

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Sicherheit und Effizienz der
Pulmonalvenenablation nach Start eines
neuen Ablationsprogramms zur Behandlung
von Patienten mit symptomatischem
Vorhofflimmern**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Michel Könemann
aus Neumünster

Göttingen 2015

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Zabel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Paul

Tag der mündlichen Prüfung: 27. April 2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Zielsetzung</i>	1
1.2	<i>Definition von Vorhofflimmern</i>	2
1.3	<i>Pathophysiologie des Vorhofflimmerns</i>	3
1.4	<i>Konventionelle Therapie des Vorhofflimmerns</i>	5
1.5	<i>Pharmakologische Therapie</i>	6
1.6	<i>Katheterablation der Pulmonalvenen</i>	7
2	Material und Methoden	13
2.1	<i>Studienpopulation</i>	13
2.2	<i>Vorbereitende Maßnahmen</i>	14
2.3	<i>Pulmonalvenenisolation</i>	16
2.4	<i>Follow-Up (FU)</i>	23
2.5	<i>Untersucher</i>	26
2.6	<i>Datenerhebung und statistische Auswertung</i>	26
3	Ergebnisse	28
3.1	<i>Studienpopulation</i>	28
3.2	<i>Ablationsverfahren</i>	32
3.3	<i>Komplikationen</i>	37
3.4	<i>Ablationserfolg</i>	42
3.5	<i>Hospitalisierung und Medikation</i>	50
3.6	<i>Prädiktorenanalyse</i>	52

4	Diskussion	59
4.1	<i>Prozedurparameter</i>	<i>59</i>
4.2	<i>Komplikationen</i>	<i>61</i>
4.3	<i>Ablationserfolg</i>	<i>66</i>
4.4	<i>Prädiktoren</i>	<i>68</i>
4.5	<i>Limitationen der Studie</i>	<i>69</i>
4.6	<i>Schlussfolgerung und Ausblick</i>	<i>71</i>
5	Zusammenfassung	73
6	Literaturverzeichnis	75
7	Abbildungsverzeichnis	82
8	Tabellenverzeichnis	83

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
ACT	<i>activated clotting time</i>
bpm	<i>beats per minute</i>
CT	Computertomographie
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
FU	Follow-Up
HHK	hypertensive Herzkrankheit
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
IE	Internationale Einheit
INR	internationalisierte normalisierte Ratio
KV	Kardioversion
LA	linkes Atrium
LAT	lokale Aktivierungszeit
LZ-EKG	Langzeitelektrokardiogramm
MFU	Monats-Follow-Up
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PV	Pulmonalvenen
RF	Radiofrequenz
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung in der erwachsenen Bevölkerung und ist mit einem hohen Maß an Morbidität und Mortalität assoziiert. Derzeit leiden 1% - 2% der allgemeinen Bevölkerung unter dieser Erkrankung (Camm et al. 2010). Allein in Deutschland sind nach Schätzungen über 1,5 Millionen Menschen betroffen (L'hoest 2012). Die Inzidenz steigt exponentiell mit dem Lebensalter. Aufgrund der demographischen Entwicklung wird daher geschätzt, dass sich die Zahl der Betroffenen bis 2050 um den Faktor 2,5 erhöhen wird (Go et al. 2001). Vorhofflimmern geht mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und einer Erhöhung des Risikos für thromboembolische Ereignisse einher (Fuster et al. 2006). Einer von fünf Schlaganfällen ist auf Vorhofflimmern zurückzuführen. Die Folgen können für den Patienten¹ tödlich oder mit schweren permanenten Defiziten verbunden sein (Hart und Halperin 1999). Patienten mit Vorhofflimmern haben ein dreifach erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz, werden zwei- bis dreimal häufiger hospitalisiert und haben eine verdoppelte Gesamtmortalitätsrate im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus (Benjamin et al. 1998; Benjamin et al. 1994).

Es wird geschätzt, dass mindestens ein Prozent der Gesundheitsbudgets westlicher Länder für die Bekämpfung von Vorhofflimmern eingesetzt werden. Dieses stellt somit ein sich vergrößerndes medizinisches und soziales Problem der öffentlichen Gesundheit dar, welches effektiver Lösungsstrategien bedarf.

1.1 Zielsetzung

Die zirkumferentielle Pulmonalvenenablation hat sich in den letzten Jahren als wirkungsvolle Therapie bei Vorhofflimmern etabliert. Angesichts einer hohen Prävalenz sowie positiver klinischer Ergebnisse der Pulmonalvenenablation steigt die Zahl der Ablationen einerseits und die neuer Ablationszentren andererseits gegenwärtig an. Der Aufbau eines Ablationsprogramms ist aufgrund der Komplexität der Prozedur und des Risikos gefährlicher Komplikationen als Herausforderung anzusehen. Seit dem Jahr 2006 wurde an der Universitätsmedizin Göttingen ein neues Pulmonalvenen-Ablationsprogramm zur Behandlung von Vorhofflimmern etabliert.

¹ Die Verwendung der maskulinen Formen beinhaltet stets auch die feminine Variante. Auf die Nennung beider Formen wurde aus Gründen der Leserfreundlichkeit verzichtet.

Überwiegend wurde dabei die von Pappone et al. vorgeschlagenen Ablationstechnik (Pappone et al. 2000) eingesetzt. In diesem Rahmen wurden 331 Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern konsekutiv in diese Studie eingeschlossen und unterzogen sich insgesamt 500 Pulmonalvenenablationen.

Das Ziel dieser Dissertation ist es, die Effizienz und Sicherheit eines neu etablierten Pulmonalvenen-Ablationsprogramms an einem medizinischen Zentrum mit zuvor wenig erfahrenen Untersuchern anhand von Lernkurven, dem Auftreten von Komplikationen und dem Erfolg zu evaluieren.

1.2 Definition von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist eine supraventrikuläre Arrhythmie, welche mit einer unkoordinierten Erregung der atrialen Herzkammern einhergeht. Kreisende Erregungen mit Frequenzen von 350-600 bpm und eine daraus resultierende mechanische Dysfunktion beider Vorhöfe kennzeichnen diese Erkrankung. Bei intaktem AV-Knoten führen die wirren Vorhoferregungen zu unregelmäßigen und zumeist hochfrequenten Ventrikelaktionen. Dadurch kommt es zu den klassischen klinischen Symptomen wie Palpitationen, Dyspnoe und Schwäche. Häufig werden auch Brustschmerz und Schwindel beschrieben (Levy et al. 1999). Die endgültige Diagnose wird über ein Elektrokardiogramm (EKG) gestellt. Variierende RR-Abstände und flimmerförmige Oszillationen der isoelektrischen Linie anstatt P-Wellen charakterisieren den pathologischen EKG-Befund.

Vorhofflimmern wird je nach der Häufigkeit seines Auftretens und der Potenz in unterschiedliche Gruppen eingeteilt (Camm et al. 2010). Neben der Differenzierung von erstmaligen und rezidivierenden VHF-Episoden werden unterschieden:

- *Paroxysmales Vorhofflimmern*
Rezidivierende Episoden von VHF konvertieren innerhalb von 7 Tagen spontan in den Sinusrhythmus.
- *Persistierendes Vorhofflimmern*
Das VHF dauert länger als 7 Tage an oder bedarf elektrischer bzw. medikamentöser Kardioversion. Hält das VHF länger als ein Jahr an, wird von *langanhaltendem persistierendem VHF* gesprochen.

- Permanentes Vorhofflimmern
Das VHF wird vom Arzt bzw. Patienten toleriert und dauerhaft frequenzkontrolliert behandelt. Versuche der Rhythmuskontrolle finden nicht mehr statt.

Die Erkrankung verläuft häufig chronisch progredient. So kann paroxysmales VHF in persistierendes und schließlich in permanentes VHF übergehen (Gianfranchi et al. 1999). Es ist klinisch-prognostisch wichtig, diesen Progress aufzuhalten. Patienten mit permanentem VHF weisen die höchste Mortalität und Morbidität aller VHF-Erkrankten auf (Nieuwlaet et al. 2008).

Vorhofflimmern ist mit verschiedenen Folgeerkrankungen assoziiert. Der Verlust der synchronen Vorhofaktivität und die meist inadäquate ventrikuläre Schlagfrequenz bewirken eine Verschlechterung der ventrikulären Ejektionsfraktion. Trotz der daraus resultierenden verminderten koronaren Sauerstoffversorgung steigt der Sauerstoffverbrauch des Herzens an. Hohe Herzfrequenzen, Ischämie und myokardiale Erschöpfung können schließlich zu einer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz führen (Maisel und Stevenson 2003). Eine weitere schwerwiegende Komplikation ist der ischämische Schlaganfall. Jeder fünfte Insult betrifft Patienten mit VHF (Hart und Halperin 1999). Nicht selten führt der Schlaganfall zu bleibenden neurologischen Defiziten oder zum Tod und ist mit erheblichen sozioökonomischen Folgekosten verbunden (Camm et al. 2010; Bruggenjurgens et al. 2007).

1.3 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Die Pathogenese von VHF wird als multifaktorielles Geschehen betrachtet. Kardiale und extrakardiale Vorerkrankungen sowie eine genetische Disposition können eine Entstehung begünstigen. Am häufigsten sind kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Herzklappenerkrankungen und Kardiomyopathien mit VHF assoziiert. In etwa 40% der Fälle von paroxysmalem und 20% der Fälle von persistierendem VHF sind jedoch junge Patienten ohne ursächliche Erkrankung betroffen (Levy et al. 1999).

Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern spielen Triggermechanismen, elektrophysiologische und im späteren Verlauf strukturelle

Umbauvorgänge im Vorhof eine wichtige Rolle (Fuster et al. 2006). Pathophysiologisch werden zwei Modelle beschrieben:

- Konzept zur Auslösung von Vorhofflimmern
- Konzept zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern

Bei der Entstehung von VHF sind sogenannte ektope Trigger im linken Vorhof von besonderer Bedeutung. Diese Trigger sind in der Lage, durch vorzeitige Erregungsbildung supraventrikuläre Arrhythmien auszulösen. Im Jahre 1996 konnte eine Forschergruppe um Haissaguerre durch Mappinguntersuchungen die Trigger-Foci erstmals direkt nachweisen. Die arrhythmogenen Foci waren zu 95% in den Pulmonalvenen (PV) lokalisiert. Bei mehr als 75% der untersuchten Patienten wurden Foci sogar in mehreren Pulmonalvenen nachgewiesen (Haissaguerre et al. 1998).

Daraufhin wurden die Elektrophysiologie und Anatomie der Pulmonalvenen und ihre Einmündungen intensiv untersucht. In myokardialen Ausläufern wurde Gewebe gefunden, welches ähnlich wie der Sinusknoten eine Schrittmacherfunktion besitzt (Jones et al. 2008). Diese Ausläufer, sogenannte „Sleeves“, haben eine Länge von 1 - 3 cm und reichen vom linken Vorhof in die Pulmonalvenen hinein (Ho et al. 2001). Entlang der „Sleeves“ können hochfrequente irreguläre Erregungen entstehen und in den Vorhof fortgeleitet werden (Chen et al. 2000). Erreicht eine dieser Erregungen die Vorhofkardiomyozyten in der vulnerablen Phase, der relativen Refraktärperiode, kann VHF ausgelöst werden.

Darüber hinaus weist die Übergangszone des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen Diskontinuitäten kardialer Muskelbündel auf. Studien haben gezeigt, dass diese Regionen bei VHF-Patienten häufig mit einer verlangsamten Leitungsfähigkeit und einer verkürzten Refraktärzeit gegenüber dem übrigen kardialen Gewebe assoziiert sind (Hocini et al. 2002). Das potenzielle VHF-Risiko ist dabei umso höher, je größer der Vorhof ist (Benjamin et al. 1994). Die Bildung von kreisenden Vorhoferregungen wird gefördert und damit das Entstehen und Persistieren von VHF. Die Terminierung von VHF erfolgt durch Unterbrechung des Erregungskreislaufs. Alle kreisenden Erregungen müssen auf refraktäres Herzgewebe treffen. Dies kann durch Medikamente oder eine elektrische Kardioversion erreicht werden.

Langandauerndes VHF und fortschreitende elektrophysiologische und strukturelle Modifikation (Remodeling) des atrialen Myokards erschweren eine Terminierung von

VHF. Studien weisen darauf hin, dass VHF-Episoden umso stabiler sind, je öfter sie stattfinden. Zudem erhöht sich das Rückfallrisiko bei Konversion in den Sinusrhythmus, je länger das VHF andauert. Das Vorhofflimmern unterhält sich durch elektrophysiologische Modifikationen zunehmend selbst (Wijffels et al. 1995).

Erschwerend kommt ein strukturelles Remodeling des Vorhofs hinzu, insbesondere wenn das VHF über Wochen bzw. Monate anhält. Hierunter werden eine zunehmende interstitielle Fibrosierung und eine auf die ineffektive Pumpleistung zurückzuführende Dehnung des Vorhofs verstanden (Camm et al. 2010). Diese pathologischen Umbauvorgänge fördern wiederum die Entstehung, Persistenz und Progression von VHF und schädigen das Herz strukturell. Eine frühe und effektive Therapie ist wichtig, um diesen „Circulus vitiosus“ zu unterbrechen und die Prognose für den Patienten zu verbessern.

1.4 Konventionelle Therapie des Vorhofflimmerns

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zu Vorhofflimmern beschreiben nach Camm et al. (2010) als oberste Therapieziele:

- Senkung der Mortalität
- Schlaganfallprophylaxe
- Senkung der Hospitalisierung
- Erhöhung der Lebensqualität und Symptomreduzierung
- Erhöhung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Die Grundpfeiler der Therapie sind:

- Thromboembolieprophylaxe
- medikamentöse Frequenz- oder Rhythmuskontrolle
- (Katheterablation)

1.5 Pharmakologische Therapie

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist zum einen die Antikoagulation zur Thromboembolieprophylaxe und zum anderen die Regulierung des Herzrhythmus oder der Herzfrequenz. Eine medikamentöse Therapie bietet derzeit keinen kurativen Ansatz. Sie stellt eine symptomatische Therapie dar.

Als Frequenzkontrolle wird die Kontrolle der ventrikulären Herzfrequenz unter Beibehaltung des Vorhofflimmerns bezeichnet. Ziel der Medikamente ist eine Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung. Es wird eine Herzfrequenz von 60 bis 80 bpm in Ruhe und zwischen 90 und 115 bpm unter moderater Belastung angestrebt (Fuster et al. 2011). Diese Therapie findet derzeit vornehmlich bei Patienten mit permanentem VHF und wenig Leidensdruck Anwendung. Als Rhythmuskontrolle wird die Konversion in den Sinusrhythmus und dessen dauerhafte Erhaltung mittels Antiarrhythmika bezeichnet. Insbesondere Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF werden auf diese Art behandelt.

Mehrere multizentrische Studien (AFFIRM, RACE, PIAF, STAF) zeigten, dass beide Therapieansätze, Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle, bezüglich der Senkung der Mortalität und Morbidität gleich effektiv sind (Lewalter et al. 2008). Subanalysen weisen jedoch auf eine bessere Lebensqualität und höhere linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und wiederhergestelltem Sinusrhythmus gegenüber einer frequenzkontrollierten Vergleichsgruppe hin (Blackshear und Safford 2003). Zudem wird in einer anderen Studie auf die bessere körperliche Belastbarkeit der Patienten mit Sinusrhythmus hingewiesen (Hohnloser et al. 2000). Die aktuellen Leitlinien empfehlen daher, dass eine Frequenzkontrolle erst nach dem Versagen rhythmuskontrollierender Therapieversuche angestrebt werden sollte (Camm et al. 2010).

Insgesamt sind die Ergebnisse der medikamentösen antiarrhythmischen Therapien jedoch unbefriedigend. Hohe Rezidivraten und teils irreversible Arzneimittelnebenwirkungen schmälern die Erfolgsaussichten. Bei bis zu 60% der rhythmuskontrollierten Patienten ist über den Zeitraum von zwei Jahren mit einem VHF-Rezidiv zu rechnen (Van Gelder et al. 2002). Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen können insbesondere bei Langzeitgabe von Antiarrhythmika bereits innerhalb der empfohlenen Dosierungen auftreten (Lewalter et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit waren davon mindestens 17% (56 / 331) der

Studienpatienten betroffen. Die AFFIRM-Studie wies darüber hinaus auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko der mit Antiarrhythmika behandelten Patienten hin (Corley et al. 2004).

Medikamente	Potenzielle Nebenwirkungen
Amiodaron	Photosensitivität, Polyneuropathie, gastrointestinale Beschwerden, Bradykardie, pulmonale und hepatische Toxizität, Torsades de pointes, Schilddrüsendysfunktion, Optikusneuropathie
Dronedaron	Hepatotoxizität, Pulmotoxizität, Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz, Erhöhung des Kreatininspiegels, gastrointestinale Beschwerden
Flecainid	Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Herzinsuffizienz, Hypotension, Vorhofflattern mit schneller AV-Knoten-Überleitung
Propafenon	Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Herzinsuffizienz, Hypotension, Vorhofflattern mit schneller AV-Knoten-Überleitung
Sotalol	Torsades de pointes, Herzinsuffizienz, Bradykardien, Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung

Tabelle 1: Potenzielle Arzneimittelnebenwirkungen typischer Antiarrhythmika (modifiziert nach Lewalter et al. 2008)

In Anbetracht von deutlichen Nebenwirkungen sowie unbefriedigenden Erfolgsraten einer medikamentösen Behandlung von VHF und auch aufgrund medizintechnischer Fortschritte ist die Suche nach therapeutischen Alternativen intensiver geworden.

1.6 Katheterablation der Pulmonalvenen

Seit einigen Jahren hat sich die Pulmonalvenenablation im linken Vorhof als potenziell kurative Therapie zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern etabliert. Ziel ist die Vermeidung von VHF ohne Notwendigkeit einer antiarrhythmischen Medikation. Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der American Heart Association empfehlen eine Pulmonalvenenablation (PV-Ablation) für Patienten, welche trotz optimaler Medikation unter symptomatischem VHF leiden (Fuster et al. 2011). Patienten, die von paroxysmale VHF betroffen sind, wird nunmehr sogar eine *first-line*-Katheterablation angeraten (Calkins et al. 2012). Gegenwärtige Studien zeigen, dass die PV-Ablation bei Patienten mit hochsymptomatischem VHF zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität beiträgt und der alleinigen medikamentösen Therapie überlegen ist (Pappone et al. 2011; Gautam et al. 2011).

1.6.1 Das Ablationsverfahren

Durchschlagend für den Erfolg der Katheterablation bei VHF war die Entdeckung Haissaguerres und seiner Kollegen, dass 95% der arrhythmogenen Foci in den Pulmonalvenen lokalisiert sind (Haissaguerre et al. 1998). Haissaguerre stellte eine Ablationstechnik vor, welche die Aktivität der ektopen PV-Foci eliminieren sollte. Dafür wurden die Foci direkt innerhalb der PV-Eingänge ablatiert. In der Praxis gestaltete sich dieses Verfahren jedoch wegen der Vielzahl der Foci und der komplexen Anatomie als schwierig. Insbesondere das erhebliche Risiko für Pulmonalvenenstenosen war anfangs gefürchtet (Gerstenfeld et al. 2001).

Pappone und seine Mitarbeiter führten im Jahre 1999 eine weiterentwickelte Ablationsstrategie ein: die zirkumferentielle Pulmonalvenenablation (Pappone et al. 2000). Ziel dieser Strategie ist es, durch zirkuläre Ablationslinien um die Pulmonalveneneingänge herum die Erregungsausbreitung aus den PV zu unterbinden. Viele Einzelläsionen ergänzen sich dabei zu einem kompletten Isolationskreis. Alle ektopen Foci innerhalb der PV und am äußeren Rand des Venen-Vorhof-Übergangs werden vom Vorhof isoliert. Der Vorteil dieser Technik ist, dass eine direkte und segmentale Ablation innerhalb der PV entfällt. Das Risiko einer Pulmonalvenenstenose wird dadurch signifikant gesenkt. Pappone und Kollegen veröffentlichten Erfolgsraten von mehr als 80% (Pappone et al. 2000).

Heute hat sich dieses Verfahren stark etabliert und unterliegt einer ständigen Weiterentwicklung. Dreidimensionale elektroanatomische Mappingsysteme mit CT- bzw. MRT-Bildintegration rekonstruieren den linken Vorhof für eine genaue Katheternavigation. Dies erleichtert nicht nur das Setzen präziser Ablationslinien, sondern hilft auch prozedurale Komplikationen zu vermeiden. Darüber hinaus wurden Roboter-Techniken entwickelt, bei denen die Katheternavigation mittels eines beweglichen Magnetfelds und einer externen Steuerungseinheit durchgeführt wird (Pappone et al. 2006). Weiterhin gibt es unterschiedliche Ansätze der Energieapplikation. Am häufigsten erfolgt die Ablation durch Anwendung von Radiofrequenzstrom. Die dabei entstehende Hitze führt zu einer Verödung und konsekutiven Vernarbung des Endokards. Die Erregungsweiterleitung wird auf diese Weise unterbrochen. Weitere Verfahren mit Kryoenergie, Laser und Ultraschall werden zurzeit erprobt (Calkins et al. 2012).

1.6.2 **Komplikationen**

Ansteigende Patientenzahlen und der zunehmende Bekanntheitsgrad des Ablationsverfahrens führen zu steigenden Untersuchungszahlen. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, über die prozeduralen Komplikationen, die mit der PV-Ablation assoziiert sind, in Kenntnis gesetzt zu werden. Selbst von erfahrenen Ablationszentren wird eine nicht unerhebliche Komplikationsrate beschrieben. Cappato et al. berichteten in ihrer Studie, die auf einer weltweiten Erhebung mit 8745 Ablationen aus dem Jahre 2005 basiert, über eine Komplikationsrate von 5,9% (Cappato et al. 2005). In der aktualisierten Erhebung aus dem Jahr 2010 wird die Rate schwerwiegender Komplikationen mit 4,5% angegeben. Todesfälle resultierend aus Komplikationen traten dabei in 0,15% der Fälle auf (Cappato et al. 2010). Weitere typische mit der PV-Ablation assoziierte Komplikationen nach Cappato et al. sind:

Herzbeutelamponade

Die Häufigkeit dieser Komplikation wird von Cappato et al. mit 1,3% angegeben (Cappato et al. 2010). Durch eine Fehlpunktion oder durch zu hohe RF-Energieabgabe mit darauf folgender Herzwandperforation kann es zu einem hämodynamisch relevanten Perikarderguss kommen. Dieser kann die Herzarbeit kompromittieren und bis zu einem Pumpversagen und Tod führen. Durch die Punktion des Perikards oder eine Notfalloperation muss das Herz entlastet werden. Präventiv wirken eine begrenzte RF-Energie und die stetige Kontrolle der Ablationstemperatur. Ein modernes elektroanatomisches Mappingsystem unterstützt eine präzise Navigation.

Zerebrovaskuläre Embolien

Die Häufigkeit dieser Komplikation wird von Cappato et al. mit 0,9% angegeben (Cappato et al. 2010). Zerebrovaskuläre Embolien wie der Schlaganfall oder eine TIA stellen schwerwiegende Komplikationen dar und sind häufig auf eine nicht ausreichende Antikoagulation zurückzuführen. Ursächliche Gerinnsel bilden sich vorzugsweise nahe der eingeführten Schleusen bzw. Katheter oder entlang der Ablationsnarben im Endokard (Ren et al. 2006; Oral et al. 2006). Zudem können Thromben bereits vor der Ablation vorhanden sein und während der Ablation mobilisiert werden. Ein weiteres Risiko bergen Luftemboli, welche periprozedural in das arterielle System gelangen können. Mehrfache transseptale Punktionen sowie

Schleusen- und Katheterwechsel können die Einschwemmung eines Luftembolus ermöglichen (Marcus et al. 2007). Moderne Kathetertechnik, optimierte ACT-Kontrolle während der Ablation und postinterventionelle Fortführung einer oralen Antikoagulation für mindestens 3 Monate helfen, das Risiko für Embolien zu senken.

Vaskuläre Komplikationen

Die Häufigkeit von vaskulären Komplikationen wird von Cappato et al. mit 1,5% angegeben (Cappato et al. 2010). Vaskuläre Komplikationen wie Hämatome sind häufig im Zusammenhang mit Katheterablationen (Gautam et al. 2011). Die effektive Antikoagulation sowie das Einbringen mehrerer Katheterschleusen begünstigt diese Komplikation. In schweren Fällen kann es zu einer Ausbildung eines Aneurysma spurium oder einer arteriovenösen Fistel mit erforderlicher chirurgischer Intervention kommen.

Pulmonalvenenstenose

Die Häufigkeit der Pulmonalvenenstenose wird von Cappato et al mit 0,3% angegeben (Cappato et al. 2010). Als Pulmonalvenenstenose (PV-Stenose) wird die Lumeneinengung einer Pulmonalvene bezeichnet. Ursächlich ist häufig die Applikation von Radiofrequenzstrom innerhalb oder in unmittelbarer Nähe zur Pulmonalvene. Cappato beschrieb in der letzten weltweiten Erhebung eine Komplikationsrate von 0,3% interventionsbedürftiger PV-Stenosen (Cappato et al. 2010). Wahrscheinlich ist die Zahl von asymptomatischen oder hämodynamisch nicht signifikanten Pulmonalvenenstenosen höher. Schwerwiegende Pulmonalvenenstenosen können sich durch Symptome wie Luftnot, Belastungsarmut und rezidivierende Pneumonien bemerkbar machen und sollten interventionell therapiert werden (Qureshi et al. 2003).

