

**Pulmonalvenenablation bei Vorhofflimmern –
Nachweis von Mikroembolien mittels Diffusionsgewichteter
Magnetresonanztomographie**

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

Stephanie Maria Selbach
aus Prüm

2009

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. L. Lickfett
2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Welz

Tag der Mündlichen Prüfung: 15.09.2009

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

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Epidemiologie und Beschwerden des Vorhofflimmerns.....	6
1.2 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	7
1.3 Bedeutung der Pulmonalvenen für das Vorhofflimmern.....	8
1.4 Therapie.....	9
1.4.1 Therapieansätze	9
1.4.2 Katheterinterventionelle Therapie	10
1.4.3 Risiken der Katheterablation der Pulmonalvenen	11
1.5 Ziel dieser Studie.....	13
2 Methoden.....	13
2.1 Patientenpopulation	13
2.2 Echokardiographische Methoden.....	14
2.3 Segmental-ostiale Diskonnektion der Pulmonalvenen	15
2.4 Diffusionsgewichtete (DW)-MRT zur Erfassung embolischer Komplikationen.....	16
2.5 Follow-up	18
3 Ergebnisse	18
3.1 Klinische Charakteristika der Patientenpopulation	18
3.2 Echokardiographische Befunde.....	21
3.3 Klinische Ergebnisse und Follow-up.....	21
3.4 Ergebnisse der DW-MRT.....	22

4	Diskussion	23
4.1	DW-MRT als Möglichkeit, stumme zerebrale Embolien zu erkennen.....	23
4.2	Plättchenaggregation und Gerinnungsaktivierung durch RF-Katheterablation.....	27
4.3	Vorangegangene Veröffentlichungen über embolische Komplikationen im Zusammenhang mit Katheterablation	27
4.4	Risikofaktoren zerebralembolischer Komplikationen nach PV-Ablationen	28
4.5	Intrakardiale Echokardiographie zur Erkennung von Thrombusbildung.....	29
4.6	Ergebnisse der Pulmonalvenenablation	30
5	Zusammenfassung.....	30
6	Schlussfolgerung.....	31
	Tabellenverzeichnis	32
	Literaturverzeichnis	32
	Danksagung	43

Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time
AF	atrial fibrillation (Vorhofflimmern)
AI	Aortenklappeninsuffizienz
CS	coronary sinus (Koronarsinus)
DW	diffusionsgewichtet (diffusion weighted)
EKG	Elektrokardiogramm
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
INR	international normalized ratio
KHK	koronare Herzkrankheit
LAO	left anterior oblique
LADi	linksatrialer Diameter
LAV	linksatriales Volumen
LSPV	left superior pulmonary vein
LIPV	left inferior pulmonary vein
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MRT	Magnetresonanztomographie
PFO	persistierendes Foramen ovale
RAO	right anterior oblique
RF	Radiofrequenz
RIPV	right inferior pulmonary vein
RSPV	right superior pulmonary vein
SE EPI	spin echo echoplanar imaging
StDev	standart deviation (Standartabweichung)
TEE	transesophageal echocardiography
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSE	turbo spin echo
TTE	transthorakale Echokardiographie
WPW	Wolf-Parkinson-White-Syndrom

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Beschwerden des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern (AF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter. Während sie in der Gesamtbevölkerung 0,4 % beträgt (Fuster et al., 2001), leiden bereits 1 % der über 60-Jährigen und 5 % der über 69-Jährigen unter dieser Rhythmusstörung (Olgin et al., 2005).

Die klinischen Symptome des Vorhofflimmerns sind sehr vielseitig. Einige Patienten bemerken keine Symptome. Manche Patienten berichten über Palpitationen, oder „Herzstolpern“ und einen unregelmäßigen Puls, andere beschreiben eine Leistungsschwäche während des Vorhofflimmerns, Schweißausbrüche, Luftnot oder Schwindel. Die Lebensqualität kann deutlich eingeschränkt sein.

Die fehlende effektive Kontraktion des Vorhofs, die etwa 20 % des Herzzeitvolumens ausmacht, und die arrhythmischen und meist tachykarden Ventrikelaktionen bedingen eine Verschlechterung der hämodynamischen Situation und können sowohl zu Rechts- bzw. Linksherzinsuffizienz, als auch zu tachykardiebedingter Kardiomyopathie führen. Die Flussgeschwindigkeit in den Vorhöfen ist reduziert. Dadurch ist die Entstehung intrakardialer Thromben begünstigt, die als Emboli zu transitorisch ischämischen Attacken (TIA), apoplektischen Insulten oder sonstigen Ischämien führen können. Bei Patienten mit nicht durch eine Herzklappenerkrankung bedingtem Vorhofflimmern beträgt das Risiko eines apoplektischen Insults etwa 5 % pro Jahr und ist damit 2- bis 7-fach höher als bei Personen ohne AF (Olgin et al., 2005). Aus den hämodynamischen Auswirkungen und thromboembolischen Ereignissen resultieren eine hohe Morbidität, Mortalität und erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem (Lüderitz et al., 2003). Die Mortalitätsrate von Patienten mit

AF ist gegenüber Patienten im Sinusrhythmus auf etwa das Doppelte erhöht (Olgin et al., 2005).

Ursachen für Vorhofflimmern können sowohl kardial als auch extrakardial begründet sein. Mögliche extrakardiale Ursachen sind bronchopulmonale Erkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom, Schilddrüsenüberfunktion und Diabetes mellitus. Praktisch jede kardiovaskuläre Erkrankung kann zu dieser Rhythmusstörung führen. Dabei stellen arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen, angeborene Herzvitien, primäre Herzmuskelkrankungen und Erkrankungen des Perikards die häufigsten kardiovaskulären Ursachen dar. Obwohl Vorhofflimmern häufig mit kardialen Begleiterkrankungen assoziiert ist, lassen sich diese bei vielen Patienten nicht nachweisen. Man spricht dann von „lone atrial fibrillation“.

Bei Vorhofflimmern sind im EKG keine P-Wellen erkennbar. Es bestehen unregelmäßige, schnelle Oszillationen mit niedriger Amplitude, die so genannten F-Wellen.

Man unterscheidet 3 zeitliche Muster von Vorhofflimmern. Als paroxysmal bezeichnet man ein Auftreten von Episoden, die spontan innerhalb von 7 Tagen sistieren. Persistierendes Vorhofflimmern hat eine Dauer von mehr als 7 Tagen. Bleibt eine Kardioversion erfolglos oder wird nicht versucht, spricht man von permanentem Vorhofflimmern. Sollte ein Patient Kriterien aus unterschiedlichen Definitionen erfüllen, so teilt man ihn der Art von Vorhofflimmern zu, unter dem er am häufigsten leidet, (Fuster V et al., 2006).

1.2 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Die pathophysiologischen Hintergründe des Vorhofflimmerns sind vielseitig. Es lassen sich jedoch zwei hauptsächliche Mechanismen abgrenzen: zum einen hochfrequente Entladungen ektopter umschriebener Vorhofareale, die so genannten Foki, und zum anderen multiple zirkulierende atriale Erregungskreisläufe. Die Bedeutung dieser multiplen Erregungskreisläufe für die

Entstehung von Vorhofflimmern wurde bereits 1959 von Moe und Mitarbeitern demonstriert (Moe et al., 1959). Ihre „multiple-wavelet“-Hypothese beinhaltet, dass Vorhofflimmern auf multiplen, unregelmäßigen Reentry-Erregungsfronten beruht, von denen sich kontinuierlich neue, sich später untereinander auslöschende Erregungsfronten, so genannte „daughter wavelets“, abspalten. Die Relevanz der „multiple-wavelet“-Hypothese für das Vorhofflimmern beim Menschen wurde durch intraoperative biatriale Mappingstudien belegt (Cox et al., 1991; Konings et al., 1994).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine übermäßige Aktivität des kardialen autonomen Nervensystems einem Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern vorausgeht (Bettoni M et al., 2002). Im Tierversuch fiel dabei vor allem die cholinerge Komponente als Hauptfaktor für spontanes Vorhofflimmern auf (Sharifov OF et al., 2004).

