

**Prädiktoren des Langzeiterfolges nach Pumonalvenenablation unter Verwendung
innovativer Ablationstechnologien**

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

Philipp Florian Noe
aus Engelskirchen

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. Lars Lickfett
2. Gutachter: PD Dr. med. Wilhelm Röll

Tag der Mündlichen Prüfung: 29. April 2011

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

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Einleitung	6
2.1 Definition und Symptomatik von Vorhofflimmern	6
2.2 Klassifikation	6
2.3 Epidemiologie	7
2.4 Pathophysiologie	8
2.5 Therapie des Vorhofflimmerns	10
2.5.1 Therapieansätze	10
2.5.2 Pharmakologische Therapie	11
2.5.3 Thromboembolieprophylaxe	13
2.5.4 Chirurgische Verfahren	15
2.5.5 Katheterinterventionelle Therapie	16
2.5.5.1 Risiken der Katheterablation	18
2.6 Ziel dieser Studie	19
3. Methoden	20
3.1 Patientenauswahl	20
3.2 Studienprotokoll	20
3.3 Voruntersuchungen vor Katheterablation	21
3.4 Elektrophysiologische Untersuchung	23
3.4.1 Pulmonalvenenablation mit dem Arctic Front® Ballonkatheter	24
3.4.2 Pulmonalvenenablation mit dem Bard High Density Mesh Ablator	26
3.5 Nachuntersuchung - Follow-up	27
3.6 Statistische Auswertung	28

4. Ergebnisse	29
4.1 Klinische Charakteristika der Patientenpopulation	29
4.2 Echokardiographische Befunde	31
4.2.1 Vorhofgröße in Abhängigkeit von der Dauer des Vorhofflimmerns vor Ablation	32
4.3 Klinische Ergebnisse – Outcome	33
4.4 Komplikationen	36
4.5 Klinische Ergebnisse der Re-Ablationen – Outcome	37
5. Diskussion	38
5.1 Limitierungen dieser Studie	39
5.2 Die Pulmonalvenenablation als Therapieoption bei Vorhofflimmern	39
5.3 Vergleich der Therapieergebnisse des Arctic Front® Ballonkatheters mit dem High Density Mesh Ablators (CR Bard Inc.)	40
5.4 Vergleich der Ergebnisse mit bereits veröffentlichten Studien	42
6. Zusammenfassung	45
7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	47
8. Literaturverzeichnis	48
9. Danksagung	62
10. Lebenslauf	63

1. Abkürzungsverzeichnis

AF	Vorhofflimmern (Atrial fibrillation)
AFL	Vorhofflattern (Atrial flutter)
aHT	arterielle Hypertonie
AI	Aortenklappeninsuffizienz
ASD	atrialer Septumdefekt
AV	atrioventrikulär
EKG	Elektrokardiogramm
F	French (1French = 0,33 mm)
INR	international normalized ratio
KHK	koronare Herzkrankheit
LAO	left anterior oblique
LAV	linksatriales Volumen
LIPV	linke untere Pulmonalvene (left inferior pulmonary vein)
LSPV	linke obere Pulmonalvene (left superior pulmonary vein)
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
PFO	persistierendes Foramen ovale
PV	Pulmonalvenen
RAO	right anterior oblique
RF	Radiofrequenz
RIPV	rechte, untere Pulmonalvene (right inferior pulmonary vein)
RSPV	rechte, obere Pulmonalvene (right superior pulmonary vein)
S _D	Standardabweichung
TEE	transesophageal echocardiography
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
WPW	Wolf-Parkinson-White-Syndrom
\bar{x}	Mittelwert

2. Einleitung

2.1 Definition und Symptomatik von Vorhofflimmern

Als Vorhofflimmern bezeichnet man eine vorübergehende oder dauerhafte Herzrhythmusstörung mit schnellen und unkoordinierten Erregungsausbreitungen über die Vorhöfe bei einer Vorhoffrequenz zwischen 300 bis 600 Schlägen pro Minute. Im EKG ist das Fehlen von normalen P-Wellen erkennbar. Stattdessen lassen sich schnelle, unregelmäßige Oszillationen mit niedriger Amplitude, sogenannte F-Wellen, feststellen.

Die atriale Erregung kann unregelmäßig über die Vorhöfe und den AV-Knoten auf die Ventrikel übergeleitet werden und zu einer Tachyarrhythmia absoluta führen.

Durch die fehlende effektive Kontraktion der Vorhöfe, die etwa 20 % des Herzzeitvolumens ausmacht, kommt es außerdem zur Verlangsamung der Blutflussgeschwindigkeit und Gefahr der Bildung von intrakardialen Thromben. Diese können als Emboli zu transitorischen ischämischen Attacken (TIA), apoplektischen Insulten oder peripheren Ischämien führen. Zudem kann es durch die hämodynamische Situation zu Rechts- bzw. Linksherzinsuffizienz oder tachykardiebedingter Kardiomyopathie kommen.

Die Symptomatik des Vorhofflimmerns ist sehr vielseitig. Etwa 70 % aller Vorhofflimmer-episoden sind asymptomatisch (Calkins et al., 2007). Einige Patienten bemerken Palpitationen, einen unregelmäßigen Puls oder auch eine allgemeine Leistungsschwäche. Andere Patienten haben während des Vorhofflimmerns Luftnot, Schwindel bis zur Synkope oder Schweißausbrüche. Durch Ausschüttung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) kann es zu einer Polyurie kommen. Bei einigen Patienten kommt es sowohl zu symptomatischen als auch asymptomatischen Episoden. Daraus kann eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität resultieren (Fuster et al., 2006).

2.2 Klassifikation

Vorhofflimmern wird laut den „Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation“ des American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA) und der European Society of Cardiology (ESC) allgemein in drei Arten unterteilt.

Paroxysmales Vorhofflimmern mit rezidivierenden (≥ 2) Episoden ist selbstterminierend, beginnt spontan und sistiert innerhalb von 7 Tagen. Bei persistierendem Vorhofflimmern terminiert dieses nur nach elektrischer oder pharmakologischer Kardioversion und dauert ansonsten länger als 7 Tage. Von permanentem Vorhofflimmern spricht man falls eine Kardioversion jeglicher Art frustriert verlief oder nicht versucht wurde. Sollte ein Patient Kriterien aus mehreren unterschiedlichen Definitionen erfüllen, so teilt man ihn der Art von Vorhofflimmern zu, unter der er am häufigsten leidet (Fuster et al., 2006).

2.3 Epidemiologie

Vorhofflimmern (AF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz beträgt 0,4-1 % in der Gesamtbevölkerung und steigt mit zunehmendem Lebensalter an (Feinberg et al., 1995; Go et al., 2001).

Die nordamerikanische Framingham-Studie untersuchte in einem Zeitraum von über 30 Jahren insgesamt 3999 Männer und 4726 Frauen bezüglich Herzerkrankungen. Die Prävalenz von Vorhofflimmern lag hier bei einem Alter von über 60 Jahren schon bei 4-6 % und über 80 Jahren bereits bei 9-16 %. Das mediane Alter liegt bei 75 Jahren. Vorhofflimmern ist zudem bei Männern gegenüber Frauen gleichen Alters etwa 1,5-fach häufiger (Feinberg et al., 1995; Benjamin et al., 1994). Die Kopenhagen City-Heart-Studie von Patientenkollektiven mit Vorhofflimmern, die Ergebnisse aus einem Beobachtungszeitraum von über 20 Jahren zusammenfasst, zeigte eine Verdopplung der Prävalenz für Männer während die von Frauen in dieser Zeit unverändert blieb (Friberg et al., 2003). Das Lebenszeitrisiko für Männer und Frauen ergab allerdings keinen Unterschied. Denn die frühere und häufigere Erkrankung der Männer wird durch die längere Lebenserwartung der Frauen zahlenmäßig ausgeglichen (Feinberg et al., 1995).

Die Mortalitätsrate von Patienten mit Vorhofflimmern ist gegenüber Patienten mit Sinusrhythmus auf etwa das Doppelte erhöht (Olgin et al., 2005). Das Risiko von ischämischen Insulten bei nicht-rheumatischem Vorhofflimmern erhöht sich auf das Fünffache (Benjamin et al., 1995). Insgesamt lassen sich ungefähr 15 % aller Schlaganfälle auf Vorhofflimmern zurückführen (Gerth et al., 2006).

Die durch Vorhofflimmern erhöhte Morbidität und Mortalität führen zu einer erhöhten Krankenhauseinweisung und damit erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem (Lüderitz, 2003).

Die Ätiologie von Vorhofflimmern lässt sich in primäres und sekundäres Vorhofflimmern unterteilen. Bei primärem Vorhofflimmern lassen sich keine kardiovaskulären oder extrakardialen Begleiterkrankungen nachweisen. Man spricht von „lone atrial fibrillation“. Diese Art von Vorhofflimmern findet sich in etwa 12-30 % aller AF-Patienten (Lewalter et al., 2006).

Bei sekundärem Vorhofflimmern spielen kardiale und auch extrakardiale Begleiterkrankungen eine wichtige Rolle. Die bedeutendsten Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern sind rheumatische (Mitral-)vitien, koronare Herzkrankheit, Linksherzinsuffizienz oder auch die arterielle Hypertonie. Als einer der wichtigsten Faktoren ist hierbei die arterielle Hypertonie anzusehen. Sie erhöht das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln zwar nur auf das 1,4- bis 2,1-fache, aufgrund der hohen Prävalenz in der Bevölkerung stellt sie epidemiologisch aber den größten Faktor dar.

Daneben stellte die Framingham-Studie die Herzinsuffizienz als stärksten Risikofaktor heraus. Sie erhöht das Risiko für Männer auf das 4,5-fache, für Frauen auf das 5,9-fache (Benjamin et al., 1998).

Weiterhin bestehen einige nicht kardiale Erkrankungen oder Faktoren, die das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen wie Diabetes mellitus, Adipositas, chronischer Alkoholkonsum („holiday heart syndrom“), Schlafapnoe-Syndrom, Hyperthyreose, genetische Faktoren (Brugada et al., 1997) oder langjähriger Ausdauersport (Mont et al., 2002). Protektive Faktoren scheinen körperliche Aktivität oder fischreiche Ernährung (Mozaffarian et al., 2004) zu sein, welche vor allem präventiv auf die verschiedenen Risikofaktoren wirken.

2.4 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

In der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns spielen viele Faktoren eine Rolle.

Als elektrophysiologische Ursachen für das Vorhofflimmern lassen sich grundsätzlich zwei Mechanismen abgrenzen, die wiederum einander ergänzen: Einerseits beruht die „multiple wavelet reentry“ Theorie darauf, dass multiple, zirkulierende, atriale

Erregungskreisläufe auf der Basis der elektrophysiologischen und anatomischen Eigenschaften der Vorhöfe für die Entstehung von Vorhofflimmern verantwortlich sind (Moe und Abildskov, 1959). Dieser Mechanismus multipler und unregelmäßiger Reentry-Erregungsfronten beinhaltet, dass sich kontinuierlich sogenannte „Tochterwellen“ abspalten und das Vorhofflimmern aufrecht erhalten. Am Vorhofpräparat wurde die „multiple wavelet reentry“ Theorie durch hoch auflösende Registriertechnik nachgewiesen (Wijffels et al., 1995) und außerdem durch intraoperatives, atriales Mapping in Studien belegt (Cox et al., 1991a; Konings et al., 1994). Dieser Mechanismus wird bei einer Vergrößerung des linken Vorhofs zusätzlich verstärkt.

Zum anderen gelten hochfrequente atriale Impulsbildungen und atriale Extrasystolen umschriebener Vorhofareale als Auslöser für Vorhofflimmern. Diese werden als Foci bezeichnet und haben ihren Ursprung zumeist an den Mündungen der Pulmonalvenen, der Vena cava superior, des Marshall-Ligaments, der Crista terminalis, des Sinus coronarius oder in der freien posterioren Vorhofwand. Die Pulmonalvenen haben dabei eine besondere Bedeutung für das Vorhofflimmern, da die ektopen Foci zu 94 % in den Pulmonalvenen selbst lokalisiert sind (Haissaguerre et al., 1998).

Die pulmonalvenöse Arrhythmogenität beruht auf der Ausbreitung von myokardialen Fasern in die ostiumnahen Anteile der Pulmonalvenen von ein bis drei Zentimetern (Ho et al., 1999; Weiss et al., 2002). Betroffen sind besonders die oberen Pulmonalvenen. Diese Besonderheiten scheinen das anatomische Korrelat für das Auftreten von Vorhofflimmern zu sein. Inwieweit diese Abschnitte der Pulmonalvenen nun Schrittmacheraktivität besitzen oder Reentrymechanismen bedingen ist nicht abschließend geklärt. Einerseits wurden in den pulmonalvenösen Zellen verkürzte Refraktärzeiten nachgewiesen (Jais et al., 2002), die für multiple Kreiserregungswellen verantwortlich sein können. Auf der anderen Seite zeigten sich in Studien auch Hinweise auf eine Schrittmacheraktivität und spontane Depolarisationen dieser Zellen (Chen et al., 2001). Die Induktion von Vorhofflimmern durch repetitive fokale Salven mit Ursprung in den Pulmonalvenen stellt eine sogenannte Triggerarrhythmie für das Auftreten der beschriebenen multiplen, unregelmäßigen Erregungskreisläufe dar und zeigt somit eine Verbindung beider Mechanismen (Haissaguerre et al., 1998).

