



FRIEDRICH-SCHILLER-
UNIVERSITÄT
JENA



DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades doctor
medicinae (Dr. med.)

Die Bedeutung des hochauflösenden elektrophysiologischen Mappings bei Patienten mit Rezidiv eines Vorhofflimmerns nach Ablation

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena von

Yuriy Bychkov

Jena, 29.11.2022

Gutachter

- 1. Univ.-Prof. Dr. med. P. Christian Schulze, Universitätsklinikum Jena, 07747 Jena**
- 2. PD Dr. med. Sonia Busch, REGIOMED Klinikum Coburg, 96450 Coburg**
- 3. PD Dr. med. Dirk Prochnau, Klinikum Weimar, 99425 Weimar**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.07.2023

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	5
2.	Zusammenfassung	6
3.	Einleitung, allgemeine Daten zum Vorhofflimmern	8
-	Definition	8
-	Erstbeschreibung	8
-	Prävalenz	8
-	Pathophysiologie	10
-	Klassifikation	11
-	Symptomatik	12
-	Komplikationen	13
-	Komorbiditäten	14
-	Diagnostik	16
-	Medikamentöse Therapieansätze inklusive Kardioversion	17
4.	Katheterablation bei Vorhofflimmern	19
-	Energieformen	20
-	Mapping	21
-	Stereotaxis	22
-	Komplikationen	23
-	Erfolgs- und Rezidivraten	23
5.	Ziele der Arbeit	25
6.	Methodik	26
-	Klinische Charakteristik der Patienten	35
7.	Ergebnisse	40
-	Analyse der Studiendaten	40
-	Prognostische Möglichkeiten des hochauflösenden Mappings	52
-	Analyse der erneut erhobenen Daten bei dem Reablationsverfahren	61
8.	Diskussion	70
-	Limitationen	77
9.	Schlussfolgerungen	81
10.	Literaturverzeichnis	83

11.	Anhang	95
-	Ehrenwörtliche Erklärung	95
-	Tabellen und Abbildungsverzeichnis	96
-	Danksagung	102

Abkürzungsverzeichnis

A4C – apikaler Vierkammerblick

ACT – activated clotting time

AHT – arterielle Hypertonie

AVNRT – AV-Knoten-Reentry Tachykardie

BMI – body mass Index

CI – confidence interval

CM – Kardiomyopathie

CT – Computertomographie

DCM – Dilatative Kardiomyopathie

DM – Diabetes mellitus

EKG – Elektrokardiogramm

eKV – elektrische Kardioversion

EPU – Elektrophysiologische Untersuchung

ESC – European Society of Cardiology

FAM – fast anatomical mapping (ein schnelles anatomisches Mapping)

FRT – radiofrequency time (im Text ist damit die gesamte Ablationszeit gemeint)

KHK – koronare Herzerkrankung

KOF – Körperoberfläche

LA – linker Vorhof

LAA – linkes Vorhofohr

LV – linker Ventrikel

LZ EKG – Langzeit Elektrokardiogramm

NOAK – nicht Vitamin K-abhängige orale Antikoagulantien

PLAX – parasternale lange Achse

PVI – Pulmonalvenenisolation

RFA – radiofrequency ablation (im Text ist damit Anzahl der angebrachten Läsionen während einer Ablation gemeint)

ROC – Receiver Operator Characteristic

SR – Sinusrhythmus

TEE – Transösophageale Echokardiographie

TTE – Transthorakale Echokardiographie

VHF – Vorhofflimmern

WHO – Weltgesundheitsorganisation

Zusammenfassung

Vorhofflimmern (VHF) stellt ein wichtiges klinisches Problem dar, weil die betroffenen Patienten unter Leistungsminderung, Dyspnoe, Herzrasen leiden, was dementsprechend die Lebensqualität senkt (Thrall et al. 2006) und gleichzeitig die Mortalitätsrate erhöht (Benjamin et al. 1998).

Für die Entstehung von Vorhofflimmern sind ein Trigger (zum Beispiel atriale Extrasystolen, bei der Mehrheit der Patienten aus arrhythmogenem Myokard in und um die Pulmonalvenen) sowie ein Substrat (Fibrosierung und Remodeling der Vorhöfe) notwendig (Haissaguerre et al. 1998, Allessie et al. 2002). Es existieren verschiedene Therapiekonzepte bei Vorhofflimmern (Kirchhof et al. 2016). Diese enthalten die Erhaltung der normalen Kammerfrequenz (Frequenzkontrolle) sowie die Erhaltung des Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle). Die beiden Strategien sind sowohl medikamentös als auch interventionell zu erreichen (Lafuente et al. 2007, Kirchhof et al. 2016).

Trotz Entstehung unterschiedlichen Ablationsverfahren bleibt bei Vorhofflimmern die Rezidivrate immer noch relativ hoch und beträgt nach diversen Angaben 25-80% nach einmaliger und 10-50% nach mehrmaliger Ablation bei den Patienten mit einem persistierenden Vorhofflimmern (Verma et al. 2015, Heeger et al. 2017, Calkins et al. 2017).

Das Ziel unserer prospektiven Studie ist ein Ablationsverfahren von Vorhofflimmern zu verbessern. Man kann durch die Möglichkeiten eines hochauflösenden Maps erheblich mehr elektrophysiologischen Daten über den Zustand des Vorhofs gewinnen und seine Ablationsstrategie daran anpassen (Maagh P et al. 2017).