Es gibt Hinweise darauf, dass eine hohe Vorhofaktivität über einen längeren Zeitraum ein Remodeling von Ionenkanälen bewirkt und dadurch das Fortbestehen des Vorhofflimmerns begünstigt (Allessie M et al., 2002; Dobrev D et al., 2005; Everett TH et al., 2006; Nattel S et al., 2002).

1.3 Bedeutung der Pulmonalvenen für das Vorhofflimmern

Die ektope Foki sind zu 94 % in den Pulmonalvenen (PV) lokalisiert (Haissaguerre et al., 1994, 1997 und 1998). Die pulmonalvenöse Arrhythmogenität ist begründet in einer Ausdehnung des Vorhofmyokards auf einer Länge von ein bis drei Zentimetern in die PV hinein (Ho SY et al., 1999; Weiss C et al., 2002).

Durch katheterbasierte Applikation von Hochfrequenz-Strom oder anderen Energieformen kann diese Leitung unterbrochen werden und somit ein erneutes Auftreten von Vorhofflimmern verhindert werden.

1.4 Therapie

1.4.1 Therapieansätze

Die Therapie des Vorhofflimmerns ist zu unterscheiden in Akut- und Langzeitbehandlung. Die Akutbehandlung zielt entweder auf eine rasche Rhythmisierung durch elektrische oder pharmakologische Kardioversion oder auf eine medikamentöse Begrenzung der Kammerfrequenz bei Tachyarrhythmia absoluta ab, wobei auch hier eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus innerhalb der folgenden Stunden sinnvoll sein kann. Außerdem beinhaltet die Akutbehandlung eine Thromboembolieprophylaxe in Form einer Antikoagulation. Auch die Langzeittherapie verfolgt entweder das Ziel, den Sinusrhythmus zu erhalten („rhythm control“), oder die Kammerfrequenz im Sinne einer Ökonomisierung der Herzarbeit zu modulieren („rate control“). Zur Prävention von AF-Rezidiven und somit Erhalt des Sinusrhythmus bestehen grundsätzlich pharmakologische, chirurgische und katheterinterventionelle Therapieoptionen (Fuster et al., 2001; Olgin et al., 2005).

Die Pharmakotherapie ist derzeit die Grundlage der Langzeitbehandlung. Dennoch führt sie nur bei einem geringen Teil der Patienten zu einer vollständigen Unterdrückung des Vorhofflimmerns. Zudem muss diese Therapie oft langfristig, in der Regel lebenslang, fortgeführt werden bei nicht unerheblichen Risiken, die sich durch die potentiell proarrhythmogene Wirkung der Antiarrhythmika z. B. in unter Umständen fatalen ventrikulären Tachykardien äußern. Desweiteren können bei einer Langzeittherapie mit dem Klasse III Antiarrhythmikum Amiodaron extrakardiale Nebenwirkungen auftreten, die regelmäßige Schilddrüsen- und Leberwertkontrollen sowie augenärztliche und pneumologische Untersuchungen erfordern.

Eine chirurgische Therapieoption wurde von Cox et al. (Cox et al., 1991 und 2004) entwickelt und 1987 als so genannte „Maze“-Prozedur in die klinische Anwendung eingeführt. Zunächst wurden multiple langstreckige

Inzisionen durch beide Vorhöfe gesetzt. Später wurde dieses Verfahren durch die einfachere lineare Applikation von Kryoenergie mit dem Ziel einer Vereisung des atrialen Gewebes bzw. der linearen HF-Strom-Applikation abgelöst (Cox et al., 1991). Eine solche chirurgische Therapie bietet sich aufgrund der Morbidität und Mortalität eines kardiochirurgischen Eingriffs in der Regel nur Patienten an, die aufgrund einer anderen Herzerkrankung operiert werden müssen.

1.4.2 Katheterinterventionelle Therapie

Der Versuch einer katheterbasierten Durchführung des Konzeptes von Cox wurde erstmals von Swartz et al. (Swartz et al., 1994) unternommen. Auch andere Gruppen berichteten über die technische Durchführbarkeit langer linksatrialer Ablationslinien zur katheterbasierten Therapie von Vorhofflimmern (Jais et al., 1999; Ernst et al., 1999). Da die Komplikationsrate hierbei aber hoch war und die Untersuchungsdauer z.T. sehr lang, erlangte dieses Verfahren zunächst keine klinische Relevanz. Erst mit der Entdeckung der Pulmonalvenen als Lokalisation ektooper Foki durch Haissaguerre und Mitarbeiter und deren erfolgreiche Katheterablation (Haissaguerre et al., 1994, 1997 und 1998), die auch von anderen Gruppen gezeigt werden konnte (Chen et al., 1999; Lin et al., 2000; Gerstenfeld et al., 2001), etablierte sich diese Methode als klinische Therapieoption. Durch die Radiofrequenz (RF)-Ablation innerhalb der Pulmonalvenen kam es gehäuft zu Stenosen, was dazu führte, dass die Ablation weiter proximal direkt am Venenostium bzw. außerhalb davon durchgeführt wurde (Haissaguerre et al., 2000; Oral et al., 2002; Marrouche et al., 2002; Lewalter et al., 2003), was heute überwiegend als segmental-ostiale PV-Ablation bezeichnet wird.

Die meisten Arbeitsgruppen favorisieren die systematische Ablation aller vier PV auch ohne den intraprozeduralen Nachweis ihrer Arrhythmogenität (Haissaguerre et al., 2000).

Alternativ wurde von Pappone und Mitarbeitern eine Ablationsmethode beschrieben (Pappone et al. 1999 und 2000), bei der kreisförmige RF-Ablationen in einem Abstand von mindestens 5 mm um die PV-Ostia nach dreidimensionaler Rekonstruktion der linksatrialen Anatomie mittels eines dreidimensionalen Mappingsystems erfolgen. Die Durchführbarkeit dieses Ansatzes wurde im Folgenden auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben (Oral et al., 2003; Mansour et al., 2004; Vasamreddy et al., 2005). Die zur Zeit übliche Technik besteht darin, jeweils die linken und die rechten Pulmonalvenen mittels kreisförmiger Läsionen um die Ostia elektrisch zu isolieren (Marrouche et al., 2003; Ouyang et al., 2004; Pappone et al., 2003), wodurch möglicherweise die Einflüsse der gleichzeitig ablatierten autonomen Ganglien zusätzlich modifiziert werden (Pappone et al., 2004; Scherlag et al., 2005).

Das Prinzip der segmental-ostialen RF-Applikation ist die elektrische Isolation am Eintritt der Vene in den Vorhof. Durch eine RF-Applikation außerhalb der eigentlichen Pulmonalvene soll das Auftreten von Pulmonalvenenstenosen reduziert werden.

1.4.3 Risiken der Katheterablation der Pulmonalvenen

Bei der PV-Ablation, insbesondere mit RF-Energie, besteht die Gefahr von unter Umständen symptomatischen PV-Stenosen. Außerdem wurde in Einzelfällen auch ohne Nachweis von PV-Stenosen ein vorübergehender trockener Husten beobachtet, der wahrscheinlich mit einer durch die RF-Applikation bedingte Reizung des Bronchialsystems zu erklären ist (Wilber, 2001). Die PV-Stenoserate ist abhängig von verschiedenen Faktoren: je geringer der PV-Durchmesser, je weiter distal die RF-Applikation und je größer die abgegebene Energie, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten von Stenosen (Saad et al., 2003). Eine Ablation mittels Kryoenergie (Vereisen des Gewebes durch Verwendung von flüssigem Stickoxid (N₂O) zur Kühlung des Katheters auf

Temperaturen von unter -70°C) scheint bezüglich der PV-Stenoserate günstiger zu sein. In diversen Studien traten bei einer Kryoablation keine PV-Stenosen auf. Einschränkend muss hierbei erwähnt werden, dass es bei der Kryoablation, besonders unter Verwendung relativ kleiner Katheter (4–6 mm Spitze) gehäuft zu AF-Rezidiven kam (Hoyt et al., 2005; Skanes et al., 2004; Tse et al., 2004; Wong et al., 2004).