Atrio-ösophageale Fistel

Die Häufigkeit dieser Komplikation wird von Cappato et al. mit 0,04% angegeben (Cappato et al. 2010). Die atrio-ösophageale Fistel ist eine seltene aber häufig tödliche Komplikation der Pulmonalvenenablation (Cummings et al. 2005). Die Einwirkung der RF-Applikation an der hinteren Wand des linken Atriums kann den in unmittelbarer Nähe verlaufenden Ösophagus schädigen. Es kann eine atrial-ösophageale Fistel

entstehen. Klinisch macht sich die Fistel erst Tage nach dem Eingriff in Form von Dysphagie, Hämatemesis, Sepsis oder einer Luftembolie bemerkbar. Selbst eine zügige chirurgische Intervention endet häufig mit dem Tod des Patienten. Zur Prävention können Thermosonden im Ösophagus platziert werden. Darüber hinaus werden eine ösophageale Darstellung auf dem Mappingsystem und die Reduzierung der RF-Energie im Bereich der posterioren Wand des linken Vorhofs empfohlen (Cummings et al. 2005).

Phrenikusparese

Die Häufigkeit dieser Komplikation wird von Cappato et al. mit ca. 0,2% angegeben (Cappato et al. 2010). Die beiden Phrenikusnerven verlaufen in unmittelbarer Nähe des Epikards und können durch RF-Applikation verletzt werden. Die Verletzung eines Nervs erscheint klinisch meist inapparent. Es wird über milde Symptome wie Dyspnoe, Husten und Belastungsarmut berichtet. In schwerwiegenden Fällen kann es jedoch auch zu verschiedenen respiratorischen Komplikationen kommen. Die Phrenikusparese ist eine sehr seltene Komplikation. Die Prognose ist gut (Bai et al. 2006).

Zwischenbilanz:

Nicht jede PV-Ablation führt zu einem dauerhaften Erfolg. Werden die PV nicht vollständig isoliert, besteht die Gefahr, dass die Rhythmusstörung in Form eines VHF-Rezidivs wiederauftritt. Zudem können bereits isolierte PV im Laufe der Zeit mit dem Vorhof rekonnectieren (Callans et al. 2004). Nicht zuletzt, wenn auch im geringeren Maße, können extrapulmonale Foci, die im linken Vorhof gelegen sind, ein VHF-Rezidiv bedingen (Lin et al. 2003). Erneute Ablationen der PV-Eingänge mit zusätzlichen Läsionen im linken Vorhof können notwendig sein, um den Langzeiterfolg zu verbessern und werden mittlerweile in den Leitlinien zur Katheterablation bei VHF diskutiert (Calkins et al. 2012).

Abschließend lässt sich sagen, dass bei einer Pulmonalvenenablation auch in erfahrenen Zentren mit schwerwiegenden Komplikationen zu rechnen ist (Cappato et al. 2005; Cappato et al. 2010). Für wenig erfahrene Untersucher stellt sich daher umso mehr die Frage, ob ein PV-Ablationsprogramm durch sie effizient und sicher geführt werden kann. Vor dem Hintergrund zunehmender Patientenzahlen und den vielversprechenden Aussichten einer PV-Ablation wird der Bedarf an Ablationszentren in der Zukunft steigen.

Diese prospektive Beobachtungsstudie berichtet von der Erfahrung, ein PV-Ablationsprogramm an einem zuvor mit der Prozedur unerfahrenen medizinischen Zentrum und wenig erfahrenen Untersuchern zu etablieren. Untersucht werden Lernkurven bezüglich des technischen Verfahrens sowie das Auftreten von Komplikationen und der Erfolg der Behandlung.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Patienten

Zwischen April 2006 und Juni 2011 wurden in der kardiologischen Klinik der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) 331 konsekutive Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation zugeführt und in diese Studie eingeschlossen. Erstmals mittels PV-Ablation therapiert wurden 317 (96%) Patienten. Zuvor bereits an einer PV-Ablation teilgenommen hatten 15 (4%) Patienten. Bis einschließlich Mai 2012 unterzogen sich die 331 Patienten an der UMG insgesamt 500 Prozeduren, welche in dieser Studie berücksichtigt wurden.

2.1.2 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die an symptomatischem, medikamentös therapierefraktärem Vorhofflimmern erkrankt waren. Die Indikation zur Pulmonalvenenisolation wurde nach folgenden Kriterien gestellt:

- Nachweis von Vorhofflimmern in einem 12-Kanal-EKG.
- Vorhandensein von symptomatischen Vorhofflimmerepisoden, die der Patient als Schwindel, Dyspnoe, Belastungsarmut, Schwäche, Herzrasen und / oder Palpitationen erfuhr.
- Bestehen von medikamentöser Therapierefraktärität: Die Patienten wurden erfolglos mit mindestens einem Antiarrhythmika behandelt.
- Bestehen von Medikamentenunverträglichkeit: Die Patienten vertrugen die notwendige medikamentöse Therapie nicht.

Ferner gab es Fälle, in denen Patienten eine Katheterintervention aufgrund von Bedenken vor unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen der antiarrhythmischen Therapie oder anderen persönlichen Motiven ausdrücklich wünschten.

Alle Patienten waren ohne Ausnahme aufklärungs- und zustimmungsfähig und wurden über den Eingriff und eventuelle Komplikationen eingehend aufgeklärt. Vor jeder Ablation unterzeichneten die Patienten eine Einverständniserklärung über die Teilnahme und die Risiken der PV-Isolation.

2.1.3 **Ausschlusskriterien**

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer manifesten Hyperthyreose, linksatrialem Thrombus, akuter kardialer Dekompensation, Schlaganfall, Herzinfarkt oder gastrointestinalen Blutungen weniger als 4 Wochen vor dem Eingriff. Weitere Ausschlusskriterien waren hochgradige Klappenvitien und eine Sepsis oder Infektion. Patienten mit einer Cumarin- oder Heparinallergie wurden nicht in die Studie aufgenommen.

2.2 **Vorbereitende Maßnahmen**

2.2.1 **Prästationäre Untersuchung**

Vor der geplanten Katheterablation erfolgte eine Voruntersuchung der Patienten in der kardiologischen Rhythmusambulanz der Universitätsmedizin Göttingen. Neben der Erhebung der Krankengeschichte und der Abklärung möglicher Kontraindikationen wurde besonderer Wert auf die Erörterung vorheriger refraktärer Therapieansätze wie die erfolglose Medikation oder die Katheterablation gelegt. Weiterhin wurden ein 12-Kanal-EKG und eine Echokardiographie angeordnet, um die kardiale Beschaffenheit objektiv zu beurteilen. Ergänzend wurde auf aktuelle Befunde der einweisenden Hausärzte oder Kliniken zurückgegriffen. Ergab die Voruntersuchung keine Kontraindikationen, stellte sich der Patient im nächsten Schritt zur stationären Aufnahme vor.

2.2.2 **Präoperative Diagnostik**

Am Tag der Aufnahme waren (neben der üblichen stationären Aufnahmeuntersuchung des Patienten durch die Stationsbelegschaft) einige kurzfristige Untersuchungen im Hinblick auf die Ablation essenziell.

EKG

Am Aufnahmetag wurde erneut ein 12-Kanal-EKG in Ruhe abgeleitet, um den aktuellen Rhythmus des Patienten zu evaluieren und bedrohliche pathologische Auffälligkeiten auszuschließen. Bestand akutes VHF, wurde ein Versuch unternommen den Patienten präinterventionell zu kardiovertieren.

Labor

Im Labor erfolgte routinemäßig die Bestimmung verschiedener Blutwerte (Kleines Blutbild, PTT und INR, Serumelektrolyte, Nierenretentionsparameter, Leberwerte, C-reaktives Protein, Blutzucker sowie TSH basal).

Transösophageale Echokardiographie

Vor der PV-Ablation wurde eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt, um Thromben im linken Vorhof oder Herzohr auszuschließen. Ein nachgewiesener Thrombus stellt ein erhebliches Komplikationsrisiko während der Ablation dar und hätte daher einen Abbruch der Prozedur zur Folge. Weiterhin kann eine messbare Flussbeschleunigung des Blutes innerhalb einer PV auf eine präinterventionelle PV-Stenose hinweisen, die es zu berücksichtigen gelte.

Cardio-CT

Alle Patienten sind einer Multi-Slice-CT-Untersuchung des Herzens unterzogen worden. Mittels eines 64-Schicht-Computertomographen (GE Light Speed VCT, GE Healthcare, Chalfont St.Giles, United Kingdom) wurde unter Kontrastmittelapplikation (80 ml Iomeprol) die Herzanatomie visualisiert. Die Morphologie des linken Atriums, der Pulmonalvenen und des Oesophagus waren hierbei von besonderem Interesse. Anschließend wurde aus den gewonnenen CT-Rohdaten die Beschaffenheit des linken Vorhofs extrahiert und als visuelles 3D-Modell dargestellt. Dadurch erhielt man präinterventionell genaue Kenntnis über die Lage, Anzahl und Gestalt der Pulmonalveneneingänge.

Antikoagulation

Einige Tage vor dem Eingriff wurde die orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten gestoppt und auf eine gewichtsadaptierte Therapie mit Heparin umgestellt. Ein INR von $< 1,5$ wurde vorausgesetzt.

2.3 Pulmonalvenenisolation

2.3.1 Vorbereitung und Analgosedierung

Zwölf Stunden vor der Prozedur bestand Nahrungskarenz für die Patienten. Für die Dauer des Eingriffs wurden die Patienten an Überwachungsmonitore angeschlossen, die kontinuierliche Informationen über Rhythmus, Blutdruck und Sauerstoffsättigung lieferten. Bei den ersten PV-Ablationen wurden die Patienten in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Anästhesisten sediert. Hierfür bekamen die Patienten Propofol in individueller Dosierung verabreicht. Ergänzend wurde Fentanyl in fraktionierten Einheiten (Dosis von 0,05 - 0,1mg) appliziert. Ab der vierzigsten Prozedur war die Inanspruchnahme eines Anästhesisten die Ausnahme.

Bei den folgenden Ablationen war die oberflächliche Analgosedierung unter Applikation fraktionierter Einheiten von Midazolam (Dosis von 1 - 2mg) und Fentanyl (Dosis von 0,05 - 0,1 mg) Mittel der Wahl. Die Eingriff durchführenden Elektrophysiologen, alle erfahren in intensiv-medizinischer Betreuung, übernahmen die Überwachung und Administration. Ein Anästhesist wurde im Einzelfall und bei Risikopatienten hinzugezogen. Zur Kontrolle der Sedationstiefe diente die Überwachung der Spontanatmung und der peripheren Sauerstoffsättigung. Fiel die Sauerstoffsättigung unter 90% wurden umgehend unterstützende Maßnahmen ergriffen. Die Applikation von Sedativa wurde ausgesetzt. Ein Güdel- oder Wendel-Tubus diente zur Überbrückung nasopharyngealer Obstruktionen. Im Bedarfsfall wurde die Ventilation mit einem Beatmungsbeutel gewährleistet.

2.3.2 Transfemorale Zugang

Bei allen Prozeduren wurden die Katheter unter Lokalanästhesie über die rechte oder linke Vena femoralis eingebracht:

- Ein 10-poliger steuerbarer 6F-Katheter (Bard Dynamic Tip, Bard Inc., Lowell, MA) wurde im Koronarsinus platziert.
- Eine steuerbare Agilis-Schleuse oder im Falle der Magnetnavigation eine SL1-Schleuse wurde im rechten Vorhof platziert (beide St. Jude Medical Inc., St Paul, Minnesota, USA).

2.3.3 Transseptale Punktion

Vom rechten Vorhof aus erfolgte die Punktion des Vorhofseptums unter fluoroskopischer Kontrolle und Zuhilfenahme intraatrialer Drucküberwachung und Kontrastmittelinjektion in das linke Atrium. Nach erfolgreicher Punktion wurde die Punktionsnadel (BRK, St. Jude Medical Inc.) entfernt und die entsprechende transseptale Schleuse in die richtige Position geführt. Intrakardiale sonographische Unterstützung wurde nicht generell benutzt. In schwierigen Fällen kam die transösophageale Echokardiographie (TEE) unterstützend zum Einsatz. Nach erfolgter Punktion wurden die transseptalen Schleusen kontinuierlich mit heparinisierte NaCl-Lösung (1000 IE Heparin pro Liter) gespült.

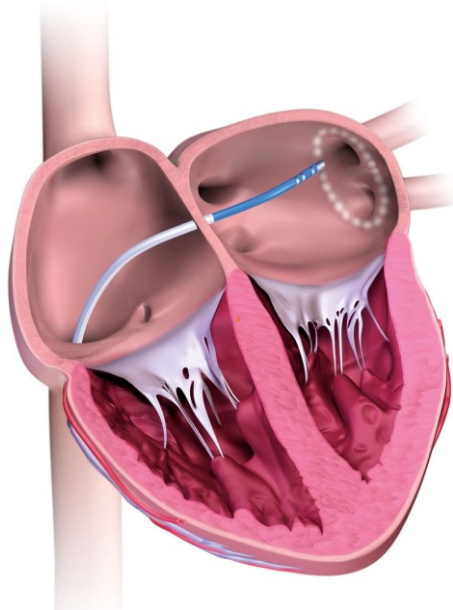


Abbildung 1: Transseptale Positionierung des Ablationskatheters in den linken Vorhof.
(Mit freundlicher Genehmigung von BIOTRONIK)

2.3.4 Antikoagulation

Unmittelbar nach transseptaler Punktion erhielt jeder Patient intravenös einen Bolus von 5000 - 10000 IE Heparin. Mittels ACT (*activated clotting time*) wurde der Gerinnungsstatus kontinuierlich überwacht. Der ACT-Zielbereich lag bei 250 - 300 ms.

Kontrollen fanden alle 15 - 30 min statt und weiteres Heparin wurde appliziert oder ausgesetzt, wenn die ACT aus dem therapeutischen Bereich geriet.

2.3.5 Mapping- und Ablationssysteme

Die Grundlage für die Koordination während der gesamten Prozedur bildete eine dreidimensionale Karte des linken Vorhofs, welche mit dem CARTO-Mappingsystem (CARTO, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, California, USA) erstellt wurde. Nach den ersten sieben Prozeduren erfuhr das CARTO-System ein Software-Update auf CARTO XP (Biosense Webster Inc.) inklusive CartoMerge (Biosense Webster Inc.). Bei weiteren Eingriffen kamen ergänzend die Magnetnavigation NIOBE (Stereotaxis Inc., St. Louis, USA) und die Erweiterung CARTO RMT (Biosense Webster Inc.) zum Einsatz.

CARTO Ablations- und Mappingsystem

CARTO ist ein dreidimensionales Mapping- und Ablationssystem, welches auf elektrophysiologischen Prinzipien beruht. Die funktionelle Einheit besteht aus einem elektromagnetischen Sensor an der Spitze eines Mappingkatheters, einem Magnetfeldemitter und einer Verarbeitungseinheit. Der Emitter wird unterhalb des Brustkorbs des Patienten installiert und erzeugt mehrere Magnetwechselfelder sehr geringer Intensität (0,05 - 0,2 Gauss). Wird die Katheterspitze innerhalb dieser Felder bewegt, kommt es zu Spannungsveränderungen, die mittels des Sensors registriert und an die Verarbeitungseinheit des CARTO-Systems weitergegeben werden. Diese errechnet aus den Daten die Abstände zu den Magnetfeld-Impulsgebern des Emitters und kann so die intrakardiale Position des Sensors in Echtzeit bestimmen. Die Abweichung beträgt hierbei weniger als 1mm (Gepstein und Evans 1998). Eine kontinuierliche Analyse der Positionsdaten ermöglicht dem Untersucher somit die präzise Verfolgung der Katheterspitze *in vitro*, ohne dass eine ständige Röntgendurchleuchtung notwendig ist. Dies reduziert die benötigte Strahlendosis im Rahmen der Untersuchung erheblich (Kottkamp et al. 2000; Sporton et al. 2004).

Während des Mappings werden jedoch nicht nur die Katheterkoordinaten an das CARTO-System übermittelt. Mit Hilfe eines Pacers (Katheter im Koronarsinus) und fortlaufender Koronarsinus-Stimulation (Zykluslänge 500 - 600ms) ist es möglich die

lokal unterschiedlichen Aktivierungszeiten der atrialen Regionen zu bestimmen und farbinterpoliert darzustellen. Die Zeitspanne von der Stimulation durch den Pacer bis zum maximalen Ausschlag der Ableitung an dem Sensor des Mappingkatheters wird durch die lokale Aktivierungszeit (LAT) beschrieben und gibt Hinweise über die Leitungseigenschaft des Endokards in der betreffenden Region. Aus Leitungsdifferenzen lässt sich so ein elektrophysiologisches Aktivierungsmap in Form des linken Vorhofs erstellen und zur Navigation des Ablationskatheters nutzen.

CARTO XP bietet zusätzlich die Funktion das Aktivierungsmap vor Ablation mit einem hochauflösenden CT-Herzmodell zu fusionieren (CartoMerge XP) (Scaglione et al. 2011). Das System errechnet somit aus beiden Vorlagen eine genaue elektroanatomische Karte des linken Vorhofs, die auf dem CARTO-Monitor visualisiert wird.

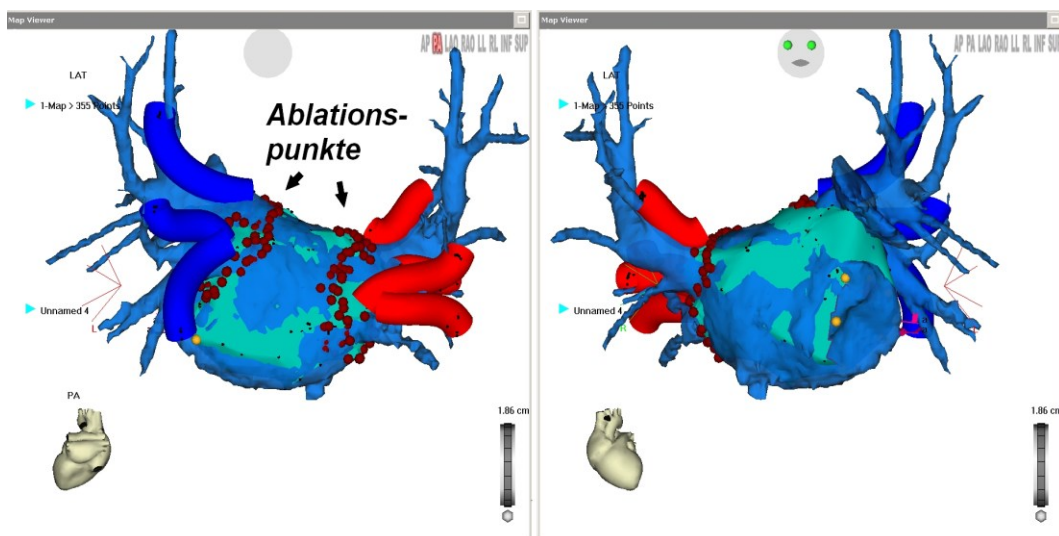


Abbildung 2: CARTO-Visualisierung des linken Vorhofs. Darstellung der Pulmonalvenen mittels farblicher Röhrenstruktur.

NIOBE Magnetnavigation und CARTO RMT

Das ferngesteuerte Magnetnavigationssystem NIOBE (Stereotaxis Inc.) besteht im Wesentlichen aus zwei beweglichen permanenten Magneten und einer elektronischen Steuerungseinheit. Die Magnete, die beidseits des Behandlungstisches positioniert werden, erzeugen ein gerichtetes homogenes Magnetfeld der Stärke 0,08 Tesla

innerhalb des Patienten. Wird ihre Ausrichtung modifiziert, führt dies zu einer Veränderung des Magnetfelds und der Richtung des resultierenden Feldvektors. Damit lassen sich spezielle Katheter, deren magnetische Spitzen sich wie ein Kompass parallel zu dem Feldvektor ausrichten, extern steuern. Koordiniert werden die Katheter mittels des elektromagnetischen Mappingsystems CARTO RMT (Biosense Webster Inc.) – einer speziell für die Magnetnavigation entworfenen Weiterentwicklung des CARTO XP-Systems, welches mit dem NIOBE-System eine funktionelle Einheit bildet. Beide Komponenten stehen im ständigen Datenaustausch über die exakte Katheterposition und komplementäre anatomisch-geometrische Zielinformationen. Die Vor- und Zurückbewegung des Katheters ermöglicht ein Joystick-gesteuerter Antriebsmotor (Cardiodrive, Stereotaxis Inc.). Die Magnetnavigation eignet sich mit dem entsprechenden Katheter sowohl zum Mapping als auch zur Ablation (Pappone et al. 2006; Katsiyannis et al. 2008; Di Biase et al. 2007).

2.3.6 Mappingverfahren

Mit einem deflektierbaren Katheter (Navistar 3,5 mm Thermocool, Navistar 4 mm RMT oder 3,5 mm Thermocool RMT, Biosense Webster Inc.) wurde der linke Vorhof abgetastet und jeder Kontaktpunkt in einem dreidimensionalen Modell gespeichert. Die Gesamtheit dieser Punkte bildete das Grundgerüst der elektroanatomischen Vorhof-Karte. Besondere Aufmerksamkeit und damit eine hohe Punktdichte erhielten das linke Herzohr, der Mitralanulus und alle Pulmonalvenen samt ihren Hauptästen. Insbesondere die Grenzen zwischen den PV und dem Vorhof wurden anhand von Radiomorphologie, elektrischer Aktivität und Impedanzabfall ($> 20 \Omega$) gründlich verifiziert. Das fertige Vorhof-Modell wurde schließlich frei angulierbar auf dem CARTO-Monitor dargestellt und diente den Untersuchern zur exakten Navigation während der Ablation.

2.3.7 Ablationsverfahren

Nach Komplettierung des elektroanatomischen Mappings wurde mit der Radiofrequenzablation (RF-Ablation) begonnen. Ziel war die vollständige elektrische Isolierung der PV vom linken Vorhof. Dafür wurden nach der von Pappone et al. entwickelten Methode zirkuläre Ablationslinien um die PV-Mündungen erzeugt

(Pappone et al. 2000). Mittels spezieller Katheter, welche über eine distale Elektrode die Applikation von Hochfrequenzstrom ermöglichen, setzten die Untersucher kontinuierliche zirkumferentielle Läsionen um jede einzelne PV-Mündung. Vorausgesetzt die anatomischen Gegebenheiten ließen dies zu. Bei einer komplexen Anatomie, wie z.B. einer sehr dichten Mündung zweier PV in den Vorhof, wurden die PV gegebenenfalls paarweise isoliert. Angestrebt wurde ein Abstand der Läsionen zu den PV-Mündungen von 1 - 2 cm. Ein Sicherheitsabstand von 0,5 cm sollte stets eingehalten werden (Pappone et al. 2000).

Als Energiequelle für den Hochfrequenzstrom wurde der Stockert-RF-Generator (Stockert, Biosense Webster Inc.) eingesetzt, welcher auf die temperaturgesteuerte RF-Abgabe justiert war. Die standardisierte Zieltemperatur zur Ablation betrug 45 C° bei einer RF-Leistung von 40 Watt. Gekühlt wurde mit 9% NaCl-Lösung und einer Flussgeschwindigkeit von 30 ml/min. In anatomischer Nähe zum Ösophagus (hintere LA-Wand) wurden die Leistung auf 30 Watt und der Kühlmittelfluss auf 17 ml/min reduziert. Daraus resultierte eine geringere Zieltemperatur: Eine protektive Maßnahme, um das Risiko ösophagealer Komplikationen zu vermindern (Liu et al. 2012). Der Hochfrequenzstrom wurde in Episoden mit 20 - 30 s Dauer appliziert. Ziel war es, während der Ablation die lokale Amplitudenstärke im Elektrokardiogramm um mehr als 80% zu reduzieren. Anschließend wurde der Ablationskatheter an eine andere Endokardstelle bewegt.

Als Endpunkt der Prozedur wurde die elektrische Isolierung aller PV über einen bidirektionalen Leitungsblock definiert. Verifiziert wurde dies durch künstliches Pacing und wiederholtes Mapping auf verbliebene kritische Potentiale innerhalb der umzirkelten Areale (*peak-to-peak potentials*, Pappone et al. 2000). Lokalisierte Isolationslücken und residuelle Potentiale ($> 0,1$ mV) wurden im Bedarfsfall nachablatiert, sofern sie sich außerhalb der PV befanden. Eine weitere Möglichkeit zur Überprüfung des Leitungsblocks bot die Bestimmung der LAT-Verzögerung. Dabei wurde die Differenz der LAT (lokale Aktivierungszeit) von zwei axial gelegenen endokardialen Punkten, einer innerhalb und einer außerhalb der zirkumferentiellen Ablationslinien befindlich, über die Stimulation eines Pacers (Katheter im Koronarsinus) chronometrisch bestimmt. Als Merkmal für einen erfolgreichen Leitungsblock galt eine LAT-Verzögerung von mehr als 30 ms (Pappone et al. 2000).

Ließ sich trotz mehrfacher Ablationsversuche kein vollständiger Leitungsblock herbeiführen, so wurde die PV als nicht-isoliert belassen.

Im Anschluss an die Ablation erhielten die Patienten, die intraprozedural unter VHF litten, eine elektrische Kardioversion. Gegebenenfalls wurden zusätzlich die Medikamente Flecainid oder Amiodaron verabreicht. Im Sinusrhythmus erfolgte die endgültige Überprüfung der Ablationsstrategie. Unter kontinuierlichem Pacing durch den Koronar-Katheter wurde eine weitere Aktivierungsmap *post ablationem* erstellt und mit der Aktivierungsmap vor RF-Applikation verglichen.

Kam es während der Ablation zu einem starken Anstieg des elektrischen Widerstandes (Ohm) oder der Patient bekam Husten, brennende Schmerzen oder eine ausgeprägte Bradykardie, wurde die RF-Applikation gestoppt. Ferner wurde bei auffälligem Abfall des Blutdrucks während der Prozedur das Herz umgehend echokardiographisch evaluiert.

