF, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Bordachar P, Reuter S, Laborderie J, Clémenty J, Haissaguerre M. Flutter localized to the anterior left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006a; 17: 279-285

Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N

Katrtsis DG, Ellenbogen KA, Panagiotakos DB, Giazitzoglou E, Karabinos I, Papadopoulos A, Zambartas C, Anagnostopoulos CE. Ablation of superior pulmonary veins compared to ablation of all four pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 641-645

Kaufmann ES, Waldo AL. The impact of asymptomatic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 53-54

Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation results from the Canadian registry of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005; 149: 489-496

Kesek M, Englund A, Jensen SM, Jensen-Urstad M. Entrapment of circular mapping catheter in the mitral valve. *Heart Rhythm* 2007; 4: 17-19

Klein G, Oswald H, Gardiwal A, Lüsebrink U, Lissel C, Yu H, Drexler H. Efficacy of pulmonary vein isolation by cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008; 5: 802-806

Ladwig KH. Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Vorhofflimmern. Hinweise für Benutzer des "Fragebogens zu Beschwerden und Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern (FBL-VHF)". München: AG Lebensqualität des AFNET (Kompetenznetz Vorhofflimmern), 2004

Lewalter T, Lickfett L, Yang A, Lüderitz B. Vorhofflimmern - Vorhofflattern. In: Lewalter T, Hrsg. *Rationale Arrhythmiebehandlung*. Darmstadt: Steinkopff, 2006: 55-72

Lewalter T, Mittmann-Braun EL, Yang A, Schrickel JW, Linhart M, Stöckigt F, Schwab JO, Andrié R, Nickenig G, Lickfett L. Cryo-Balloon disconnection of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. Presented at the 73rd Annual German Cardiac Society Meeting. 2007; Mannheim, Germany

Lewalter T, Schrickel J, Shlevkov N, Lüderitz B. Kardiale Effekte von Amiodaron - Unter besonderer Berücksichtigung der QT-Verlängerung und des Torsade-de-pointes-Risikos. *Dtsch Arztebl* 2002; 30: 2040-2046

Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-2614

Lickfett L, Schwab JO, Lewalter T. Advanced mapping techniques in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2008; 22: 155-159

Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003; 107: 3176-3183

Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, Schrickel JW, Bitzen A, Andrié R, Yang A, Nickenig G, Lickfett L, Lewalter T. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1343-1348

Lüderitz B. *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1998

Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marín I, Peña G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-336

Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Russo AM, Verdino RJ, Lin D, Zado ES, Marchlinski FE. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 69-74

Malmborg H, Lönnerholm S, Blomström-Lundqvist C. Acute and clinical effects of cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10: 1277-1280

Mansour M, Forleo GB, Pappalardo A, Heist EK, Avella A, Laurenzi F, De Girolamo P, Bencardino G, Dello Russo A, Mantica M, Ruskin JN, Tondo C. Initial experience with the Mesh catheter for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1510-1516

Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-213

McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, Chung M, Cosgrove D. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12: 25-29

Meissner A, Trappe HJ, Butz T, van Bracht M, Maagh P, Plehn G. Paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern: Neue Therapiekonzepte der Pulmonalvenen-Isolation -

Erste klinische Erfahrungen mit dem High Density Mesh Ablator. Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 1861-1867

Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J 1959; 58: 59-70

Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Paré C, Azqueta M, Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. Eur Heart J 2002; 23: 477-482

Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, Lefkowitz D, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. Circulation 2004; 110: 368-373

Naccarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, Coumel P. Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter. Am J Cardiol 1996; 77: 53A-59A

Naccarelli GV, Wolbrette DL, Bhatta L, Khan M, Hynes J, Samii S, Luck J. A review of clinical trials assessing the efficacy and safety of newer antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2003; 9: 215-222

Nahass GT. Acute radiodermatitis after radiofrequency catheter ablation. J Am Acad Dermatol 1997; 36 (5 Pt 2): 881-884

Nakagawa H, Antz M, Wong T, Schmidt B, Ernst S, Ouyang F, Vogtmann T, Wu R, Yokoyama K, Lockwood D, Po SS, Beckman KJ, Davies DW, Kuck KH, Jackman WM. Initial experience using a forward directed, high-intensity focused ultrasound balloon catheter for pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18: 136-144

Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. Circulation 1966; 34: 412-422

Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature 2002; 415: 219-226

Neumann T, Vogt T, Schumacher B, Dorszewski A, Kuniss M, Neuser H, Kurzidim K, Berkowitsch A, Koller M, Heintze J, Scholz U, Wetzel U, Schneider MA, Horstkotte D, Hamm CW, Pitschner HF. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 273-278

Oral H, Chugh A, Ozaydin M, Good E, Fortino J, Sankaran S, Reich S, Igic P, Elmouchi D, Tschopp D, Wimmer A, Dey S, Crawford T, Pelosi Jr F, Jongnarangsin K, Bogun F, Morady F. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. Circulation 2006; 114: 759-765

Oral H, Chugh A, Scharf C, Hall B, Cheung P, Veerareddy S, Good E, Pelosi F, Morady F. Incremental value of isolating the right inferior pulmonary vein during pulmonary vein isolation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 480-484

Oral H, Knight BP, Morady F. Left atrial flutter after segmental ostial radiofrequency catheter ablation for pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1417-1419

Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi Jr F, Morady F. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003a; 108: 2355-2360

Ott P, Kirk MM, Koo C, He DS, Bhattacharya B, Buxton A. Coronary sinus and fossa ovalis ablation: effect on interatrial conduction and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 310-317

Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrakis H, Deger FT, Schaumann A, Chun J, Falk P, Hennig D, Liu X, Bänsch D, Kuck KH. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation* 2005; 111: 127-135

Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340-2347

Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, Torracca L, Benussi S, Alfieri O, Hong R, Lau W, Hirata K, Shikuma N, Hall B, Morady F. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 2714-2726

Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabrò MP, Conversano A, Ben-Haim SA, Cappato R, Chierchia S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999; 100: 1203-1208

Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 185-197

Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004a; 109: 327-334

Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm* 2005; 2: 624-631

Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380

Pound EM, Kang JX, Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes. *J Lipid Res* 2001; 42: 346-351

Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM, Cox JL, Damiano Jr RJ. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1822-1828

Pratola C, Notarstefano P, Artale P, Toselli T, Baldo E, Marcantoni L, Carrescia C, Squasi P, Ferrari R. Radiofrequency ablation of paroxysmal atrial fibrillation by mesh catheter. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 25: 135-140

Reddy VY, Neuzil P, D'Avila A, Laragy M, Malchano ZJ, Kralovec S, Kim SJ, Ruskin JN. Balloon catheter ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: What is the level of pulmonary venous isolation? *Heart Rhythm* 2008; 5: 353-360

Riley RD, Pritchett EL. Pharmacologic management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 818-829

Rosenthal LS, Beck TJ, Williams J, Mahesh M, Herman MG, Dinerman JL, Calkins H, Lawrence JH. Acute radiation dermatitis following radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 1834-1839

Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagné P, Nattel S, Thibault B. Amiodaron to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-920

Saad EB, Rossillo A, Saad CP, Martin DO, Bhargava M, Erciyes D, Bash D, Williams-Andrews M, Beheiry S, Marrouche NF, Adams J, Pisano E, Fanelli R, Potenza D, Raviello A, Bonso A, Themistoclakis S, Brachmann J, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Functional

characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation* 2003; 108: 3102-3107

Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, Davidson N, Adragao P, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Hsu LF, Clémenty J, Haissaguerre M, Ross DL, Packer DL, Jais P. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2498-2503

Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, Mendonca MC, Ho SY. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 1400-1405

Sarabanda AV, Bunch TJ, Johnson SB, Mahapatra S, Milton MA, Leite LR, Bruce GK, Packer DL. Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1902-1912

Savelieva I, John CA. Atrial fibrillation and heart failure natural history and pharmacological treatment. *Europace* [Suppl 1] 2004; 5: S5-19

Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Danielson GK. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12: 30-37

Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, Yamanashi WS, Patterson E, Po SS, Lazzara R. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 13 (Suppl 1): 37-42