Risiken der Katheterablation von AF entstehen auch durch die relativ lange Durchleuchtungszeit mit daraus resultierendem Neoplasierisiko bzw. dem Auftreten strahlenbedingter lokaler Hautschäden (Nahass et al., 1995; Mahesh et al., 2001).

Während der Ablation können des Weiteren folgende Komplikationen auftreten: Perforation der linken Vorhofwand, atrioösophageale Fisteln, Verletzungen der Mitralklappe und Luft- bzw. Thromboembolien, die Angina pectoris, ST-Hebungen im EKG, TIA oder Schlaganfälle hervorrufen können. Die Inzidenz von symptomatischen Embolien wird in der Literatur zwischen 0 % und 7 % angegeben (Chen SA et al., 1999 et 2005; Pappone C et al., 2003; Oral H et al., 2002 et 2006; Haissaguerre M et al., 2000; Cappato Ret al., 2005; Marrouche NF et al., 2002). Zur Bewertung der Thrombogenität der Katheterablation von Vorhofflimmern ist die Inzidenz klinisch apparenter zerebraler Embolien jedoch nicht ausreichend (Lickfett et al., 2005). Die Anzahl asymptomatischer Mikroembolien ist bislang unbekannt.

Zerebrale Embolien können in Form klinisch manifester ischämischer Insulte, als TIA oder auch asymptomatisch als klinisch stumme Mikroembolien auftreten. Die klinische Erscheinungsform wird, abgesehen vom Ausmaß des betroffenen Hirnareals, insbesondere durch die Lokalisation der zerebralen Embolie bestimmt.

Die MRT mit DW Bildgebung ist eine relativ neue Methode zur Darstellung auch sehr kleiner akuter ischämischer Läsionen an jeder beliebigen Stelle des Gehirns (Schäfer et al., 2000). Sie wurde in der Vergangenheit zur Einschätzung des Risikos thromboembolischer Ereignisse von zerebralen Angio-

graphien, neurointerventionellen Prozeduren, revaskularisierenden Operationen der Arteria carotis sowie Linksherz-Katheterisierung bei Aortenklappenstenose eingesetzt (Bendszus et al., 1999; Barth et al., 2000; Feiwell et al., 2001; Omran et al., 2003). Die DW-MRT erstellt Bilder aufgrund der molekularen Bewegung von Wasserteilchen. Akut ischämisches Hirngewebe zeigt eine herabgesetzte Diffusion von Wasserteilchen durch die Zellmembranen. Durch diesen Effekt können Gehirnläsionen im DW-MRT detektiert werden, und zwar schon ab 30 Minuten nach Beginn der Ischämie (Schaefer et al., 2002).

1.5 Ziel dieser Studie

Ziel dieser Studie war es, neben den Langzeitergebnissen der Pulmonalvenenablation die Inzidenz von Mikroembolien nach Katheterablation mittels DW-MRT zu untersuchen.

2 Methoden

2.1 Patientenpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden konsekutiv Patienten mit einem Alter von mindestens 18 Jahren mit paroxysmalem oder permanentem Vorhofflimmern, die sich zur Katheterablation vorstellten.

Von Februar 2002 bis März 2007 wurden 54 Patienten, davon neun Frauen (17 %) und 45 Männer (83 %), die eine segmental-ostiale Katheterablation zur Behandlung von Vorhofflimmern erhalten hatten, mittels DW-MRT auf Mikroembolien untersucht. Neben Geschlecht und Alter der Patienten wurden auch Dauer und Art des Vorhofflimmerns, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und vorausgegangene medikamentöse Therapien registriert.

Ausschlusskriterien waren neben Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (metallische Implantate) und der Unfähigkeit, ein schriftliches Einverständnis abzugeben, höhergradige Mitral- oder Aortenklappenvitien, hochgradige Dilatation des linken Vorhofs, sowie ein dokumentierter Vorhofthrombus in der Transösophagealen Echokardiographie (TEE) vor Katheterablation.

2.2 Echokardiographische Methoden

Bei allen Patienten wurde vor der Ablation sowohl eine transthorakale (TTE) als auch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zur Kontrolle der Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof und zum Ausschluss intrakardialer Thromben durchgeführt. Dabei wurde neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), die mit Hilfe der Simpson-Methode berechnet wurde, auch der linksatriale Diameter (LADi) im M-Mode, das linksatriale Volumen (LAV) und unter Umständen vorhandene Klappenvitien untersucht.

Die Patienten waren zu Beginn der TEE seit mindestens vier Stunden nüchtern. Die Rachenwand wurde mittels topischer Gabe von Lidocainspray betäubt. Bei einigen Patienten war eine weitere Sedierung durch intravenöse Gabe von 2,5-5mg Midazolam notwendig. Nach Einführen der Ultraschallsonde erfolgte eine standardisierte Untersuchung des linken Vorhofs auf erhöhten Echoktrast und Thromben. Mittels Doppler-Verfahren wurde die Flussgeschwindigkeit im Vorhofrohr ermittelt, wobei eine Flussgeschwindigkeit über 0,5m/s als normal angesehen wurde. Erhöhter Echoktrast und verminderte Flussgeschwindigkeit sind Risikofaktoren einer intraatrialen Thrombusbildung.

2.3 Segmental-ostiale Diskonnektion der Pulmonalvenen

Mittels Seldinger-Technik wurden drei 7-French-Schleusen in die Vena femoralis vorgeschoben. Im Coronarsinus (CS) wurde ein CS-Katheter und im Bereich des His-Bündels ein zweiter Diagnostikkatheter platziert. Nach Punktion des interatrialen Septums mittels „Brockenbrough“-Nadel bzw. Passieren eines ggf. bestehenden PFO wurde ein Führungsdraht in die linke obere PV gelegt. Anschließend wurde ein Ablationskatheter entlang des Führungsdrahtes in die linke obere Pulmonalvene (LSPV) vorgeschoben. Ein diagnostischer 20-poliger zirkumferentieller Katheter diente der Lokalisation ektooper Vorhofsignale aus den Pulmonalvenen. Er wurde in den linken Vorhof vorgeführt. Durch Applikation von Kontrastmittel wurden alle Pulmonalvenen in RAO und LAO dargestellt. Die signalgebenden Lokalisationen wurden mit dem Ablationskatheter verödet bis keine PV-Signale mehr zu erkennen waren. RF-Applikation auf ein Gewebe bewirkt eine Erwärmung direkt im Gewebe. Die Ablation erfolgte unter Einsatz eines Ablationskatheters mit offen gekühlter Ablationselektrode, eines zirkumferentiellen Mappingkatheters zur Ableitung der PV-Potentiale sowie einer singulären transeptalen Schleuse, die nach erfolgreicher transeptaler Punktion und Katheterplatzierung in den rechten Vorhof zurückgezogen wurde. Durch Hitze wird das Gewebe zerstört und narbig umgebaut, sodass es keine Impulse weiterleiten kann. Das Ziel der Pulmonalvenenablation ist die vollständige elektrische Diskonnektion aller Pulmonalvenen, die elektrische Potentiale zeigen.

Der zirkumferentielle Mappingkatheter (Lasso, Biosense Webster, oder Encirclr, Medtronic) erfasste die PV-Signale. Unter leistungsgesteuertem Modus mit einem Energielimit von 25 Watt und einer Maximaltemperatur von 47°C wurden proximal des Mappingkatheters an der Stelle der frühesten PV-Signale RF-Pulse appliziert. Die Spülung des Katheters erfolgte durch Infusion von 999 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung pro Stunde.