2.3.8 Mapping- und Ablationskatheter

Die ersten 180 PV-Ablationen wurden mit einem extern gekühlten 3,5 mm Mapping- und Ablationskatheter (Navistar 3,5 mm Thermocool, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, USA) und manueller Steuerung durchgeführt. In 18 Fällen kamen dabei ein 4 mm Magnet-geführter Mappingkatheter (Navistar 4 mm RMT, Biosense Webster Inc.) und die ferngesteuerte Magnetnavigation NIOBE Magnetic Navigation System (Stereotaxis Inc.) zum Einsatz. Nach erfolgreichem Mapping wurde der Magnet-gesteuerte Katheter ausgetauscht und die Ablation mit einem manuell geführten Navistar 3,5 mm Thermocool Katheter (Biosense Webster Inc.) abgeschlossen. Alle weiteren 320 PV-Ablationen wurden mit einem Magnet-gesteuerten 3,5 mm Mapping- und Ablationskatheter (Thermocool RMT, Biosense Webster Inc.) und ferngesteuerter Magnetnavigation NIOBE (Stereotaxis Inc.) durchgeführt.

2.3.9 Ablationsprotokoll

Für die Erstellung der Lernkurven wurden die folgenden Parameter erfasst:

- Totale Prozedurzeit
- Zeit von der venösen Punktion bis zur transeptalen Punktion
- Zeit für das Mapping, die LA-Rekonstruktion und visuelle Bildfusion.
- Zeit für die Ablation inklusive einer Wartezeit von 15 Minuten.
- Totale fluoroskopische Durchleuchtungszeit
- Totale RF-Applikationszeit
- Anzahl der isolierten Pulmonalvenen

2.4 Follow-Up (FU)

2.4.1 Stationäre Nachbehandlung

Alle Patienten wurden nach der Ablation mindestens über Nacht mit einem Rhythmusmonitor überwacht. Zusätzlich erhielten sie, nach echokardographischem PE-Ausschluss, postinterventionell eine Heparininfusion (800 IE pro Stunde), um eine ausreichende Antikoagulation zu gewährleisten. Innerhalb von 24 Stunden oder bei auffälliger arterieller Hypotonie wurde jeder Patient der transthorakalen Echokardiographie zugeführt.

Abends und am zweiten Tag wurden die venösen Punktionsstellen inspiziert. Im Zweifelsfall wurde die Ultraschalldiagnostik genutzt, um vasale Auffälligkeiten zu evaluieren und Komplikationen wie ein Aneurysma spurium oder eine arteriovenöse Fistel frühzeitig zu erkennen. Darüber hinaus wurde der Rhythmus mittels eines 12-Kanal-EKG erneut verifiziert. Ferner begann die Umstellung von Heparin auf eine orale Antikoagulation mit einem Cumarin-Derivat. Die Patienten wurden dafür überlappend mit niedermolekularem Heparin behandelt, bis eine INR von 2 - 3 erreicht war.

Vor Ablation eingenommene Medikamente wurden zunächst weiter verordnet. Patienten die keine antiarrhythmische Medikation einnahmen, bekamen zum Schutz

vor Rhythmusstörungen, die innerhalb der ersten Tage und Wochen nach Ablation auftreten können, jedoch nicht zwingend als prognostisch signifikant gelten (O'Donnell et al. 2003; Tada et al. 2003), eines der folgenden antiarrhythmischen Medikamente für die Dauer von mindestens 3 Monaten:

- 2x täglich: 50 - 100 mg Flecainid
- 1x täglich: 200 mg Amiodaron
(nach Aufladedosis in Höhe von 8 - 10 g über 1 - 3 Wochen)
- 2x täglich: 400 mg Dronedaron
- 2x täglich: 80 - 160 mg Sotalol

Im Falle der Aufnahme eines neuen Antiarrhythmikums wurden die Patienten nach 14 Tagen zur Wirkungsevaluierung und EKG-Kontrolle erneut einbestellt.

2.4.2 Ambulante Nachkontrolle

Im Normalfall war die stationäre Entlassung für 1 - 3 Tage nach der Ablation vorgesehen. Nachkontrollen wurden alle 3 Monate für mindestens 1 Jahr in der Rhythmusambulanz der UMG durchgeführt. Danach wurden die Patienten jährlich einbestellt oder auf eigene Initiative hin, bei klinischen Symptomen, vorstellig. Eine Nachkontrolle beinhaltete die gründliche Anamnese bezüglich der aktuellen Befindlichkeit und dem Wiederauftreten symptomatischer Rhythmusstörungen. Weiterhin wurden die Patienten gezielt nach der Einnahme ihrer Medikamente und deren Verträglichkeit befragt. Der Rhythmus und kardiale Status wurden mittels eines 12-Kanal-EKG und der transthorakalen Echokardiographie erneut verifiziert. Klagten die Patienten über neu aufgetretene Dyspnoe, Husten oder Hämoptysen konnte in Hinblick auf eine potenzielle Pulmonalvenenstenose eine spezifiziertere Bilddiagnostik (Kardio-CT) erforderlich sein. Um mögliche Arrhythmien besser zu erkennen, wurden bei jedem Follow-Up häusliche Langzeit-EKG-Aufzeichnungen (Holter-System, Lifecard CF, Spacelabs Healthcare, Issaquah, USA) über 4 - 7 Tage durchgeführt. Falls Patienten zu Nachsorgeuntersuchungen wiederholt nicht erschienen, wurden sie telefonisch kontaktiert. Darüber hinaus ist ein kleiner Teil der Patienten außer Haus von niedergelassenen Kardiologen nachbetreut worden. In diesen Fällen wurden die entsprechenden Befunde per Fax übermittelt.

2.4.3 Antiarrhythmika und Antikoagulation

Antiarrhythmika dienten vor allem zu Rhythmusstabilisierung innerhalb der dynamischen Re-Modeling-Phase nach der PV-Ablation (Pappone et al. 2001). Nach 3 - 6 Monaten wurde die antiarrhythmische Therapie reduziert und abgesetzt, sofern der Patient dies rhythmologisch tolerierte. Die Antikoagulation wurde nach frühestens 6 Monaten beendet. Entscheidend hierfür waren das individuelle thromboembolische Risiko des Patienten gemäß CHADS2-Score und die VHF-Rezidivfreiheit.

2.4.4 Ablationserfolg

Ziel und direktes Erfolgskriterium der PV-Ablation war die vollständige Isolation der Pulmonalvenen am Ende einer Prozedur. Daneben war die nachhaltige VHF-Rezidivfreiheit entscheidend für den langfristigen Erfolg. Die PV-Ablation wurde als „erfolgreich“ definiert, wenn sich die Vorhofflimmerlast 60 Tage nach stattgehabter Ablation (Blanking-Periode) in allen bekannten Nachsorge-EKG um mindestens 90% reduzierte und innerhalb von 730 Tagen Follow-Up keine symptomatischen VHF-Episoden auftraten. Fälle mit einer residuellen VHF-Last >10%, symptomatischen VHF-Episoden, einer Indikationsstellung zur Reablation oder einer stationären Aufnahme wegen VHF wurden als „nicht-erfolgreich“ gewertet. Für Patienten, die sich einer Reablation unterzogen, begann das FU erneut, bis eine Rezidivfreiheit von 730 Tagen erreicht war.

2.4.5 Reablation

Patienten, die außerhalb der Blanking-Periode eine asymptomatische VHF-Belastung von weniger als 10% aufwiesen und keine weiteren Symptome beklagten, wurden vorerst medikamentös weiterbehandelt. Dagegen erhielten Patienten mit häufigeren asymptomatischen VHF-Episoden und solche mit symptomatischen VHF-Rezidiven eine Empfehlung zur Reablation. Die Reablation unterschied sich funktionell nicht von dem Ablauf der ersten Intervention und wurde frühestens 60 Tage nach der Erstablation durchgeführt: Der Vorhof wurde erneut elektroanatomisch gemappt. Exponierten kritische Potentiale, wurden diese mittels gezielter Läsionen terminiert. Schließlich wurde die Isolation der PV geprüft und ein defizitärer Leitungsblock gegebenenfalls wiederhergestellt.

2.4.6 **Komplikationen**

Komplikationen, die im Zusammenhang mit den Ablationen auftraten, wurden konsekutiv dokumentiert. Schwerwiegende Komplikationen verlängerten die Hospitalisierungszeit um mehr als 10 Tage, erforderten eine weitere medizinische Intervention oder waren als potenziell lebensbedrohlich einzustufen. Darüber hinaus ereigneten sich Komplikationen, welche als weniger schwerwiegend eingeordnet wurden und nur zu einer leichten Verlängerung der Hospitalisierung führten.

2.5 **Untersucher**

Das Ablationsprogramm wurde im April 2006 in der Abteilung für klinische Elektrophysiologie an der Universitätsmedizin Göttingen etabliert. Weder der leitende Untersucher noch die vier weiteren Elektrophysiologen hatten zuvor eigenständig eine Pulmonalvenenablation oder eine transeptale Punktion durchgeführt. Als Gastarzt nahm der leitende Untersucher zuvor an ca. 100 PV-Ablationen in anderen medizinischen Zentren teil. Der leitende Untersucher besaß zudem praktische Expertise bei elektrophysiologischen Stimulationen (EPS), rechtsatrialen Ablationen, Ablationen ventrikulärer Tachykardien, Koronarangiographien, Schrittmacher- und Defibrillatorimplantationen. Die anderen Untersucher waren deutlich weniger erfahren. Sie hatten zuvor EPS und Koronarangiografien durchgeführt, jedoch keine Ablationen.

2.6 **Datenerhebung und statistische Auswertung**

2.6.1 **Anamnese und Untersuchungsbefunde**

Alle erhobenen Parameter der Studienpopulation betreffend fanden sich in Arztbriefen oder medizinischen Untersuchungsbefunden, welche in der Datenbank der Rhythmusambulanz oder in den Patientenakten der Universitätsmedizin Göttingen dokumentiert waren. Darüber hinaus wurden eingesendete Arztbriefe von externen Kliniken oder niedergelassenen Kollegen gesichtet und mit vorhandenen Befunden ergänzt. In seltenen Fällen wurden einzelne Daten telefonisch vervollständigt, indem die Patienten direkt kontaktiert worden sind. Die spezifischen Prozedurparameter jeder einzelnen PV-Ablation waren in teilautomatisierten Ablationsprotokollen vermerkt

und im Archiv des elektrophysiologischen Labors hinterlegt. Sie wurden vom Autor manuell ausgewertet.

2.6.2 Statistische Verfahren

Mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmond, USA) wurden die erfassten Merkmale in anonymisierter Form archiviert. Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung der Statistiksoftware SPSS (Version 19, Fa. SPSS Inc., Chicago, USA) für Windows (Microsoft Corp.).

Für die deskriptive Charakterisierung der Patientenpopulation wurden aus den kontinuierlichen Variablen die Mittelwerte \pm Standardabweichung und Häufigkeiten berechnet. Einfache Vergleiche zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurden mittels zweiseitigem t-Test auf Signifikanz überprüft. Die Häufigkeitsverteilungen wurden durch den Chi-Quadrat-Test verglichen.

Um Lernkurven über verschiedene interventionsbezogene Entwicklungen zu erstellen, wurden zusätzliche statistische Analysen durchgeführt. Es galt die Variationen prozedurtechnischer Parameter wie die totale Prozedurzeit oder die fluoroskopische Durchleuchtungszeit und die Verteilung von Komplikationen bzw. des Erfolgs in Bezug auf die totale Anzahl der Prozeduren objektiv zu beurteilen. Lineare Zusammenhänge wurden mittels der Pearsons-Korrelation berechnet und mit Hilfe der einfachen linearen Regressionsanalyse als Diagramme visualisiert. Das ereignisfreie Überleben während der Nachsorgezeit wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Für die Visualisierung von Überlebenszeitunterschieden unter Einfluss verschiedener Faktoren wurde der Log-Rank-Test angewendet. Weitere Vergleiche zwischen Patientengruppen und Einflussfaktoren erfolgten unter Anwendung des Cox-Regressionsmodell oder der binären logistischen Regression.

Den ausgewählten Variablen wurde ein 95%-Konfidenzintervall zu Grunde gelegt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde bei allen angewandten statistischen Tests als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Allgemeine Charakteristika

In diese Studie wurden 331 Patienten eingeschlossen. Das Sample war zu 64% männlich und das Durchschnittsalter betrug 61 ± 10 Jahre. Bei einem gemittelten BMI von $28,4 \pm 5,1$ waren die Studienteilnehmer im Durchschnitt leicht bis mittelschwer übergewichtig. Der Großteil der Patienten litt unter persistierendem VHF (68%) und hatte sich vor Studieneinschluss mindestens einer Kardioversion unterzogen. Nicht wenige Patienten (36%) wurden sogar mehrfach kardiovertiert, ohne langfristigen Erfolg. Daneben waren 32% der Patienten von paroxysmalem VHF betroffen.

Die funktionelle Beeinträchtigung der Patienten durch das VHF wurde anhand der EHRA-Score erfasst. Bei einer mittleren Score von $2,61 \pm 0,61$ Punkten waren fast alle Patienten in einem Ausmaß beeinträchtigt, das ihr alltägliches Leben erheblich einschränkte (Tada et al. 2003). Häufige Beschwerden waren Belastungsarmut, Dyspnoe, Schwindel, Unruhe und Palpitationen. Im Mittel waren die Patienten bei Studieneinschluss $4,2 \pm 4,6$ Jahre an VHF erkrankt und wurden präinterventionell erfolglos mit $1,3 \pm 0,8$ Antiarrhythmika behandelt. Vor Studienbeginn hatten 15 (5%) Patienten bereits an einer PV-Ablation in einem anderen Zentrum teilgenommen.

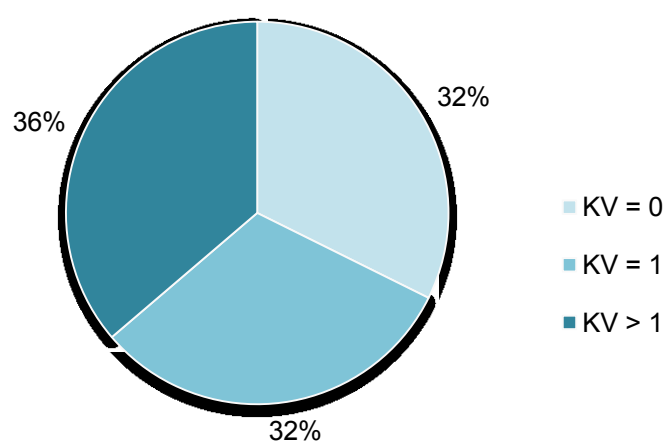


Abbildung 3: Anteil der Studienpatienten mit präinterventioneller Kardioversion (KV).

Patienten Charakteristika	Total (n = 331)	Manuell (n = 141)	Magnet (n = 190)	P- Wert
Alter (Jahre)	61 ± 10	60 ± 10	62 ± 11	0,132
Geschlecht				
männlich	213 (64%)	92 (65%)	121 (64%)	0,519
weiblich	118 (36%)	49 (35%)	69 (36%)	0,519
Body-Mass-Index	28,4 ± 5,1	28,2 ± 4,6	28,6 ± 5,4	0,497
Vorhofflimmer-Typ				
paroxysmal	105 (32%)	47 (33%)	59 (31%)	0,466
persistent	226 (68%)	94 (67%)	131 (69%)	0,466
EHRA-Score	2,6 ± 0,6	2,8 ± 0,6	2,5 ± 0,6	< 0,001
Vorhofflimmer-Dauer (Jahre)	4,2 ± 4,6	4,2 ± 5,1	4,0 ± 4,3	0,414
Präinterventionelle Antiarrhythmika	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,8	0,942

Table 2: Charakteristische Merkmale der Studienteilnehmer bei der Index-Ablation.
(Abk.: EHRA = European Heart Rhythm Association)

3.1.2 Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung war über alle Patienten hinweg die arterielle Hypertonie mit 69% betroffenen Studienteilnehmern. Bereits 12% der Patienten wiesen Folgeschäden im Sinne einer diagnostizierten hypertensiven Herzkrankheit (HHK) auf. Die ischämische Kardiomyopathie (ICM) war mit 26% Betroffenen die häufigste strukturelle Herzkrankheit im Patientenkollektiv. Ein ähnlich großer Patientenanteil (22%) litt unter einer Mitralinsuffizienz mit einem echokardiografisch verifizierten Schweregrad von \geq II°. Ferner waren 5% der Patienten an einer manifesten dilatativen Kardiomyopathie (DCM) erkrankt. Einen Schrittmacher hatten 11% und einen ICD 3% der Patienten implantiert.

In Table 3 sind die mit VHF assoziierten typischen kardialen Vorerkrankungen des Studienkollektivs aufgelistet.

Kardiovaskuläre Erkrankungen	Total (n = 331)	Manuell (n = 141)	Magnet (n = 190)	P-Wert
Hypertonie	228 (69%)	102 (72%)	126 (66%)	0,147
Hypertensive Herzkrankheit	41 (12%)	13 (9%)	28 (15%)	0,160
Ischämische Kardiomyopathie	86 (26%)	35 (25%)	51 (27%)	0,743
Mitralinsuffizienz \geq II°	72 (22%)	29 (21%)	43 (23%)	0,709
Dilatative Kardiomyopathie	16 (5%)	7 (5%)	9 (5%)	0,898
Herzschrittmachertherapie	47 (14%)	24 (17%)	23 (12%)	0,185

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Erkrankungen der Studienteilnehmer.

3.1.3 Echokardiographische Untersuchungen

Die untersuchten Patienten wiesen im Durchschnitt einen leicht- bis mittelgradig dilatierten linken Vorhof (LA) mit einem Durchmesser von 46 ± 6 mm auf. Insgesamt 44% der Patienten zeigten einen dilatierten Vorhof mit einem Durchmesser von mehr als 45 mm. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug im Mittel 56 ± 8 %.

Echokardiographie	Total (n = 331)	Manuell (n = 141)	Magnet (n = 190)	P-Wert
LA-Durchmesser (mm)	46 ± 6	45 ± 6	46 ± 6	0,091
LA > 45 mm	145	54	91	0,256
LVEF (%)	56 ± 8	56 ± 9	55 ± 7	0,106

Tabelle 4: Ausgewählte echokardiographische Befunde der Studienteilnehmer.

3.1.4 Antiarrhythmische Medikation

Vor der Index-Ablation nahmen die Patienten durchschnittlich $1,3 \pm 0,8$ verschiedene Antiarrhythmika ohne Erfolg ein. Die meisten Patienten wurden zuvor mit Flecainid (51%) und Amiodaron (38%) behandelt. Weiterhin wurden Sotalol (14%), Dronedaron (11%), Propafenon (7%) und Ca-Antagonisten (6%) erfolglos eingesetzt.

Fast ein Fünftel (17%) der Patienten mussten zuvor eine medikamentöse Therapie wegen unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen abbrechen. Häufige Ursachen waren eine Amiodaron induzierte Thyreoiditis oder Myopathie, Exantheme, Übelkeit und Tremor.

Antiarrhythmika vor Ablation	Total (n = 331)	Manuell (n = 141)	Magnet (n = 190)	<i>P-Wert</i>
Flecainid	168 (51%)	81 (57%)	87 (46%)	0,025
Amiodaron	125 (38%)	50 (36%)	75 (40%)	0,565
Sotalol	46 (14%)	28 (20%)	18 (9%)	0,006
Dronedaron	38 (11%)	0	38 (20%)	< 0,001
Propafenon	24 (7%)	9 (6%)	15 (8%)	0,674
Ca-Antagonist	22 (6%)	10 (7%)	12 (6%)	0,824

Tabelle 5: Antiarrhythmische Medikamente und ihre Einnahmehäufigkeit vor der Index-Ablation.

3.2 Ablationsverfahren

3.2.1 Allgemeine Charakteristika

Bei 331 Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern wurden insgesamt 500 PV-Ablationen durchgeführt. Im Mittel unterzogen sich die Patienten 1,6 ± 0,7 Prozeduren über einen Studienzeitraum von 648 ± 315 Tagen. Die ersten 180 (36%) Ablationen wurden manuell gesteuert durchgeführt, wobei in 18 Fällen die Magnetnavigation kombiniert mit dem Mapping eingesetzt wurde. Weitere 320 (64%) Ablationen wurden vollumfänglich unter Anwendung der Magnetnavigation realisiert.

Es wurden 327 Erstablationen und 166 Rezidiveingriffe in die Studie eingeschlossen. In 7 Fällen wurden Prozeduren aufgrund von Komplikationen vorzeitig abgebrochen, ohne dass eine PV-Isolation erreicht wurde.

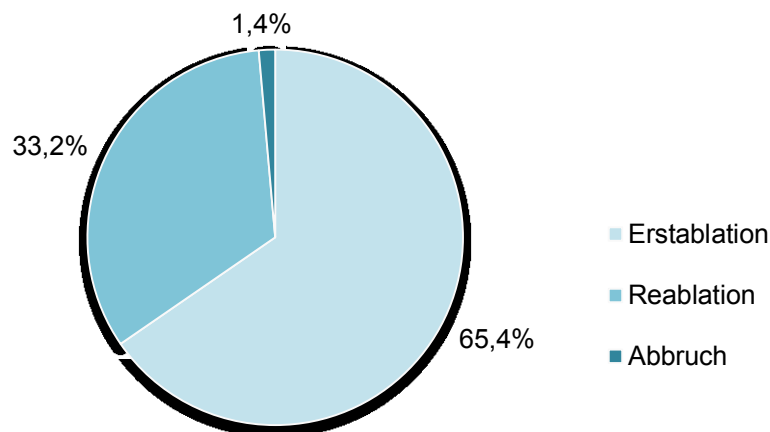


Abbildung 4: Anteil der Erstablationen, Reablationen und Prozedurabbrüche an den Gesamtprozeduren.

3.2.2 Prozedurdauer

Die mittlere Prozedurdauer aller Ablationen betrug 217 ± 60 Minuten. Gemessen wurde das Zeitintervall von der venösen Punktion bis zum Zeitpunkt der letzten RF-Applikation plus 15 Minuten. Die Prozedurdauer wurde in einzelne chronometrische Untereinheiten (Punktion bis transeptale Punktion, Mapping- und Ablationsdauer) gegliedert. In Tabelle 6 sind die einzelnen Zeiten detailliert aufgeführt.

Bezüglich der Entwicklung der Prozedurdauer zeigte sich, dass bei den manuellen Ablationen die Prozedurdauer und die Prozeduranzahl invers korrelierten und eine Lernkurve aufzeigten ($r = -0,66$; $p < 0,001$). Mit steigender Anzahl durchgeführter Ablationen verkürzte sich die Prozedurdauer signifikant. Die mittlere Prozedurdauer verringerte sich nach den ersten 100 Ablationen um 41% von 264 ± 71 Minuten auf 157 ± 39 Minuten für die übrigen 80 manuellen Ablationen (Abbildung 6). Nach dem Wechsel auf Magnetnavigation ließ sich keine zusätzliche Lernkurve nachweisen ($r = -0,03$, $p = 0,592$).

In Abbildung 5 sind die Prozedurzeiten der ersten 180 Ablationen (manuell gesteuert) und folgenden 320 Magnetablationen in Korrelation mit der steigenden Anzahl durchgeführter Prozeduren dargestellt.

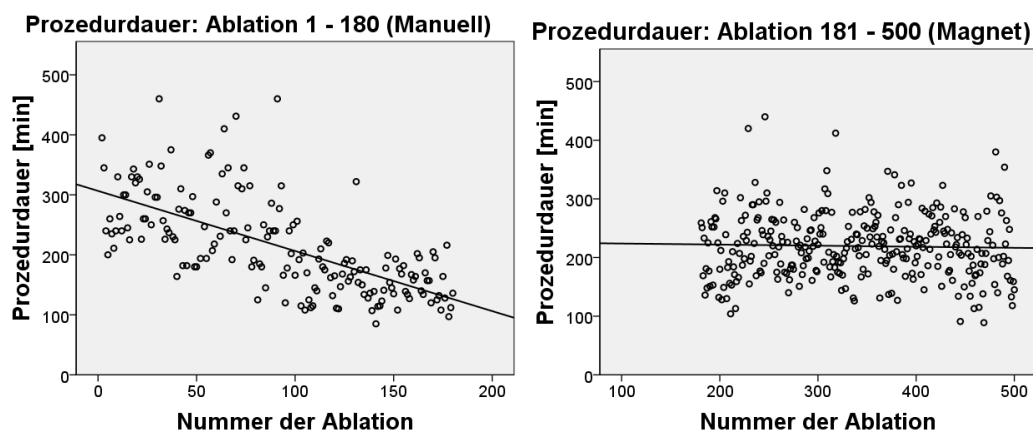


Abbildung 5: Entwicklung der Prozedurdauer.

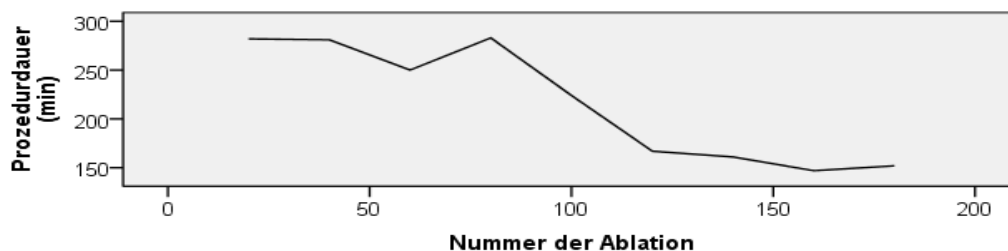


Abbildung 6: Entwicklung der Prozedurdauer (manuelle Ablation).

Bei den manuellen Ablationen zeigten alle chronometrischen Untereinheiten bedeutsame Korrelationen. Die Zeiten der Untereinheiten verkürzten sich mit

steigender Anzahl durchgeführter Prozeduren signifikant (Punktion bis TSP: $r = -0,35$; $p < 0,001$; Mappingdauer: $r = -0,58$; $p < 0,001$ und Ablationsdauer: $r = -0,39$; $p < 0,001$). Bei den Magnetablationen zeigte sich eine dezente zusätzliche Lernkurve bei der Untereinheit „Punktion bis TSP“ ($r = -0,22$; $p < 0,001$). Die Mappingdauer und die Ablationsdauer wiesen keine Korrelationen auf (Tabelle 6).