Auch das vegetative Nervensystem hat einen Einfluss auf die Entstehung von Vorhofflimmern. Den AF-Episoden gehen oft Schwankungen der Herzfrequenz mit zunächst

sympathischer und danach parasympathischer Komponente voraus. Es zeigten sich dabei zunächst Frequenzanstiege einige Minuten vor Anfallsbeginn und nachfolgend ein Frequenzabfall unmittelbar vor Beginn der Episode (Bettoni und Zimmermann, 2002). Im Tierversuch zeigte sich als Hauptfaktor für das Auftreten von spontanem Vorhofflimmern vor allem die cholinerge Komponente (Sharifov et al., 2004).

Häufig kommt es bei Vorhofflimmern über einen längeren Zeitraum zum Übergang von paroxysmalem zu persistierendem AF. Eine linksatriale Dilatation begünstigt dabei die Chronifizierung von Vorhofflimmern. Dies lässt auf ein sogenanntes Remodelling des Vorhofmyokards schließen. „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation – Vorhofflimmern erzeugt Vorhofflimmern“ (Wijffels et al., 1995). Das Risiko dafür liegt nach einem Jahr bei 8,6 %, nach 5 Jahren bei 24,7 % (Kerr et al., 2005).

In Untersuchungen zum Remodelling bei Vorhofflimmern zeigten sich verkürzte Refraktärzeiten bei länger bestehendem Vorhofflimmern, was durch eine Reduktion von Calciumionenkanälen bedingt ist (Allessie et al., 2002; Bosch et al., 1999).

Ein anatomisches Remodelling durch länger andauerndes Vorhofflimmern konnte anhand verschiedener histomorphologischer Veränderungen der Vorhofmyokardzellen nachgewiesen werden (Ausma et al., 1997). Hier sind vor allem Veränderungen der Connexine, die die gap junctions zwischen den Zellen bilden, zu nennen, welche durch chronisches Vorhofflimmern Veränderungen zeigen (Nattel, 2002).

Die verschiedenen Erkenntnisse über die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns stellen eine wichtige Basis für viele Therapieansätze dar.

Bei der katheterinterventionellen Therapie versucht man die elektrischen Leitungsbahnen, die zum Vorhofflimmern führen, mit verschiedenen Energieformen zu unterbrechen, um die Wiederherstellung eines Sinusrhythmus zu erreichen.

2.5 Therapie des Vorhofflimmerns

2.5.1 Therapieansätze

Vor Therapiebeginn des Vorhofflimmerns sollten kardiale und extrakardiale Begleiterkrankungen als Risikofaktoren bewertet und entsprechend behandelt werden. Sollte das Vorhofflimmern weiterhin bestehen gibt es generell zwei verschiedene

Behandlungsstrategien: Frequenzkontrolle oder Rhythmuskontrolle. Je nach Situation und Patient muss dabei individuell entschieden werden.

Die Frequenzkontrolle dient dem primären Ziel der Begrenzung der Kammerfrequenz um die Herzarbeit zu ökonomisieren, die Rhythmuskontrolle dagegen der möglichst langfristigen und anhaltenden Wiederherstellung des Sinusrhythmus.

Zum Erreichen dieser Ziele stehen verschiedene pharmakologische, chirurgische oder katheterinterventionelle Therapieoptionen zur Verfügung (Fuster et al., 2001; Olgin et al., 2005). Stellt sich im Verlauf eine Strategie als unwirksam oder unzureichend heraus, sollte eine Alternative als Option herangezogen werden. Die Entscheidung welche Therapiemöglichkeit initial zum Einsatz kommt hängt von verschiedenen Faktoren ab wie: Art und Dauer des Vorhofflimmerns, Symptomatik des Patienten, assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen mit dem Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung, Anzahl bislang ineffizienter Antiarrhythmika, Häufigkeit von Kardioversionen, Patientenalter sowie elektrokardiographische und echokardiographische Parameter. Vor allem die Aussicht darauf, den Sinusrhythmus zumindest mittelfristig zu stabilisieren, ist dabei von besonderer Bedeutung (Lewalter et al., 2006).

Bisherige Studien (vgl. AFFIRM, PIAF, RACE) konnten die Überlegenheit einer einzelnen Strategie, entweder Frequenz- oder Rhythmuskontrolle, nicht nachweisen (Hohnloser et al., 2001; Wyse et al., 2002; Carlsson et al., 2003). Dabei wurde auf Vorteile bezüglich systemischer Embolien, Mortalität und Lebensqualität untersucht. Junge Patienten mit vorrangig paroxysmalem Vorhofflimmern scheinen allerdings eher von einer Rhythmuskontrolle zu profitieren, bei älteren Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern scheint eine Frequenzkontrolle sinnvoller und aussichtsreicher zu sein.

2.5.2 Pharmakologische Therapie

Die Pharmakotherapie ist ein Mittel der Frequenzkontrolle und der Rezidivprophylaxe nach Kardioversion oder der spontanen Rhythmisierung.

Bei der tachyarrhythmischen Form des Vorhofflimmerns geschieht die Frequenzregulierung vor allem mit dem alleinigen oder kombinierten Einsatz von „kardioselektiven“ β -Blockern (Metoprolol und Bisoprolol), Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ und Digitalisglykosiden. Diese werden sowohl in der Akut- als auch

Langzeittherapie, entweder in intravenöser oder oraler Form, eingesetzt. Bei erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion haben sich β -Blocker oder die Kombination von Digitalis mit Verapamil bewährt. Für Patienten mit Herzinsuffizienz eignet sich eine Therapie mit Digitalisglykosiden oder β -Blockern in der üblichen Dosis bei Herzinsuffizienz. Liegt eine KHK vor sind β -Blocker primär einzusetzen. Die Kombination von β -Blockern und Verapamil ist wegen der Gefahr eines AV-Blocks kontraindiziert. Sollte eine Frequenzkontrolle, auch unter zusätzlicher Amiodaronbehandlung, nicht ausreichend erfolgreich sein, besteht für eine ausgewählte Gruppe von Patienten die Möglichkeit der AV-Knoten-Ablation mit Hochfrequenzstrom und anschließender VVI-Schrittmacherstimulation (Lewalter et al., 2006).

Das Ziel der Frequenzkontrolle liegt bei einer Herzfrequenz zwischen 60 und 85 Schlägen pro Minute.

Klasse-Ic- und Klasse-III-Antiarrhythmika werden zur Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung des Sinusrhythmus eingesetzt. Beispiele dafür sind Propafenon, Flecainid, Amiodaron, Dronedarone und Sotalol. Mittel der ersten Wahl bei Patienten ohne Herzkrankungen sind hierbei Klasse-Ic-Antiarrhythmika in Kombination mit β -Blockern. Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder starker Herzhypertrophie ist Amiodaron indiziert (Lewalter et al., 2006).

Zur Sinusrhythmusstabilisierung nach elektrischer Kardioversion hat sich Amiodaron besonders bewährt. Hier liegt die Rezidivrate bei nur 35 % nach 16 Monaten, verglichen mit 63 % bei Rezidivprophylaxe mit Sotalol oder Propafenon (Roy et al., 2000).

Allerdings zeigt das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron z.T. schwerwiegende extrakardiale Nebenwirkungen, wie Lungen- und Hepatotoxizität oder Induktion von Hypo-/Hyperthyreose.

Daher ist bei Herzgesunden bis heute Flecainid aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles das Mittel der ersten Wahl (Nacarelli et al., 2003). Hinzu kommt die proarrhythmogene Wirkung der Antiarrhythmika. β -Rezeptoren-Blocker haben ebenfalls einen Stellenwert bei der Rhythmuskontrolle und als Prävention von AF-Rezidiven (Götte et al., 2006; Kühlkamp et al., 2000).

Medikamente wie ACE-Hemmer oder AT_2 -Antagonisten, die über Modulation des Renin-Angiotensin-Aldosterin-Systems wirken, scheinen das Risiko für Vorhofflimmern ebenfalls zu senken (Pedersen et al., 1999).

Aufgrund der oft langfristig notwendigen Medikation, der Nebenwirkungen und der häufig unzureichenden Wirksamkeit der Präparate gilt heute das Ausmaß der klinischen Symptomatik als entscheidendes Kriterium für die Wahl der Therapie.

Neue Ansätze der medikamentösen Therapie bieten die in den letzten Jahren entwickelten Antiarrhythmika mit neuem Wirkprofil oder die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, welche den Sinusrhythmus stabilisieren können und Vorhofflimmerrezidive verhindern können (Chen et al., 2001). Bevor diese Medikamente allgemein empfohlen werden können, sind allerdings weitere klinische Studien notwendig. Bei Therapieresistenz des Vorhofflimmerns unter medikamentöser Behandlung kommt in der Regel ein interventionelles Verfahren in Frage. Unabhängig von der gewählten Behandlungsmethode muss auch die Thromboembolieprophylaxe risikoadaptiert beachtet werden (Fuster et al., 2006).

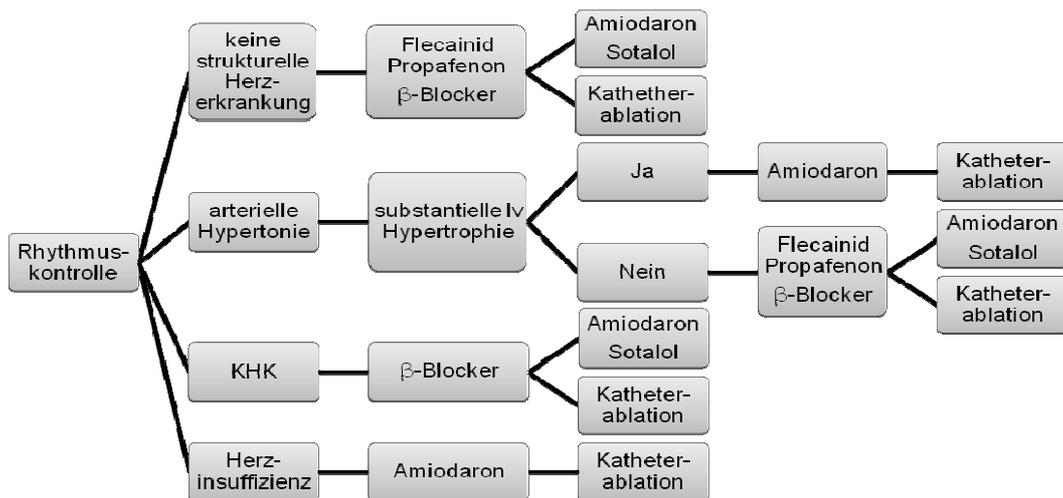


Abbildung 1: Rhythmuskontrolle bei Patienten mit rezidivierendem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern (Modifiziert nach Lewalter et al., 2006 und Fuster et al., 2006)

2.5.3 Thromboembolieprophylaxe

Der Antikoagulation bei Vorhofflimmern kommt eine besondere Bedeutung in Hinblick auf die Prävention von Schlaganfällen durch Thromboembolien zu, da hierdurch die Prognose von Patienten mit Vorhofflimmern nachweislich verbessert wird (Hart et al., 1999). So zeigte sich bei einer alleinigen Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) eine

Reduktion des Schlaganfallrisikos um 22 %, bei Gabe von Warfarin bereits um 62 %. Im direkten Vergleich zeigte sich eine Überlegenheit von Warfarin gegenüber ASS von 36 % in der Reduktion des Schlaganfallrisikos (Hart et al., 1999).

Zur effektiven Antikoagulation wird eine INR (International normalized ratio) mit einem Zielwert zwischen 2,0 und 3,0 angestrebt, da Werte unter 2,0 keinen adäquaten thromboembolischen Schutz gewähren und Werte über 3,0 mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen (Fuster et al., 2006). Trotzdem erleiden unter Warfarin-Therapie circa 1,5 % der Patienten pro Jahr eine thromboembolische Komplikation. Besonders wichtig erscheint hier eine engmaschige Laborkontrolle der Blutwerte.

Zur einfachen Abschätzung des Thromboembolierisikos bei AF-Patienten eignet sich der sogenannte CHADS₂-Score. Entsprechend der Gesamtpunktzahl des CHADS₂-Scores kann das individuelle mittlere Schlaganfallrisiko abgeschätzt werden. Berücksichtigt werden in dem Score die folgenden klinischen Faktoren:

- Cardiac failure (Herzinsuffizienz)
- Hypertension (arterielle Hypertonie)
- Age (Alter >75 Jahre)
- Diabetes (Diabetes mellitus)
- Stroke (durchgemachter Schlaganfall oder TIA)

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

Tabelle 1: CHADS₂-Score zur Risikostratifizierung eines ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern

Jeder Kategorie wird ein Punkt zugeordnet, bei bereits durchgemachtem Schlaganfall oder TIA zwei Punkte. Bereits ein individueller Score von 1-2 Punkten eines Patienten mit Vorhofflimmern zeigt ein mittleres Schlaganfallrisiko an, ab 3 Punkten ein hohes Schlaganfallrisiko (Gage et al., 2001), das zu einer Antikoagulation mit einem Cumarin wie Warfarin (Coumadin[®]) oder Phenprocoumon (Marcumar[®]) zwingt.