Während der gesamten Prozedur wurden die Patienten heparinisiert, wobei die „activated clotting time“ (ACT) alle 20 bis 30 Minuten kontrolliert wurde und 250 Sekunden nicht unterschreiten sollte. Nach der Prozedur wurde die Schleuse gezogen, sobald die ACT unter 200 Sekunden betrug. Eine Gabe von fraktioniertem Heparin subcutan zwei Mal täglich wurde vier Stunden nach Entfernen der Schleuse begonnen und fortgeführt, bis durch die orale Gabe von Phenprocoumon eine „international normalized ratio“ (INR) von mindestens 2 erreicht wurde.

2.4 Diffusionsgewichtete (DW)-MRT zur Erfassung embolischer Komplikationen

Am Tag nach der segmental-ostialen PV-Ablation wurde eine DW-MRT zum Ausschluss von Mikroembolien durchgeführt. Bei 10 Patienten erfolgte die MRT Untersuchung zusätzlich auch vor der Katheterablation. Außerdem wurde bei allen Patienten eine klinisch-neurologische Untersuchung am Tag vor und am Tag nach der Ablation durchgeführt.

Die MRT wurde mit einem 1,5 Tesla Scanner und einer speziellen Kopfspule durchgeführt. Das Bildgebungsprotokoll beinhaltete eine diffusionsgewichtete „single-shot spin echo echoplanar imaging“ Sequenz (SE EPI) mit einer Schichtdicke von 5 mm und eine Multi-Shot-SE-EPI Sequenz mit einem Flipwinkel von 90° und einer Schichtdicke von 6 mm, eine „turbo fluid attenuated inversion recovery“ Sequenz (FLAIR) mit einer Schichtdicke von 3 mm, sowie eine T2-gewichtete „turbo spin echo“ Sequenz (TSE) mit einer Schichtdicke von 5 mm und eine T1-gewichtete Spin Echo Sequenz. Die Dauer der Untersuchung betrug im Schnitt 15 Minuten.

Diffusionsgewichtete Sequenzen sind grundsätzlich sehr anfällig für Bewegungsartefakte bei makroskopischer Patientenbewegung und pulsationsbedingter Bewegungen des Hirngewebes. Eine suffiziente Artefaktunterdrückung wird durch eine geeignete Wahl der Messtechnik bzw. der

Sequenzparameter erreicht. Dazu wurden für die diffusionsgewichtete Bildgebung Single-Shot-SE-EPI Sequenzen verwendet, bei denen durch die ultraschnelle Datenakquisition erreicht wird, dass makroskopische Bewegungen in einer Momentaufnahme eingefroren werden und somit nicht mehr ins Gewicht fallen.

Um eine hohe diagnostische Empfindlichkeit beim Nachweis zerebraler ischämischer Läsionen zu erreichen, wurden Sequenzen mit hoher Diffusionswichtung (bis 1000s/mm^2) eingesetzt.

Da mittels DW-Bildern allein eine diffusionsbedingte Hyperintensität nicht von T2-gewichteten Effekten („T2 shine through“) differenziert werden kann, werden die über einen Voxel gemittelten Diffusionskoeffizienten berechnet und zur Darstellung herangezogen.

Die FLAIR-Technik ist eine etablierte Sequenz, die zu stark T2-gewichteten Aufnahmen bei gleichzeitiger Unterdrückung des Liquorsignals führt. Hierdurch können Läsionen mit verlängerter T2-Zeit sehr sensitiv dargestellt und insbesondere nach intravenöser Kontrastmittelgabe besser vom Liquor abgegrenzt werden. Die FLAIR-Sequenz erfasst somit sekundäre (T2-Zeitverlängerungen aufgrund eines Wassereinstroms in den Extrazellulärraum durch Beschädigung der Blut-Hirn-Schranke) und tertiäre (T2-Zeitverlängerungen aufgrund eines vermehrten Wassergehaltes durch Nekrose- und Resorptionsvorgänge) Phänomene der pathophysiologischen Kaskade bei zerebraler Ischämie.

Akute embolische Läsionen wurden als fokale, hyperintense Diffusionsabnormitäten definiert.

Im Fall einer zerebralen Embolie erfolgt eine erneute kraniale DW-MRT und eine Erhebung der Zwischenanamnese und eines ausführlichen Neurostatus drei Monate nach primärer Ablation.

2.5 Follow-up

Die klinische Nachbeobachtung erfolgte über eine telephonische Kontaktaufnahme nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten sowie mittels regelmäßiger ambulanter Vorstellungen. Dabei wurde vor allem nach Häufigkeit des Vorhofflimmerns im Vergleich zu vor der Ablation, eventueller zusätzlicher Behandlung mittels Antiarrhythmika und Luftnot zur Feststellung von symptomatischen PV-Stenosen gefragt.

Die Patienten wurden in drei Kategorien eingeteilt:

- Erfolgreich: Keine Episoden von Vorhofflimmern ohne Antiarrhythmika
- Signifikante Besserung: Keine Episoden von Vorhofflimmern unter Antiarrhythmikatherapie
- Ohne Erfolg: Weiterhin Episoden von Vorhofflimmern.
Keine wesentliche Besserung

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika der Patientenpopulation

Insgesamt wurden 54 Patienten untersucht. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Ablation 32 Jahre alt, der älteste 76 Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei 53 Jahren, die Standardabweichung (StDev) bei 12 Jahren. Vorhofflimmern bestand anamnestisch im Mittel seit 10 Jahren über eine Dauer von durchschnittlich 14,5 Stunden pro Monat. Bei 11 % der Patienten bestand persistierende AF, 89 % litten unter paroxysmale AF. Durchschnittlich wurden 3,4 (StDev: 0,56) Venen ablatiert.

Tabelle 1

Statistische Daten bezüglich der AF in der Patientenpopulation

	Gesamt	Männlich	Weiblich
Patientenzahl	54	45	9
Alter (Jahre)	52,7 ± 12	52,7 ± 12	52,6 ± 9,3
Erstmanifestation AF (Monate vor Ablation)	119 ± 104	118 ± 108	136 ± 98
Art des AF	6 persistierend/ 48 paroxysmal	5 persistierend/ 40 paroxysmal	1 persistierend/ 8 paroxysmal
Zahl der abladierten Venen	3,4 ± 0,56	3,4 ± 0,53	3,25 ± 0,62
Zahl der Antiarrhyth- mika vor Ablation	2,3 ± 1,4	2,3 ± 1,4	1,69 ± 0,9

Alle Patienten wurden klinisch untersucht. Kardiale Vorerkrankungen bestanden in Form von KHK (7,6 %), Schenkelblock (3,8 %), Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (1,9 %), AV-Block I° (5,7 %), sowie Z.n. Myokarditis (1,9 %) und PFO (5,7 %), hypertensive (3,8 %) oder dilatative (1,9 %) Kardiomyopathie. Bei zwei Patienten (3,8 %) war ein ballonierendes Mitralsegel bekannt. Ein weiterer Patient (1,9 %) hatte zuvor eine Ablation bei verborgenem Wolf-Parkinson-White-Syndrom erhalten. 26 Patienten (49 %) litten unter arterieller Hypertonie.

An weiteren Risikofaktoren bestanden bei 21 Patienten (39 %) eine Hyperlipidämie, bei fünf Patienten (9,4 %) eine Hyperthyreose und bei weiteren vier Patienten (7,5 %) ein Diabetes mellitus Typ 2.

Bei einem weiteren Patienten (1,9 %) war ein Apoplex ohne relevante Ausfallsresiduen in der Vergangenheit bekannt.