Zeitintervall (min)	Total (n = 500)	Manuell (n = 180)	Magnet (n = 320)	P-Wert
Prozedurdauer	217 ± 65	214 ± 79	219 ± 56	0,439
Punktion bis TSP	32 ± 20	45 ± 22	25 ± 15	< 0,001
Mappingdauer	59 ± 26	57 ± 34	60 ± 20	0,397
Ablationsdauer	124 ± 52	105 ± 52	135 ± 49	< 0,001

Tabelle 6: Prozedurdauer und Zeiten der einzelnen Prozedurabschnitte.

Nebenbefundlich zeigte sich, dass die Zeitdauer von der Leistenpunktion bis zur transeptalen Punktion (TSP) bei den Magnetablationen mit 25 ± 15 Minuten signifikant kürzer war als bei den manuellen Ablationen (45 ± 22 Minuten; $p < 0,001$). Gleichzeitig erwies sich die reine Ablationsdauer bei den Prozeduren mit Magnetnavigation als signifikant länger (135 ± 49 vs. 105 ± 52 ; $p < 0,001$). Hinsichtlich der Prozedur- und Mappingdauer wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Ablationsmethoden festgestellt (Tabelle 6).

3.2.3 RF-Applikation

Die mittlere kumulative RF-Applikationsdauer betrug 49 ± 17 Minuten.

Bei den 180 manuellen Ablationen zeigte sich eine moderate Lernkurve. Mit steigender Anzahl an durchgeführten Ablationen verringerte sich die mittlere RF-Applikationsdauer signifikant ($r = -0,24$; $p = 0,001$). Die Magnetablationen zeigten keine Lernkurve ($r = -0,03$; $p = 0,64$).

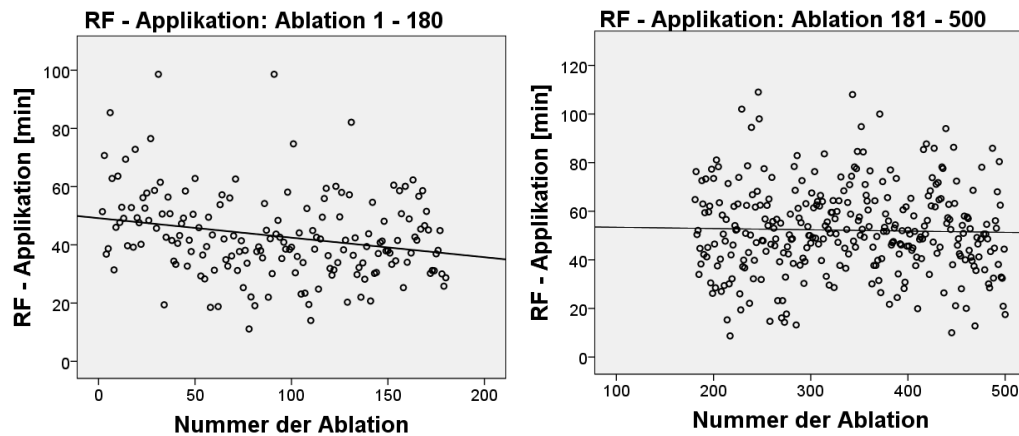


Abbildung 7: Entwicklung der RF-Applikationsdauer.

Zu beachten war die zeitliche Differenz der mittleren RF-Applikationsdauer zwischen den manuell geführten Ablationen (43 ± 14 Minuten) und den Ablationen mit Magnetnavigation (52 ± 18 Minuten; $p < 0,001$). Bei den Magnetablationen wurde im Mittel länger RF-Strom appliziert als bei den manuellen Ablationen.

RF-Applikation	Total	Manuell	Magnet	P-Wert
RF-Applikationsdauer (min)	49 ± 17	43 ± 14	52 ± 18	$< 0,001$

Tabelle 7: Mittlere RF-Applikationsdauer je Prozedur.

3.2.4 Durchleuchtung

Die mittlere Durchleuchtungszeit je Prozedur betrug 25 ± 21 Minuten. Die mittlere Durchleuchtungsdosis variierte sehr stark um den Median von $61 \text{ dGy} \cdot \text{cm}^2$ bei einem Mittelwert von $93 \pm 97 \text{ dGy} \cdot \text{cm}^2$.

Die 180 manuellen Ablationen wiesen eine deutliche Lernkurve auf. So verringerten sich die Durchleuchtungszeit ($r = -0,44$; $p < 0,001$) und die Durchleuchtungsdosis ($r = -0,32$; $p < 0,001$) mit steigender Anzahl durchgeführter Ablationen signifikant. Nach dem Umstieg auf die Magnetsteuerung zeigten sich lediglich dezente additional Lernkurven bezüglich der verwendeten Durchleuchtungszeit ($r = -0,11$; $p = 0,061$) bzw. -dosis ($r = -0,13$; $p = 0,025$). In [Abbildung 8](#) ist dies näher veranschaulicht.

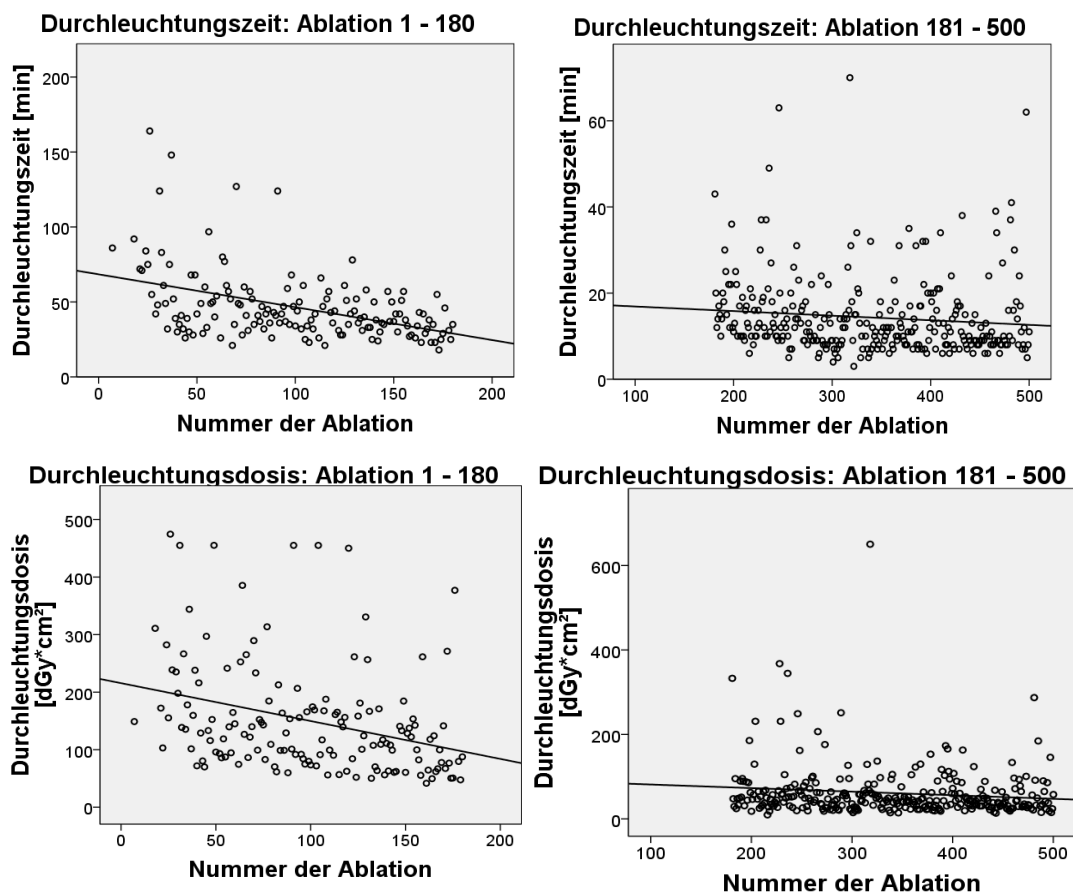


Abbildung 8: Entwicklung der Durchleuchtungszeit und -dosis.

Insgesamt wurde bei den manuellen Ablationen signifikant mehr Fluoroskopiezeit aufgewendet als bei den Magnetablationen (47 ± 23 vs. 14 ± 9 Minuten; $p < 0,001$). Auch die Durchleuchtungs-dosis war bei den manuellen Ablationen signifikant höher als bei den Magnetablationen (157 ± 123 vs. 61 ± 61 ; $p < 0,001$).

Durchleuchtung	Total	Manuell	Magnet	<i>P-Wert</i>
Durchleuchtungszeit (min)	25 ± 21	47 ± 23	14 ± 9	$< 0,001$
Durchleuchtungs-dosis (dGy*cm ²)	93 ± 97	157 ± 123	61 ± 61	$< 0,001$

Tabelle 8: Mittlere Durchleuchtungszeit und Durchleuchtungs-dosis je Prozedur.

3.3 Komplikationen

Es traten bei 36 (7,4%) von 500 Ablationen Komplikationen auf. Bei 20 (4,0%) Prozeduren ereigneten sich schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen. Es verstarb jedoch kein Patient im weiteren Verlauf bis zur Krankenhausentlassung. Weiterhin ereigneten sich 16 (3,2%) weniger schwerwiegende Komplikationen. Eine *restitutio ad integrum* konnte bei allen Patienten erreicht werden.

In Tabelle 9 sind die schwerwiegenden Komplikationen nach Art, Häufigkeit und konsekutiver Prozedurnummer aufgelistet.

Schwere Komplikationen	Anzahl	% der Prozeduren	Prozedurnummer
Hämatom; transfusionspflichtig			
- inguinal	4*	0,8	#12, #21*, #71, #304
- inguinal und retroperitoneal	2*	0,4	#7*, #268
Notintubation mit Intensivpflicht			
- Aspirationspneumonie	3	0,6	#90, #151, #415,
- fulminante Epistaxis	1	0,2	#267
Perikarderguss			
- ohne Punktion, aber Prozedurabbruch	1	0,2	#80
- Tamponade mit Punktion	3	0,6	#61, #199, #202
- Tamponade mit OP	2	0,4	#1, #28
Schwerwiegende Pneumonie	2*	0,4	#21*, #434
Transitorische ischämische Attacke	1	0,2	#262
Signifikante PV-Stenose	1	0,2	#7*
Lungenarterienembolie	1	0,2	#307
Tiefe Beinvenenthrombose	1*	0,2	#21*
Aneurysma spurium mit chirurgischer Intervention	1	0,2	#49
Plexusläsion	1*	0,2	#7*
Total	24		

Tabelle 9: Schwerwiegende Komplikationen im Zusammenhang mit der PV-Ablation.

* Es ereigneten sich mehrere Komplikationen im Zusammenhang mit einer Prozedur(#7, #21)

Schwerwiegende Komplikationen waren mit jeweils 6 (1,2%) Prozeduren ein transfusionspflichtiges Leistenhämatom bzw. der Perikarderguss. In drei Fällen musste der Herzbeutel periinterventionell punktiert werden. In zwei weiteren Fällen musste eine akute Tamponade sogar operativ versorgt werden. Als Ursache einer Tamponade kam in einem Fall eine aortale Fehlpunktion in Frage. Bei der anderen Tamponade konnte die Blutungsquelle nicht sicher nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde eine Prozedur gestoppt, ohne dass der Erguss punktiert werden musste. Bei 4 (0,8%) Eingriffen wurden die Patienten aufgrund von respiratorischer Insuffizienz dringlich intubiert und anschließend intensivmedizinisch behandelt. Drei Patienten wurden unter dem Verdacht auf Aspiration intensiv antibiotisch therapiert. Ein Patient erlitt eine starke Epistaxis nach Einbringung eines Wendeltubus und bedurfte ebenfalls invasiver Beatmung. Zwei andere Patienten entwickelten schwerwiegende Pneumonien in der Nacht nach stattgefundener Ablation und wurden auf der Intensivstation behandelt. Ein Patient erfuhr eine TIA nach akzidenteller kleiner Luftembolie aus der eingebrachten Katheterschleuse. Eine daraus resultierende Hemiparese remittierte innerhalb von einem Tag ohne Residuen, zusätzlich dokumentiert mit seriellen kranialen Kernspintomographien. Bei einem weiteren Patienten wurde am Folgetag der Ablation eine symptomatische Lungenembolie diagnostiziert, welche mit therapeutischer Heparin-gabe behandelt wurde. Ein Aneurysma spurium bildete sich bei einem Patienten als Folge der Leistenpunktion und wurde einer chirurgischen Versorgung zugeführt.

Hervorzuheben sind die Ablationen #7 und #21. Im Zusammenhang mit den Eingriffen ereigneten sich mehrere schwerwiegende Komplikationen. Bei der Prozedur #7 kam es nach inadäquater Lagerung während der Prozedur zu einer einseitigen Läsion des Plexus brachialis mit begleitenden Dysästhesien und Paresen der oberen Extremität. Zudem erlitt der Patient ein ausgedehntes hämodynamisch relevantes Hämatom im Bereich der Leiste. Ferner wurde im Spätverlauf nach fast zwei Jahren bei einer Nachuntersuchung eine signifikante PV-Stenose (80% Okklusion) diagnostiziert, die sich durch Dyspnoe und Belastungsarmut bemerkbar gemacht hatte und mittels PV-Stenting erfolgreich behandelt wurde. Bei der Prozedur #21 erfuhr der Patient postinterventionell ebenfalls ein hämodynamisch relevantes Leistenhämatom. Zusätzlich entwickelte sich am Folgetag der Ablation eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 2 mit Thrombenverschluss der Vena femoralis.

Nach Umstellung der Antikoagulation besserte sich der Zustand des Patienten rasch. Jedoch kam es bei insgesamt prolongierter Hospitalisation zusätzlich zu einer Pneumonie, die intensivmedizinisch behandelt wurde.

Bei 16 (3,2%) Prozeduren traten weniger schwerwiegende Komplikationen auf, die die Krankenhausverweildauer nur in einem geringen Maße verlängerten. Eine detaillierte Auflistung ist in Tabelle 10 dargestellt.

Weniger schwere Komplikationen	Anzahl	% der Prozeduren	Prozedur-nummer
Leistenhämatom, ohne Transfusion	3	0,6	#211, #338, #409
Pneumonie	3	0,6	#11, #259, #261
Harnwegsinfekt, Fieber	3	0,6	#57, #240, #420,
Kleiner Perikarderguss, ohne Punktion	2	0,4	#83, #161
Postinterventionelle kardiale Dekompensation	2	0,4	#380, #417
PV-Stenose, hämodynamisch nicht relevant	1	0,2	#23
Transseptale Fehlpunktion, ohne Perikarderguss	1	0,2	#51
Epistaxis, ohne Intubation	1	0,2	#457
Total	16		

Tabelle 10: Weniger schwere Komplikationen im Zusammenhang mit der PV-Ablation.

Prozedurstop und operative Intervention waren bei 2 (0,4%) Ablationen aufgrund von Perikardtampnaden notwendig. Weitere 5 (1,0%) Prozeduren wurden aus Sicherheitsgründen frühzeitig abgebrochen. Gründe dafür waren zwei transseptale Fehlpunktionen, zwei Perikardergüsse und einmal Epistaxis.

Die im Zusammenhang mit der PV-Ablation als seltene typische Komplikation beschriebene atrial-ösophageale Fistel oder eine Phrenicusparese traten bei keinem der Patienten auf. Drei (0,6 %) PV-Stenosen, eine mit klinischer Symptomatik, zwei weitere ohne hämodynamische Signifikanz, wurden bei Nachuntersuchungen diagnostiziert.

Letztendlich führte keine der aufgetretenen Komplikationen zu einer permanenten Gesundheitsbeeinträchtigung der Patienten.

Schwerwiegende Komplikationen traten in der frühen Etablierungsphase der Ablationsmethode im klinischen Zentrum häufiger auf. Um diese These zu bestätigen, wurden die schwerwiegenden Komplikationen nach der Reihenfolge ihres zeitlichen Auftretens indexiert. Anschließend wurde die Anzahl der komplikationsfreien Prozeduren zwischen zwei Komplikationen gezählt und linear aufgetragen.

Bei den manuellen Ablationen korrelierte die Anzahl der komplikationsfreien Prozeduren mit dem Index der Komplikation signifikant positiv ($r = 0.61$, $p = 0.022$). Bei den Magnetablationen war dies nicht signifikant ($r = 0.26$, $p = 0,107$). Dennoch lässt sich aus dem Diagramm ein Trend erkennen. Mit steigender Anzahl an Ablationen verminderte sich das Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen.

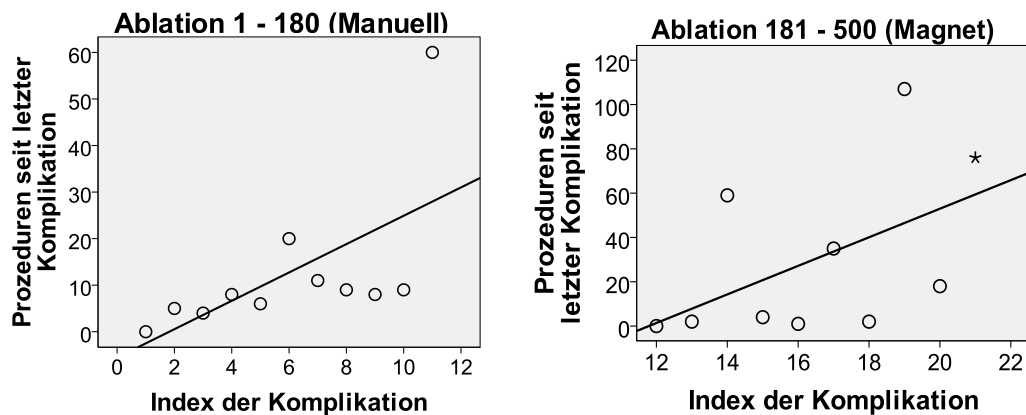


Abbildung 9: Anzahl der Prozeduren seit der letzten schwerwiegenden Komplikation
* = Anzahl der Prozeduren seit letzter Komplikation bis Studienende

Insbesondere bei den ersten 100 Interventionen nach der Etablierung der neuen Ablationsmethode im Zentrum traten schwerwiegende Komplikationen auf. Es konnten zwei Häufigkeitsgipfel ausgemacht werden. Die Hälfte (10 / 20) aller schwerwiegenden Komplikationen traten im Zusammenhang mit den Prozeduren „1-100“ auf. Weitere fünf Komplikationen traten nach Einführung der Magnetablation bei den Prozeduren „181-280“ auf. Insgesamt verteilten sich zwei Drittel (15 / 20) aller schwerwiegenden Komplikationen auf die ersten 100 Prozeduren einer neuen Ablationsmethode.

In **Abbildung 10** sind die Prozeduren mit schwerwiegenden Komplikationen und ihr

prozentualer Anteil an den Gesamtprozeduren dargestellt. Aufgrund der zwei Ablationsmethoden wurden die Prozeduren in 5 Gruppen von je 100 / 80 (manuelle Ablation) und 100 / 110 / 110 (Magnetablation) unterteilt.

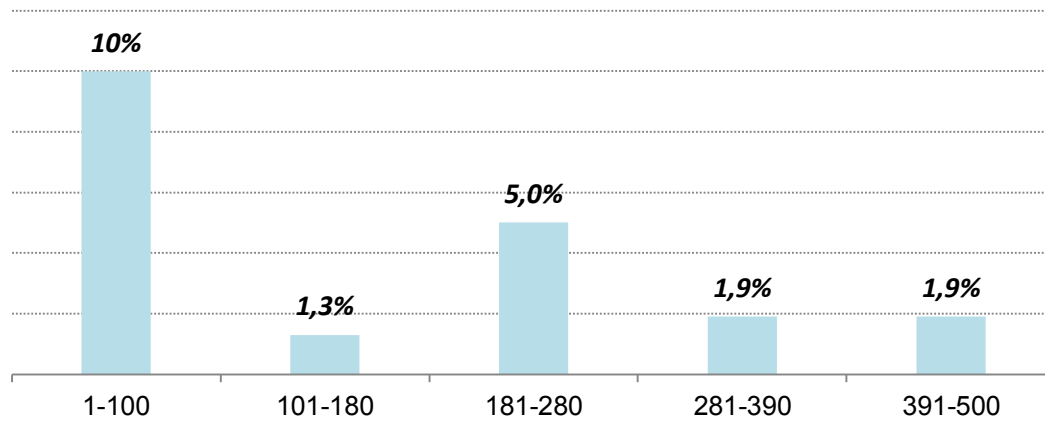


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der schwerwiegenden Komplikationen.

3.3.1 Untersucher-Abhängigkeit

Jeweils 2 von 5 Untersuchern arbeiteten stets zusammen. Operator 1 absolvierte 367 (73,4%) Ablationen. Dieser initiierte das Ablationsprogramm zusammen mit Operator 2, 313 (62,6%) Ablationen. Operator 3 stieg bei Prozedur #5 ein und unternahm 282 (56,4%) Eingriffe. Operator 4 und Operator 5 nahmen ab den Magnetablationen #193 und #341 teil und absolvierten 121 (24,2%) bzw. 89 (17,8%) Prozeduren.

Tabelle 11 zeigt die Einsatzhäufigkeit und die Komplikationsrate der einzelnen Untersucher. Es lässt sich erkennen, dass die individuelle Komplikationsrate niedriger war, je später ein Untersucher an dem Ablationsprogramm teilnahm.

Untersucher	erste Ablation	Anteil an Gesamtprozeduren (n = 500)	relative Komplikationsrate
Operator 1	#1	367 (73,4%)	7,4% (27)
Operator 2	#1	313 (62,6%)	8,0% (25)
Operator 3	#5	282 (56,4%)	6,4% (18)
Operator 4	#193	121 (24,2%)	4,9% (6)
Operator 5	#341	89 (17,8%)	1,2% (4)

Tabelle 11: Anteil der Prozeduren und Komplikationen je Untersucher.

3.3.2 Prädiktoren für Komplikationen

Mittels logistischer Regressionsanalyse wurden demographische und klinische Faktoren untersucht, die in der Literatur mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert werden (Bertaglia et al. 2013). Hierbei wurde das Alter als einziger signifikanter Einflussfaktor identifiziert. Patienten höheren Lebensalters waren stärker gefährdet, im Zusammenhang mit der Ablation Komplikationen zu erleiden (OR: 1,063 (1,020 – 1,109); $p = 0,004$). Daneben wies ein Trend auf ein höheres Risiko der weiblichen Studienteilnehmer hin ($p = 0,08$). Ob Patienten manuell oder mit Hilfe der Magnetnavigation ablatiert wurden, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate ($p = 0,276$).

Faktor	OR (CI)	P-Wert
Alter	1,063 (1,020 – 1,109)	0,004
Weibliches Geschlecht	1,868 (0,927 – 3,765)	0,08
Magnetnavigation	1,463 (0,738 – 2,901)	0,276

Tabelle 12: Prädiktoren für Komplikationen

3.4 Ablationserfolg

3.4.1 Isolation aller Pulmonalvenen

Bei 400 von 493 (81,1%) Prozeduren (7 Ablationsabbrüche ausgenommen) konnten die Pulmonalvenen vollständig isoliert werden. Die ersten 180 Ablationen (manuell gesteuert) zeigten eine dezente Lernkurve. Mit steigender Anzahl an durchgeführten Prozeduren verbesserte sich die Isolationsrate signifikant ($r = 0,20$; $p = 0,004$). Bei den Magnetablationen ließ sich dagegen keine Lernkurve ($r = 0,08$; $P = 0,075$) nachweisen.

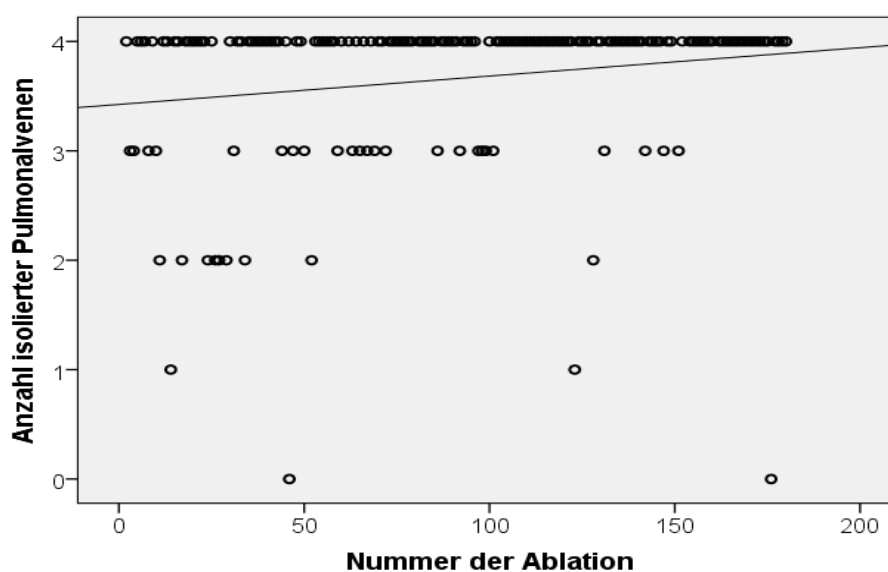


Abbildung 11: Lernkurve für die PV-Isolationsrate (manuelle Ablation).

Insgesamt wiesen die Reablationen eine signifikant höhere Isolationsrate auf als die Erstablationen (91,0% vs. 76,1%, $p < 0,001$). In [Tabelle 13](#) sind die Prozeduren in Erst- und Wiederholungseingriffe gruppiert und die jeweiligen Erfolgsraten dargestellt.