Die aktuellen Leitlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) von 2006 empfehlen folgendes Therapieschema zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern (Fuster et al., 2006): Außer für Patienten mit „lone atrial fibrillation“ vor dem 60. Lebensjahr und ohne Herzerkrankung und solche mit Kontraindikation empfiehlt sich eine Gerinnungshemmung. Patienten ohne zusätzlichen Risikofaktor sollten einen Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) (81-325 mg pro Tag) erhalten. Patienten über 75 Jahre, mit arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ oder Diabetes mellitus weisen ein mittleres Embolierisiko auf. Sie sollten unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos, Möglichkeit der effektiven INR-Kontrolle und Patientenwunsch ebenso wie Vorhofflimmerpatienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko entweder mit ASS (Aspirin® 81-325 mg pro Tag) oder Marcumar (Ziel INR: 2,5) behandelt werden. Zu den Hochrisikopatienten zählen solche mit einem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese, Mitralklappenstenose oder künstlichen Herzklappen. Hier sollte nach den Empfehlungen eine Antikoagulation mit Marcumar® im Zielbereich einer INR von 2,0-3,0 eingeleitet werden.

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 2: Thrombembolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern (Fuster et al., 2006)

2.5.4 Chirurgische Verfahren der Rhythmuskontrolle

Die chirurgische Behandlung des Vorhofflimmern besteht in der von Cox 1987 entwickelten „Maze“-Prozedur. Sie stellt den Goldstandard der chirurgischen Therapie bei Vorhofflimmern dar. Das Prinzip dieser Operation besteht in der auf der „reentry“-Theorie basierenden Unterbrechung der Kreiserregungen. Dazu werden intraoperativ atriale Inzisionen an ausgewählten Stellen gesetzt. Die anschließende Vernarbung soll

zu einer elektrischen Barriere und dadurch zur Verhinderung des Wiederauftretens von Vorhofflimmern führen (Cox et al., 1991b und 2004).

Die Weiterentwicklung dieses Verfahrens zur sogenannten Maze-III-Prozedur erlaubt heute eine lineare Applikation von Radiofrequenzstrom oder Cryoenergie, um die atrialen Läsionen zu setzen. Die Erfolgsrate der Maze-Prozedur liegt laut Studienlage bei 70-95%, ist wegen der mit dem kardiochirurgischen Eingriff verbundenen hohen Morbidität und Mortalität allerdings nur ein Mittel der Wahl bei Patienten bei denen aus anderen Gründen eine Herzoperation notwendig ist (Fuster et al., 2006).

2.5.5 Katheterinterventionelle Rhythmuskontrolle

Die interventionelle Methode der Katheterablation ist in der Regel keine primäre Therapieoption, allerdings eine ernst zu nehmende Alternative zur pharmakologischen Therapie. Sie sollte Patienten mit hohem Leidensdruck bei symptomatischem Vorhofflimmern und Versagen anderer Therapien, z.B. mit mindestens einem Klasse-Ic- oder Klasse-III-Antiarrhythmikum, vorbehalten bleiben. Ziel dabei ist es, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, indem arrhythmietypische Symptome wie Palpitationen, Müdigkeit und eingeschränkte Leistungsfähigkeit gemildert oder beseitigt werden. Nur dies konnte durch mehrere klinische Studien belegt werden. Gelegentlich kann eine Katheterablation auch primär bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern sinnvoll sein, bei denen eine Herzinsuffizienz und/oder eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion vorliegen.

Verschiedene Techniken und Ablationsstrategien zur Pulmonalvenenisolation stehen heutzutage zur Verfügung, wobei Radiofrequenzstrom die heute am meisten verbreitete Energieform darstellt.

Zu Beginn der kathetergestützten Therapie des Vorhofflimmerns versuchte man nach dem Vorbild der chirurgischen „Maze“-Prozedur linksatriale Ablationslinien am Endokard zu setzen (Swartz et al., 1994). Wegen der anfangs hohen Komplikationsrate, der relativ niedrigen Erfolgsrate von 40-50 % und der langen Durchleuchtungsdauer wurden diese Verfahren aber wieder verlassen.

Die Entdeckung ektopter Foci in den Pulmonalvenen als Ursache für Vorhofflimmern und deren Ablation (Haissaguerre et al., 1998) führte zu einer Weiterentwicklung der

Katheterablation. Durch die gleichzeitig verbesserte elektrische und anatomische Darstellung und Ablation der Pulmonalvenen erlangten diese Verfahren klinische Bedeutung. Nach der elektrischen Diskonnektion der Pulmonalvenen mit Radiofrequenz-Strom kam es allerdings häufiger zur Entstehung von Pulmonalvenenstenosen (vgl. 1.5.5.1).

Die Ablation wurde aus diesem Grund weiter proximal direkt am Pulmonalvenenostium durchgeführt, ein Verfahren, das heute als segmental-ostiale PV-Ablation bezeichnet wird (Haissaguerre et al., 2000; Lewalter et al., 2003; Marrouche et al., 2002; Oral et al., 2002).

Derzeit wird die PV-Ablation nach transeptaler Punktion und Identifikation der arrhythmogenen Areale durchgeführt, wobei im Übergangsbereich von Pulmonalvenen zum linken Vorhof Hochfrequenz-Strom appliziert wird, um hiermit distal gelegene muskuläre Anteile elektrisch zu isolieren.

Daneben steht heute ein zweites, ergänzendes Prinzip der Katheterablation unterschieden werden. Bei dieser als Substratmodifikation bezeichneten Methode nach Pappone werden mit Hilfe von elektroanatomischem Mapping zirkuläre Läsionen um die Pulmonalvenenostien und lineare Ablationslinien im linken Atrium gesetzt (Pappone et al., 1999). Die Technik zielt darauf ab, mit kreisförmigen Läsionen um die Pulmonalvenenostien eine Abnahme des lokalen Aktivierungspotentials oder eine Leitungsverzögerung zu erzielen. Auch die komplette Isolation der Pulmonalvenen wird dabei angestrebt.

Die Erfolgsraten in der Wiederherstellung des Sinusrhythmus beider Methoden liegen zwischen 50-86 %, wobei oftmals mehrere Ablationen notwendig waren (Cappato et al., 2005; Chen et al., 1999; Hsu et al., 2004).

Beim direkten Vergleich zeigte sich ein leichter Vorteil der Substratmodifikation gegenüber der segmental-ostialen Pulmonalvenenablation (Oral et al., 2003).

Unterschiede des Nachbeobachtungszeitraums, antiarrhythmische Medikation und Anzahl der notwendigen Katheterablationen müssen hierbei beachtet werden.

Es gibt Vermutungen, dass verglichen mit der medikamentösen Behandlung die Letalität des Vorhofflimmerns durch Katheterablation gesenkt werden kann (Jais et al., 2006; Wazni et al., 2005; Pappone et al., 2003).

Risikofaktoren, nach Katheterablation ein Rezidiv zu erleiden, sind ein deutlich dilatiertes linkes Atrium und eine langjährige Vorhofflimmer-Anamnese (Calkins et al., 2007). Als Ursachen der Rezidive von Vorhofflimmern nach Ablation werden häufig eine Regeneration der ablatierten Areale oder nicht angegangene Foci der Vorhöfe oder der oberen Hohlvene angesehen (Gerstenfeld et al., 2003).

In Zukunft erwartet man bei Katheterablation eine bessere Vermeidung von Komplikationen und eine Erhöhung der Erfolgsrate, beispielsweise den Einsatz alternativer Energiequellen wie Cryo- oder Laserenergie oder mit der Doppel-Lasso-Technik, welche die Prinzipien nach Haissaguerre und Pappone integriert (Ouyang et al., 2004).

2.5.5.1 Risiken der Katheterablation

Bei PV-Ablationen können wie bei allen katheterinterventionellen Methoden gravierende Komplikationen auftreten. Bei weltweiten Erhebungen wurden in bis zu 6 % aller Fälle relevante Komplikationen beobachtet (Cappato et al., 2005). Als relevant galt dabei eine Komplikation, welche zu einem dauerhaften Schaden oder zum Tode führte, die einen interventionellen Eingriff nach sich zog oder den Krankenhausaufenthalt verlängerte.

Besonders bei der Methode mit RF-Energie besteht die seltene Gefahr einer Pulmonalvenenstenose mit konsekutiver pulmonalarterieller Hypertonie (Yu et al., 1999).

Diese ist vor allem abhängig von PV-Durchmesser und der abgegebenen RF-Energie (Saad et al., 2003). Durch Aussparung der distalen Abschnitte der Pulmonalvenen und Energie- und Temperaturbegrenzung auf maximal 25-30 Watt und 50°C kann dieses Risiko reduziert werden (Lewalter et al., 2006). Nach Ablationen mit Cryoenergie kam es nur sehr selten oder gar nicht zur Entstehung von Stenosen (Hoyt et al., 2005; Tse et al., 2004). Cryoenergie ist daher eine gute Alternative, um die Nachteile der RF-Ablation zu überwinden.

Die Verschleppung von Thromben in die arterielle Strombahn stellt eine der schwersten Komplikationen der Katheterablation dar. Das Risiko eines periprozeduralen zerebralen Apoplexes liegt zwischen 0 % und 5 % (Cappato et al., 2005; Marrouche et al., 2003; Pappone et al., 2003).

Eine seltene aber für die Substratmodifikation typische Komplikation stellt die ösophagoatriale Fistelbildung dar (Pappone et al., 2004; Scannavacca et al., 2004). Die Häufigkeit wird auf geringer als 0,25 % geschätzt (Calkins et al., 2007). Die Ursache ist dabei in der Nähe zwischen Ösophagus und Hinterwand des linken Vorhofs zu sehen.

Eine weitere potentiell lebensbedrohliche, aber seltene, Komplikation stellt die Perikardtamponade mit einer Häufigkeit von 1,2 % dar (Cappato et al., 2005). Verletzungen des Nervus phrenicus bei RF-Ablation sind mit einer Prävalenz von 0,11-0,48 % ebenfalls eine sehr seltene Komplikation und zudem meistens reversibel (Sacher et al., 2006). Eine Schädigung des rechten N. phrenicus bei Ablation der rechten oberen Pulmonalvene mit einem Ballonkatheter tritt dagegen häufiger auf, unabhängig von der Energiequelle (Nakagawa et al., 2007; Sarabanda et al., 2005). Mit einem kontinuierlichen Pacing vom rechten Atrium aus vor Energieabgabe in der RSPV kann die Inzidenz dieser Komplikation wahrscheinlich verringert werden.

Als weitere Komplikationen sind linksatriales Vorhofflattern mit einer Inzidenz von ungefähr 18 % bei bestimmten Ablationstechniken (Chugh et al., 2005; Gerstenfeld et al., 2004; Ouyang et al., 2005), Mitralklappenverletzungen (Kesek et al., 2007), Gefäßkomplikationen wie Aneurysmen (Waigand et al., 1999) oder strahlungsbedingte Hautschäden zu nennen. Auch wenn letztere sehr selten vorkommen sollte die Strahlenbelastung durch Senkung der Durchleuchtungsdauer und Einblenden des Bildausschnittes minimiert werden.

2.6 Ziel dieser Studie

Die Katheterablation der Pulmonalvenen ist eine vielversprechende Behandlungsoption bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern. Die schrittweise punktuelle, zirkumferentielle PV-Ablation ist aufwendig und technisch anspruchsvoll.

Simultane zirkuläre Ablationen der kompletten Pulmonalvenenostien oder die Verbindung von Mapping und Ablation mit einem Gerät sind daher von großem praktischem Interesse.

Das Hauptziel dieser Studie ist der nicht-randomisierte, einfach-blinde Vergleich zweier innovativer handelsüblicher Systeme zur simultan zirkumferentiellen Katheterablation der Pulmonalvenenostien bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern:

Der Arctic Front[®] Cryoablation Balloon Catheter soll mit dem High Density Mesh Ablator (CR Bard Inc.) verglichen werden. Die stabile Wiederherstellung des Sinusrhythmus gilt als Behandlungsziel.

Zum Studieninhalt gehören auch aufgetretene Komplikationen bei primärer Ablation und die Rezidivfreiheit nach eventueller Re-Ablation mit einem konventionellen RF-Ablationskatheter mit offen gekühlter Katheterspitze.

3. Methoden

3.1 Patientenauswahl

In die Studie wurden konsekutive Patienten über 18 Jahren im Zeitraum von März 2006 bis Oktober 2008 mit ausschließlich paroxysmalem Vorhofflimmern eingeschlossen, die zur Pulmonalvenenablation stationär aufgenommen wurden.

Alle Patienten erklärten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie sowie zur anonymen Speicherung und Veröffentlichung der erhobenen Daten.

Ausschlusskriterien waren neben Kontraindikationen für eine Ablation, wie ein in der transösophagealen Echokardiographie dokumentierter Vorhoffthrombus, die Unfähigkeit der schriftlichen Einwilligung, die fehlende Möglichkeit einer intensiven Nachbeobachtung oder persistierendes Vorhofflimmern.

3.2 Studienprotokoll

Insgesamt wurden 66 Patienten entweder mit dem Arctic Front[®] Cryoablation Balloon Catheter oder dem High Density Mesh Ablator[®] einer Katheterablation zugeführt.

Vor Ablation erfolgte eine einfach blinde, nicht-randomisierte Zuweisung in eine der genannten Techniken, welche ausschließlich von der prozeduralen, technischen Unterstützung der herstellenden Firmen abhängig war.