Tabelle 2

Vorerkrankungen der Patientenpopulation

Erkrankung	Anzahl Patienten	männlich	weiblich
Arterielle Hypertonie	27 (49 %)	26(56 %)	1 (11 %)
Hypertensive Kardiomyopathie	2 (3,8 %)	2 (4,5 %)	0 (0 %)
Dilatative Kardiomyopathie	1 (1,9 %)	1 (2,25 %)	0 (0 %)
KHK	4 (7,6 %)	4 (9 %)	0 (0 %)
Z.n. Myokarditis	1 (1,9 %)	1 (2,25 %)	0 (0 %)
AV-Block I°	3 (5,7 %)	3 (6,74 %)	0 (0 %)
Schenkelblock	2 (3,8 %)	2 (4,5 %)	0 (0 %)
Bradykardie-Tachykardie-Syndrom	1 (1,9 %)	1 (2,25 %)	0 (0 %)
Verborgenes WPW-Syndrom	1 (1,9 %)	1 (2,25 %)	0 (0 %)
Ballonierendes Mitralsegel	2 (3,8 %)	2 (4,5 %)	0 (0 %)
PFO	3 (5,7 %)	2 (4,5 %)	1 (11 %)
Keine	26 (49 %)	20 (45,5 %)	6 (67 %)

Die medikamentöse Behandlung des Vorhofflimmerns vor Ablation bestand aus den folgenden Antiarrhythmika: Amiodaron, Flecainid, Propafenon, Sotalol und Disopyramid, wobei zu erwähnen ist, dass Beta-Blocker in dieser Studie nicht explizit als Antiarrhythmika gewertet wurden. 14 Patienten hatten nur ein Antiarrhythmikum genommen (26 %), 12 Patienten wurden im Verlauf mit zwei verschiedenen Präparaten behandelt (22 %), 15 Patienten mit drei (28 %), jeweils drei weitere Patienten mit vier bzw. fünf Präparaten (5,6 %). Sieben Patienten waren nicht medikamentös vorbehandelt (12,8 %).

Anamnestisch wurden zur Prophylaxe von Thromboembolien durch Vorhofflimmern 22 Patienten (41,5 %) im Vorfeld mit Phenprocoumon behandelt, 15 (28,3 %) mit ASS 100 und zwei (3,8 %) mit Clopidogrel. 15 (28,3 %) Patienten hatten keine Prophylaxe eingenommen.

3.2 Echokardiographische Befunde

Bei vier Patienten (7,6 %) fand sich eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) II°, bei einem (1,9 %) eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) I°.

Desweiteren fiel bei drei Patienten (5,7 %) ein persistierendes Foramen ovale (PFO) und bei zwei Patienten (3,8 %) eine konzentrische Linksherzhypertrophie auf.

Tabelle 3a

Morphologische Ergebnisse der Echokardiographie der Patientenpopulation

Untersuchung	Min	Max	Mittelwert ± StDev
Flussgeschwindigkeit linkes Vorhofohr	0,2 m/s	1 m/s	0,27 m/s ± 0,15 m/s
LVEF	45 %	77 %	60,13 ml ± 8,21 ml
LAV	36,7 mm ³	132 mm ³	75,57 mm ³ ± 28,84 mm ³
LADi	30 mm	50 mm	41,2 mm ± 5,90 mm

Tabelle 3b

Häufigkeit der echokardiographisch dargestellten Vitien

Vitium	Gesamt	Männlich	Weiblich
Mitralinsuffizienz	4 (7,6 %)	3 (6,74 %)	1 (11 %)
Aorteninsuffizienz	1 (1,9 %)	1 (2,25 %)	0 (0 %)

3.3 Klinische Ergebnisse und Follow-up

In dieser Studie wurden die klinischen Ergebnisse der segmentalen ostialen PV-Ablation mit einem intern-gekühlten Ablationskatheter untersucht. Die Nachbeobachtung erfolgte über eine telefonische Kontaktaufnahme nach

drei, sechs, neun und zwölf Monaten sowie mittels regelmäßiger ambulanter Vorstellungen.

Im letzten Follow Up im Mittel zwölf Monate nach Pulmonalvenenablation zeigten sich folgende Ablationsergebnisse:

Tabelle 4

Tabellarische Übersicht der klinischen Ergebnisse im Follow up

Ohne Erfolg	Signifikante Besserung	Vollständiger Erfolg
9 Patienten	29 Patienten	16 Patienten
16 %	53 %	31%

Insgesamt war die PV Ablation bei 31 % der Patienten vollständig erfolgreich und führte bei weiteren 53 % zu einer signifikanten Verbesserung. 16 % der Patienten hatten keinen relevanten klinischen Nutzen von der Ablation. Statistisch signifikante Prädiktoren eines Vorhofflimmer-Rezidivs waren ein vorbestehendes persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern, sowie ein Alter über 50 Jahre und insbesondere über 75 Jahre. Klinisch apparente Komplikationen traten bei fünf (9,2 %) Patienten auf. Diese bestanden aus Pulmonalvenenstenosen bei vier Patienten und einer Luftembolie bei einer Patientin mit subakutem Infarktareal rechts frontal (ant. Media-stromgebiet).

3.4 Ergebnisse der DW-MRT

Kein Patient bemerkte neurologische Symptome nach der Ablation. Bei der DW-MRT fanden sich jedoch akute embolische Läsionen bei sechs Patienten. (siehe Abbildungen 1 und 2)

Lokalisationen:

- Capsula interna
- juxtakortikale Temporallappen
- 2x hochparietal
- Gyrus frontalis rechts und fraglich in einer Kleinhirnhemisphäre
- frontal (vorderes Medialstromgebiet links und Anteriorstromgebiet rechts)

Bei einem dieser Patienten fand sich eine entsprechende diskrete Reflexauffälligkeit ohne weitere neurologische Zeichen. Die anderen Patienten zeigten keine Auffälligkeiten bei der klinischen Untersuchung. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Alter, Hypertonie, linksatrialem Volumen und Prozedurdauer zwischen Patienten mit und ohne zerebrale Embolie.

Insgesamt zeigte die Studie, dass die segmental-ostiale PV-Ablation eine effiziente Therapieform junger Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern darstellt, während ältere Patienten und Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern deutlich weniger profitieren. Ein weiteres Ergebnis der Studie war, dass durch die DW-MRT nach Pulmonalvenenablation klinisch stumme mikroembolische Ereignisse in einem relativ hohen Prozentsatz registriert werden können.

4 Diskussion

4.1 DW-MRT als Möglichkeit, stumme zerebrale Embolien zu erkennen

Dies ist die erste Studie, die die hochsensitive DW-MRT des Gehirns nutzt, um auch klinisch stumme, sehr kleine Thromboembolien nach Pulmonalvenenablation zu erfassen. Das DW-MRT wird deswegen unter anderem zur Detektion sogenannter „stumme“ oder „stille“ GehirneMBOLIEN im Rahmen verschiedener klinischer Studien eingesetzt (Bendzus et al., 1999).

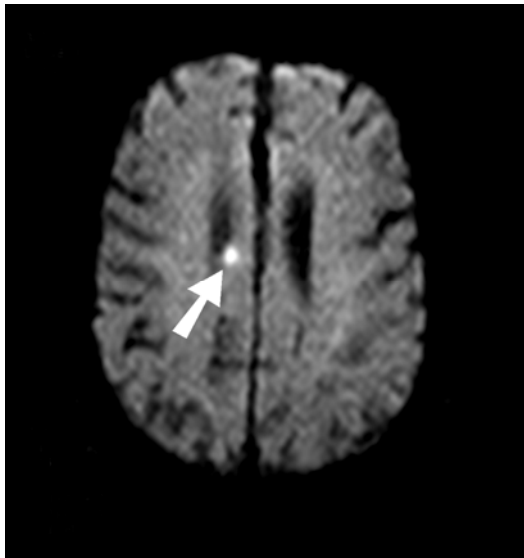
Bendzus et al. untersuchten die Inzidenz zerebraler Embolien bei diagnostischer oder interventioneller Angiographie. Bei 23 von 100 Patienten

(23 %) der Studie wurden im DW-MRT neue Läsionen gefunden, die ohne neurologisches Defizit abliefen.