Ablation	Prozeduranzahl	Anteil mit vollständig isolierten PV	P-Wert
Erstablation	327	249 (76,1%)	--
1. Reablation	136	117 (89,0%)	$< 0,001$
2. Reablation	27	27 (100%)	$< 0,001$
3. Reablation	3	3 (100%)	$< 0,001$
Total	493	400 (81,1%)	--

Tabelle 13: Anzahl der Prozeduren mit vollständig isolierten PV je Ablationsdurchgang.

Die zwei angewandten Ablationsverfahren (manuelle Ablation bzw. Magnetablation) waren hinsichtlich des Isolationserfolgs ähnlich effektiv. Ein Trend offenbarte eine leicht günstigere Isolationsquote auf der Seite der Magnetablationen (Manuell: 77,1% vs. Magnet: 83,3%; $p = 0,093$).

3.4.2 Langzeiterfolg im Follow-Up

Der Langzeiterfolg hinsichtlich der erfolgreichen Behandlung des symptomatischen Vorhofflimmerns wurde anhand von 327 der insgesamt 331 behandelten Patienten bemessen. Vier Patienten nahmen an keiner weiteren Ablation teil, nachdem die erste Ablation aus Sicherheitsgründen abgebrochen wurde. Die übrigen 327 Patienten unterzogen sich im Mittel $1,6 \pm 0,7$ PV-Ablationen bei einer Studiendauer von 648 ± 315 Tagen. Die Studiendauer war als der individuelle Beobachtungszeitraum ab der Erstablation bis zum Drop-Out (symptomatisches VHF-Rezidiv ohne bekannte Reablation im Studienzeitraum) oder Ablationserfolg (365 bzw. 730 Tage ohne symptomatisches VHF-Rezidiv nach der letzten Ablation) definiert. Bei 15 (4,5%) Patienten, die zuvor erfolglos in einem anderen Zentrum behandelt wurden, wurde die PV-Ablation an der UMG als Erstablation (Index-Ablation) gewertet.

Im Folgenden werden nun die wichtigsten Erkenntnisse zu den Fragen präsentiert

- Gab es eine Lernkurve bezüglich der Rezidivfreiheit von symptomatischem VHF bei erstabladierten Patienten?
- Wie gut waren die Langzeiterfolgsraten insgesamt?

3.4.3 Lernkurve für den Langzeiterfolg

Bei der Betrachtung der Ersteinriffe der 327 Patienten ließ sich keine Korrelation zwischen der Rekurrenz von symptomatischem VHF und der Anzahl erfolgreich durchgeführter Ablationen seit der letzten Ablation mit VHF-Rezidiv nachweisen. Die vorliegenden Daten zeigen eine konstante Erfolgsrate seit Beginn des Ablationsprogramms ($r = 0,06$; $p = 0,443$; Abbildung 12). Auch die Betrachtung der einzelnen Ablationsmethoden offenbarte keine Lernkurve (Manuell: $r = 0,12$; $p = 0,342$ und Magnet: $r = 0,09$; $p = 0,352$).

In Abbildung 12 ist die Anzahl der erfolgreichen Ablationen seit der letzten Ablation mit Rezidiv gegen den Index aller Rezidive (1 - 182) aufgetragen.

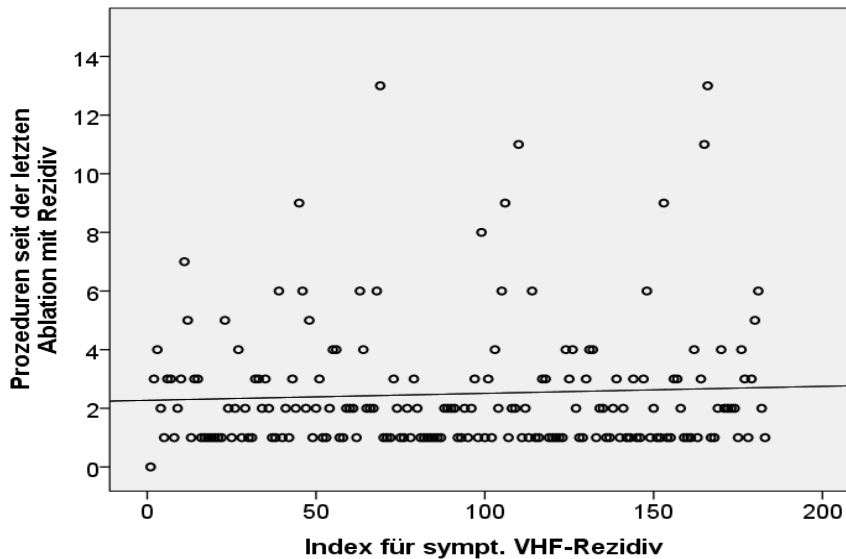


Abbildung 12: Lernkurve für den Langzeiterfolg

Weiterhin wurde untersucht, ob die Operatoren stark differente Erfolgsraten aufweisen. Als Erfolg wurde die Freiheit von symptomatischem VHF nach einer Ablation und 12 Monaten FU definiert. Tabelle 14 zeigt, dass die Erfolgsraten der Untersucher sehr homogen verteilt waren. Untersucher, die erst später an dem Ablationsprogramm teilnahmen, wiesen die gleichen Erfolgsraten auf wie ihre erfahrenen Kollegen.

Untersucher	erste Ablation	Anteil an Gesamtprozeduren (n = 500)	Erfolgsrate
Operator 1	#1	367 (73,4%)	57,2% (210)
Operator 2	#1	313 (62,6%)	60,7% (190)
Operator 3	#5	282 (56,4%)	58,8% (166)
Operator 4	#193	121 (24,2%)	56,2% (68)
Operator 5	#341	89 (17,8%)	60,6% (54)

Tabelle 14: Individuelle Erfolgsraten der Untersucher.

3.4.4 Rezidivfreiheit nach 365 Tagen Follow-Up

Gemäß Kaplan-Meier Analyse waren nach der Erstablation und 365 Tagen Follow-Up 54,7% (179 / 327) der Patienten frei von symptomatischen VHF-Episoden außerhalb der Blanking-Periode.

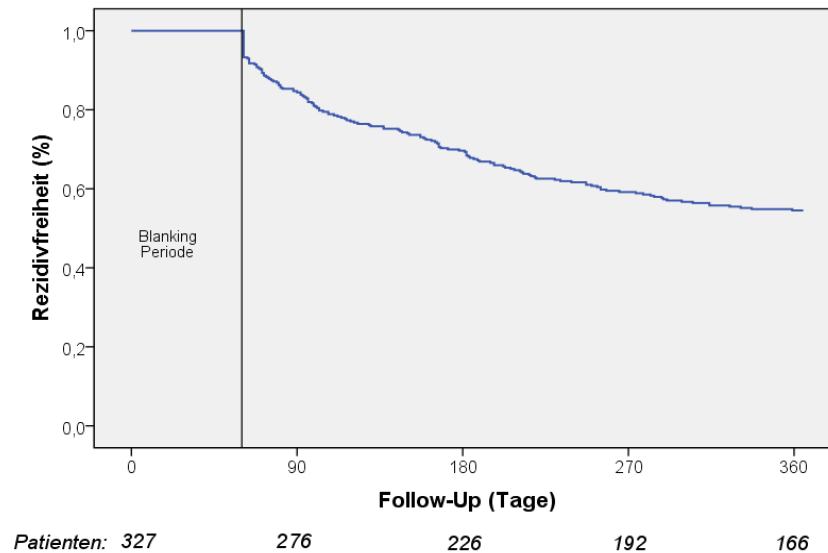


Abbildung 13: Rezidivfreiheit nach Erstablation und 365 Tagen FU.

Nach $1,6 \pm 0,7$ PV-Ablationen im Studienzeitraum und 365 Tagen FU waren 81,3% (266 / 327) der Patienten frei von symptomatischen VHF-Episoden außerhalb der Blanking-Periode.

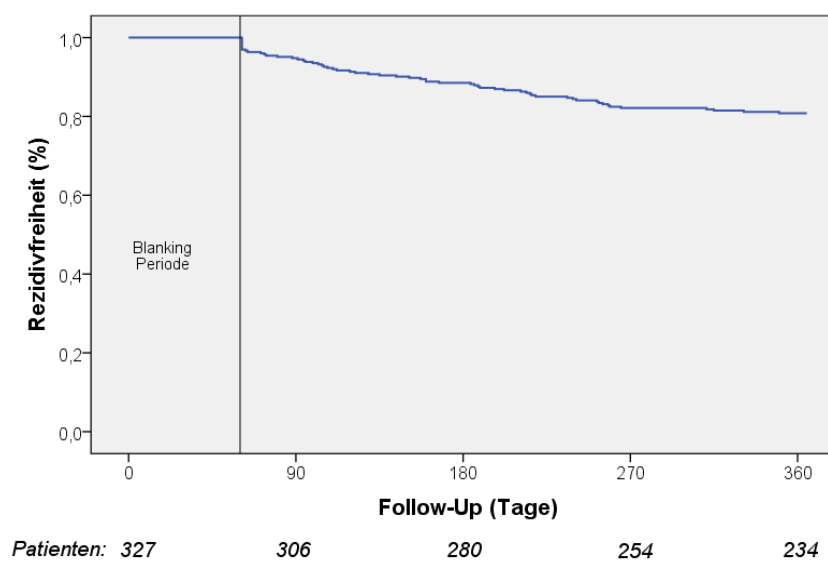


Abbildung 14: Rezidivfreiheit nach letzter Ablation und 365 Tagen FU.

3.4.5 Rezidivfreiheit über die Studiendauer von 648 ± 315 Tagen

Nach der Erstablation waren gemäß einer 730 Tage Kaplan-Meier Analyse 44,3% (145 / 327) der Patienten frei von symptomatischen VHF-Episoden außerhalb der Blanking-Periode.

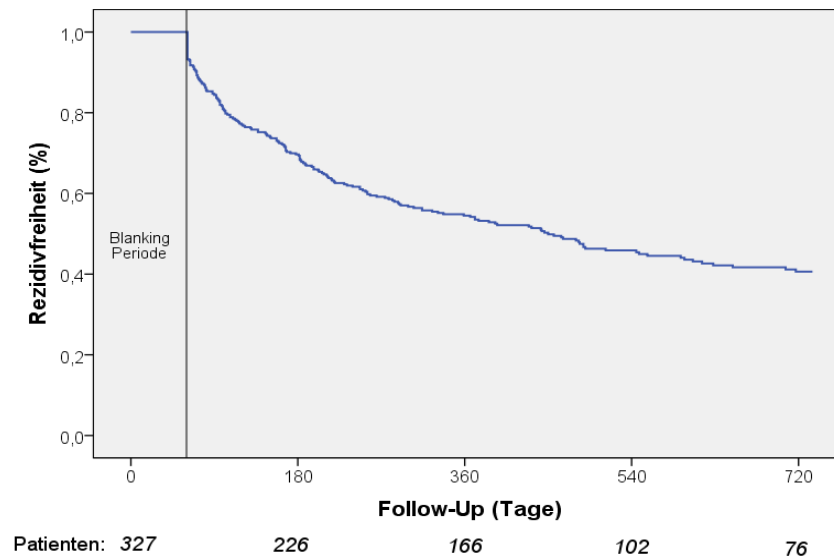


Abbildung 15: Rezidivfreiheit nach Erstablation und 648 ± 315 Tagen FU.

Nach $1,6 \pm 0,7$ PV-Ablationen im Studienzeitraum waren gemäß der 730 Tage Kaplan-Meier Analyse 74,3% (243 / 327) der Patienten frei von symptomatischen VHF-Episoden außerhalb der Blanking-Periode.

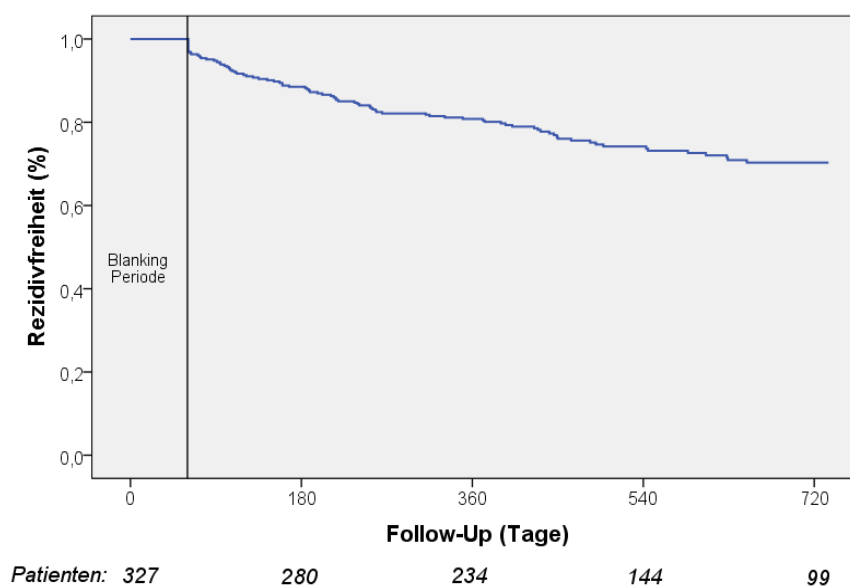


Abbildung 16: Rezidivfreiheit nach letzter Ablation und 648 ± 315 Tagen FU.

3.4.6 Kumulativer Erfolg mehrfacher Ablationsprozeduren

Ein wichtiger Schlüssel zum Langzeiterfolg des Verfahrens war die zeitnahe Reablation bei einem symptomatischen VHF-Rezidiv eines Patienten. Im Folgenden wird aufgezeigt, wie viele Patienten sich einer Reablation unterzogen und wie sich dies auf den Gesamterfolg der Methode auswirkte.

Von 327 Patienten, die sich einer Erstablation unterzogen, etablierte sich bei 145 (44,3%) der Patienten ein stabiler Sinusrhythmus über die Studiendauer von 648 ± 315 Tagen. Die übrigen 182 (55,7%) Patienten erfuhren bei einem Median von 164 Tagen ein symptomatisches VHF-Rezidiv und wurden für eine Reablation empfohlen. Daraufhin nahmen 136 Patienten an einer Reablation teil. Die verbleibenden 46 Patienten unterzogen sich keiner weiteren Prozedur (Drop-Out). Beweggründe dafür waren zum einen, dass die Patienten trotz seltener symptomatischer VHF-Rezidive subjektiv eine Besserung der Beschwerden verspürten und eine weitere Prozedur nicht für nötig erachteten. Zum anderen hatten einige Patienten Bedenken gegenüber möglichen Komplikationen oder dem Aufwand des Eingriffs.

Die zweite Ablation führte bei 80 von 136 (58,8%) Patienten zu einem stabilen Sinusrhythmus. Ein erneutes symptomatisches VHF-Rezidiv erfuhren 56 (41,2%) Patienten bei einem Median von 186 Tagen. Kumulativ ergab sich nach ein bis zwei Ablationen pro Patient eine Erfolgsrate von 73,4%.

Ein drittes und viertes Mal wurden 27 bzw. 3 Patienten abladiert. Bei 15 (55,5%) und 3 (100%) Patienten etablierte sich anschließend ein stabiler Sinusrhythmus.

Am Ende der Studie waren nach $1,6 \pm 0,7$ Ablationen pro Patient 243 von 327 (74,3%) Patienten frei von symptomatischen VHF-Episoden bei einem Follow-Up von 648 ± 315 Tagen.

In [Abbildung 17](#) wird der zunehmende Gesamterfolg anhand eines Fließdiagramms veranschaulicht.

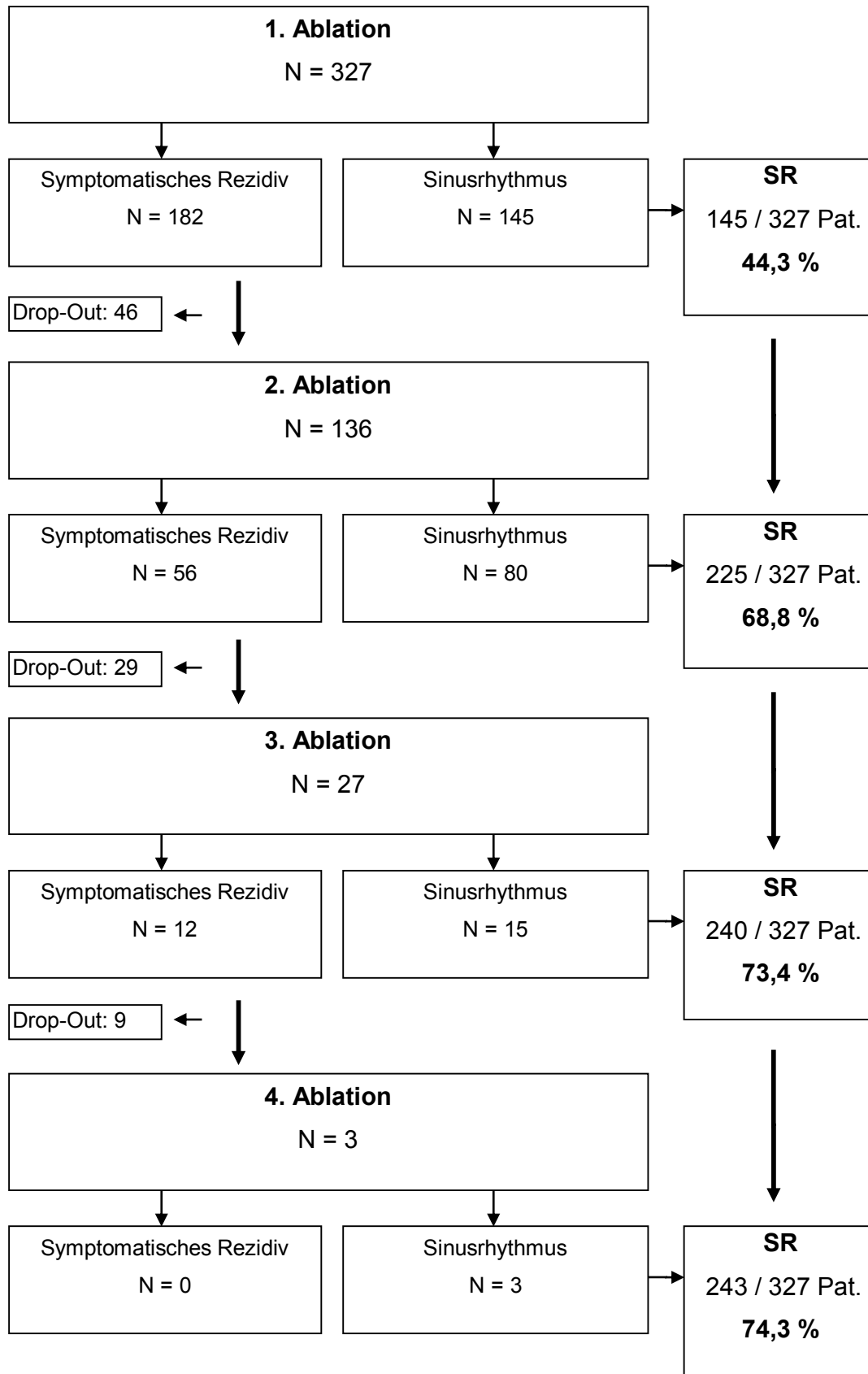


Abbildung 17: Flow-Chart über den kumulativen Gesamterfolg.

3.5 Hospitalisierung und Medikation

3.5.1 Hospitalisierungszeit

Im Mittel wurden die Patienten nach $4,2 \pm 3,5$ stationären Behandlungstagen und einem Median von 3 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen.

Ereignisse, die sich verlängernd auf die Hospitalisierungszeit auswirkten, waren: prozedurale Komplikationen, VHF-Frührezidive, erforderliche Medikamenten-Neueinstellungen und weitere, von der eigentlichen PV-Ablation unabhängige medizinische Untersuchungen im Rahmen des Krankenhausaufenthalts. Insgesamt wiesen Eingriffe, bei denen Komplikationen auftraten, mit durchschnittlich 11 ± 7 Tagen eine signifikant längere Hospitalisierungszeit auf als Prozeduren ohne Komplikationen (4 ± 2 Tage; $p < 0.01$).

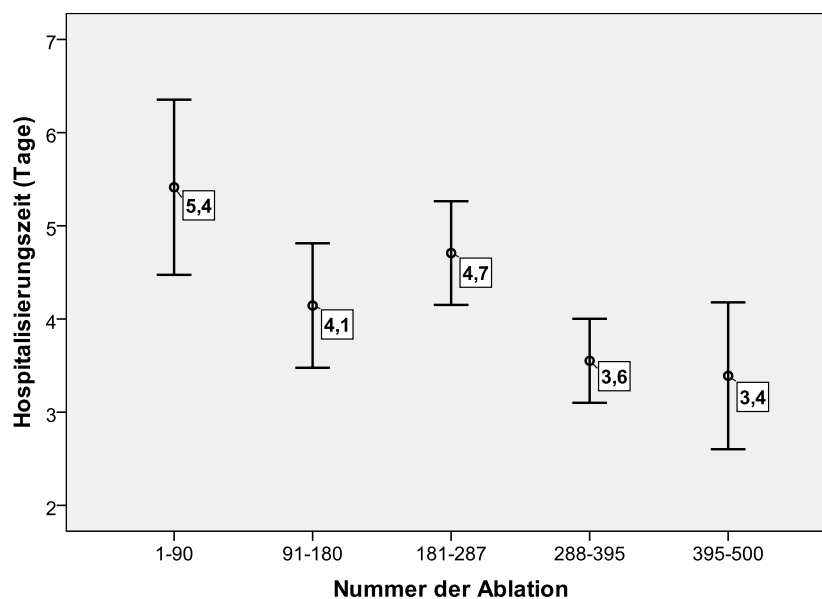


Abbildung 18: Entwicklung der mittleren Hospitalisierungszeit.

Um die Entwicklung der mittleren Hospitalisierungszeit (Abbildung 18) zu veranschaulichen, wurden die Prozeduren in 90 / 90 manuelle Ablationen und 107 / 107 / 106 Magnetablationen unterteilt. Ein diskreter Anstieg der Hospitalisierungszeit ist bei den frühen Magnetablationen (181-287) zu erkennen. Insgesamt verkürzte sich die Hospitalisierungszeit seit dem Start des

Ablationsprogramms mit fortschreitender Anzahl an Prozeduren jedoch signifikant ($r = -0,19$; $p < 0,001$).

3.5.2 Entlassungsmedikation

Zur Rezidivprophylaxe wurde den Patienten nach erfolgter PV-Ablation ein Antiarrhythmikum verordnet. Am häufigsten wurde Amiodaron (32%) eingenommen. Danach folgten Flecainid (24%) und Dronedaron (13%). Seltener wurden Sotalol (10%), Propafenon (3%) oder ein Ca-Antagonist (2%) eingesetzt. In 22% (105 / 493) der Fälle erhielten die Patienten im Anschluss keine Antiarrhythmika. Ein Betablocker wurde in 74% der Fälle verabreicht. Zur oralen Antikoagulation wurden Cumarin-Derivate (96%) und Dabigatranetexilat (4%) verordnet.

In Tabelle 15 sind die verabreichten Antiarrhythmika und ihre Einsatzhäufigkeit bezogen auf 493 komplettierte Prozeduren aufgeführt.

Antiarrhythmika nach Ablation	Total (n = 493)	Manuell (n = 175)	Magnet (n = 318)	P-Wert
Amiodaron	158 (32%)	46	111	0,049
Flecainid	115 (24%)	55	60	0,002
Dronedaron	64 (13%)	1	62	< 0,001
Sotalol	48 (10%)	30	17	< 0,001
Propafenon	17 (3%)	4	12	0,372
Ca-Antagonist	12 (2%)	3	8	0,564
Keine Antiarrhythmika	105 (22%)	39	66	0,691

Tabelle 15: Einsatzhäufigkeit der Antiarrhythmika zur Rezidivprophylaxe nach PV-Ablation.

3.5.3 Antiarrhythmika im Follow-Up

Eine Analyse über die Medikamenteneinnahme 648 ± 315 Tage nach der Index-Ablation ergab, dass 28% (67 / 243) der erfolgreich behandelten Patienten weiterhin Antiarrhythmika einnahmen, darunter Amiodaron (8%), Flecainid (7%), Dronedaron (5%), Sotalol (5%), Ca-Antagonisten (3%) und Propafenon (<1%). Zudem erhielten 65% der Patienten einen Betablocker. Nach wie vor therapeutisch antikoaguliert waren 54%. Es wurden Cumarin-Derivate (50%) oder Dabigatranetexilat (4%) verabreicht.

Antiarrhythmika-Einnahme nach erfolgreicher Ablation	Total (n = 243)	Manuel (n = 95)	Magnet (n = 148)	P-Wert
Amiodaron	19 (8%)	10	9	0,208
Flecainid	18 (7%)	8	10	0,629
Dronedaron	12 (5%)	0	11	0,007
Sotalol	11 (5%)	6	5	0,282
Ca-Antagonist	6 (3%)	2	4	0,770
Propafenon	1 (<1%)	0	1	0,422
Keine Antiarrhythmika	176 (72%)	69	107	0,953

Tabelle 16: Antiarrhythmika-Einnahme nach erfolgreicher Ablation.

3.6 Prädiktorenanalyse

Es wurde nach Einflussfaktoren für die Rekurrenz von symptomatischem VHF nach der Erstablation innerhalb des behandelten Patientenkollektivs gesucht. Getestet wurden alle typischen Parameter, die in der wissenschaftlichen Literatur mit VHF assoziiert sind (Berruezo et al. 2007; Tang et al. 2012; Wokhlu et al. 2010). Kategorische Faktoren wurden mittels Log-Rank-Test geprüft, kontinuierliche Einflussgrößen mittels Cox-Regressionsanalyse. Anschließend wurden alle signifikanten Einflussgrößen multivariat analysiert. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse näher erläutert.