Untersucht wurden im Vergleich der Studienarme folgende Patientencharakteristika:

- Alter und Geschlecht
- Dauer der Vorhofflimmeranamnese
- Spezifische antiarrhythmische Vormedikation (Klasse Ic und III)
- Kardiale und extrakardiale Grunderkrankungen

Echokardiographische Parameter:

- Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofohr (LAA)
- Linksatriales Volumen (LAV)
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
- Klappenvitien

Im Vergleich beider Methoden hinsichtlich der Rezidivfreiheit werden erfasst:

- Arrhythmiefreiheit mit und ohne Medikation mit spezifischen Antiarrhythmika
- Symptomatik der Patienten bei Rezidiv
- Linksatriales Volumen in Bezug zur Dauer der Vorhofflimmeranamnese
- Rezidivrate in Abhängigkeit von der Dauer der Vorhofflimmeranamnese
- Rezidivraten in Abhängigkeit von kardiovaskulären Grunderkrankungen
- Rezidivrate in Abhängigkeit vom linksatrialen Volumen

-Komplikationsrate

3.3 Voruntersuchungen vor Katheterablation

Vor Aufnahme in diese Studie wurden folgende Daten erhoben bzw. Untersuchungen durchgeführt:

- Fragebogen zu Anamnese und aktueller Medikation
- Fragebogen zu Symptomatik und Lebensqualität
- Laborparameter
- Ruhe-EKG
- Transthorakale Echokardiographie (TTE)
- Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Anamnestisch wurden mittels der Fragebögen neben Alter und Geschlecht die Dauer des Vorhofflimmerns und aktuelle sowie zurückliegende Medikation und Vor-erkrankungen erfragt.

Bedeutend sind hierbei vor allem eine bestehende arterielle Hypertonie oder eine koronare Herzkrankheit (KHK).

Im Einzelnen wurde erfragt:

- Zeitpunkt der ersten symptomatischen Vorhofflimmerepisode (Jahr)
- Bisherige antiarrhythmische Medikation
- Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (arterielle Hypertonie, KHK, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Klappenvitien, Herzrhythmusstörungen)
- Sonstige Begleiterkrankungen (Erkrankungen der Schilddrüse, Lunge, Leber, Nieren und Diabetes mellitus)
- Aktuelle Medikation (Einnahmeschema und Tagesdosis)

Die Symptomatik der Patienten wurde mittels modifizierter Symptomcheckliste nach Buben erfragt. Dabei wird die Symptommhäufigkeit und –intensität in verschiedenen Kategorien wie Herzflattern, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Schwindel oder auch Schwächeanfällen beurteilt.

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 in verschiedenen Kategorien des alltäglichen Lebens erbeten.

Zum Ausschluss weiterer spezifischer Risikofaktoren und zur komplikationsfreien Ablation werden laborchemisch folgende Werte untersucht:

- Kalium, Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Kreatinin, TSH, INR und CRP

Üblicherweise wurde am Vortag sowohl eine transthorakale als auch eine trans-ösophageale Echokardiographie durchgeführt.

Hierbei sollen Hinweise auf das Embolierisiko und mögliche Triggerfaktoren für Vorhofflimmern erfasst werden:

- Volumen und Schweregrad der Vergrößerung des linken Atriums
- spontaner Echokontrast linksatrial
- Vorhofohrflussgeschwindigkeit
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- Herzvitien als Mitursache oder Komplikation von Vorhofflimmern

Abschließend erfolgte die Zuordnung der Patienten zu einer Ablationstechnik.

3.4 Elektrophysiologische Untersuchung

Während der gesamten Prozedur erfolgte eine Vollheparinisierung aller Patienten. Die Gerinnung wurde in Abständen von 20 bis 30 Minuten über die „activated clotting time“ (ACT) kontrolliert. Zielwert waren dabei 250-350 msec sein.

Die Schleuse wurde nach der Prozedur unter einer ACT von 200 msec entfernt und die Gabe eines fraktionierten Heparins zweimal täglich subkutan begonnen, bis durch die orale Gabe von Phenprocoumon (Marcumar®) eine Ziel-INR von mindestens 2 erreicht wurde.

Bei beiden Techniken beginnt nach der letzten Applikation eine 20-minütige Wartephase zwecks Detektion einer möglichen Rekonstitution der atrio-pulmonalvenösen elektrischen Leitung mit möglicher Nachablation falls diese vorliegt.

Eine externe Kardioversion (externer Defibrillator PhysioControl, Lifepak 9) wurde am Ende der Ablationsprozedur durchgeführt, falls die Pulmonalvenenablation während Vorhofflimmerns erfolgte und nicht zu einer Kardioversion geführt hatte.

Am Tag nach Ablation erfolgen bei jedem Patienten eine 12-Punkt EKG Untersuchung und eine transthorakale Echokardiographie um mögliche Perikardergüsse zu detektieren.

3.4.1 Pulmonalvenenablation mit dem Arctic Front® Ballonkatheter

Die Isolation der Pulmonalvenen mit einem Cryo-Ballon stellt ein neues Verfahren zur katheterbasierten Behandlung von Vorhofflimmern dar und konkurriert mit der Radiofrequenz (RF)–Energie.

Das Prinzip der Cryo-Methode besteht darin, dass dem Gewebe Wärme entzogen wird, um die Funktion und Aktivität von lebenden Zellen zu beeinflussen. Werden Zellen unter Körpertemperatur abgekühlt, verändern sich verschiedene Eigenschaften. Ab ca. 32°C verlieren die Zellen ihre Transportfähigkeit, wodurch die Ionenpumpaktivität sinkt. Dies führt zu spontanen Depolarisationen, Verlust des Ruhemembranpotenzials, einer verlangsamt Fortleitungsgeschwindigkeit und einer längeren Refraktärzeit. Die Veränderungen sind reversibel solange die Zelltemperatur nicht unter 0°C sinkt. Geschieht dies bilden sich Eiskristalle in den und um die Zellen, die zu einer bleibenden Gewebsschädigung führen. Bei Cryoablation werden Temperaturen von bis zu -75°C erzeugt.

Ein dekapolarer Stimulationskatheter wird über eine 7 French Leistenschleuse im Koronarsinus platziert.

Nach doppelter transseptaler Punktion in der Fossa ovalis bzw. Passieren eines gegebenenfalls bestehenden persistierendem Foramen ovale in Brockenbrough-Technik wird unter Durchleuchtungskontrolle ein Führungsdraht in die linke obere Pulmonalvene gelegt.

Mittels Kontrastmittelapplikation über die FlexCath® steuerbare Schleuse (12-French Innendurchmesser) werden alle Pulmonalvenen angiographisch in RAO und LAO dargestellt. Ein 20-poliger Lasso™-Mappingkatheter wird danach in den linken Vorhof vorgeschoben und proximal der Pulmonalvenen platziert. Der Arctic Front® Ballonkatheter wird nun über eine Leistenschleuse eingeführt. Der Ballonkatheter mit einem Durchmesser von entweder 23 mm oder 28 mm ist kompatibel mit einem Führungsdraht von maximal 0.035 inch Durchmesser. Nach dem Einbringen des Führungsdrahtes in die Pulmonalvene wird der Arctic Front® im linken Vorhof inflatiert und dann vorgeschoben. Die Größe des Ablationskatheters wird entsprechend dem angiographischen Durchmesser der Pulmonalvenen festgelegt. Die Form des Ballons erlaubt die einfache

anatomische Platzierung entweder im Antrum oder im Ostium der Pulmonalvenen. Ebenso wird der zirkumferentielle Lasso™ Katheter (Biosense Webster), der zur Lokalisation von Pulmonalvenen-Potentialen dient, in den linken Vorhof eingebracht. Die Lage wird mit Durchleuchtung und Registrierung der atrialen Druckkurven kontrolliert.

Der Cryo-Ballon wird nun aufgebläht und es wird mit Kontrastmittel untersucht, ob der Ballon die entsprechende Pulmonalvene komplett verschließt. Anschließend wird in den Arctic Front® Ballonkatheter flüssiges Distickstoffmonoxid von der CryoCath®-Konsole durch eine Injektionskapillare geleitet und trifft auf die Oberfläche des inneren Ballons, der aus insgesamt zwei Schichten besteht. In beiden Ballons herrscht ein konstantes Vakuum. Im Ballon absorbiert das flüssige Stickoxid Wärme vom umgebenden Gewebe und verdunstet. Dadurch wird das vom Ballon umgebene Gewebe der Pulmonalvenenostien auf -20 bis -40 C° heruntergekühlt. Je Pulmonalvene werden mindestens 2 Cryoablationen von je 300-360 Sekunden appliziert. Nach der Prozedur taut der Ballon passiv auf 18°C ab und die Luft wird automatisch abgelassen. Verbliebene Potentiale werden zunächst nochmals mit dem Ballonkatheter ablatiert.

Im Bereich fortbestehender Potentiale wird danach mit einem linearen 8 mm Freezor® MAX Cryo-Katheter nachablatiert. Die Reihenfolge der Ablationen während der gesamten Prozedur ist dabei: LSPV > LIPV > RSPV > RIPV.

Vor Ablation der RSPV wird ein vierpoliger Stimulationskatheter in der Vena cava superior platziert, um während Cryoablation eine kontinuierliche Stimulation des rechten Nervus phrenicus durchzuführen. Die weitere Ablation wird bei Verminderung der Zwerchfellbewegungen sofort unterbrochen.

Der Erfolg der akuten elektrischen Diskonnektion der Pulmonalvenen wird vor und nach der Katheterablation mit dem 20-poligen zirkumferentiellen Lasso™ Mappingkatheter bei jedem Patienten durchgeführt. Als Endpunkt wird eine vollständige Diskonnektion der maximal möglichen Anzahl von Pulmonalvenen festgelegt.

Nach Abschluss der Pulmonalvenenablation konnten, nach Ermessen des Untersuchers, weitere Ablationen links- oder rechtsatrial durchgeführt werden. Zur Verhinderung typischen Vorhofflatterns konnte unter anderem eine rechtsatriale cavo-tricuspidale Isthmuslinie gezogen werden.

3.4.2 Pulmonalvenenablation mit dem High Density Mesh Ablator (CR Bard Inc.)

Normalerweise werden zur PV-Ablation ein separater Mappingkatheter und ein Ablationskatheter benötigt. In dieser Studie wurde ein High Density Mesh Ablator (CR Bard Inc.) mit einem variablen Durchmesser von 10-30 mm zur besseren Anpassung an die Pulmonalvenen verwendet. Der im Durchmesser 8-French große zirkumferentielle High Density Mesh-Ablator (HDMA) besteht aus einem Gitternetz mit 2x18 Elektroden für uni- und bipolare Ableitungen und ermöglicht ein bipolares Mapping und eine Radiofrequenzablation mit demselben Katheter. In allen vier Quadranten des HDMA befindet sich je ein röntgendichter Thermosensor, die zusammen jederzeit eine Kontrolle der erzielten Temperatur am Gewebe ermöglichen. Zusätzlich hilft eine röntgendicht markierte Markierung am proximalen Ende des HDMA die räumliche Beziehung zur 9 F steuerbaren, transseptalen Schleuse (Channel Sheath, Bard Electrophysiology) zu bestimmen. Die abgegebene Energie des Generators wird gebündelt und abwechselnd alle 5msek auf die beiden Helices geleitet, um eine Überhitzung bei gleichzeitig ausreichender Tiefenwirksamkeit zu vermeiden.

Wieder wird ein Zugang mit zwei Schleusen in der Vena femoralis angelegt. Ein Stimulationskatheter wird zunächst über die Leistenschleuse im Koronarsinus platziert. Ein zusätzlicher Mappingkatheter ist nicht notwendig.

Eine einfache transseptale Punktion in der Fossa ovalis bzw. das Passieren eines gegebenenfalls bestehenden PFO in Brockenbrough-Technik genügt bei dieser Methode. Ein Führungsdraht wird in die linke obere Pulmonalvene eingebracht, angiographisch werden alle Pulmonalvenen in RAO und LAO dargestellt.

Der HDMA wird darauf im linken Vorhof vor den Pulmonalvenenostien positioniert und über Durchleuchtung und die Registrierung der atrialen Druckkurven kontrolliert. Die Radiofrequenz-Ablation mit dem Mesh-Ablator erfolgt danach mit einem Stockert™ RF-Generator unter Energiekontrolle mit dem TemPulse™-Aggregat. In einem unipolaren, temperaturkontrollierten Modus mit einem Zielwert von 58°C und einer Energie zwischen 60-100 Watt werden zwei zirkumferentielle RF-Applikationen (120-240 Sekunden Länge) der Pulmonalvenenostien vorgenommen. Die Ablation noch bestehender Potentiale wird danach quadrantenweise vorgenommen.

Sollten weiterhin Potentiale nachweisbar sein, werden diese gezielt mit einem RF-Ablationskatheter mit offen gekühlter Ablationselektrode nachabladiert.

Nach jeder Applikation erfolgt ein hochauflösendes Mapping in einem bipolaren Modus mit dem Mesh-Ablator um eine elektrische Diskonnektion der Pulmonalvenen sicherzustellen. Als Endpunkt war wie im anderen Studienteil eine vollständige Diskonnektion der maximal möglichen Anzahl von Pulmonalvenen festgelegt worden.