Barth et al. (2000) verwendeten das DW-MRT bei 53 Patienten, die einer elektiven Karotiden-Endarterektomie bei hochgradigen Stenosen unterzogen wurden. Man fand bei 4,2 % dieser Patienten auf der ipsilateralen Seite der Operation Läsionen zusammen mit asymptomatischen zerebralen Embolien.

Eine weitere Studie über stumme zerebrale Infarkte bei Karotiden-endarterektomien führten Feiwell et al. (2001) durch. Im hier ebenfalls genutzten DW-MRT zeigte sich eine einzelne asymptotische Läsion beim Gesamtkollektiv von 25 Patienten (= 4 %).

Die einzige Studie, die das DW-MRT zur Aufdeckung von stummen Embolien in Korrelation mit Linksherzkatherunteruntersuchungen nutzte, wurde von Omran et al. (2003) an 152 Patienten mit Aortenklappenstenose durchgeführt. Bei diesem Kollektiv wurde bei 101 Patienten mit dem Katheter die erkrankte Aortenklappe passiert, bei den restlichen 51 Patienten erfolgte keine Klappenpassage. Bei letzteren zeigte sich in der DW-MRT kein Hinweis auf Diffusionsveränderungen im Sinne einer frischen Ischämie. 22 % der Patienten mit Aortenklappenpassage zeigten dagegen in der DW-MRT zerebrale Diffusionsabnormalitäten, von denen 3 Patienten passend zur Lokalisation im DW-MRT klinisch-neurologische Symptome aufwiesen.



A

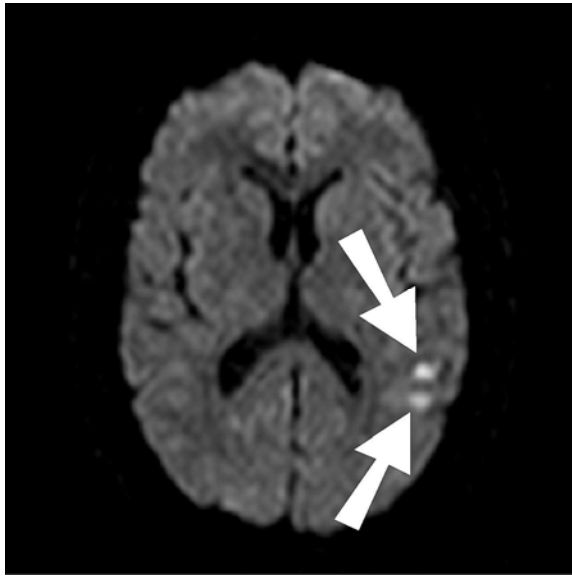


B



C

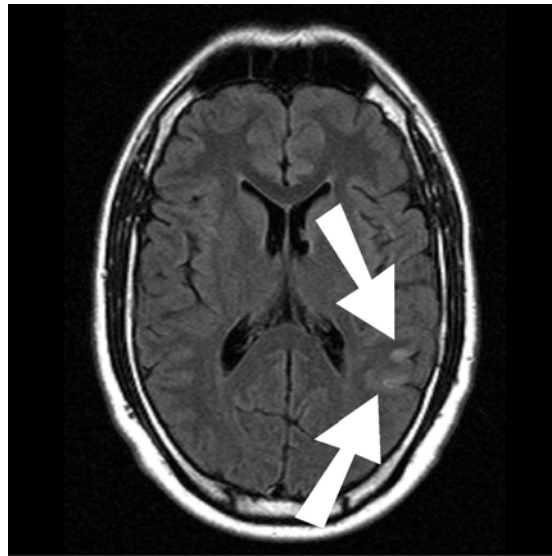
Abbildung Nr. 1: Patient 1: Diffusionsgewichtete MRT und „ADC“ (apparent diffusion coefficient)-Bild zeigen einen Tag nach linksatrialer Ablation eine helle weiße Läsion im Stromgebiet der rechten Arteria cerebri media (siehe Pfeil- Bild A), passend dazu eine vermindertes Signal im ADC-Bild (siehe Pfeil in Bild B), was für eine herabgesetzte Diffusion im Rahmen einer ischämie spricht. Bild C: FLAIR-Aufnahme drei Monate nach Ablation zeigt eine fokale Hyperintensität an derselben Stelle, welche auf eine irreversible fokale Astrogliaschädigung hinweist.



A



B



C

Abbildung Nr. 2: Patient 2: DW-MRT (Bild A) und ADC Bild (Bild B) am Tag nach der Katheterabkation im linken Vorhof zeigen zwei neue embolische Ereignisse im linken Temporallappen. Auch diese Läsionen sind später in der FLAIR-Aufnahme sichtbar. (Bild C)

4.2 Plättchenaggregation und Gerinnungsaktivierung durch RF-Katheterablation

Die Bildung von Thromben während und nach Katheterablation resultiert aus einer Aktivierung der Plättchenaggregation und der Gerinnungskaskade entweder direkt am Kathetermaterial oder durch die endotheliale Energieapplikation. In früheren Studien wurde eine erhöhte Gerinnung bzw. Plättchenaggregation oder eine vermehrte Fibrinolyse-Aktivierung zum Nachweis des thrombogenen Potentials einer Katheterablation benutzt (Manolis et al., 1998; Lee et al.; 2001). Es zeigte sich, dass eine Vorbehandlung mit Aspirin und Ticlopidin die Plasmakonzentration von D-Dimeren vor, während und nach der Ablation signifikant senkt (Manolis et al., 1998). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass der Thrombin-Antithrombin-III-Spiegel als direkter Marker für eine Thrombusbildung hauptsächlich nach Einführen der Katheters und nicht durch RF-Applikation ansteigt (Lee et al.; 2001).

Im Gegensatz zu diesen Studien, in denen konventionelle Katheter eingesetzt wurden, verwendete man in unserer Studie einen RF-Katheter, der an der Katheterspitze mit Flüssigkeit gekühlt wird („Cooled-Tip“). Gekühlte Ablationselektroden führen weniger zur direkten Thrombusbildung. Die Rate der Gerinnungsaktivierung bei gekühlten Ablationskathetern ist bislang aber noch nicht ausreichend untersucht worden.

4.3 Vorangegangene Veröffentlichungen über embolische Komplikationen im Zusammenhang mit Katheterablation

Thrombusbildung und Thromboembolien sind gut untersuchte Phänomene im Zusammenhang mit RF-Katheterablation von kardialen Rhythmusstörungen. Zhou et al. fassten Literaturdaten über thromboembolische Komplikationen aus den Jahren 1988 bis 1998 zusammen. Dabei fanden sich sieben Veröffentlichungen über große Ablationsserien, die thromboembolische Kom-

plikationen beschrieben. Insgesamt ergab sich eine Inzidenz von 0,6 %, wobei das Risiko bei Linksherzkatheterisierung auf bis zu 1,8 – 2 % ansteigt.

In den letzten Jahren wurde die Ablation der Pulmonalvenen zur Behandlung von Vorhofflimmern eine der häufigsten Linksherzkatheterablationen. Thromboembolische Komplikationen sind dabei in nahezu allen größeren Studien beschrieben. Die Inzidenz zerebrovaskulärer Störungen wurde mit 0,2 % bis 5 % angegeben. Auch wenn die Kryoablation ein geringeres thrombogenes Risiko darstellt (Khairy et al., 2003), erlitt dennoch ein Patient von 52 (2 %) einen Schlaganfall (Tse et al. 2003).

In unserer Studie hatte kein Patient eine symptomatische Thromboembolie. In der DW-MRT zeigten sich jedoch bei sechs Patienten von 54 (11 %) embolische Läsionen.