3.6.1 Frührezidiv

Frührezidive in den ersten 2 Monaten nach Ablation (sogenannte „Blanking“-Periode) traten bei 191 (38,7%) von 493 Prozeduren auf. Im Mittel entwickelten die betroffenen Patienten nach $12,6 \pm 15,9$ (Median = 5) Tagen ein VHF-Rezidiv. Mittels univariater Kaplan-Meier Analyse wurde der Einfluss eines Frührezidivs auf das Auftreten eines symptomatischen VHF-Rezidivs außerhalb der Blanking-Periode berechnet. Einbezogen wurden 327 Erstprozeduren, nach denen 114 (34,9%) Frührezidive auftraten. Reablationen wurden nicht berücksichtigt.

Im Verlauf des Studienzeitraums von 648 ± 315 Tagen erfuhren 72,5% der Patienten, die zuvor ein Frührezidiv erlitten, eine erneute symptomatische VHF-Episode außerhalb der Blanking-Periode. Die mediane Zeit zum Rezidiv betrug 202 (186 - 218) Tage. Patienten ohne Frührezidiv erfuhren dagegen hochsignifikant seltener ein erneutes VHF-Rezidiv (Rezidivfreiheit: 27,5% vs. 57,3%; $p < 0,001$).

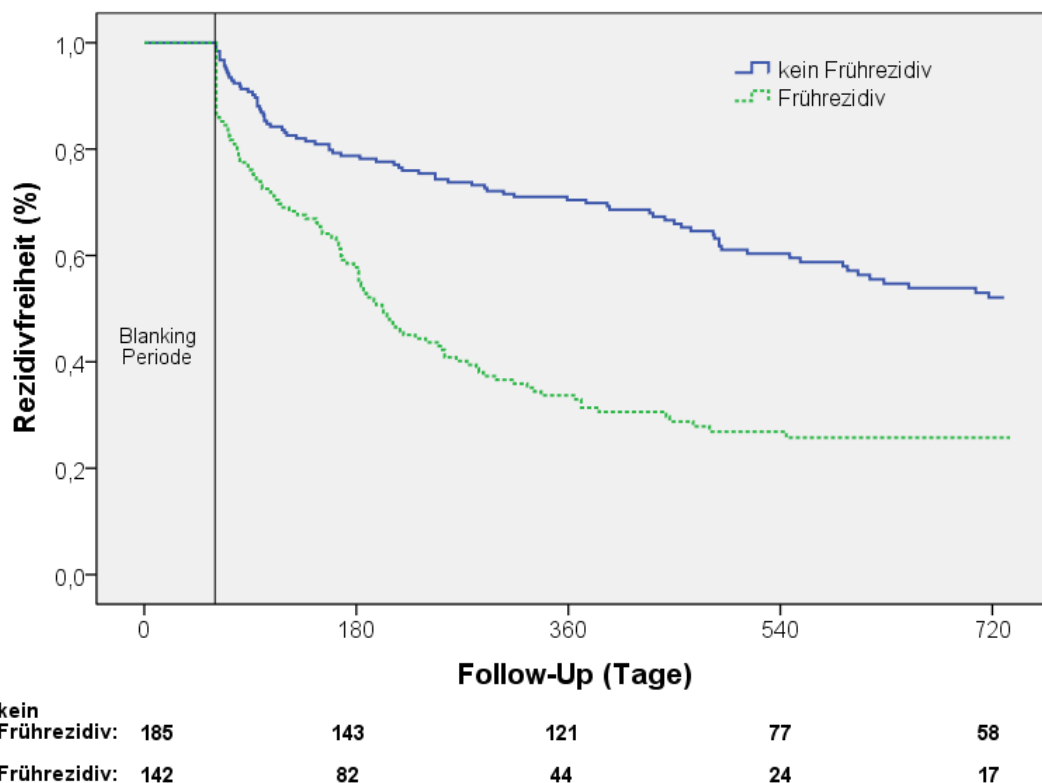
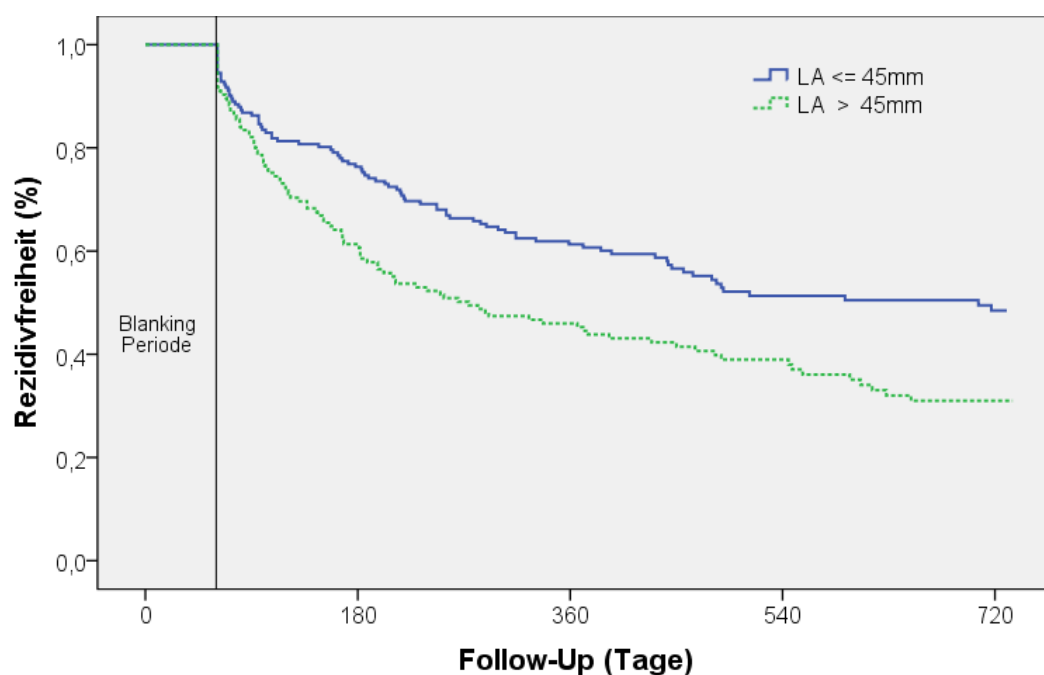


Abbildung 19: Einfluss eines VHF-Frührezidivs auf die Langzeit-Rezidivfreiheit.

3.6.2 LA-Größe

Die Analyse ermittelte einen hochsignifikanten Einfluss der LA-Größe auf die Rekurrenz von VHF nach der Erstablation in dem untersuchten Kollektiv. Nach 648 ± 315 Tagen Follow-Up erfuhren 65,5% der Patienten mit einem LA-Durchmesser größer als 45 mm ein erneutes VHF-Rezidiv, bei einer medianen Zeit zum Rezidiv von 274 (209 - 338) Tagen. Dagegen erlitten nur 47,8% der Patienten mit einem LA-Durchmesser kleiner gleich 45 mm ein erneutes symptomatisches VHF-Rezidiv außerhalb der Blanking-Periode. (Rezidivfreiheit: 34,5% vs. 52,2%; $p < 0,001$)

Eine Cox-Regressionsanalyse ergab, dass eine Vergrößerung des LA-Durchmessers von 10 mm das Risiko für ein symptomatisches VHF-Rezidiv um 42% erhöhte. (OR: 1,036 (1,012 - 1,061), $p = 0,004$)



LA ≤ 45mm:	182	138	102	61	48
LA > 45mm:	145	88	64	41	28

Abbildung 20: Einfluss der LA-Größe auf die Langzeit-Rezidivfreiheit.

3.6.3 Strukturelle Herzerkrankung

Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung im Sinne einer Ischämischen Kardiomyopathie, Dilatativen Kardiomyopathie, Hypertensiven Herzkrankheit oder Mitralinsuffizienz > II° wurden mit Patienten ohne solche Erkrankungen bezüglich des Wiederauftretens von symptomatischen VHF außerhalb der Blanking-Periode verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten, die unter einer strukturellen Herzerkrankung litten (49% des Kollektivs), mit einer medianen Zeit zum Rezidiv von 314 (243 ± 385) Tagen nach der Erstablation signifikant früher ein VHF-Rezidiv erfuhren als Patienten ohne diese Erkrankung (616 Tage).

(Rezidivfreiheit: 36,9% vs. 51,5%; $p = 0,027$)

Für die einzelnen spezifischen Herzerkrankungen ließen sich gegenüber dem Restkollektiv keine signifikanten Überlebenszeitunterschiede feststellen.

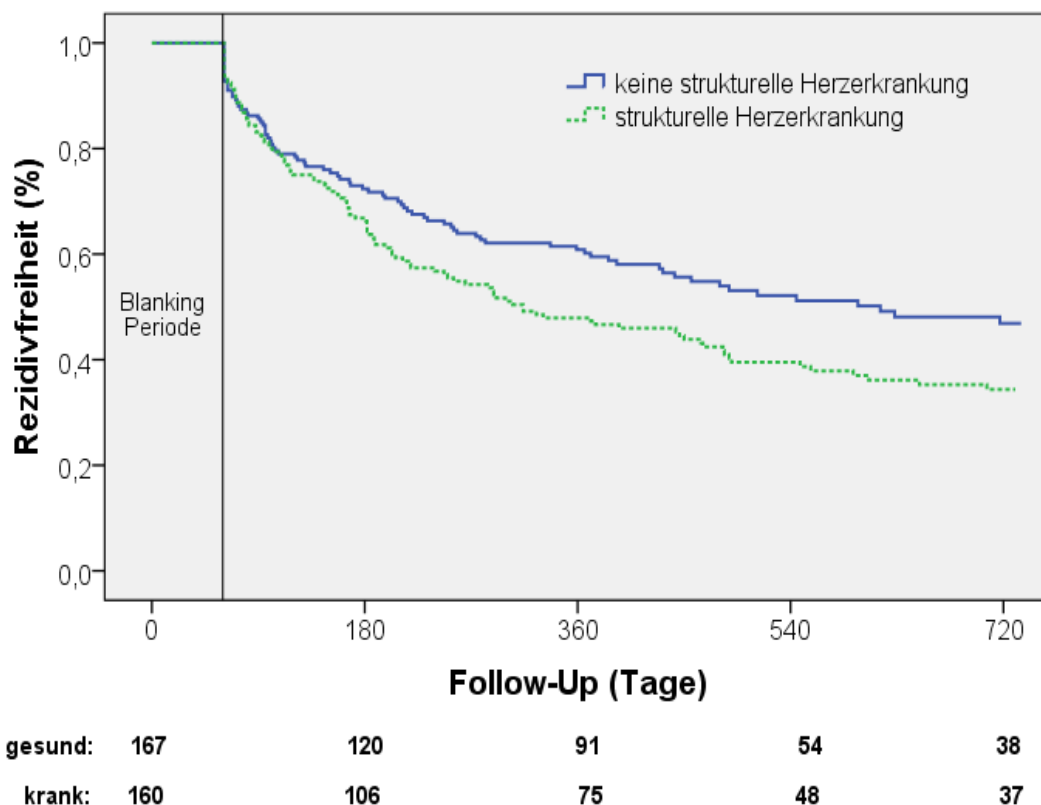


Abbildung 21: Einfluss einer strukturellen Herzerkrankung auf die Langzeit-Rezidivfreiheit.

3.6.4 Magnetnavigation

Die beiden angewandten Ablationsmethoden (manuelle Navigation und Magnetnavigation) wurden hinsichtlich ihres Langzeiterfolgs untersucht. Nach der Erstablation und 648 ± 315 Tagen FU waren Patienten, die sich einer Magnetablation unterzogen, signifikant häufiger von einem symptomatischen VHF-Rezidiv betroffen, als Patienten, die manuell ablatiert wurden (Rezidivfreiheit: 39,2% vs. 51,4%; $p = 0,032$). Die vorliegenden Daten lassen ein schlechteres Langzeit-Outcome bei der Anwendung der Magnetnavigation vermuten. Interessanterweise ließ sich diese Erfolgsdiskrepanz bei einer 365 Tage Analyse noch nicht nachweisen ($p = 0,381$).

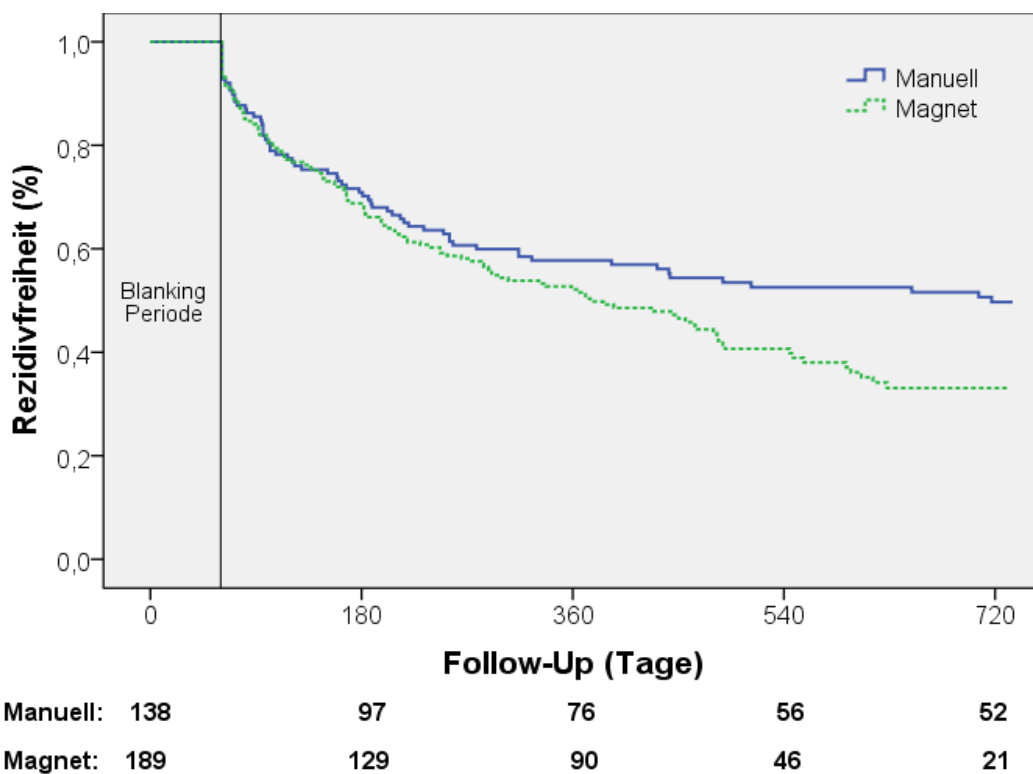


Abbildung 22: Einfluss der Ablationsmethode auf die Langzeit-Rezidivfreiheit.

3.6.5 Alter und PV-Isolation

Die Cox-Regressionsanalyse offenbarte einen Trend, dass ein hohes Patientenalter die Rekurrenz von symptomatischem VHF nach der Blanking-Periode begünstigte.

Weiterhin wiesen Patienten, deren PV nach der Erstablation nicht vollständig isoliert waren, einen Trend auf, nach der Blanking-Periode häufiger ein symptomatisches VHF-Rezidiv zu erleiden als Patienten, deren PV vollständig isoliert waren. (Rezidivfreiheit: 37,2% vs. 46,6%; $p = 0,098$)

Faktor	Faktorstufe	Mediane Überlebenszeit in Tagen (KI)	P-Wert
Frührezidiv	kein Frührezidiv	-	< 0,001
	Frührezidiv	202 (186 - 218)	
LA-Größe	LA ≤ 45mm	706	0,001
	LA > 45mm	274 (209 - 338)	
Strukturelle Herzerkrankung	nicht erkrankt	616	0,027
	erkrankt	314 (243 - 385)	
Manuell vs. Magnet	Manuell	717	0,032
	Magnet	375 (316 - 434)	
PV-Isolation	alle PV isoliert	484 (402 - 566)	0,098
	nicht alle PV isoliert	331 (242 - 420)	
LVEF	LVEF ≥ 60	512 (428 - 596)	0,158
	LVEF < 60	371 (297 - 445)	
Hypertonie	nicht erkrankt	545	0,181
	erkrankt	459 (370 - 488)	
Paroxysmales vs. persistierendes VHF	paroxysmales VHF	449 (421 - 477)	0,301
	persistierendes VHF	427 (409 - 447)	

Tabelle 17: Univariate Analyse (Log-Rank-Test) kategorialer Einflussgrößen.

Faktor	OR	KI	P-Wert
LA-Größe	2,463	(1,012 – 1,061)	0,004
Alter	1,012	(0,998 - 1,026)	0,090

Tabelle 18: Univariate Cox-Regressionsanalyse kontinuierlicher Einflussgrößen.

3.6.6 Multivariate Prädiktorenanalyse

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse identifizierte nach rückwärtigen Ausschlussverfahren die Einflussgrößen *Frührezidiv* und *LA-Größe* als hochsignifikante unabhängige Risikofaktoren für die Rekurrenz von symptomatischen VHF nach der Erstablation. Patienten, die ein Frührezidiv erlitten, wiesen gegenüber den Patienten ohne Frührezidiv ein um den Faktor 2,46 erhöhtes Risiko auf, nach der Blanking-Periode ein erneutes VHF-Rezidiv zu erleiden. Bei Patienten mit einem vergrößerten Vorhof erhöhte sich das Risiko für ein symptomatisches VHF-Rezidiv pro Vergrößerung des LA-Diameters um zehn Millimeter um 44%.

In die Berechnung einbezogen wurden alle signifikanten Einflussgrößen aus der univariaten Analyse. Faktoren, die sich in der multivariaten Berechnung als nicht signifikant erwiesen, werden im Folgenden nicht näher diskutiert.

Faktor	OR	KI	P-Wert
Frührezidiv	2,463	(2,174 - 3,311)	< 0,001
LA	1,037	(1,011 - 1,064)	0,005

Tabelle 19: Unabhängige Prädiktoren für ein symptomatisches VHF-Rezidiv.

4 Diskussion

4.1 Prozedurparameter

4.1.1 Prozedurdauer

In dieser Studie verkürzte sich die Prozedurdauer bei den manuellen Ablationen seit Programmstart deutlich (Abbildung 5).

Mit zunehmender Erfahrung der Untersucher und nichtärztlichen Mitarbeiter konnte der Prozedurablauf zeitlich optimiert werden, ohne dass der Ablationserfolg oder die Komplikationsrate negativ tangiert wurden (Abbildung 9, Abbildung 12).

Es zeigten sich Lernkurven in allen Untersuchungsabschnitten (Tabelle 6). Den vorliegenden Daten zufolge verkürzte sich die mittlere Prozedurdauer nach den ersten 100 Ablationen signifikant um 41% auf 157 Minuten für die übrigen 80 manuellen Ablationen ($p < 0,001$; Abbildung 6). Winkle und Kollegen berichteten in einer Studie mit 1504 PV-Ablationen und vergleichbaren Prozedurzeiten über eine Verkürzung der mittleren Prozedurdauer um insgesamt 47% über den Zeitraum von 7 Jahren (Winkle et al. 2012). Andere Studien veröffentlichten bei 251 bzw. 286 Prozeduren eine mittlere Prozedurdauer von 148 ± 26 bzw. 166 ± 52 Minuten (Pappone et al. 2001; Arya et al. 2011). Diese Angaben stützen die These, dass die Anzahl an Prozeduren auf 100 geschätzt werden darf, um stabile und - im Einklang mit der Fachliteratur – günstige Prozedurzeiten zu erreichen.

Bei den Magnetablationen zeigte sich keine Lernkurve der Prozedurdauer. Eine additive Lernkurve wurde lediglich in dem Untersuchungsabschnitt „Punktion bis transeptale Punktion“ nachgewiesen, in dem insbesondere die manuellen Fertigkeiten des Untersuchers gefordert waren. Die Mappingdauer und die Ablationsdauer wiesen hingegen keine Lernkurven auf. Technische Limitationen des Verfahrens könnten dafür als ursächlich in Frage kommen. Dies lässt sich mittels der vorliegenden Daten nicht abschließend klären. Pappone et al. zeigten in einer sehr viel kleineren Magnet-Studie mit 40 Patienten, dass eine Lernkurve durchaus eine Rolle spielen kann (Pappone et al. 2006). Weitere Studien mit klar definiertem Prozedurablauf und festen Untersuchern wären nötig, um dieser Frage auf den Grund zu gehen.

4.1.2 RF-Applikation

Die Auswertung der vorliegenden Daten zeigt, dass sich die RF-Applikationszeit seit Beginn des Ablationsprogramms bis zum Wechsel auf die Magnetablation signifikant verkürzt hat (Abbildung 7). Es ist davon auszugehen, dass steigende Prozedurerfahrung zu einem gezielteren und damit sparsameren Einsatz von RF-Strom geführt hat. Die Effektivität der Ablation wurde dadurch jedoch nicht vermindert. Die Erfolgsrate verblieb auf einem konstanten Niveau (Abbildung 12).

Nach dem Wechsel auf die Magnetnavigation wurde keine weitere additive Lernkurve nachgewiesen. Eine Erklärung dafür könnte die in der Literatur beschriebene geringere Potenz sein, mittels Magnetsteuerung effektive Läsionen herbeizuführen (Di Biase et al. 2007; Luthje et al. 2011). Als ursächlich wird ein verminderter endokardialer Anpressdruck des Magnetkatheters im Vergleich zum manuellen Katheter angenommen. Um dieses Defizit auszugleichen, wurde der RF-Strom länger appliziert. Dies erklärt, warum bei den Magnetablationen insgesamt länger RF-Strom appliziert wurde als bei den manuellen Ablationen (Tabelle 7).

4.1.3 Durchleuchtung

Hohe Strahlendosen während einer Katheterablation implizieren ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für den Patienten und den Untersucher. Insbesondere Haut und Augen sind gefährdet, durch Röntgenstrahlen Schaden zu nehmen (Balter et al. 2010; Kim et al. 2008). Leitlinien empfehlen daher die Durchleuchtungszeit auf ein notwendiges Minimum zu reduzieren (Miller et al. 2010). Die vorliegenden Studiendaten zeigen deutliche Lernkurven bei der Durchleuchtungszeit und -dosis. Mit steigender Anzahl durchgeführter Ablationen verringerte sich die benötigte Röntgenstrahlung signifikant (Abbildung 8). Die zunehmende Erfahrung mit der Kathetersteuerung und eine verbesserte Katheter- und Navigationstechnik stützten diese Entwicklung. So weist eine kürzlich veröffentlichte Studie auf die strahlensparenden Vorteile stets aktualisierter Mappingsysteme hin (Stabile et al. 2012). Erwähnenswert ist die zeitliche Differenz der Durchleuchtungsdauer zwischen den manuellen Ablationen und den Magnetablationen. Bei den Magnetablationen kam signifikant weniger Röntgenstrahlung zum Einsatz, wie bereits in Publikationen von Arya et al. und Luthje et al. diskutiert wurde (Arya et al. 2011; Luthje et al. 2011).

4.2 Komplikationen

Die Inzidenz schwerwiegender Komplikationen im Zusammenhang mit der PV-Ablation war mit 4% nicht höher als in anderen kürzlich veröffentlichten Studien. In der Fachliteratur werden Komplikationsraten zwischen 3% und 6% angegeben (Bertaglia et al. 2013; Wyse 2013; Cappato et al. 2010; Spragg et al. 2008). Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sich schwerwiegende Komplikationen überwiegend in der frühen Etablierungsphase einer Ablationsmethode ereigneten und mit zunehmender Ablationserfahrung seltener auftraten (Abbildung 9, Abbildung 10). Insbesondere nach 100 absolvierten Prozeduren verringerte sich die Komplikationsrate drastisch. In dieser Erhebung sank die Komplikationsrate bei den manuellen Ablationen nach den ersten 100 Prozeduren von 10% auf adäquate 1,3%. Der Wechsel auf die Magnetnavigation ließ die Komplikationsrate für die ersten 100 Magnet-Prozeduren leicht ansteigen (Abbildung 10). Mit 5% lag die Rate jedoch noch auf einem mit anderen Studien vergleichbaren Niveau (Cappato et al. 2010). Interessanterweise erfuhr die Komplikationsrate nach 100 weiteren Prozeduren erneut einen deutlichen Abfall auf 1,9% (Abbildung 10). Andere Studien veröffentlichten analoge Daten, nach denen der deutlichste Rückgang von Komplikationen nach 100 Prozeduren verzeichnet wurde (Hoyt et al. 2011; Spragg et al. 2008). Dies bekräftigt die These, dass die Anzahl an Ablationen auf 100 Prozeduren geschätzt werden darf, ab der die Komplikationsrate auf ein stabiles und akzeptables Niveau absinkt.

Beachtlich ist zudem, dass bei den frühen Ablationen eher ungewöhnliche Komplikationen auftraten. So akkumulierten sich im Zusammenhang mit zwei Prozeduren (#7, #21) jeweils drei schwerwiegende Komplikationen, darunter eine Plexusläsion, die auf unzureichende Lagerung eines Patienten zurückzuführen war. Im Studienverlauf zeigte sich keine weitere derartige Häufung von Komplikationen, was die These einer Lernkurve zusätzlich bekräftigt.

Die vorliegenden Daten deuten an, dass Komplikationen nicht häufiger vorkommen, wenn ungeübte Untersucher unter Anleitung erfahrener Untersucher PV-Ablationen durchführen. Wie in der Tabelle 11 ersichtlich, ist der Anteil an Komplikationen im Zusammenhang mit Prozeduren, an denen die unerfahrenen Untersucher (Operator 4 und 5) teilnahmen, gering. Von der gleichen Beobachtung berichteten Hoyt et al. in einer kürzlich erschienen Studie (Hoyt et al. 2011). Schließlich darf davon ausgegangen werden, dass die Komplikationsrate am ehesten mit der Erfahrung des Ablationszentrums und des gesamten Untersucherteams korreliert. Shah et al.

bestätigten in einer kürzlich erschienenen Studie einen Zusammenhang zwischen Komplikationen und der Erfahrung von Ablationszentren. Mit den Ergebnissen dieser Studie im Einklang stehend, wiesen Zentren mit mehr Ablationserfahrung günstigere Komplikationsraten auf. (Shah et al. 2012).