3.5 Nachuntersuchung – Follow-up

Die Nachbehandlung begann am Tag nach der Ablation und wurde über mindestens sechs Monate fortgesetzt. Ihr Aufbau war in beiden Studiengruppen identisch. Die Nachuntersuchungen erfolgten nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten. Dabei wurde jeweils ein Ruhe-EKG abgeleitet und die oben genannten Fragebögen zur Medikation, Symptomatik (Symptomcheckliste nach Bubien) und Lebensqualität (German SF-36) erneut abgefragt. Diese bezogen sich nun auf den Zeitraum nach Ablation bzw. dem letzten Kontroll-Termin.

Die vor Ablation bestehende antiarrhythmische Medikation wurde für drei Monate fortgesetzt. Bei sicherer Rezidivfreiheit wurde nach drei Monaten die Antikoagulation abgesetzt und die antiarrhythmische Medikation über einen Zeitraum von mehreren Wochen ausgeschlichen.

In der Nachbeobachtungszeit führte jeder Patient einen Anfallskalender mit Notierung des Beginns und der Dauer jedes subjektiv verspürten Vorhofflimmer-Rezidivs. Nach Ablation erhält der Patient für drei Monate einen tragbaren EKG-event-recorder. Hiermit werden alle symptomatischen Arrhythmieepisoden verifiziert. Dazu wurden die Patienten angewiesen mindestens einmal täglich oder bei subjektiven Vorhofflimmersymptomen ein EKG transtelefonisch zu übertragen.

Außerdem erfolgt im sechsten Monat nach PV-Ablation ein Langzeit-Elektrokardiogramm über mindestens 24 Stunden und eine TTE.

Sechs Monate nach der Behandlung wurden die Patienten einer der folgenden Erfolgskategorien zugeordnet, wobei Rezidive in den ersten 3 Monaten nicht berücksichtigt wurden („blinking period“):

1. arrhythmiefrei ohne spezifische Antiarrhythmika (Klasse-Ic oder -III)
2. arrhythmiefrei unter spezifischen Antiarrhythmika (Klasse-Ic oder -III)
3. deutlich gebessertes Beschwerdebild
4. wenig oder gar nicht gebessertes Beschwerdebild

Die Erfolgsrate wurde als prozentualer Anteil an Patienten definiert, welche weder elektrokardiographisch nachweisbares noch subjektiv empfundenes Vorhofflimmern aufwiesen.

Bei Fortbestehen oder Wiederauftreten des Vorhofflimmerns nach über drei Monaten wurde die Indikation zur Re-Ablation mit einem RF-Ablationskatheter mit offen gekühlter Ablationselektrode gestellt.

3.6 Statistische Auswertung

Für alle kontinuierlichen Messwerte der Studie wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Die Signifikanz der in dieser Studie ermittelten Parameter wurden daraufhin mit Hilfe des zweiseitigen t-Tests bzw. des Chi-Quadrat-Tests analysiert.

Dieser unterscheidet Merkmale in Bezug auf ihre Mittelwerte bei einer intervallskalierten Variablen. Voraussetzung sind eine Nominalverteilung der Werte und gleiche Varianz in den Gesamtheiten aus den Stichproben.

Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt vor, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ beträgt. Dieser p-Wert wird über den beobachteten Wert der Prüfgröße berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika der Patientenpopulation

Alle Patienten wiesen vor PV-Ablation ein im EKG dokumentiertes symptomatisches, paroxysmales Vorhofflimmern auf. In die Studie wurden insgesamt 66 Patienten eingeschlossen, davon insgesamt 47 männliche und 19 weibliche Probanden.

Das Durchschnittsalter lag bei einem Mittelwert von $57,93 \pm 12,28$ Jahren im Cryo-Studienarm und $56,85 \pm 12,15$ Jahren im Mesh-Studienarm (insgesamt $57,5 \pm 12,24$ Jahre). Das Geschlechterverhältnis von männlich zu weiblich betrug 2:1 bzw. 4:2 bei Cryo- bzw. Mesh-Ablation, wobei 71,21% aller Patienten männlich waren (Cryo 65 %, Mesh 80,77%). Die Dauer des bestehenden Vorhofflimmerns betrug $8,88 \pm 6,75$ Jahren bei den Cryo-Patienten und $6,31 \pm 6,81$ Jahren bei Patienten die eine Mesh-Ablation erhielten. Die Anzahl bisher eingesetzter spezifischer Antiarrhythmika (Klasse-Ic und -III) war durchschnittlich $0,88 \pm 0,95$ (Cryo) und $1,27 \pm 0,94$ (Mesh).

	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Alter [Jahre]	$\bar{x} = 57,93 [26 - 76]$ $S_D = 12,28$	$\bar{x} = 56,85 [32 - 76]$ $S_D = 12,15$	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]	$\bar{x} = 8,88 [0 - 25]$ $S_D = 6,75$	$\bar{x} = 6,31 [0 - 31]$ $S_D = 6,81$	0,15
spez. Antiarrhythmische Vormedikation [Anzahl]	$\bar{x} = 0,88 [0 - 3]$ $S_D = 0,95$	$\bar{x} = 1,27 [0 - 4]$ $S_D = 0,94$	0,11

Tabelle 3: Demographische und klinische Parameter des Patientenkollektivs (AF= Vorhofflimmern, \bar{x} = Mittelwert, S_D = Standardabweichung)

Nach der klinischen Untersuchung ergaben sich bei den Patienten folgende für das Vorhofflimmern relevante kardiovaskuläre Grunderkrankungen: Eine KHK oder ein Myokardinfarkt bestand bei 22,5 % (n = 9) der Cryo-Patienten. Eine arterielle Hypertonie als relevanter Risikofaktor für Vorhofflimmern wiesen 65 % (n = 26) der Probanden auf.

Bei 5 (12,5 %) Patienten wurde ein begleitendes Vorhofflattern und bei 3 (7,5 %) Patienten ein Sick-Sinus-Syndrom dokumentiert.

Im Mesh-Studienarm lag bei 7,69 % (n = 2) der Patienten eine KHK und 46,15 % (n = 12) eine arterielle Hypertonie vor. 7 (26,92 %) Patienten zeigten Vorhofflattern und 3 (11,54 %) Patienten litten unter einem WPW-Syndrom.

Bereits bei zwei Patienten (7 %) war eine TIA dokumentiert worden. Eine Schilddrüsenfunktionsstörung hatten 10,6 % (n = 7) aller Patienten.

Bei einigen Probanden fand sich eine Hyperlipidämie bzw. Hypercholesterinämie als kardiovaskulärer Risikofaktor, 40 % (n = 16) der Cryo-Probanden und 38,46 % (n = 10) der Mesh-Probanden.

Eine familiäre Disposition zu Vorhofflimmern lag bei insgesamt 16,7 % (n = 11) vor. Nur wenige Patienten weisen keine relevante Grunderkrankung auf (Cryo 10 %, Mesh 7,69 %). Es bestand somit kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Patientengruppen bezüglich der erhobenen Patientendaten.

Grunderkrankung	Studienarm	Studienarm	p ≈
	Cryo	Mesh	
KHK / Myokardinfarkt	n = 9 (22,5 %)	n = 2 (7,69 %)	0,27
Arterielle Hypertonie	n = 26 (65 %)	n = 12 (46,15 %)	0,21
Vorhofflattern	n = 5 (12,5 %)	n = 7 (26,92 %)	0,25
Sick-Sinus-Syndrom	n = 3 (7,5 %)	n = 0 (0 %)	0,41
WPW-Syndrom	n = 0 (0 %)	n = 3 (11,54 %)	0,11
Schilddrüsenfunktionsstörung	n = 2 (5 %)	n = 5 (19,23 %)	0,15
Hyperlipidämie- /cholesterinämie	n = 16 (40 %)	n = 10 (38,46 %)	0,90
familiäre Disposition	n = 4 (10 %)	n = 7 (26,92 %)	0,14
TIA	n = 0 (0 %)	n = 2 (7,69 %)	0,29
keine Grunderkrankung	n = 4 (10 %)	n = 2 (7,69 %)	0,75

Tabelle 4: Grunderkrankungen im Patientenkollektiv (n = Anzahl)

4.2 Echokardiographische Befunde

Bei mehr als 80 % der Patienten konnte durch die Echokardiographie ein Klappen-Vitium festgestellt werden. Ebenfalls 80 % der untersuchten Personen (n = 48) hatten eine Mitralinsuffizienz (MI) I-II°, 7 Patienten (10,6 %) eine Aorteninsuffizienz (AI) Grad I-III und 27 (40,9 %) Patienten eine Trikuspidalinsuffizienz.

Lediglich 25 % der Cryo-Patienten und 3,85 % der Mesh-Patienten wiesen kein Herzvitium auf (Tabelle 5).

Vitium	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Mitralklappeninsuffizienz I°	n = 13 (32,5 %)	n = 18 (69,23 %)	gesamt
Mitralklappeninsuffizienz II°	n = 12 (30 %)	n = 5 (19,23 %)	0,042
Trikuspidalklappeninsuffizienz I°	n = 8 (20 %)	n = 9 (34,62 %)	gesamt
Trikuspidalklappeninsuffizienz II°	n = 6 (15 %)	n = 4 (15,38 %)	0,34
Aortenklappeninsuffizienz I°	n = 2 (5 %)	n = 3 (11,54 %)	
Aortenklappeninsuffizienz II°	n = 1 (2,5 %)	n = 0 (0 %)	gesamt
Aortenklappeninsuffizienz III°	n = 1 (2,5 %)	n = 0 (0 %)	0,84
kein Vitium	n = 10 (25 %)	n = 1 (3,85 %)	0,06

Tabelle 5: Herzvitien im Patientenkollektiv (n = Anzahl)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag durchschnittlich bei 62,18 % (Cryo) bzw. 63,46 % (Mesh). Die echokardiographischen Untersuchungen ergaben bei 12,1 % der Patienten (Cryo = 6 und Mesh = 2) zusätzlich ein PFO.

Das linksatriale Volumen (LAV) lag durchschnittlich bei 67,13 ± 17,79 ml (Cryo) bzw. bei 60,58 ± 23,59 ml (Mesh).

Desweiteren zeigte sich die in der folgenden Tabelle dargestellten Daten für die Vorhofohrflussgeschwindigkeit (LAA), wobei die LAA in beiden Studiengruppen bei jeweils über 90 % der Patienten > 0,5 m/s lag (Tabelle 6).

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 _D = 17,79	\bar{x} = 60,58 [40–140] S _D = 23,59	0,24
linksventrikuläre Ejektionsfraktion [Prozent]	\bar{x} = 62,18 [40–75] S _D = 7,84	\bar{x} = 63,46 [34–76] S _D = 8,34	0,54
PFO	n = 6	n = 2	0,62

Tabelle 6: Echokardiographische Parameter des Patientenkollektivs (LAA = linkes Vorhofohr, n = Anzahl, \bar{x} = Mittelwert, S_D = Standardabweichung)

4.2.1 Vorhofgröße in Abhängigkeit von der Dauer des Vorhofflimmerns vor Ablation

Der „reentry“-Mechanismus des Vorhofflimmerns wird bei Vergrößerung des Vorhofs besonders verstärkt (vgl. 1.4). Die Vorhofgröße stellt daher einen Risikofaktor für Rezidive und einen Marker für das atriale Remodelling dar. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine geringe Zunahme der mittleren Vorhofgröße je länger bei den Patienten das Vorhofflimmern bestand. Die Unterschiede waren zwischen den einzelnen Gruppen statistisch nicht signifikant (p ≈ 0,26), zeigten jedoch eine klare Tendenz der Größenzunahme des mittleren LAV bei länger bestehendem Vorhofflimmern.

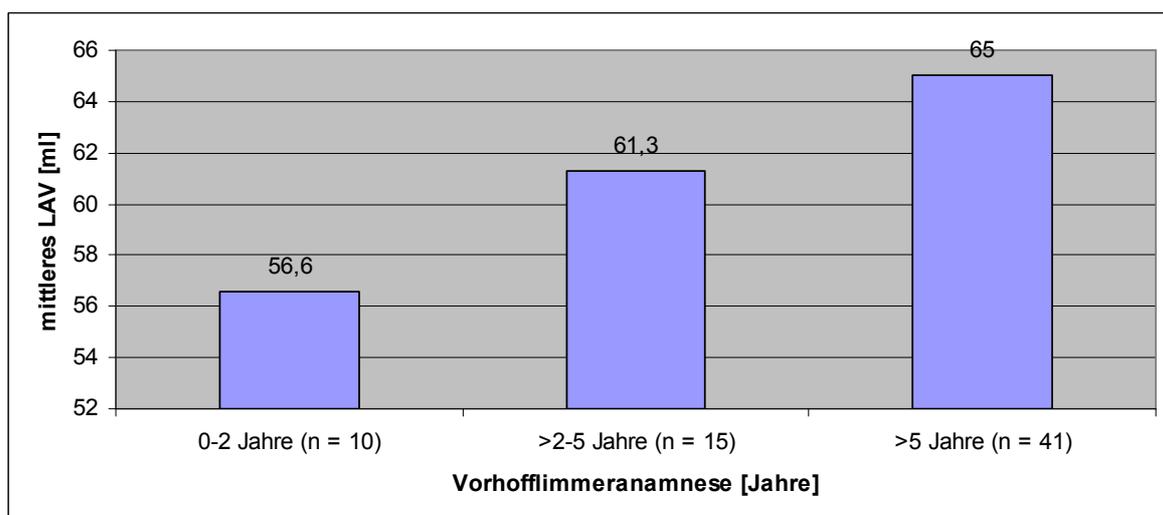


Abbildung 2: Vorhofgröße in Abhängigkeit von der Dauer des Vorhofflimmerns

4.3 Klinische Ergebnisse - Outcome

Die Behandlungserfolge der beiden Ablationsverfahren wurden bei ambulanten Nachuntersuchungen nach 1,3,6 und 12 Monaten beurteilt. Die Kontrollen wurden in der Regel in der Universitätsklinik Bonn durchgeführt, selten auch beim niedergelassenen Kardiologen oder Hausarzt. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer beider Methoden lag bei $12 \pm 9,8$ Monaten. Alle Probanden der Studie konnten eingeschlossen werden.