4.4 Risikofaktoren zerebralembolischer Komplikationen nach PV-Ablationen

Die bislang höchste veröffentlichte Inzidenz symptomatischer zerebraler Ischämien wurde in einer Studie von Kok et al. (2002) beschrieben, in der drei von 56 Patienten (5 %) einen Schlaganfall nach Pulmonalvenenablation erlitten. Zwei dieser drei Patienten hatten bereits beschriebene TIA-Ereignisse in der Vorgeschichte. Alle drei waren über 60 Jahre alt. Aufgrund dieser Ergebnisse entschieden die Autoren, dass an ihrer Klinik Patienten über 60 Jahre, insbesondere mit TIA oder Schlaganfällen in der Vorgeschichte, keine Pulmonalvenenablation erhalten sollten. Außerdem empfahlen sie die Spülung der transeptalen Schleusen mit 30ml/Stunde anstelle der bisher üblichen 3ml/Stunde (Low-Flow-Spülung) bei Linksherzkatheterisierung. Letzteres wurde auch von Cauchernez et al. (2004) empfohlen. Man analysierte retrospektiv 153 Ablationen im linken Vorhof, wovon 120 Ablationen der Pulmonalvenen waren. Insgesamt ergab sich bei einer Spülung der Schleuse mit 3 ml/Stunde während der Ablation eine Rate zerebraler thromboembolischer Ereignisse von 3,5 %. Kein Ereignis trat jedoch auf nach

Spülung mit 180 ml/Stunde. Low-Flow-Spülung der Schleusen war der einzige Risikofaktor für Schlaganfälle in einer Multivariat-Analyse.

Im Gegensatz zu den meisten Berichten über Pulmonalvenenablation wurde in unserer Studie nur eine einzelne transseptale Schleuse zum Einbringen des Mappingkatheters in den linken Vorhof gelegt. Der Ablationskatheter wurde nach erfolgreicher transseptaler Punktion über einen Führungsdraht in den linken Vorhof vorgeschoben. Die transseptale Schleuse wurde nach der initialen Platzierung des Mappingkatheters in den rechten Vorhof zurückgezogen, ohne gespült zu werden.

4.5 Intrakardiale Echokardiographie zur Erkennung von Thrombusbildung

Eine intrakardiale Echokardiographie wurde in einer Studie von Ren et al. durchgeführt, um eine Thrombusbildung während der Pulmonalvenenablation zu erkennen: Man fand eine unerwartet hohe Inzidenz für Thrombusbildung bei 24 von 232 Patienten (10,3 %). Thromben wurden in 57 % der Fälle an der transseptalen Schleuse und zu 43 % am Mappingkatheter entdeckt. Ein Thrombus am Ablationskatheter wurde zu keiner Zeit festgestellt. Die überwiegende Mehrheit der Thromben (90 %) wurde aus dem linken Vorhof beim Ziehen der Schleuse entfernt. 7 % wurden beim Versuch, sie mit der Schleuse in den rechten Vorhof zurückzuziehen in das interatriale Septum gezogen und mit 24 Stunden Vollheparinisierung behandelt. Risikofaktoren für linksatriale Thrombusbildung waren ein spontaner Echokontrast, ein vergrößerter linker Vorhof und persistierendes Vorhofflimmern (seltener bei paroxysmalem Vorhofflimmern).

Bemerkenswerterweise zeigte kein Patient in der Studie von Ren et al. ein thromboembolisches Ereignis. Die Inzidenz stummer zerebraler Thromboembolien jedoch wurde nicht erfasst. Es kann daraus geschlossen werden, dass mittels intrakardialer Echokardiographie zur Detektion von Thromben während der Ablation die Inzidenz klinisch relevanter symptomatischer thromboembolischer Komplikationen gesenkt werden kann.

4.6 Ergebnisse der Pulmonalvenenablation

Die klinischen Ergebnisse der Katheterablation von Vorhofflimmern in der Literatur zeigen insgesamt sehr unterschiedliche Zahlen. (z.B. Haissaguerre et al., 1998; Chen et al., 1999; Vasamreddy et al., 2004; Gerstenfeld et al., 2001), was darauf zurückzuführen ist, dass unterschiedliche Techniken der PV- bzw. linksatrialen Ablation zur Anwendung kommen, die Kriterien eines klinischen Erfolgs bzw. Misserfolgs nicht einheitlich definiert sind und die Nachbeobachtung unterschiedlich intensiv und unterschiedlich lang ist.

Der Erfolg einer Ablation hängt durchaus auch mit der Lernkurve des jeweiligen Untersuchers zusammen, was für eine statistische Wertung bezüglich der Erfolgsquote bei einer Studie über mehrere Jahre sicherlich einschränkend zu erwähnen ist.

5 Zusammenfassung

Die klinische Bewertung der Vorhofflimmer-Ablation als neues Therapieverfahren erfordert die Abwägung zwischen zu erwartendem Nutzen und den Risiken der Prozedur. Mittels DW-MRT des Gehirns wurde das Risiko zerebraler Embolien in Folge der PV-Ablation untersucht. Sechs von 54 Patienten wiesen asymptomatische, akute embolische Läsionen auf. Ein Patient wies klinisch eine entsprechende diskrete Reflexauffälligkeit auf. Es bestand kein statistisch

signifikanter Unterschied bezüglich Alter, Hypertonie, linksatrialem Volumen und Prozedurdauer zwischen Patienten mit und ohne zerebrale Embolie.

Die klinischen Ergebnisse der Vorhofflimmer-Ablation wurden ebenfalls untersucht. Die PV-Ablation war bei 31 % der Patienten vollständig erfolgreich und führte bei weiteren 53 % zu einer signifikanten klinischen Verbesserung. 16 % der Patienten hatten keinen relevanten klinischen Nutzen von der Ablation.

6 Schlussfolgerung

Durch die Pulmonalvenenablation sind sowohl die Behandlungsoptionen von Vorhofflimmern als auch das pathophysiologische Verständnis dieser überaus wichtigen Herzrhythmusstörung wesentlich erweitert worden.

Die klinische Bewertung der Vorhofflimmer-Ablation als neues Therapieverfahren erfordert die Abwägung zwischen zu erwartendem Nutzen und den Risiken der Prozedur.

Mittels DW-MRT des Gehirns nach Pulmonalvenenablation können erstmals auch sehr kleine, klinisch stumme Thromboembolien dargestellt werden. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass bei der Ablation mit gekühlter Katheterspitze zwar das umliegende Endothel besser geschützt wird als bei herkömmlichen Kathetern, sich aber dennoch Thromben bilden und Embolien verursachen können. Diese bildgebende Technik kann also dazu genutzt werden, um die Thrombogenität verschiedener Ablationsmethoden bei Vorhofflimmern zu vergleichen, wie z.B. die segmental-ostiale Ablation oder die zirkumferentielle linksatriale Ablation.

Tabellenverzeichnis

Tabelle1: Statistische Daten bezüglich der AF in der Patientenpopulation

Tabelle2: Vorerkrankungen der Patientenpopulation

Tabelle 3a: Morphologische Ergebnisse der Echokardiographie der Patientenpopulation

Tabelle 3b: Häufigkeit der echokardiographisch dargestellten Vitien

Tabelle 4: Tabellarische Übersicht der klinischen Ergebnisse im Follow up

Literaturverzeichnis

- Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodelling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230–246.
- Barth A, Remonda L, Lovblad KO, Schroth G, Seiler RW. Silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MRI after carotid endarterectomy. *Stroke* 2000; 31: 1824–1828.
- Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neuro-interventional procedures: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 1594–1597.
- Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 2753–2759.
- 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.

- Cauchemez B, Extramiana F, Cauchemez S, Cosson S, Zouzou H, Medane M, d'allonnes LR, Lavergne T, Leenhardt A, Coumel P, Houdart E. High-Flow perfusion of sheaths for prevention of thromboembolic complications during complex catheter ablation in the left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 276–283.
- Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang S. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100: 1879–1886.
- Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 229–232.
- 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 HJ Jr, 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* 1991; 101: 569–583.
- Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15: 250–262.
- 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.