4.2.1 Perikardtampnade

Die bedeutsamste Komplikation bei frühen Prozeduren der konsekutiven Serie war die Perikardtampnade. Das Risiko lag in der vorliegenden Studie bei 1,2%. Die letzte weltweite Erhebung bezifferte das Risiko auf 1,3% (Cappato et al. 2010). Alle Perikardtampnaden ereigneten sich innerhalb der ersten 100 Prozeduren nach Etablierung des PV-Ablationsprogramms oder dem Wechsel auf die Magnetnavigation. Nach der Prozedur #202 trat bis zum Studienende keine weitere Tamponade auf. Dies weist darauf hin, dass die Tamponade vor allem ein Komplikationsrisiko für weniger erfahrene Operateure darstellt. Die Ursache kann häufig, wie auch in dieser Studie beobachtet, eine fehlerhafte transseptale Punktion (TSP) (Winkle et al. 2011) sein. Aus den vorliegenden Studiendaten lässt sich schließen, dass eine kritische Nummer von 50 TSP je Untersucher angenommen werden kann, um eine sichere Punktion zu gewährleisten. Alle fünf Operateure dieser Studie waren zuvor unerfahren in TSP (zumindest im praktischen Sinne) und sind nun in der Lage TSP mit hoher Sicherheit durchzuführen. Werden unerfahrene Untersucher von Erfahrenen angeleitet, beschleunigt dies den Lernvorgang. Eine kürzlich erschienene Studie untersuchte den Lernprozess unerfahrener Untersucher, die unter der Anleitung eines erfahrenen Instruktors zum ersten Mal eine transseptale Punktion durchführten. Die Erfolgsrate der Trainees mit je 30 Patienten lag bei 82%, ohne dass schwerwiegende Komplikationen auftraten. Um das günstigste Level der Lernkurve zu erreichen, absolvierte der Trainee durchschnittlich 29 TSP (Yao et al. 2013). Neben dem Peer-Teaching durch einen erfahrenen Instrukteur könnte bei unerfahrenen Untersuchern die Anwendung eines intrakardialen Echos oder ein TEE zusätzlich zu der fluoroskopischen Kontrolle behilflich sein, das Komplikationsrisiko weiter zu minimieren (Mitchell-Heggs et al. 2010; Bayrak et al. 2012). Behutsames Manövrieren des LA-Katheters und die dosierte RF-Abgabe sind darüber hinaus Voraussetzung zur Vermeidung intrakardialer Schäden.

4.2.2 Vaskuläre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen sind aufgrund der benötigten Gefäßzugänge und der intensiven Antikoagulation während der Prozedur häufige Komplikationen der PV-Ablation und in der Literatur mit einer Inzidenz von 1,1% - 2,2% beschrieben (Bertaglia et al. 2013; Cappato et al. 2010; Dagres et al. 2009). In der vorliegenden Studie lag die Inzidenz transfusionspflichtiger Hämatome bei 1%. Ein weiterer Patient litt postablationem unter einem Aneurysma spurium, das operativ versorgt werden musste. Interessanterweise ereigneten sich 71% dieser vaskulären Komplikationen (#7, #12, #21, #49, #71) innerhalb der ersten 100 von 500 PV-Ablationen. Dies weist darauf hin, dass sich auch zunehmende konkrete Praxiserfahrung mit transfemorale Punktionen und Katheterschleusen bei komplexen Ablationen auf die vaskuläre Komplikationsrate auswirkte.

4.2.3 Schlaganfall und TIA

Eine schwerwiegende Komplikation im Zusammenhang mit der PV-Ablation ist der Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA). In dieser Studie ereignete sich eine TIA (#262). Die Inzidenz war in dieser Arbeit mit 0,2% etwas niedriger als die in der Literatur beschriebenen Werte von 0,3 - 1% (Bertaglia et al. 2013; Cappato et al. 2010). Weitere thromboembolische Ereignisse waren eine tiefe Beinvenenthrombose (#21) und eine Lungenarterienembolie (#307). Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Hinweis, dass embolische Komplikationen bevorzugt bei unerfahrenen Untersuchern auftreten. Die Vorfälle beschränkten sich in dieser Studie nicht auf die frühe Etablierungsphase des Ablationsprogramms. Dennoch ist es wichtig das Risiko dieser Komplikationen von Beginn an durch optimale Prävention zu minimieren. Patienten sollten mindestens 3 Wochen vor der Ablation auf eine therapeutische Antikoagulation (INR von 2 - 3) eingestellt werden. Darüber hinaus ist vor Untersuchungsbeginn ein TEE zum Ausschluss von linksatrialen Thromben dringend empfohlen (Calkins et al. 2012). In der vorliegenden Studie ist die TIA (#262) ursächlich auf einen Luftembolus, der aus einer defekten Katheterschleuse herrührte, zurückzuführen. Präzises und aufmerksames Arbeiten mit den Katheterschleusen sowie Luftfilter können das Risiko eines Luftembolus verringern. Andere kürzlich veröffentlichte Studien sehen eine Ursache für thromboembolische Ereignisse im Zusammenhang mit der Katheterablation in einem kurzfristigen Defizit der effektiven

Antikoagulation bei Entfernung der eingeführten Katheterschleuse. Sie regen an, die Ablation bei einer therapeutischen INR durchzuführen. Dies kann das Risiko thromboembolischer Komplikationen weiter verringern, ohne das Risiko von Blutungskomplikationen zu erhöhen (Gautam et al. 2011; Di Biase et al. 2010).

4.2.4 PV-Stenose

Zwei PV-Stenosen (#7, #21) sind im Zusammenhang mit 500 Ablationen aufgetreten, wobei nur eine als klinisch signifikant einzuschätzen war (#7). Beide Komplikationen ereigneten sich in der frühen Etablierungsphase des Ablationsprogramms. In Fall #7 kam ein Ablationsgerät (CARTO) ohne CT-Bildintegration zum Einsatz. Dies könnte das Risiko einer PV-Stenose begünstigt haben. Der Zusammenhang ist aber unwahrscheinlich. Unterm Strich wird die Inzidenz einer PV-Stenose in der Literatur als rückläufig beschrieben, was in Anbetracht der vorliegenden Studiendaten sehr schlüssig erscheint. Insbesondere die steigende Erfahrung mit der Prozedur, vor allem die Änderung auf weniger segmentale Ansätze und eine verbesserte Katheter- und Navigationstechnik führten zu dieser Entwicklung. Cappato et al. berichteten in der ersten weltweiten Erhebung zur Sicherheit der PV-Ablation aus dem Jahr 2005 über eine Inzidenz von 0,74% an interventionsbedürftigen PV-Stenosen (Cappato et al. 2005). Aktuelle Erhebungen berichten dagegen über eine Stenoserate von bis zu 0,29% (Cappato et al. 2010; Dagres et al. 2009; Lee et al. 2011). Bekannte Maßnahmen zur Prävention von PV-Stenosen sind die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes zum PV-Ostium, die Anwendung eines 3D-Mappingsystems mit integrierter CT-Bildintegration und die dosierte RF-Abgabe. Andere Studien empfehlen darüber hinaus das Risiko einer PV-Stenose mittels des Einsatzes von Cryo-Energie auszuschalten (Klein et al. 2008; Neumann et al. 2008). Letztendlich ist diese Methode jedoch noch Gegenstand der aktuellen Forschung und erste Fälle einer PV-Stenose durch Cryo-Ablation wurden kürzlich berichtet (Thomas et al. 2011).

4.2.5 Weitere Komplikationen

Weitere mit der PV-Ablation assoziierte gefürchtete Komplikationen wie Tod, Schlaganfall oder eine atrial-ösophageale Fistel traten seit Programmetablierung im April 2006 bis Juni 2011 nicht auf. Den vorliegenden Daten zufolge kann daher nicht

angenommen werden, dass es sich um typische Komplikationen eines neu etablierten Ablationszentrums handelt. Cappato et al. berichteten in ihrer Studie von Komplikationsraten in Höhe von 0,15% für den Ablations-assoziierten Tod sowie von 0,23% für den Schlaganfall und von 0,04% für die atrial-ösophageale Fistel (Cappato et al. 2010). Da diese Komplikationen nur in einem von 500 - 1000 Fällen oder mehr auftreten, kann das tatsächliche Risiko in dieser Studie mit 500 Prozeduren unterschätzt sein.

Eine andere gelegentlich vorkommende Komplikation in der untersuchten Studienkohorte war die Pneumonie. Im Zusammenhang mit der PV-Ablation entwickelten zwei Patienten (#21, #434) eine massive Pneumonie, welche intensivpflichtig behandelt werden musste. Drei weitere Patienten (#11, #259, #261) erlitten eine minderschwere Pneumonie. Wenngleich die Pneumonie nicht eine spezifische Komplikation der PV-Ablation ist, müssen präoperative Maßnahmen weitestgehend darauf abzielen, das Infektionsrisiko für den Patienten zu minimieren. Optimale hygienische Bedingungen im Krankenhaus und die präoperative Prüfung des Gesundheitszustandes eines potenziellen Ablationspatienten sollten obligatorische Vorkehrungen sein (Arozullah et al. 2001). Drei andere Patienten (#90, #151, #415) aspirierten Sputum während der periprozeduralen Sedierung mit Propofol und mussten notintubiert werden. Die Inzidenz dieser Komplikation war in dieser Studie mit 0,6% gering und hatte für die betroffenen Patienten keine lebensbedrohlichen Konsequenzen. Salukhe et al. untersuchten in einer Erhebung von 2012 die Sicherheit und Effektivität einer periprozeduralen Sedierung und Überwachung des Patienten durch die operierenden Elektrophysiologen und belegten in einer Auswertung von 1000 Fällen die Sicherheit dieser Methode. Die Komplikationsrate lag bei 0,5% (Salukhe et al. 2012).

4.2.6 Prädiktoren für Komplikationen

Die univariate Analyse identifizierte in dieser Arbeit ein hohes Patientenalter als signifikanten Einflussfaktor für ein erhöhtes Komplikationsrisiko bei PV-Ablationen (Tabelle 12). Bereits andere Studien veröffentlichten Daten, aus denen das Alter als Prädiktor für Komplikationen hervorging (Shah et al. 2012; Hoyt et al. 2011; Dagres et al. 2009). Leong-Sit et al. verglichen die Komplikationsraten von 309 Ablationspatienten unter 45 Jahren mit denen von 378 Patienten über 65 Jahren und

ermittelten eine signifikant höhere Komplikationsrate bei den älteren Studienteilnehmern. Dennoch war die Ablation in beiden Gruppen gleich erfolgreich (Leong-Sit et al. 2010). Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Erfolgsraten bei Patienten mit hohem Lebensalter gegenüber jüngeren Patienten (Tabelle 19). Dies lässt darauf schließen, dass eine PV-Ablation bei älteren Patienten gleich effektiv ist und daher ihre Berechtigung verdient. Auch Studien anderer Autoren stützen diese These (Zado et al. 2008; Corrado et al. 2008).

Weiterhin deutete ein Trend auf ein erhöhtes Komplikationsrisiko für Frauen hin. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aktueller Studien, in denen das weibliche Geschlecht als ein unabhängiger Prädiktor für Komplikationen nachgewiesen wurde (Shah et al. 2012; Baman et al. 2011). Als ursächlich kann eine meist fragilere vaskuläre Anatomie der Frau mit einer höheren Neigung zu Blutungen unter Heparin vermutet werden (Cheng et al. 2009). Einige Autoren empfehlen daher die eingesetzte Anzahl von Schleusen pro Vene auf maximal 2 zu begrenzen, um das Risiko vaskulärer Komplikationen bei Frauen zu reduzieren (Bertaglia et al. 2013).

4.3 Ablationserfolg

4.3.1 PV-Isolationsrate

Der prozedurale Endpunkt der Ablation war die Isolation aller PV-Eingänge vom linken Vorhof (Pappone et al. 2000). Die Isolationsrate zeigte eine dezente Lernkurve bei den manuellen Ablationen (Abbildung 11). Bei den Magnetablationen wurde hingegen keine Lernkurve nachgewiesen. Nach den Daten dieser Studie kann somit nicht davon ausgegangen werden, dass steigende Ablationserfahrung zu höheren Isolationsraten führt. Faktoren, welche das Ergebnis beeinflussten, waren zum einen die individuelle Herzanatomie der Patienten (schwer zugängliche Lage der PV), zum anderen das unterschiedliche Erfahrungsniveau der Untersucher. Hinzu kommt, dass die RF-Applikation örtlich limitiert war, um Komplikationen zu vermeiden. Es gab Fälle, in denen die maximale RF-Applikationsdosis erreicht war, ohne dass sich ein vollständiger Leitungsblock etablierte.

Neuere Studien stellen die Notwendigkeit einer vollständigen Isolation der PV für den Erfolg einer Ablation in Frage (Miyazaki et al. 2011; Brooks et al. 2010). Die

vorliegenden Studiendaten weisen jedoch auf ein besseres Langzeitergebnis bei umfassender PV-Isolation hin (Tabelle 17). Darüber hinaus wurde bei vielen Studienpatienten, die ein Rezidiv erfuhren und sich einer Reablation unterzogen, eine Rekonnectierung einzelner PV beobachtet. Publikationen von Callans et al. und Mainigi et al. berichteten von gleichen Beobachtungen (Callans et al. 2004; Mainigi et al. 2007). Daher ist trotz des Diskussionsbedarfs die Isolation der PV gegenwärtig der Grundpfeiler der Ablationsbehandlung zur Heilung von Vorhofflimmern (Calkins et al. 2012).

4.3.2 Langzeiterfolg

Die vorliegenden Daten dieser Studie zeigen eine konstante Erfolgsrate seit dem Start des neuen PV-Ablationsprogramms an einem unerfahrenen Zentrum (Abbildung 12). Die Erfolgsraten folgten keiner Lernkurve und waren von Beginn an mit denen anderer Publikationen vergleichbar (Cappato et al. 2010). Dies stützt die These, dass es gelingt, ein neues Ablationsprogramm an einem mit den programmspezifischen Abläufen zunächst unerfahrenen Zentrum effizient zu führen. Cappato et al. und Calkins et al. berichteten in weltweit durchgeführten Studien von Erfolgsraten zwischen 65% und 90% unter Berücksichtigung mehrfacher Ablationen (Cappato et al. 2010; Calkins et al. 2009). In der untersuchten Studienkohorte dieser Arbeit lag die Erfolgsrate bei 81% (12 MFU) bzw. 74% (24 MFU) nach mittleren $1,6 \pm 0,7$ Ablationen. Unterzogen sich die Studienpatienten nur einer Ablation, waren die Langzeitergebnisse deutlich ungünstiger (Abbildung 13, Abbildung 15). In Abbildung 17 dieser Arbeit lässt sich ablesen, dass wiederholte Ablationen nötig waren, um eine gute Langzeit-Rezidivfreiheit von VHF zu erreichen. Viele Studien berichteten bereits von ähnlichen Beobachtungen, so dass der aktuelle Expertenkonsensus Reablationen bei Patienten mit einem symptomatischen VHF-Rezidiv empfiehlt (Calkins et al. 2012; Weerasooriya et al. 2011; Ouyang et al. 2010). Häufige Angriffspunkte der Reablation sind rekonnectierte Pulmonalvenen und nicht-pulmonale VHF-Foci im linken Vorhof.

Langzeitergebnisse mit Nachbeobachtungszeiten von über einem Jahr sind zurzeit nur vereinzelt vorhanden und zumeist auf einzelne Zentren limitiert. Ähnliche Langzeiterfolgsraten wie in dieser Arbeit nachgewiesen, publizierten Weerasooriya et al. in einer Studie über Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF. Die Erfolgsraten lagen bei 87% nach 12 Monaten und 81% nach 24 Monaten bei

durchschnittlich zwei Ablationen je Patient (Weerasooriya et al. 2011). Anzumerken ist hier die strenge Selektion der Studienteilnehmer, welche das leicht günstigere Outcome gegenüber der vorliegenden Arbeit bedingen kann. Auch andere Publikationen bestätigen die Effektivität der PV-Ablation in einer Langzeituntersuchung (Bhargava et al. 2009). Pappone et al. belegten in einer randomisierten Studie über 4 Jahre den Vorteil einer PV-Ablation gegenüber der konventionellen medikamentösen Therapie bei Patienten mit paroxysmalem VHF (Pappone et al. 2011). Demgegenüber stehen andere Autoren, die weniger günstige Ergebnisse publiziert haben und von einem kritischen VHF-Rezidivrisiko ab einem Jahr nach der Ablation berichteten (Bertaglia et al. 2010; Wokhlu et al. 2010). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die PV-Ablation eine effektive mittel- und langfristige Therapie zur Vermeidung von VHF darstellt. Es fehlen derzeit noch weitere kontrollierte Langzeiterhebungen, um die langjährige Robustheit der Therapie zu bestätigen.

4.4 Prädiktoren

Die Auswertung der Studiendaten zeigte, dass ein Frührezidiv und die LA-Größe signifikante und unabhängige Prädiktoren für ein erneutes symptomatisches VHF-Rezidiv außerhalb der Blanking-Periode sind.

Patienten, die ein Frührezidiv erlitten, wiesen ein um den Faktor 2,46 erhöhtes Risiko gegenüber Patienten ohne Frührezidiv auf. Bereits 2002 publizierten Oral et al. Daten, nach denen Patienten mit frühen VHF-Rezidiven im Langzeitverlauf zu 69% erneut betroffen waren (Oral et al. 2002). Die Daten dieser Arbeit zeigen ähnliche Werte, wenngleich die Grundvoraussetzungen mit einer moderneren Ablationstechnik und bedeutend längerem Follow-Up andere waren. Es erfuhr 73% der Patienten mit einem Frührezidiv innerhalb des Studienzeitraums ein erneutes Rezidiv bei einem Median von 202 Tagen nach stattgefundener Erstablation. Andere Studien publizierten optimistischere Ergebnisse. Choi et al. und Themistoclakis et al. bezifferten die späte Rezidivrate auf 50% bzw. 51% (Choi et al. 2010; Themistoclakis et al. 2008). Ein hoher Anteil an Patienten mit persistierendem VHF könnte die Diskrepanz in der vorliegenden Arbeit erklären. Aktuelle Publikationen deuten auf eine niedrigere Erfolgsrate bei diesen Patienten hin (Miyazaki et al. 2011; Brooks et al. 2010). Festzuhalten ist, dass nach Studienlage ca. 30 - 60% der Patienten mit einem

Frührezidiv keine weiteren VHF-Episoden erfahren (Lee et al. 2004; Oral et al. 2002). Vor diesem Hintergrund werden Frührezidive nicht als Misserfolg einer PV-Ablation gewertet (Calkins et al. 2012). Patienten dieser Studie wurden im Falle eines Frührezidivs kardiovertiert und teilweise auf neue Antiarrhythmika eingestellt. Eine Reablation wurde erst nach Ablauf der Blanking-Periode durchgeführt.

Als ein weiterer unabhängiger Prädiktor wurde die Größe des linken Vorhofs identifiziert. Eine Vergrößerung des LA-Durchmessers um 10 mm erhöhte das Risiko für ein Rezidiv um 44%. Diese Erkenntnis deckt sich mit Studien anderer Autoren in denen von der LA-Größe als Prädiktor für den Erfolg einer PV-Ablation berichtet wurde (Weerasooriya et al. 2011; Wokhlu et al. 2010). Weitere Studien bestätigten einen Zusammenhang mittels objektiver Computertomographie (Sohns et al. 2013; Abecasis et al. 2009). Trotz des schlechteren Outcomes bei einem größeren Vorhofdurchmesser kann eine PV-Ablation erfolgreich sein. Die Auswertung dieser Studie zeigt, dass nach mehrfachen Ablationen 67% der Patienten mit einem LA-Diameter größer als 45 mm ohne VHF-Rezidiv verblieben. Bei erfolgreicher Ablation profitieren die Patienten von einem Zuwachs an Pumpleistung und einem positiven Remodeling-Effekt, welcher u.a. die Vorhofgröße nachhaltig vermindern kann (Pappone et al. 2000; Jayam et al. 2005; Tsao et al. 2005).

4.5 Limitationen der Studie

Die Studie wurde als Single-Center-Studie nicht randomisiert durchgeführt. Die Patienten wurden jedoch nicht nachträglich selektiert. Alle PV-Ablationspatienten wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Unsicherheiten bezüglich der Auswertung der Lernkurven und des Langzeiterfolges entstanden durch den Einsatz zweier unterschiedlicher Ablationssysteme. Um diesem Umstand gerecht zu werden, wurden die Lernkurven stets für beide Systeme berechnet. Die Erfolgsrate ist nach aktueller Studienlage bei beiden Methoden identisch und wurde in dieser Arbeit aus diesem Grund nicht differenziert betrachtet (Proietti et al. 2013). Die univariate Prädiktorenanalyse der vorliegenden Daten wies aber auf eine Überlegenheit der manuellen Ablation hin ([Abbildung 22](#)). Es sollten jedoch weitere kontrollierte Studien durchgeführt werden, um diese Hypothese mittels multivariater Analysen zu verifizieren.

Weiterhin wurden die Ergebnisse der Arbeit möglicherweise durch Unterschiede in der Erfahrung der Untersucher beeinflusst. Zum einen konnte dies Einfluss auf das Ablationsergebnis selbst nehmen, zum anderen war ein subjektiver Faktor bei den echokardiographischen Befunden und anamnestischen Erhebungen nicht ausgeschlossen. Ein klarer Prozeduralgorithmus konnte diesen Einfluss weitestgehend begrenzen.

Als weitere Einschränkung erwies sich das Follow-Up. Es basierte auf einer halbjährlichen, ambulanten Nachkontrolle und LZ-EKG-Untersuchungen. Zwar stellten sich Patienten bei symptomatischen Arrhythmien umgehend in der Ambulanz vor, jedoch lässt sich nicht sicher ausschließen, dass asymptomatische Episoden in den überwachungsfreien Intervallen unerkannt blieben. Für die Studie hatte dieser Umstand jedoch keine große Relevanz, da als entscheidendes Kriterium für den Erfolg oder Misserfolg der Ablation symptomatische VHF-Beschwerden des Patienten definiert waren.

Als auf das Erfolgsergebnis des Ablationsprogramms limitierend wirkend erwiesen sich diejenigen Patienten, die sich trotz ärztlicher Indikation gegen eine Reablation entschieden. Diese Fälle wurden in dieser Arbeit als Misserfolge gewertet und haben die Erfolgsrate negativ beeinflusst. Nach vorliegender Datenlage kann geschätzt werden, dass von den 75 Patienten, die sich keiner zweiten oder sogar dritten Ablation unterzogen, ca. 63% (47 Patienten) von einer weiteren Ablation dauerhaft profitiert hätten.

Eine Unsicherheit bezüglich des Langzeitergebnisses birgt die Einnahme von Antiarrhythmika. So nahmen bei Studienende noch 18% der rezidivfreien Patienten antiarrhythmische Medikation ein und waren darunter symptomfrei. Die verabreichten Antiarrhythmika waren vor der Ablation nicht effektiv. Daher werden diese Fälle in dieser Arbeit nicht als Misserfolg gewertet.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie hat zu zahlreichen Erkenntnissen geführt, die in dem Ergebnisteil detailliert dargestellt wurden. Von Bedeutung sind insbesondere die erfassten Lernkurven. Diese helfen die Effizienz und die Risiken eines neu etablierten PV-Ablationsprogramms an einem kardiologischen Zentrum mit zuvor unerfahrenen bzw. semi-erfahrenen Untersuchern zu bewerten. Die Studie zeigt, dass wichtige Prozedurparameter wie Prozedurdauer ([Abbildung 5](#)), Durchleuchtungszeit ([Abbildung 8](#)) und Komplikationsrate ([Abbildung 9](#)) signifikante Lernkurven aufweisen. Drei Viertel aller schwerwiegenden Komplikationen sind auf die ersten 100 Prozeduren einer neuen Ablationsmethode entfallen. Anschließend hatte sich die Komplikationsrate auf ein akzeptables Niveau von 1,3 - 1,9% stabilisiert. Diese hatte sich auch bei Hinzukommen zusätzlicher, neuer Untersucher in dem Ablationsprogramm nicht verschlechtert ([Abbildung 10](#)).

Die Erfolgsraten sind von Beginn an konstant ([Abbildung 12](#)) und vergleichbar mit denen publizierter Studien anderer Ablationszentren (Cappato et al. 2010). Das zuvor unerfahrene bzw. semi-erfahrene Operationsteam ist demnach nicht minder effektiv gewesen als das Erfahrene, wenngleich die Prozedurzeiten zu Beginn länger waren. Die vorliegenden Daten zeigen, dass es gelingt ein PV-Ablationsprogramm mit wenig erfahrenen Untersuchern effektiv und sicher an einem mit der Prozedur unerfahrenen medizinischen Zentrum zu etablieren. Kein Studienpatient ist gestorben oder hat eine permanente Gesundheitsbeeinträchtigung als Folge der Ablation erlitten. Es ist jedoch mit vermehrten Komplikationen in der frühen Etablierungsphase zu rechnen. Die potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen dieser klinisch potenten Methode dürfen daher nicht unterschätzt werden.

Das PV-Ablationsprogramm sollte daher einigen grundlegenden Prinzipien folgen: (1) selektive Patientenauswahl, (2) genaue Kenntnis anatomischer Herzstrukturen, (3) Kenntnisse konzeptioneller Ablationsstrategien, (4) technische Kompetenz, (5) Kenntnisse möglicher Komplikationen, (6) Ausführung eines angemessenen Follow-Up. Es wird empfohlen, dass PV-Ablationszentren mindestens 100 Eingriffe pro Jahr durchführen, um stabile Ergebnisse zu gewährleisten. Die Einsatzhäufigkeit der Untersucher sollte dabei 50 Eingriffe pro Jahr nicht unterschreiten (Calkins et al. 2012). Der konsequente Erfahrungsaustausch im Team und die intensive Einarbeitung unerfahrener Untersucher sind essenziell.