70 % (n = 28) der Cryoballon-Patienten waren nach Follow-up in einem stabilen Sinusrhythmus, 35,7 % (n = 8) von ihnen unter Medikation mit einem Klasse-Ic- oder Klasse-III-Antiarrhythmikum. Im Vergleich dazu waren nach der Nachbeobachtungszeit 50 % (n = 13) der Mesh-Patienten in stabilem Sinusrhythmus, wobei 30 % (n = 3) ein spezifisches Antiarrhythmikum als Medikation einnahmen. Ein deutlich gebessertes Beschwerdebild nach Cryo-Ballon-Ablation zeigten weitere 7,5 % der Patienten.

Nach Ablation mit dem HDMA trat bei 23 % eine deutliche Beschwerdebesserung auf. Eine Rezidivfreiheit oder Symptomverbesserung wurde in 77,5 % (Cryo) und 73 % (Mesh) der Fälle dokumentiert. Keine oder nur wenig Besserung wurde in 24,24 % der Fälle dokumentiert (Cryo = 22,5 % und Mesh = 27 %), wobei keine signifikanten Unterschiede der beiden Studiengruppen festzustellen waren (Tabelle 7).

	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	gesamt	p ≈
arrhythmiefrei ohne spezifische Antiarrhythmika	n = 18 (45 %)	n = 10 (38,5 %)	n = 28 (42,4 %)	0,79
arrhythmiefrei unter spezifischen Antiarrhythmika	n = 10 (25 %)	n = 3 (11,5 %)	n = 13 (19,7 %)	0,30
deutliche gebessertes Beschwerdebild	n = 3 (7,5 %)	n = 6 (23 %)	n = 9 (13,6 %)	0,15
wenig oder nicht gebessertes Beschwerdebild	n = 9 (22,5 %)	n = 7 (27 %)	n = 16 (24,2 %)	0,90

Tabelle 7: Outcome nach Katheterablation (n = Anzahl)

Ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der klinischen Überlegenheit einer Methode ist das Auftreten eines Rezidivs. Nach Cryo-Ballon-Ablation lag der Anteil an Rezidiven dabei bei 30 % gegenüber 50 % im Mesh-Studienarm. Somit ergab sich eine Rate an Rezidiven beider Studiengruppen von insgesamt 37,87 %. Im t-Test erreichte der Unterschied gerade das Signifikanzniveau ($p = 0,05$) (Tabelle 8).

	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Rezidive	n = 12 (30 %)	n = 13 (50 %)	0,05
Sinusrhythmus erhalten	n = 28 (70 %)	n = 13 (50 %)	0,05

Tabelle 8: Rezidivhäufigkeiten in Abhängigkeit von der Prozedurart (n = Anzahl)

Ein möglicher Risikofaktor für Rezidive ist zudem die Dauer des Vorhofflimmerns vor Katheterablation. Es zeigte sich, dass Patienten mit Rezidiv nur eine geringfügig längere spezifische Anamnese hatten als erfolgreich behandelte Patienten (vgl. Tabelle 9). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p \approx 0,38$), was auch für die beiden Studienarme gilt. Auch bei Betrachtung des Mittelwertes des Gesamtkollektivs ($\bar{x} = 7,59$ Jahre) findet man keine große Diskrepanz zu den jeweiligen Studiengruppen. Allerdings zeigt dies einen leichten Trend zu einem erhöhten Rezidivrisiko bei länger bestehendem Vorhofflimmern.

	Anzahl (prozentualer Anteil)	Mittelwert der Dauer der VHF-Anamnese [Jahre]	Standardabweichung der Dauer des VHF [Jahre]	p ≈
Rezidiv	n = 25 (37,9 %)	$\bar{x} = 8,54$ (Cryo = 10,2; Mesh = 6,85)	$S_D = 5,48$	0,38
Sinusrhythmus erhalten	n = 41 (62,1 %)	$\bar{x} = 7,07$ (Cryo = 7,92; Mesh = 5,2)	$S_D = 7,11$	0,38

Tabelle 9: Rezidivrate in Abhängigkeit von der Dauer der Vorhofflimmer-Anamnese (n = Anzahl, \bar{x} = Mittelwert, S_D = Standardabweichung, VHF = Vorhofflimmern)

Auch die Abhängigkeit der Rezidivrate von kardiovaskulären Begleiterkrankungen, insbesondere der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit, wurde untersucht. Es wurde verglichen, ob das Vorliegen einer dieser Vorerkrankungen das Rezidivrisiko beeinflusst. Hierbei ergaben sich folgende Werte (Tabelle 10).

		Rezidive (n = 25)	Sinusrhythmus erhalten (n = 41)	p ≈
arterielle Hypertonie		n = 17 (68 %) (Cryo = 12; Mesh = 5)	n = 23 (56 %) (Cryo = 15; Mesh = 8)	0,48
koronare Herz- krankheit	Herz-	n = 4 (16 %) (Cryo = 2; Mesh = 2)	n = 8 (19,5 %) (Cryo = 8; Mesh = 0)	0,98

Tabelle 10: Rezidivrate in Abhängigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen (n = Anzahl)

Die Tabelle zeigt, dass weder eine arterielle Hypertonie noch eine koronare Herzkrankheit das Risiko eines Rezidivs signifikant erhöhen ($p = 0,48$ bzw. $p = 0,98$). Auch im Vergleich innerhalb der beiden Studiengruppen Cryo und Mesh lässt sich dieses Ergebnis bestätigen. Zudem wurde der Zusammenhang zwischen der Vorhofgröße, der ein Faktor für das Fortbestehen von Vorhofflimmern ist, und der Rezidivrate untersucht. Dabei lag das mittlere linksatriale Volumen der Patienten mit Rezidiv bei $64,0 \pm 21,1$ ml im Gegensatz zu $59,8 \pm 16,8$ ml der Patienten mit erhaltenem Sinusrhythmus. Es besteht kein Signifikanzunterschied der beiden Vergleichsgruppen ($p = 0,38$). Hier zeigt sich ebenfalls ein leichter Trend zu erhöhter Rezidivrate bei vergrößertem linksatrialem Volumen (Tabelle 11).

	Mittelwert des LAV [ml]	Standardabweichung des LAV [ml]	p ≈
Rezidive	$\bar{x} = 64,0$ (Cryo = 67,7; Mesh = 60,3)	$S_D = 21,1$	0,38
Sinusrhythmus erhalten	$\bar{x} = 59,8$ (Cryo = 63,9; Mesh = 55,5)	$S_D = 16,8$	0,38

Tabelle 11: Rezidivrate in Abhängigkeit vom linksatrialen Volumen (LAV = linksatriales Volumen, \bar{x} = Mittelwert, S_D = Standardabweichung)

4.4 Komplikationen

Während der gesamten Studie traten eine schwere und elf leichte Komplikationen auf. Die einzige schwere Komplikation bestand in einer Perikardtamponade nach Mesh-Ablation, welche sich mittels perkutaner Drainage ohne Folgeerscheinungen kurativ behandeln ließ. Eine Operation war nicht erforderlich. Während Cryoablation mit dem Arctic Front® Ballonkatheter wurde bei 8 Patienten (20 %) eine vorübergehende Hypomobilität des Diaphragma beobachtet. Diese trat jeweils bei Ablation der rechten oberen Pulmonalvene auf (je 4 Patienten bei 23 mm und 28 mm Ballondurchmesser). Jeweils einmal in jedem Studienarm kam es zu einer kurzen Asystolie, die in einem Fall nach Mesh-Ablation zu einer Stimulation zwang. Außerdem wurde bei einem Patienten nach Cryoablation eine ST-Strecken-Hebung diagnostiziert, welche sich aber spontan zurückbildete. Symptomatische Pulmonalvenenstenosen nach Katheterablation entwickelten sich in beiden Studienarmen nicht. Auch Spätkomplikationen traten nicht auf.

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 (7,7 %) (eine schwere, eine leichte)

Tabelle 12: Komplikationen nach Ablation

4.5 Klinische Ergebnisse der Re-Ablationen - Outcome

Insgesamt erfolgten 16 Re-Ablationen (Cryo = 9, Mesh = 7) mit einem RF-Katheter mit offen gekühlter Katheterspitze. Zum Zeitpunkt der Re-Ablation wurde eine Erholung der elektrischen Leitung in $3,2 \pm 0,7$ Pulmonalvenen nach Cryoablation und in $3,7 \pm 0,5$ Pulmonalvenen nach Mesh-Ablation festgestellt ($p = 0,09$).

Nach der Ablation mittels Arctic Front® Cryoablation Balloon Catheter waren zum Zeitpunkt der Re-Ablation noch neun der 36 Pulmonalvenen (25 %) elektrisch isoliert. Bei Re-Ablation nach primärem Einsatz des HDMA ließen sich in zwei der 28 Pulmonalvenen (7,14 %) weiterhin keine elektrischen Potentiale nachweisen. Dies lässt zwar einen Vorteil des Studienarms Cryo vermuten, das Signifikanzniveau wird aber knapp verfehlt ($p \approx 0,06$). Nach den Re-Ablationen konnte jeweils eine vollständige elektrische Isolation aller Pulmonalvenen nachgewiesen werden.

	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	p ≈
Re-Ablationen	n = 9 (22,5 %)	n = 7 (26,92 %)	0,90
Nach wie vor elektrisch isolierte Pulmonalvenen	n = 9 (25 %)	n = 2 (7,14 %)	0,06

Tabelle 13: Anzahl der Re-Ablationen und Erfolg der primären Ablation.
(PV = Pulmonalvenen, n = Anzahl)

Dabei konnte bei 11 Patienten (69 %) die Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus erreicht werden, bei fünf von ihnen (45,45 %) mit gleichzeitiger antiarrhythmischer Medikation. Die Re-Ablation führte nach im Median 10,9 Monaten bei 55,55 % (n = 5) der Cryo-Patienten und 85,7 % (n = 6) der Mesh-Patienten zur Rezidivfreiheit. Eine Symptomverbesserung konnte bei weiteren 25 % (n = 4) der Patienten mit Re-Ablation erreicht werden. Somit ergab sich nur für einen Patienten auch nach zweimaliger PV-Ablation kein Behandlungserfolg. Bei insgesamt 1,24 PV-Ablationen pro Patient ergibt sich eine Erfolgsquote von 78,78 % arrhythmiefreien Patienten (Tabelle 14).

	Studienarm Cryo	Studienarm Mesh	gesamt	p ≈
arrhythmiefrei ohne spezifische Anti- arrhythmika	n = 3 (33 %)	n = 3 (43 %)	n = 6 (37,5 %)	0,70
arrhythmiefrei unter spezifischen Anti- arrhythmika	n = 2 (22 %)	n = 3 (43 %)	n = 5 (31,25 %)	0,73
deutliche gebessertes Beschwerdebild	n = 3 (33 %)	n = 1 (14 %)	n = 4 (25 %)	0,77
wenig oder nicht gebessertes Beschwerdebild	n = 1 (11 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (6,25 %)	0,36

Tabelle 14: Outcome nach Re-Ablation (n = Anzahl)

5. Diskussion

Die vorliegende Studie sollte die Erfolgsrate zweier Ablationsmethoden zur Behandlung des Vorhofflimmerns vergleichen. Als Studienendpunkt wurden dabei vier Erfolgskategorien definiert, denen die Patienten nach mindestens sechs Monaten nach der Behandlung zugeordnet wurden. Die Dokumentation erfolgte anhand der klinischen Symptomatik und Befragung zur Lebensqualität der Patienten. Zur definitiven Feststellung eines Vorhofflimmerrezidivs dienen die EKG-event-recorder, ein Langzeit-EKG oder Kombination dieser Verfahren. Der Umfang der Untersuchungen entspricht somit dem anderer anerkannter Studienprotokolle und der Konsensus-Empfehlung der europäischen und US-amerikanischen Fachgesellschaften (Calkins et al., 2005).

Im Folgenden sollen die Behandlungsergebnisse vor dem Hintergrund der echokardiographischen Befunde, der Vorerkrankungen und die Dauer der spezifischen Vorgeschichte des Patientenkollektivs diskutiert werden.

5.1 Limitierungen dieser Studie

Das Konzept dieser Studie als einfach blinder, nicht-randomisierter Vergleich beinhaltet generelle Limitierungen. Bei allen Patienten wurde eine simultane, zirkumferentielle PV-Ablation durchgeführt. Zudem sind derzeit weitere verschiedene Ablationsmethoden in neuen klinischen Studien in der Erprobung.

Ein weiterer Mangel ist die mit 66 Patienten relativ kleine Anzahl an Probanden in dieser Studie, um einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen.

Da die hier gezeigten Ergebnisse allerdings vergleichbar sind mit bereits veröffentlichten Studien, können diese als repräsentativ betrachtet werden. Die Ergebnisse dieser Studie sollten daher in anderen doppelblinden, randomisierten Untersuchungen mit größeren Kohorten bestätigt werden.