- Ernst S, Schluter M, Ouyang F, Khanedani A, Cappato R, Hebe J, Volkmer M, Antz M, Kuck KH. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 1999; 100: 2085–2092.
- 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.
- Feiwell RJ, Besmertis L, Sarkar R, Saloner DA, Rapp JH. Detection of clinically silent infarcts after carotid endarterectomy by use of diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 646–649.
- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 2001; 104: 2118–2150.
- 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 SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, 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 American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee

- for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 149–246.
- Gerstenfeld EP, Guerra P, Sparks PB, Hattori K, Lesh MD. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 900–908.
 - 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.
 - 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, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409–1417.
 - Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clementy J. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102: 2463–2465.
 - 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.
 - Hoyt RH, Wood M, Daoud E, Feld G, Sehra R, Pelkey W, Kay GN, Calkins H. Transvenous catheter Cryoablation for treatment of atrial fibrillation. *PACE* 2005; 28: 78–82.

- 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, Shah DC, Haissaguerre M, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Garrigue S, Barold SS, Le Metayer P, Clementy J. Efficacy and safety of septal and left-atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84 (9A): 139R–146R.
- Kok LC, Mangrum JM, Haines DE, Mounsey JP. Cerebrovascular complication associated with pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 764–767.
- Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89: 1665–1680.
- Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, Sirois MG, Santoianni D, Dubuc M. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2003; 107: 2045–2050.
- Lee DS, Dorian P, Downar E, Burns M, Yeo EL, Gold WL, Paquette M, Lau W, Newman DM. Thrombogenicity of radiofrequency ablation procedures: What factors influence thrombin generation? *Europace* 2001; 3: 195–200.
- Lewalter T, Burkhardt D, Bielik H, Schrickel J, Yang A, Shlevkov N, Schimpf R, Schwab JO, Lüderitz B. Circumferential pulmonary vein mapping and ablation in focal atrial fibrillation: Single catheter technique. *J. Interv. Card. Electrophysiol* 2002; 7: 165–170.

- Lewalter T, Burkhardt D, Chun S, Schimpf R, Bielik H, Schrickell J, Shlevkov N, Yang A, Lüderitz B. Decremental intravenous pulse propagation during extra stimulus pacing: relevance for catheterablation of focal atrial fibrillation. *Europace* 2002; 4: 411–415.
- Lewalter T, Burkhardt D, Bielik H, Schrickel J, Bitzen A, Shlevkov N, Yang A, Lüderitz B, Schwab JO. Decremental pulmonary venous pulse propagation: impact for catheter ablation in focal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 9: 269–273.
- Lickfett LM, Calkins HG, Berger RD. Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2002; 4: 295–306.
- Lickfett LM, Hackenbroch M, Lewalter T, Selbach S, Schwab J, Yang A, Balta O, Schrickel J, Bitzen A, Lüderitz B, Sommer T. Cerebral Diffusion-Weighted Magnetic-Resonance Imaging: A Tool to Monitor the Trombogenicity of Left Atrial Catheter Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 17: 1-7.
- Lin WS, Prakash VS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Yu WC, Lin YK, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation. *Circulation* 2000; 101:1274–1281.
- Lüderitz B. Catheter ablation for atrial fibrillation and atrial flutter: from D.C. shocks to radiofrequency current. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4: 441.
- Lüderitz B, Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000; 160:1749–1757.
- Lüderitz B. Quality of life evidence in the management of the individual patient with atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 60–62.

- Mahesh M. Fluoroscopy: patient radiation exposure issues. *Radiographics* 2001; 21: 1033–1045.
- Manolis AS, Maounis T, Vassilikos V, Melita-Manolis H, Psarros L, Terzoglou G, Cokkinos DV. Pretreatment with antithrombotic agents during radiofrequency catheter ablation: A randomised comparison of aspirin versus ticlopidine. *J of Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1144–1151.
- Mansour M, Ruskin J, Keane D. Efficacy and safety of segmental ostial versus circumferential extra-ostial pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 532–537.
- Marrouche NF, Dresing T, Cole C, Bash D, Saad E, Balaban K, Pavia SV, Schweikert R, Saliba W, Abdul-Karim A, Pisano E, Fanelli R, Tchou P, Natale A. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 464–474.
- Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, Gillinov AM, Klein A, Bhargava M, Saad E, Bash D, Yamada H, Jaber W, Schweikert R, Tchou P, Abdul-Karim A, Saliba W, Natale A. Phased-array intracardiac chocardiology monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003; 107: 2710–2716.
- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59–70.
- Nahass GT. Fluoroscopy and the skin: implications for radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol* 1995; 76: 174–176.
- 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.
- Olgin JE, Zipes DP. Specific Arrhythmias: Diagnosis and Treatment. In: Braunwald's Heart Disease. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA. 7. Auflage 2005; 816–819.
- Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G, Fimmers R, Flacke S, Layer G, Pohl C, Lüderitz B, Schild H, Sommer T. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003; 361: 1241–1246.
- Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1077–1081.
- Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Chugh A, Lai SW, Scharf C, Hassan S, Greenstein R, Han JD, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation* 2002; 106: 1256–1262.
- Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F Jr, Morady F. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003; 108: 2355–2360.

- 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 F Jr, 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, Good E, Sankaran S, Reich SS, Igic P, Elmouchi D, Tschopp D, Crawford T, Dey S, Wimmer A, Lemola K, Jongnarangsin K, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 113: 1824–1831.
- Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, Chun J, Falk P, Khanedani A, Antz M, Kuck KH. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 2090–2096.
- Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabro 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, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619–2628.
- 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* 2004; 109: 327–334.
- Saad EB, Rossillo A, Saad CP, Martin DO, Bhargava M, Erciyes D, Bash D, Williams-Andrews M, Beheiry S, Marrouche NF, Adams J, Pisanò E, Fanelli R, Potenza D, Raviele 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.
- Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331–345.
- Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, Yamanashi WS, Patterson E, Po S, 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.
- 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.
- Skanes AC, Klein G, Krahn A, Yee R. Cryoablation. Potentials and pitfalls. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 28–34.
- Swartz JF, Pellersels G, Silvers J, Patten L, Cervantez D. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 90 (suppl): I-335.

- 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.
- Vasamreddy C, Lickfett L, Jayam V, Nasir K, Bradley D, Eldadah Z, Dickfeld T, Berger RD, Calkins H. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 692–697.
- Vasamreddy CR, Dalal D, Eldadah Z, Dickfeld T, Jayam VK, Henrickson C, Meininger G, Dong J, Lickfett L, Berger R, Calkins H. Safety and Efficacy of Circumferential Pulmonary Vein Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm* 2005; 2: 42–48.
- 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.
- Wilber D. Ablation of atrial fibrillation. Scientific Sessions 2001. American Heart Association. Anaheim, CA November 2001. 11–14.
- Wong T, Markides V, Peters NS, Davies DW. Percutaneous pulmonary vein cryoablation to treat atrial fibrillation. *J of interventional Cardiac Electrophysiology* 2004; 11: 117–126.
- Zhou L, Keane D, Reed G, Ruskin J. Thromboembolic complications of cardiac radiofrequency catheter ablation: A review of the reported incidence, pathogenesis and current research directions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 611–620.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. Lars Lickfett für die freundliche, zuverlässige, geduldige Betreuung und fachliche Unterstützung dieser Arbeit bedanken.

Ich danke meinen Eltern Jutta und Willy-Gerd Selbach für die ständige Unterstützung und den Rückhalt.

Dank gilt auch Dr. med. Stephan Scholtes für die Korrekturen, die kritischen Anmerkungen und Hilfestellungen, sowie für moralische Unterstützung und Freundschaft.

Ich danke außerdem Silvia Pfaff für die Hilfe bezüglich einiger EDV-Probleme und des Layouts und besonders für die jahrelange gute Freundschaft.