Die vorliegenden Erfolgsraten von 81,3% (12MFU) unterstreichen die Effektivität eines PV-Ablationsprogramms an einem Zentrum mit einem mittleren Ablationsvolumen von 100 Prozeduren pro Jahr.

Dennoch muss sich die Therapie der PV-Ablation noch weiter beweisen. Die Langzeiterfolgsraten dieser und anderer Studien zeigen, dass nach einem Jahr weiterhin mit VHF-Rezidiven zu rechnen ist (Pappone et al. 2011; Miyazaki et al. 2011; Weerasooriya et al. 2011). Darüber hinaus ist die Frage eines potenziellen Mortalitätsvorteils gegenüber einer medikamentösen Therapie noch nicht eindeutig geklärt. Zwei multizentrische Studien, CABANA (<https://www.cabanatrial.org/>) und CASTLE-AF (<http://www.castle-af.org/>), befassen sich derzeit mit diesem Thema.

Konsistent mit den Ergebnissen dieser Arbeit gilt es jedoch als gesichert, dass die Pulmonalvenenablation eine effektive Behandlung für Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF darstellt (Bhargava et al. 2009; Verma et al. 2010). Verschiedene klinische Studien haben die Überlegenheit einer Katheterablation gegenüber einer Therapie mit Antiarrhythmika einen stabilen Sinusrhythmus zu etablieren, Symptome zu reduzieren und die Lebensqualität anzuheben gezeigt (Pappone et al. 2011; Calkins et al. 2009).

Angesichts steigender Patientenzahlen und der fortschreitenden Entwicklung der Ablationstechnik darf davon ausgegangen werden, dass die Zahl neuer Ablationszentren in Zukunft weiter ansteigen wird.

5 Zusammenfassung

Die zirkumferentielle Pulmonalvenenablation (CPVA) hat sich in den letzten Jahren als effektive Therapie bei Vorhofflimmern etabliert. Angesichts einer hohen Prävalenz von Vorhofflimmern und aussichtsreichen Studienergebnissen der Pulmonalvenenablation ist die Zahl neuer Ablationszentren gegenwärtig ansteigend. Die Initiierung eines CPVA-Programms bleibt jedoch aufgrund der Komplexität der Prozedur und des Risikos lebensgefährlicher Komplikationen eine Herausforderung. Das Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Effizienz und Sicherheit eines neu etablierten CPVA-Programms an einem medizinischen Zentrum mit zuvor wenig erfahrenen Untersuchern zu evaluieren.

Zwischen 2006 und 2011 wurden im Rahmen dieser Studie 331 Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern konsekutiv der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation zugeführt und unterzogen sich insgesamt 500 Prozeduren. Das mittlere Follow-Up betrug 648 ± 315 Tage. Wichtige Prozedurparameter wie die Prozedurdauer und die Durchleuchtungszeit wiesen über den Studienverlauf hinweg signifikante Lernkurven auf. Die zunehmende Ablationspraxis führte neben der Prozessoptimierung zu einer deutlichen Reduzierung schwerwiegender Komplikationen. Prozedurdauer und Komplikationsrate erreichten nach 100 Ablationen ein stabiles und im Lichte der internationalen Literatur adäquates Niveau. Die Inzidenz schwerwiegender Komplikationen verringerte sich auf 1,3 - 1,9%. Insgesamt betrug der Anteil schwerwiegender Komplikationen 4%. Der Tod trat nicht auf. Keine der aufgetretenen Komplikationen führte zu einer permanenten Gesundheitsbeeinträchtigung der Patienten.

Die Erfolgsraten hinsichtlich von Rezidiven von VHF waren seit Beginn des Programms auf einem konstanten Niveau und vergleichbar mit in der Literatur beschriebenen Werten. Die vorliegende Studie zeigt, dass es gelingt, ein CPVA-Programm mit zuvor wenig erfahrenen Untersuchern effizient zu etablieren. Die Daten zeigen jedoch auch, dass mit einer erhöhten Komplikationsrate in der frühen Etablierungsphase zu rechnen ist. Intensives *Peer-Teaching* durch erfahrene Untersucher reduziert dieses Risiko.

Wichtige zusätzliche Erkenntnisse über die Effektivität der CPVA lieferte das umfangreiche Follow-Up. Nach im Mittel 1,6 ± 0,7 Ablationen und einer Nachbeobachtung von einem Jahr waren 81,3% (266 / 327) der Patienten frei von

symptomatischem Vorhofflimmern. Nach der Erstablation waren dies lediglich 54,7% (179 / 327). Die Reablation ist eine wichtige Maßnahme, um die Erfolgsrate nachhaltig zu verbessern. Die Studie identifizierte zudem Frührezidive innerhalb der Blanking-Periode und einen vergrößerten linken Vorhof als unabhängige Prädiktoren für die Rekurrenz von symptomatischem Vorhofflimmern.

Vor dem Hintergrund des steigenden Bedarfs an effektiven Therapien zur Behandlung von Vorhofflimmern sind die Ergebnisse dieser Studie hilfreich, um weitere CPVA-Programme zu planen und zu etablieren.

6 Literaturverzeichnis

- Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, Saraiva C, Cavaco D, Santos KR, Morgado FB, Adragao P, Silva A (2009): Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 11, 1289–1294
- Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J (2001): Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 135, 847–857
- Arya A, Zaker-Shahrok R, Sommer P, Bollmann A, Wetzel U, Gaspar T, Richter S, Husser D, Piorkowski C, Hindricks G (2011): Catheter ablation of atrial fibrillation using remote magnetic catheter navigation: a case-control study. *Europace* 13, 45–50
- Bai R, Patel D, Di Biase L, Fahmy TS, Kozeluhova M, Prasad S, Schweikert R, Cummings J, Saliba W, Andrews-Williams M et al. (2006): Phrenic nerve injury after catheter ablation: should we worry about this complication? *J Cardiovasc Electrophysiol* 17, 944–948
- Balter S, Hopewell JW, Miller DL, Wagner LK, Zelefsky MJ (2010): Fluoroscopically guided interventional procedures: a review of radiation effects on patients' skin and hair. *Radiology* 254, 326–341
- Baman TS, Jongnarangsin K, Chugh A, Suwanagool A, Guiot A, Madenci A, Walsh S, Ilg KJ, Gupta SK, Latchamsetty R et al. (2011): Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22, 626–631
- Bayrak F, Chierchia G, Namdar M, Yazaki Y, Sarkozy A, Asmundis C de, Muller-Burri SA, Rao J, Ricciardi D, Sorgente A et al. (2012): Added value of transoesophageal echocardiography during transeptal puncture performed by inexperienced operators. *Europace* 14, 661–665
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994): Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271, 840–844
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D (1998): Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 98, 946–952
- Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Méndez F, Mattiello M et al. (2007): Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur. Heart J.* 28, 836–841
- Bertaglia E, Stabile G, Pappone A, Themistoclakis S, Tondo C, Sanctis VDE, Soldati E, Tritto M, Solimene F, Grimaldi M et al. (2013): Updated National Multicenter Registry on Procedural Safety of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*
- Bertaglia E, Tondo C, Simone A de, Zoppo F, Mantica M, Turco P, Iuliano A, Forleo G, La Rocca V, Stabile G (2010): Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace* 12, 181–187
- Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M, Wazni OM, Burkhardt JD, Cummings JE, Khaykin Y et al. (2009): Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 6, 1403–1412
- Blackshear JL, Safford RE (2003): AFFIRM and RACE trials: implications for the management of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 7, 366–369
- Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, Hsu L, Sanders P (2010): Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm* 7, 835–846

- Bruggenjürgen B, Rossnagel K, Roll S, Andersson FL, Selim D, Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Jungehülsing GJ, Villringer A, Willich SN (2007): The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Value Health* 10, 137–143
- Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I (2009): Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2, 349–361
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S, Crijns, Harry J G, Damiano, Ralph J Jr, DAVIES DW, DiMarco J et al. (2012): 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 9, 632-696.e21
- Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S, Zado E, Vanderhoff M, Ren J, Marchlinski FE (2004): Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15, 1050–1055
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip, Gregory Y H, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder, Isabelle C, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31, 2369–2429
- Cappato R, Calkins H, Chen S, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y, Klein G, Packer D, Skanes A (2005): Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 111, 1100–1105
- Cappato R, Calkins H, Chen S, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y, Klein G, Natale A, Packer D et al. (2010): Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3, 32–38
- Chen YJ, Chen SA, Chang MS, Lin CI (2000): Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 48, 265–273
- Cheng S, Morrow DA, Sloan S, Antman EM, Sabatine MS (2009): Predictors of initial nontherapeutic anticoagulation with unfractionated heparin in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 119, 1195–1202
- Choi J, Pak H, Park JS, Kwak JJ, Nagamoto Y, Lim HE, Park SW, Hwang C, Kim Y (2010): Clinical significance of early recurrences of atrial tachycardia after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21, 1331–1337
- Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD et al. (2004): Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 109, 1509–1513
- Corrado A, Patel D, Riedlbauchova L, Fahmy TS, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Hao S, Schweikert RA, Cummings JE et al. (2008): Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians. *J Cardiovasc Electrophysiol* 19, 807–811
- Cummings JE, Schweikert RA, Saliba WI, Burkhardt JD, Brachmann J, Gunther J, Schibgilla V, Verma A, Dery M, Drago JL et al. (2005): Assessment of temperature, proximity, and

- course of the esophagus during radiofrequency ablation within the left atrium. *Circulation* 112, 459–464
- Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT et al. (2009): Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 20, 1014–1019
- Di Biase L, Fahmy TS, Patel D, Bai R, Civello K, Wazni OM, Kanj M, Elayi CS, Ching CK, Khan M et al. (2007): Remote magnetic navigation: human experience in pulmonary vein ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50, 868–874
- Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Horton R, Gallinghouse GJ, Lakkireddy D, Verma A, Khaykin Y, Hongo R et al. (2010): Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 121, 2550–2556
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J, Kay GN, Lowe JE et al. (2006): 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): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 114, e257-354
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Heuzey J, Lowe JE et al. (2011): 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 123, e269-367
- Gautam S, John RM, Stevenson WG, Jain R, Epstein LM, Tedrow U, Koplan BA, McClennen S, Michaud GF (2011): Effect of therapeutic INR on activated clotting times, heparin dosage, and bleeding risk during ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22, 248–254
- Gepstein L, Evans SJ (1998): Electroanatomical mapping of the heart: basic concepts and implications for the treatment of cardiac arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 21, 1268–1278
- Gerstenfeld EP, Guerra P, Sparks PB, Hattori K, Lesh MD (2001): Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12, 900–908
- Gianfranchi L, Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N (1999): Determinants of development of permanent atrial fibrillation and its treatment. *Europace* 1, 35–39
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001): Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285, 2370–2375
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J (1998): Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339, 659–666
- Hart RG, Halperin JL (1999): Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 131, 688–695
- Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farre J, Anderson RH, Sanchez-Quintana D (2001): Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart* 86, 265–270

- Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jais P, Janse MJ, Haissaguerre M, De Bakker, Jacques M T (2002): Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 105, 2442–2448
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J (2000): Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 356, 1789–1794
- Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K, Alhumaid F, Needleman M, Edwards D, Govil A, Nazarian S, Cheng A, Henrikson CA et al. (2011): Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm* 8, 1869–1874
- Jayam VK, Dong J, Vasamreddy CR, Lickfett L, Kato R, Dickfeld T, Eldadah Z, Dalal D, Blumke DA, Berger R et al. (2005): Atrial volume reduction following catheter ablation of atrial fibrillation and relation to reduction in pulmonary vein size: an evaluation using magnetic resonance angiography. *J Interv Card Electrophysiol* 13, 107–114
- Jones SA, Yamamoto M, Tellez JO, Billeter R, Boyett MR, Honjo H, Lancaster MK (2008): Distinguishing properties of cells from the myocardial sleeves of the pulmonary veins: a comparison of normal and abnormal pacemakers. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 1, 39–48
- Katsiyannis WT, Melby DP, Matelski JL, Ervin VL, Laverence KL, Gornick CC (2008): Feasibility and safety of remote-controlled magnetic navigation for ablation of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 102, 1674–1676
- Kim KP, Miller DL, Balter S, Kleinerman RA, Linet MS, Kwon D, Simon SL (2008): Occupational radiation doses to operators performing cardiac catheterization procedures. *Health Phys* 94, 211–227
- Klein G, Oswald H, Gardiwal A, Lusebrink U, Lissel C, Yu H, Drexler H (2008): Efficacy of pulmonary vein isolation by cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 5, 802–806
- Kottkamp H, Hügl B, Krauss B, Wetzel U, Fleck A, Schuler G, Hindricks G (2000): Electromagnetic versus fluoroscopic mapping of the inferior isthmus for ablation of typical atrial flutter: A prospective randomized study. *Circulation* 102, 2082–2086
- L'hoest H (2012): Vorhofflimmern: Die „neue Epidemie“ der Herzkreislaufkrankheiten? *BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell* 2012, 236–260
- Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM (2011): Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22, 163–168
- Lee S, Tai C, Hsieh M, Tsai C, Lin Y, Tsao H, Yu W, Huang J, Ueng K, Cheng J et al. (2004): Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 10, 221–226
- Leong-Sit P, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Dixit S, Bala R, Riley MP, Hutchinson MD, Cooper J et al. (2010): Efficacy and risk of atrial fibrillation ablation before 45 years of age. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3, 452–457
- Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A (1999): Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 99, 3028–3035
- Lewalter T, Tebbenjohanns J, Wichter T, Antz M, Geller C, Seidl K, Gulba D, Röhrig F, Willems S (2008): Kommentar zu „ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary“. *Kardiologie* 2, 181–205
- Lin W, Tai C, Hsieh M, Tsai C, Lin Y, Tsao H, Huang J, Yu W, Yang S, Ding Y et al. (2003): Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 107, 3176–3183

- Liu E, Shehata M, Liu T, Amorn A, Cingolani E, Kannarkat V, Chugh SS, Wang X (2012): Prevention of esophageal thermal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 35, 35–44
- Luthje L, Vollmann D, Seegers J, Dorenkamp M, Sohns C, Hasenfuss G, Zabel M (2011): Remote magnetic versus manual catheter navigation for circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 100, 1003–1011
- Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Russo AM, Verdino RJ, Lin D, Zado ES et al. (2007): Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18, 69–74
- Maisel WH, Stevenson LW (2003): Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 91, 2D-8D
- Marcus GM, Ren X, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, Lee RJ, Foster E, Olgin JE (2007): Repeat transseptal catheterization after ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18, 55–59
- Miller DL, Vano E, Bartal G, Balter S, Dixon R, Padovani R, Schueler B, Cardella JF, Baere T de (2010): Occupational radiation protection in interventional radiology: a joint guideline of the Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe and the Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol* 21, 607–615
- Mitchell-Heggs L, Lellouche N, Deal L, Elbaz N, Hamdaoui B, Castanie J, Dubois-Rande J, Gueret P, Lim P (2010): Transseptal puncture using minimally invasive echocardiography during atrial fibrillation ablation. *Europace* 12, 1435–1438
- Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, Takahashi Y, Takei A, Sato A, Isobe M, Takahashi A (2011): Long-term clinical outcome of extensive pulmonary vein isolation-based catheter ablation therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Heart* 97, 668–673
- Neumann T, Vogt J, Schumacher B, Dorszewski A, Kuniss M, Neuser H, Kurzidim K, Berkowitsch A, Koller M, Heintze J et al. (2008): Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol* 52, 273–278
- Nieuwlaet R, Prins MH, Le Heuzey J, Vardas PE, Aliot E, Santini M, Cobbe SM, Widdershoven, Jos W M G, Baur LH, Levy S et al. (2008): Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 29, 1181–1189
- O'Donnell D, Furniss SS, Dunuwille A, Bourke JP (2003): Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 91, 83–85
- Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai, Steve W K, Greenstein R, Pelosi F, JR et al. (2002): Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 40, 100–104
- Oral H, Chugh A, Ozaydin M, Good E, Fortino J, Sankaran S, Reich S, Iqbal P, Elmouchi D, Tschopp D et al. (2006): Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 114, 759–765
- Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Kokturk B, Konstantinidou M, Metzner A et al. (2010): Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 122, 2368–2377
- Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V et al. (2000): Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 102, 2619–2628
- Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabrò MP, Mazzone P et al. (2001): Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 104, 2539–2544

- Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Gugliotta F, Mazzone P, Gulletta S, Sora N, Sala S, Marzi A, Augello G et al. (2006): Robotic magnetic navigation for atrial fibrillation ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 1390–1400
- Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Petretta A, Giannelli L, Calovic Z, Guluta V et al. (2011): Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4, 808–814
- Proietti R, Pecoraro V, Di Biase L, Natale A, Santangeli P, Viecca M, Sagone A, Galli A, Moja L, Tagliabue L (2013): Remote magnetic with open-irrigated catheter vs. manual navigation for ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*
- Qureshi AM, Prieto LR, Latson LA, Lane GK, Mesia CI, Radvansky P, White RD, Marrouche NF, Saad EB, Bash DL et al. (2003): Transcatheter angioplasty for acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation. *Circulation* 108, 1336–1342
- Ren J, Marchlinski FE, Callans DJ (2006): Real-time intracardiac echocardiographic imaging of the posterior left atrial wall contiguous to anterior wall of the esophagus. *J Am Coll Cardiol* 48, 594; author reply 594-5
- Salukhe TV, Willems S, Drewitz I, Steven D, Hoffmann BA, Heitmann K, Rostock T (2012): Propofol sedation administered by cardiologists without assisted ventilation for long cardiac interventions: an assessment of 1000 consecutive patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Europace* 14, 325–330
- Scaglione M, Biasco L, Caponi D, Anselmino M, Negro A, Di Donna P, Corleto A, Montefusco A, Gaita F (2011): Visualization of multiple catheters with electroanatomical mapping reduces X-ray exposure during atrial fibrillation ablation. *Europace* 13, 955–962
- Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA (2012): Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 59, 143–149
- Sohns C, Sohn JM, Vollmann D, Luthje L, Bergau L, Dorenkamp M, Zwaka PA, Hasenfuss G, Lotz J, Zabel M (2013): Left atrial volumetry from routine diagnostic work up prior to pulmonary vein ablation is a good predictor of freedom from atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14, 684–691
- Sporton SC, Earley MJ, Nathan AW, Schilling RJ (2004): Electroanatomic versus fluoroscopic mapping for catheter ablation procedures: a prospective randomized study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 15, 310–315
- Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, Henrikson CA, Marine JE, Berger RD, Dong J et al. (2008): Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 19, 627–631
- Stabile G, Scaglione M, del Greco M, Ponti R de, Bongiorni MG, Zoppo F, Soldati E, Marazzi R, Marini M, Gaita F et al. (2012): Reduced fluoroscopy exposure during ablation of atrial fibrillation using a novel electroanatomical navigation system: a multicentre experience. *Europace* 14, 60–65
- Tada H, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Ito S, Shinbo G, Takahashi T, Hoshizaki H, Oshima S, Taniguchi K et al. (2003): Segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation improves quality of life and clinical outcomes. *Circ. J.* 67, 861–865
- Tang R, Dong J, Long D, Yu R, Ning M, Jiang C, Sang C, Liu X, Ma C (2012): Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation beyond HATCH score. *Chin. Med. J.* 125, 3425–3429
- Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, Bonso A, Rossillo A, Bader G, Wazni O, Burkhardt DJ, Raviele A, Natale A (2008): Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm* 5, 679–685

- Thomas D, Katus HA, Voss F (2011): Asymptomatic pulmonary vein stenosis after cryoballoon catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 44, 473–476
- Tsao H, Wu M, Huang B, Lee S, Lee K, Tai C, Lin Y, Hsieh M, Kuo J, Lei M et al. (2005): Morphologic remodeling of pulmonary veins and left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation: insight from long-term follow-up of three-dimensional magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16, 7–12
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans, Alphons J M, Tijssen, Jan G P et al. (2002): A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347, 1834–1840
- Verma A, Mantovan R, Macle L, Martino G de, Chen J, Morillo CA, Novak P, Calzolari V, Guerra PG, Nair G et al. (2010): Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J* 31, 1344–1356
- Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I et al. (2011): Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 57, 160–166
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA (1995): Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92, 1954–1968
- Winkle RA, Mead RH, Engel G, Patrawala RA (2011): The use of a radiofrequency needle improves the safety and efficacy of transseptal puncture for atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 8, 1411–1415
- Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA (2012): Trends in atrial fibrillation ablation: have we maximized the current paradigms? *J Interv Card Electrophysiol* 34, 115–123
- Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Cha Y, Shen W, Brady PA, Bluhm CM et al. (2010): Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21, 1071–1078
- Wyse DG (2013): A Critical Perspective on the Role of Catheter Ablation in Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*
- Yao Y, Ding L, Chen W, Guo J, Bao J, Shi R, Huang W, Zhang S, Wong T (2013): The training and learning process of transseptal puncture using a modified technique. *Europace*
- Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, Lin D, Cooper J, Verdino R, Russo AM et al. (2008): Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 19, 621–626

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Transseptale Positionierung des Ablationskatheters in den linken Vorhof. (Mit freundlicher Genehmigung von BIOTRONIK)	17
Abbildung 2: CARTO-Visualisierung des linken Vorhofs. Darstellung der Pulmonalvenen mittels farblicher Röhrenstruktur	19
Abbildung 3: Anteil der Studienpatienten mit präinterventioneller Kardioversion.....	28
Abbildung 4: Anteil der Erstablationen, Reablationen und Prozedurabbrüche an den Gesamtprozeduren.....	32
Abbildung 5: Entwicklung der Prozedurdauer.....	33
Abbildung 6: Entwicklung der Prozedurdauer (manuelle Ablation).....	33
Abbildung 7: Entwicklung der RF-Applikationsdauer.....	35
Abbildung 8: Entwicklung der Durchleuchtungszeit und -dosis.....	36
Abbildung 9: Anzahl der Prozeduren seit der letzten schwerwiegenden Komplikation.....	40
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der schwerwiegenden Komplikationen	41
Abbildung 11: Lernkurve für die PV-Isolationsrate (manuelle Ablation).....	43
Abbildung 12: Lernkurve für den Langzeiterfolg	45
Abbildung 13: Rezidivfreiheit nach Erstablation und 365 Tagen FU	46
Abbildung 14: Rezidivfreiheit nach letzter Ablation und 365 Tagen FU.....	46
Abbildung 15: Rezidivfreiheit nach Erstablation und 648 ± 315 Tagen FU.....	47
Abbildung 16: Rezidivfreiheit nach letzter Ablation und 648 ± 315 Tagen FU	47
Abbildung 17: Flow-Chart über den kumulativen Gesamterfolg.....	49
Abbildung 18: Entwicklung der mittleren Hospitalisierungszeit	50
Abbildung 19: Einfluss eines VHF-Frührezidivs auf die Langzeit-Rezidivfreiheit	53
Abbildung 20: Einfluss der LA-Größe auf die Langzeit-Rezidivfreiheit	54
Abbildung 21: Einfluss einer strukturellen Herzerkrankung auf die Langzeit-Rezidivfreiheit.....	55
Abbildung 22: Einfluss der Ablationsmethode auf die Langzeit-Rezidivfreiheit	56

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Potenzielle Arzneimittelnebenwirkungen typischer Antiarrhythmika (modifiziert nach Lewalter et al. 2008).....	7
Tabelle 2: Charakteristische Merkmale der Studienteilnehmer bei der Index-Ablation	29
Tabelle 3: Kardiovaskuläre Erkrankungen der Studienteilnehmer	30
Tabelle 4: Ausgewählte echokardiographische Befunde der Studienteilnehmer	30
Tabelle 5: Antiarrhythmische Medikamente und ihre Einnahmehäufigkeit vor der Index-Ablation.	31
Tabelle 6: Prozedurdauer und Zeiten der einzelnen Prozedurabschnitte	34
Tabelle 7: Mittlere RF-Applikationsdauer je Prozedur	35
Tabelle 8: Mittlere Durchleuchtungszeit und Durchleuchtungsdosis je Prozedur	36
Tabelle 9: Schwerwiegende Komplikationen im Zusammenhang mit der PV-Ablation	37
Tabelle 10: Weniger schwere Komplikationen im Zusammenhang mit der PV-Ablation.....	39
Tabelle 11: Anteil der Prozeduren und Komplikationen je Untersucher	41
Tabelle 12: Prädiktoren für Komplikationen	42
Tabelle 13: Anzahl der Prozeduren mit vollständig isolierten PV je Ablationsdurchgang.....	43
Tabelle 14: Individuelle Erfolgsraten der Untersucher	45
Tabelle 15: Einsatzhäufigkeit der Antiarrhythmika zur Rezidivprophylaxe nach PV-Ablation	51
Tabelle 16: Antiarrhythmika-Einnahme nach erfolgreicher Ablation	52
Tabelle 17: Univariate Analyse (Log-Rank-Test) kategorialer Einflussgrößen	57
Tabelle 18: Univariate Cox-Regressionsanalyse kontinuierlicher Einflussgrößen.....	57
Tabelle 19: Unabhängige Prädiktoren für ein symptomatisches VHF-Rezidiv	58

Danksagung:

Herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Markus Zabel, Leiter der Klinischen Elektrophysiologie der Abteilung Kardiologie an der Universitätsmedizin Göttingen, für die Überlassung des interessanten und klinisch hochaktuellen Themas. Die Möglichkeit in der wissenschaftlichen Medizin zu arbeiten und die universitäre Forschung von innen heraus kennenzulernen, hat mir viele spannende Aspekte der Medizin näher gebracht.

Weiterhin möchte ich mich dem gesamten Team der Klinischen Elektrophysiologie und der EU-TrigTreat-Studie für die freundschaftliche und motivierende Unterstützung danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Simon Schneider, für die Hilfe bei der statistischen Ausarbeitung dieser Arbeit und bei Julia Meinke, für das konstruktive Korrekturlesen.