5.2 Die Pulmonalvenenablation als Therapieoption bei Vorhofflimmern

Die Ablation der Pulmonalvenen gilt inzwischen als valide Behandlungsoption bei Vorhofflimmern. Vor allem für Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern und hohem Leidensdruck oder medikamentöser Therapierefraktärität ist die PV-Ablation besonders geeignet. Hierzu zählen auch die in dieser Studie untersuchten Ablationsmethoden mit Cryo-Ballon und Mesh-Ablator (vgl. 4.3).

In mehreren Studien zeigt die Katheterablation eine klinische Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit spezifischen Antiarrhythmika oder einer alleinigen Kardioversion (Oral et al., 2006; Pappone et al., 2006; Stabile et al., 2006; Wazni et al., 2005).

In der Literatur zeigt die Katheterablation bei Vorhofflimmern dabei unterschiedliche Erfolgsraten, welche bei den einzelnen Ablationsmethoden zwischen 38-78 % schwanken (Haissaguerre et al., 1998; Chen et al., 1999; Gerstenfeld et al., 2001). Verantwortlich für diese differierenden Ergebnisse sind nicht nur die unterschiedlichen Ablationstechniken, sondern auch Unterschiede im Follow-up, in der Definition des Ablationserfolges und in den technischen Fähigkeiten des Untersuchers.

Eine weltweite Erhebung von Daten der verschiedenen Methoden, Effizienz und Sicherheit der Katheterablation bei Vorhofflimmern im Jahre 2005 mit über 9000 Patienten ergab eine globale Erfolgsrate von 52 %.

Der Erfolg einer Ablation wurde dabei als „frei von symptomatischem AF ohne spezifische Antiarrhythmika“ definiert. Bei 27 % dieser Patienten erfolgte dabei mehr als eine Katheterablation (Cappato et al., 2005).

Das Ergebnis der vorliegenden Studie mit insgesamt 62,1 % arrhythmiefreien Patienten (mit und ohne Antiarrhythmikatherapie) ist mit den Daten der genannten Studien vergleichbar.

5.3 Vergleich der Therapieergebnisse des Arctic Front® Ballonkatheters mit dem High Density Mesh Ablator (CR Bard Inc.)

In dieser Studie wurde erstmals ein Vergleich der beiden Methoden zur simultanen Ablation der Pulmonalvenenostien mit dem Arctic Front® Ballonkatheter und dem High Density Mesh Ablator (CR Bard Inc.) durchgeführt.

Mit dem Cryo-Ballon konnte bei 70 % der Patienten ein stabiler Sinusrhythmus wiederhergestellt werden. Die Erfolgsrate mit dem Mesh-Ablator lag bei 50 %, damit um 20 % niedriger. Die Unterschiede in den Erfolgsraten erreichten somit knapp eine statistische Signifikanz ($p = 0,05$), was den Vorteil der Cryo-Ablationsmethode zeigt.

Die Rate an Patienten, welche zusätzlich eine antiarrhythmische Medikation bekamen, war in beiden Gruppen mit 35,7 % (Arctic Front®) und 30 % (HDMA) vergleichbar hoch. Mit dem Endpunkt Symptomverbesserung stieg die Erfolgsrate für Patienten, die mit dem Arctic Front® behandelt wurden, auf insgesamt 77,5 Prozent. Die Erfolgsrate mit dem High Density Mesh Ablator liegt bei Endpunkt Symptomverbesserung bei 73 Prozent ähnlich hoch.

Da Radiofrequenzstrom und Cryoenergie fundamental unterschiedliche Energiequellen sind, sollte auch untersucht werden, ob Vorhofflimmer-Frührezidive bei Cryoablation und RF-Energie nach unterschiedlichen Intervallen auftreten. Im Gegensatz zu allen anderen Ablationstypen z.B. von paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien kann Vorhofflimmern lediglich transient in der frühen Phase nach Ablation rekurren. Ursache ist dabei meist eine Erholung der elektrischen Leitung in bereits ablatiertem Gewebe der Pulmonalvenen oder nicht erkannte Foci (Cappato et al., 2005).

Vorangegangene klinische Studien zeigen, dass Cryoenergie ebenso wie RF-Energie homogene Läsionen unter Erhaltung des intakten Endothels erzeugt (Avitall et al., 2004; Rodriguez et al., 1998; Wetstein et al., 1985). Die Cryo-Ballon-Methode scheint dieses Potenzial ebenfalls zu besitzen, da zum Zeitpunkt der Re-Ablationen eine Erholung der elektrischen Leitung der Pulmonalvenen in ähnlichem Umfang festgestellt werden konnte, unabhängig von der vorher verwendeten Katheterart ($p = 0,09$).

Bei insgesamt 16 erfolgten Re-Ablationen mit einem RF-Ablationskatheter mit offen gekühlter Ablationselektrode und einer mittleren Beobachtungszeit von 10,9 Monaten ergab sich eine Erfolgsrate von 69 % arrhythmiefreien Patienten. Daraus lässt sich bei durchschnittlich 1,24 Ablationen pro Patient eine Erfolgsquote von 61 % arrhythmiefreien Patienten errechnen. Dies zeigt ein gleich gutes Ergebnis verglichen mit anderen internationalen Studien (vgl. 4.4).

Mehrere internationale Studien zeigen, dass typischerweise Patienten mit längerer Vorhofflimmeranamnese oder vergrößertem linksatrialem Volumen eine höhere Inzidenz für Rezidive aufweisen (Fuster et al., 2006). Ein derartiger Zusammenhang konnte hier nicht bestätigt werden.

Eine Korrelation der festgestellten Durchmesser des linken Vorhofs vor Ablation mit der Dauer des Vorhofflimmerns und dem Auftreten eines Rezidivs konnte ebenso wenig festgestellt werden. Allerdings zeigt sich ein leichter Trend zu einem erhöhten Rezidivrisiko bei länger bestehendem Vorhofflimmern und vergrößertem linksatrialem Volumen. Das Vorhofflimmern hatte vor Behandlungsbeginn bei den Patienten mit Rezidiv nicht signifikant länger gedauert. Dabei ergaben sich auch keine Unterschiede zwischen Ablation mit dem Arctic Front[®] Ballonkatheter und dem High Density Mesh Ablator (CR Bard Inc.).

In unserer Studie ergibt sich auch kein signifikanter Zusammenhang bezüglich kardiovaskulärer Vorerkrankungen und dem Auftreten eines Rezidivs nach beiden Ablationsmethoden.

Für alle genannten Risikofaktoren gilt, dass die eigenen Daten wegen der relativ kleinen Größe des Studienkollektivs das Signifikanzniveau verfehlen, obwohl teilweise ein Trend vorliegt, und daher die Literaturdaten nicht widerlegen können.

Insgesamt trat nur eine relevante Komplikation bei Ablation mit dem Mesh-Ablator auf. Die bei Ablation der RSPV mit einem Cryo-Ballonkatheter typischerweise auftretenden Läsionen des Nervus phrenicus zeigten sich mit dem Mesh-Ablator nicht, führten andererseits auch nicht zu einer längeren Hospitalisierung der Patienten. Es zeigt sich demnach kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der auftretenden Komplikationen beider Patientengruppen.

In den gewählten Endpunkten lässt sich mit den verwendeten Testverfahren eine gerade statistisch signifikante Überlegenheit der Cryo-Methode in Bezug auf die Rezidivfreiheit feststellen ($p = 0,05$). Das mediane Follow-up von $12 \pm 9,8$ Monaten zeigt zudem den Trend zur klinischen Überlegenheit des Arctic Front[®] Ballonkatheters verglichen mit dem High Density Mesh Ablator.

5.4 Vergleich der Ergebnisse mit bereits veröffentlichten Studien

Beide in dieser Studie verwendeten Ablationsverfahren haben ihre Berechtigung in der klinischen Anwendung bei einer Vielzahl von internationalen Studien gezeigt.

Die bei Ablation mit RF-Energie potenziell lebensgefährlichen Komplikationen wie ösophagoatriale Fisteln oder PV-Stenosen treten bei anderen Ablationsmethoden wie der Verwendung von Cryo-Energie seltener auf. Die Pulmonalvenenablation mittels Kälteapplikation ist somit eine effektive Alternative, deren klinische Ergebnisse zufriedenstellend sind (Tse et al., 2003).

Die Entwicklung eines Cryo-Ballons dient der Reduzierung des Nachteils der langen Prozedurdauer bei Ablation mit einem linearen Cryo-Ablationskatheter, da hierbei ansonsten keine äquivalenten Läsionen zu erreichen sind.

In der ersten Studie mit 57 Patienten bei denen eine PV-Isolation mit Cryo-Ballon durchgeführt wurde, konnte nach drei Monaten bei 59 % der Patienten ein stabiler Sinusrhythmus nachgewiesen werden (Van Belle et al., 2007).

Neumann et al. konnten durchschnittlich 12 Monate nach Cry-Ballon-Ablation bei 74 % von 346 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ohne antiarrhythmische Medikamententherapie einen stabilen Sinusrhythmus nachweisen.

Weitere Studien zeigen ähnliche Erfolgsraten bei Verwendung eines Cryo-Ballonkatheters zur Pulmonalvenenablation zwischen 52 % und 70 % nach Erstablation (Chun et al., 2008; Koch et al., 2008; Malmberg et al., 2008).

Bei Untersuchungen zur Möglichkeit der kompletten Isolation aller Pulmonalvenen ergaben sich Ergebnisse im Bereich von über 90 % (Chun et al., 2008; Paylos et al., 2009; Reddy et al., 2008; Skilody et al., 2009).

In einem ersten Vergleich der Cryo-Ballon-Methode mit RF-Ablation ergab sich eine Erfolgsrate von 50 % arrhythmiefreien Patienten für beide Methoden (Linhart et al., 2009).

Diese Erkenntnisse lassen sich durch die Ergebnisse dieser Studie mit dem Arctic Front[®] Cryo-Ballonkatheter (23 mm und 28 mm) in Hinblick auf Erfolgsrate (70 % arrhythmiefreie Patienten) und Isolation der Pulmonalvenen bestätigen.

Der High Density Mesh Ablator zur Ablationstherapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns stellt eine relativ neue Methode dar. Er ermöglicht eine simultane elektrophysiologische Diagnostik (Mapping) und Ablation mittels eines Kathetersystems. Somit sind nicht mehr wie sonst üblich zwei transeptale Schleusen zum linken Atrium notwendig (Reddy et al., 2008). Die Genauigkeit des Mappings konnte ebenfalls nachgewiesen werden (Lickfett et al., 2008). Die Möglichkeit zur simultanen zirkumferentiellen Ablation führt auch hierbei dazu, dass zeitaufwendige und technisch schwierige Punkt-zu-Punkt-Ablationen unnötig werden.

Erste Erfolge konnten im Tierversuch nachgewiesen werden (Arruda et al., 2007; Ott et al., 2007).

In Kombination mit konventioneller RF-Ablation konnten Mansour et al. 2008 eine akute Isolation der Pulmonalvenen in 97 % der Fälle erreichen. Neuere Studien zeigen eine akute Erfolgsrate der elektrischen Isolation mit Mesh-Ablator von 93-100 % (De Filippo et al., 2009; Meissner et al., 2009; Steinwender et al., 2009).

Eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus mit dem HDMA konnte dabei nach drei Monaten bei 64-78 % der Patienten nachgewiesen werden (De Filippo et al., 2009; Meissner et al., 2009). Die Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen die in der klinischen Anwendung erreichten Erfolgsraten des HDMA (Arrhythmiefreiheit in 50 % der Fälle).

Studien zur Feststellung der Komplikationsrate zeigen, dass bei Cryoablation signifikant weniger Pulmonalvenenstenosen entstehen als bei Verwendung von RF-Strom (Tse et al., 2003). Eine typische Komplikation von Ablationen mit Cryo-Ballonkathetern scheint die vorübergehende Lähmung des Nervus phrenicus zu sein (Linhart et al., 2009). Eine Abhängigkeit von der verwendeten Ballongröße konnte in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden.

Die simultan zirkumferentielle Pulmonalvenenablation mit dem Arctic Front® Ballonkatheter ist demnach eine sehr effektive Behandlungsmethode bei paroxysmalem Vorhofflimmern und im klinischen Erfolg vergleichbar mit der Radiofrequenzablation. Die Katheterablation mit dem Mesh-Ablator zeigte in unserer Studie eine tendenziell schlechtere Erfolgsrate.

Daraus lässt sich schließen, dass die Cryo-Ablation eine bessere klinische Erfolgsaussicht hinsichtlich des Fortbestehens eines stabilen Sinusrhythmus zeigt, da die Rezidivrate des Vorhofflimmerns in unserer Studie signifikant geringer war. Eine komplette Isolation aller Pulmonalvenen ist mit beiden Verfahren möglich.

Mit weiteren randomisierten Untersuchungen und einer größeren Anzahl an Patienten sollten die Ergebnisse dieser Studie bestätigt werden. Um die Erfolgsraten zu erhöhen und die Komplikationsrate weiter zu senken scheint zudem die Weiterentwicklung des Ballonkatheterdesigns essentiell zu sein.

6. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste supraventrikuläre Herzrhythmusstörung mit einer Prävalenz von rund 1 % in der Gesamtbevölkerung. Durch fortbestehendes Vorhofflimmern erhöht sich die Mortalität gegenüber Patienten mit Sinusrhythmus auf das Doppelte. Besonders schwere Komplikationen des Vorhofflimmerns stellen thromboembolische zerebrale Ischämien dar.

Aus der komplexen Pathophysiologie ergeben sich verschiedenste Therapieansätze. Die Methoden der Katheterablation zur Rhythmuskontrolle stellen dabei hauptsächlich ein Mittel für Patienten mit ausgeprägten Beschwerden oder therapierefraktärem Vorhofflimmern dar.

Neue Therapiemethoden zur Verbesserung der Erfolgsrate, weniger aufwendige Ablationsverfahren und zur besseren Vermeidung von Komplikationen bei Pulmonalvenenablationen sind daher von großem Interesse.

In der vorliegenden Studie wurde der Arctic Front[®] Ballonkatheter mit dem High Density Mesh Ablator (CR Bard Inc.) verglichen im Hinblick auf die Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus. Untersucht worden ist die Rezidivfreiheit nach mindestens sechs Monaten Nachbeobachtungszeitraum.

Anhand der festgelegten Endpunkte wurden die beiden Katheterformen danach bewertet. Dabei wurden insgesamt 66 Patienten mit ausschließlich paroxysmalem Vorhofflimmern in die Studie eingeschlossen (Cryo = 40, Mesh = 26). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied beider Patientengruppen bezüglich der vor Ablation erhobenen Basisdaten wie Alter, Vorerkrankungen, linksatrialem Volumen oder spezifischer Anamnese.

Eine Verbesserung der Symptomatik konnte bei insgesamt 77,5 % der Patienten nach Cryo-Ablation und 73 % nach Mesh-Ablation festgestellt werden.

Dabei zeigt sich eine knapp signifikant geringere Rezidivrate bei Patienten, die mit dem Arctic Front[®] Ballonkatheter behandelt wurden (Cryo 30%, Mesh 50%).

In den gewählten Endpunkten lässt sich mit den verwendeten Testverfahren allerdings nur eine knappe statistisch signifikante Überlegenheit einer Methode in Bezug auf die Rezidivfreiheit feststellen ($p = 0,05$).

Insgesamt zeigt sich also in dieser Studie nach einem Nachbeobachtungszeitraum von $12 \pm 9,8$ Monaten der Trend zur klinischen Überlegenheit des Arctic Front® Ballonkatheters verglichen mit dem High Density Mesh Ablator.

Dabei wurde kein klinischer Parameter festgestellt, welcher eine prognostische Einschätzung zum Auftreten eines Vorhofflimmerrezidivs zulässt. Ein erhöhtes linksatriales Volumen, die Dauer der spezifischen Vorgeschichte und Begleiterkrankungen wie koronare Herzerkrankung und arterielle Hypertonie konnten als Riskofaktoren für rezidivierendes Vorhofflimmern nicht bestätigt werden. Allerdings zeigt sich ein leichter Trend zu einem erhöhten Rezidivrisiko bei länger bestehendem Vorhofflimmern und vergrößertem linksatrialem Volumen ($p = 0,38$).

Eine Erholung der elektrischen pulmonalvenösen Leitung wurde in beiden Studienarmen bei Re-Ablation in etwa gleichem Umfang festgestellt und konnte bei Re-Ablation zuverlässig ausgeschaltet werden. Daraus lässt sich schließen, dass bei Cryo-Ablation mit dem Arctic Front® Ballonkatheter Läsionen gesetzt werden können, welche vergleichbar mit denen bei Radiofrequenzablation sind ($p = 0,09$).

Schwere Komplikationen im Sinne von Pulmonalvenenstenosen oder andere Spätkomplikationen traten in beiden Studienarmen nicht auf.

Die simultan zirkumferentielle Pulmonalvenenablation mit dem Arctic Front® Ballonkatheter ist demnach eine sehr effektive Behandlungsmethode bei paroxysmalem Vorhofflimmern und im klinischen Erfolg vergleichbar mit der Radiofrequenzablation. Die Katheterablation mit dem Mesh-Ablator zeigte in unserer Studie eine tendenziell schlechtere Erfolgsrate.

Daraus lässt sich schließen, dass die Cryo-Ablation eine bessere klinische Erfolgsaussicht hinsichtlich des Fortbestehens eines stabilen Sinusrhythmus zeigt, da die Rezidivrate des Vorhofflimmerns in unserer Studie signifikant geringer war.

Eine komplette Isolation aller Pulmonalvenen ist mit beiden Verfahren möglich.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: CHADS ₂ -Klassifikation zur Risikostratifizierung eines ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern	14
Tabelle 2: Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern	15
Tabelle 3: Demographische und klinische Parameter des Patientenkollektivs	29
Tabelle 4: Grunderkrankungen im Patientenkollektiv	30
Tabelle 5: Herzvitien im Patientenkollektiv	31
Tabelle 6: Echokardiographische Parameter des Patientenkollektivs	32
Tabelle 7: Outcome nach Katheterablation	33
Tabelle 8: Rezidivhäufigkeiten in Abhängigkeit von der Prozedurart	34
Tabelle 9: Rezidivrate in Abhängigkeit von der Dauer der Vorhofflimmer-Anamnese	34
Tabelle 10: Rezidivrate in Abhängigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen	35
Tabelle 11: Rezidivrate in Abhängigkeit vom linksatrialen Volumen	35
Tabelle 12: Komplikationen nach Ablation	36
Tabelle 13: Anzahl der Re-Ablationen und Erfolg der primären Ablation	37
Tabelle 14: Outcome nach Re-Ablation	38
Abbildung 1: Rhythmuskontrolle bei Patienten mit rezidivierendem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern	13
Abbildung 2: Vorhofgröße in Abhängigkeit von der Dauer des Vorhofflimmerns	32

8. Literaturverzeichnis

1. Allessie M, Asuma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-246
2. 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
3. Ausma J, Wijfels M, Thone F, Wouters, L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96: 3157-3163
4. Avitall B, Lafontaine D, Rozmus G, Adoni N, Le KM, Dehnee A, Urbonas A. The safety and efficacy of multiple consecutive cryo lesions in canine pulmonary veins-left atrial junction. *Heart Rhythm* 2004; 1: 203-209
5. 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
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952
7. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 2753-2759

8. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 121-131
9. Brugada R, Tapscott 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 Eng J Med* 1997; 336: 905-911
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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 effect of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100: 1879-1886

14. Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chan P, Chang MS, Lin CI. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: Implications in initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2849-2854
15. Chun KR, Antz M, Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, Ujeyl A, Tilz R, Kuck KH. "Single-Big-Cryo-balloon" technique for pulmonary vein isolation. *Circulation* 2007; 116: II_726
16. 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.* 1991a; 101: 406-426
17. 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* 1991b; 101: 569-583
18. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 250-262
19. De Filippo P, He DS, Brambilla R, Gavazzi A, Cantu F. Clinical experience with a single catheter for mapping and ablation of pulmonary vein ostium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 367-373
20. Feinberg WM, Backshear 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
21. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, Jensen GB. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2003; 92: 1419-1423

22. 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

23. 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: e149-246

24. 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

25. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Zado E, Marchlinski FE. Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implications for ablation strategies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 685-690

26. Gerth H, Höss J, Näbauer M, Steinbeck G. Epidemiologie von Vorhofflimmern. In: Lewalter T, Hrsg. *Rationale Arrhythmiebehandlung*. Darmstadt: Steinkopff, 2006: 13-20

27. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375
28. Götte A. Neue Aspekte der antiarrhythmischen Therapie. In: Lewalter T, Hrsg. *Rationale Arrhythmiebehandlung*. Darmstadt: Steinkopff, 2006: 23-25
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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: 525-533
33. 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
34. 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

35. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-2383
36. Jais P, Hocini M, MacLe L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerascooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, LeMetayer P, Clementy J, Haissaguerre M. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 2479-2485
37. 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
38. Kesek M, Englund A, Jensen SM, Jensen-Urstad M. Entrapment of circular mapping catheter in the mitral valve. *Heart Rhythm* 2007; 4: 17-19
39. Koch L, Zacharzowsky U, Schütt H, Spencker S, Schultheiss HP, Schirdewan A. Long term results after cryoballoon ablation without on-top therapy in paroxysmal or persistent atrial fibrillation. Presented at the 74th Annual German Cardiac Society Meeting, Mannheim, 2008
40. 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
41. Kobza R, Hindricks G, Tanner H, Schirdewahn P, Dorszewski A, Piorkowska C, Gerds-Li JH, Kottkamp H. Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanism, and treatment. *Heart Rhythm* 2004; 1: 676-683

42. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 139-146
43. 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
44. Lewalter T, Lickfett LM, Yang A, Lüderitz B. Vorhofflimmern – Vorhofflattern: Konservative und interventionelle Therapie. In: Lewalter T, Hrsg. *Rationale Arrhythmiebehandlung*. Darmstadt: Steinkopff, 2006: 55-69
45. Lickfett L, Schwab JO, Lewalter T. Advanced mapping techniques in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2008; 22: 155-159
46. Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, Schrickel JW, Bitzen A, Andre R, Yang A, Nickenig G, Lickfett LM, Lewalter T. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 6: 1-6
47. Lüderitz B. Quality of life evidence in the management of the individual patient with atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev.* 2003; 7: 60-62
48. Malmberg 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
49. Mansour M, Forleo GB, Pappalardo A, Heist EK, Avella A, Laurenzi F, De Girolamo P, Bencardino G, Dello L, 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

50. 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: 466-474
51. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, Gilinov AM, Klein A, Bhargava M, Saad E, Bash D, Yamada H, Jaber W, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003; 107: 2710-2716
52. Meissner A, Trappe HJ, Butz T, Van Bracht M, Maagh P, Plehn G. Paroxysmal and persistent atrial fibrillation: New therapy concepts for pulmonary vein isolation – First clinical experiences with the High Density Mesh Ablator (HDMA). *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 1861-1667
53. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70
54. 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
55. 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
56. Nacarelli 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
57. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-226

58. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, Dorszewski A, Kuniss M, Neuser 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
59. Olgin JE, Zipes DP. Specific Arrhythmias: Diagnosis and Treatment. In: Braunwald's Heart Disease. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA. 7. Auflage, 2005; 816-819
60. 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
61. 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
62. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934-941
63. 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
64. Ouyang F, Bansch 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

65. 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
66. 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
67. 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
68. 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
69. 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 isolation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340-2347
70. Paylos JM, Hoyt RH, Ferrero C, Berrio C, Rey A, Delgado I, Veiga JJ, Moreno JL. Complete pulmonary vein isolation using balloon cryoablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 1326-1331

71. 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

72. 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

73. Rodriguez LM, Leunissen J, Hoekstra A, Korteling BJ, Smeets JL, Timmermans C, Vos M, Daemen M, Wellens HJ. Transvenous cold mapping and cryoablation of the AV node in dogs: Observation of chronic lesions and comparison to those obtained using radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1055-1061

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

75. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, Martin DO, Bhargava M, Erciyes D, Bash D, Williams-Andrews M, Beheiry S, Marrouche NF, Adams J, Pisanó E, Fanelli R, Potenza D, Raviolo 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

76. Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, Davidson N, Adragao P, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Hsu LF, Clementy 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

77. 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
78. Scanavacca MI, D'avila A, Parga J, Sosa E. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 960-962
79. 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
80. Skilody CH, Minners J, Allgeier M, Allgeier HJ, Jander N, Weber R, Schiebeling-Römer J, Neumann FJ, Kalusche D, Arentz T. Cryoballoon pulmonary vein isolation guided by transesophageal echocardiography: Novel aspects on an emerging ablation technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 9: 1-6
81. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De SA, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006; 27: 216-221
82. 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
83. Swartz JF, Pellersels G, Silvers J, Patten L, Cervantez D. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 90: 1-335

84. 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* 2004; 42: 752-758
85. 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
86. 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
87. 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 drug as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-2640
88. 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
89. Wetstein L, Mark R, Kaplan A, Mitamura H, Sauermelch C, Michelson EL. Nonarrhythmogenicity of therapeutic cryothermic lesions of the myocardium. *J Surg Res* 1985; 39: 543-554
90. Wijfels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968

91. 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

92. Yu WC, Hsu TL, Cheng HC. Focal stenosis of pulmonary vein after application of radiofrequency energy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 1999; 22: 712

9. Danksagung

Für die Überlassung des Themas und der Betreuung danke ich an dieser Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Lars Lickfett.

Ihm gilt auch der Dank für viele hilfreiche Anregungen und der Bereitstellung von zahlreichen Materialien, welche die Erstellung dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

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

Zudem möchte ich mich bei Frau Erika Mittmann-Braun für ihre tatkräftige Mithilfe bei dieser Studie bedanken. Ohne ihre Hilfsbereitschaft bei der Organisation und Verwaltung der Patientendaten wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Ein großes Dankeschön gilt zudem Pascal Becker für viele anregende Diskussionen und viel gegenseitige Motivation, wobei auch der Spaß nie auf der Strecke geblieben ist.

Zudem danke ich allen Studienteilnehmern, die sich bereit erklärt haben, an unserer Studie teilzunehmen.

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle auch meinen Eltern und meiner Familie, die mir während meines gesamten Studiums, wie auch bei dieser Arbeit stets zur Seite standen und mich in jeder Hinsicht unterstützt haben.