Schmidt B, Antz M, Ernst S, Ouyang F, Falk P, Chun JK, Kuck KH. Pulmonary vein isolation by high-intensity focused ultrasound: First-in-man study with a steerable balloon catheter. *Heart Rhythm* 2007; 4: 575-584

Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 483-490

Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 13: 181-193

Steinwender C, Hönig S, Leisch F, Hofmann R. Acute results of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation using a single mesh catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 147-152

Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359-364

Taylor GW, Kay GN, Zheng X, Bishop S, Ideker RE. Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs. *Circulation* 2000; 101: 1736-1742

Tintera J, Porod V, Cihak R, Mlcochova H, Rolencova E, Fendrych P, Kautzner J. Assessment of pulmonary venous stenosis after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation by magnetic resonance angiography: A comparison of linear and cross-sectional area measurements. *Eur Radiol* 2006; 16: 2757-2767

Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000; 102: 67-74

Tse HF, Reek S, Timmermans C, Lee KL, Geller JC, Rodriguez LM, Ghaye B, Ayers GM, Crijns HJ, Klein HU, Lau CP. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 752-758

Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090-2098

Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, Thornton AS, Jessurun ER, Theuns D, Jordaens L. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: Feasibility, complications, and short-term-outcome. *Eur Heart J* 2007; 28: 2231-2237

Van den Berg MP, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ, Griep N, De Kam PJ, Lie KI. Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Card Fail* 1995; 1: 355-363

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840

Van Walraven WC, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, Hellemons BS, Koefed BG, Laupacis A. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 936-943

Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218-223

Vogt J, Dorszewski A, Heintze J, Scholz U, Wetzel U, Ottemoller S, Thanh LL, Horstkotte D. Long-Term experience in cryoisolation of pulmonary veins with balloon technique in paroxysmal atrial fibrillation. Presented at ACC 2008; Chicago, USA

Waigand J, Uhlich F, Gross CM, Thalhammer C, Dietz R. Percutaneous treatment of pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas after invasive vascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 47: 157-164

Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino Sr RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471-2477

Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980 - 1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 819-826

Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-2640

Webster MW, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Ikram H, Wells JE. Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 566-569

Weiss C, Gocht A, Willems S, Hoffmann M, Risius T, Meinertz T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1352-1356

Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-1564

Wu RC, Brinker JA, Yuh DD, Berger RD, Calkins HG. Circular mapping catheter entrapment in the mitral valve apparatus: a previously unrecognized complication of focal atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 819-821

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833

Zhou J, Scherlag B, Edwards J, Jackman W, Lazarra R, Po SS. Gradient of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 83-90

Zhou JM, Liu SW, Lin JX, Nie ZN, Wu HY, Zhou J, Hao Y, Cai NS, Ge JB. Thromboembolic event rate in patients with persistent or paroxysmal atrial fibrillation post circumferential pulmonary vein isolation: A single center experience in China. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 956-959

10 DANKSAGUNG

„Nullum officium referenda gratia magis necessarium est.“

(Cicero, De officiis I, 15, 48)

Für diese meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen ein herzliches Dankeschön.

Besonders bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. Lars Lickfett für die Überlassung des Themas, die zuverlässige, freundliche und geduldige Betreuung sowie die fachliche Unterstützung und abschließende Begutachtung.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens danke ich Herrn Privatdozent Dr. med. Daniel Thomas.

Herrn Professor Dr. med. Georg Nickenig und all den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik und Poliklinik – Innere Medizin – Kardiologie / Angiologie / Pneumologie des Universitätsklinikums Bonn sage ich Dank für die Möglichkeit der Arbeit an der Klinik und die Kooperation.

Ich danke Frau Erika Mittmann-Braun für die gute Zusammenarbeit, die freundliche Arbeitsatmosphäre und die unzähligen Ratschläge.

Ein großer Dank geht auch an Philipp Noe für die gegenseitige Inspiration und die vielen Anregungen und Ideen.

Allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, ohne die eine solche Arbeit nicht möglich gewesen wäre, bin ich für ihr Einverständnis zu großem Dank verpflichtet.

Nicht zuletzt gilt mein herzlichster Dank meiner Familie für die grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung, die Motivation und den Rückhalt.