Bis zum heutigen Tag stehen nicht genug wissenschaftliche Daten bezüglich eines bi- (Rolf S et al. 2014, Cutler MJ et al. 2016, Williams S et al. 2017) sowie insbesondere unipolaren (Haddad M et al. 2014, Takami M et al. 2011) Mappings zur Vorhofflimmernablation zu Verfügung. Dies ist wahrscheinlich mit hohen Rückfallraten der Erkrankung verbunden (Anter E, Josephson ME 2016, Shariat MH et al. 2018). Angestrebt werden daher eine genauere Beurteilung der Mappingdaten bei VHF-Ablation, Suche nach neuen klinisch relevanten Merkmalen in Bezug auf bipolares Mapping, Beurteilung der Bedeutung des unipolaren Mappings bei VHF-Ablation sowie, Erarbeitung möglichen prognostischen Prädikaten bei VHF-Ablation in Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit.

Als primärer Endpunkt wurde eine Beschwerdefreiheit in 12 Monaten nach einer VHF-Ablation gewählt. Diese wurde durch Follow-up Untersuchungen in 3,6,9,12 Monaten nach einer Ablation durch Befragung, klinische Untersuchung sowie eine EKG Aufzeichnung über 7 Tagen belegt. Mappingdaten wurden im Rahmen der EPU

Untersuchung gesammelt und in Bezug auf low-voltage Arealen 0,05-0,5 mV bipolar sowie Veränderung der unipolaren Amplitude an den Ablationsläsionen bearbeitet. In der Analyse wurde gezeigt, dass bei den Patienten mit einem VHF eine statistisch bedeutsame Änderung der Verteilung in diversen bipolaren low-voltage-Gruppen nach einer Ablation stattfindet. Insbesondere interessant sind die Zunahme der Fläche von bipolaren Signalen mit einer Amplitude von 0,05-0,15 mV sowie die Abnahme der unipolaren Amplitude an den angebrachten Ablationsläsionen. Die beiden Prädiktoren korrelieren außerdem miteinander und mit einem Ablationserfolg in Bezug auf Follow-Up Untersuchungen innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation.

Andere Voltagegruppen wie 0,15-0,25 mV bipolar sowie 0,25-0,5 mV bipolar ändern sich zwar auch, allerdings in viel kleinerem Ausmaß und meistens nicht statistisch signifikant.

Es wurde keine Korrelation zwischen Vorhofvergrößerung oder Vorhandensein einer KHK als Grunderkrankung und dem Outcome (Beschwerdefreiheit nach 12 Monate nach einer VHF-Ablation) gefunden. Dies beweist, dass bereits strukturell veränderte Vorhöfe bei einer richtigen Ablationsstrategie ebenso mit einer vergleichbaren Prognose behandelt werden können.

Bei einer erheblichen Variabilität der untersuchten Parameter und begrenzter Patientengruppe ist davon auszugehen, dass nicht alle vorhandene Zusammenhänge statistisch detektiert werden konnten. Sogar für bereits gefundene Parameter gestaltete sich eine Grenzenbestimmung im Sinne „false-true“ schwierig durch eine große Überdeckung der Verteilungen. Nichts desto trotz, konnte mittels ROC-Analyse eine „cut-off“ Grenze für die Zunahme der bipolaren Signale 0,05-0,15 mV, Abnahme der unipolaren Amplitude sowie mittlere unipolare Amplitude an den für Ablation gewählten Orten errechnet werden (Sensitivität und Spezifität entsprechend 67% und 70%, 67% und 55%, 70% und 73%). Diese lagen bei +30% Flächenzunahme der 0,05-0,15mV bipolaren Zone, -0,4mV Abnahme der unipolaren Amplitude an den angebrachten Ablationsläsionen sowie bei größer 1,23 mV für die mittlere unipolare Amplitude an den Ablationsorten. Es ließ sich außerdem ein prognostisches Modell errechnen, dem zufolge das Nichterfüllen aller Kriterien mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 67% für ein symptomatisches Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate einhergehen würde. Wenn allerdings alle 3 Kriterien erfüllt sind, ist es mit ca. 81% Erfolgsquote zu rechnen. Ein high-density Mapping liefert sehr viele Daten über den elektrischen Zustand des Vorhofs und kann sowohl die Erregungsabläufe besser erklären als auch eine wichtige Hilfe bei der Wahl einer Ablationsstrategie darstellen.

Einleitung

Definition

Vorhofflimmern (VHF) kann man als eine supraventrikuläre Arrhythmie definieren, die durch eine ungeordnete elektrische Erregung in den Vorhöfen zu einem Verlust der Kontraktionsablauf in Atrien führt (Lüderitz 1998). Da die Überleitung der elektrischen Vorhofaktivität auf die Ventrikel dementsprechend unregelmäßig ist, kommt es zu einem ungleichmäßigen Herzschlag, welcher als absolute Arrhythmie bezeichnet wird (Fuster et al. 2001).

Erstbeschreibung

Der Geschichte zufolge war William Harvey (16. Jahrhundert) mutmaßlich der Erstbeschreiber des VHF. Harvey führte seine Untersuchungen an Herzmodellen verschiedener Tierarten durch und stellte fest, dass die Bewegung des Herzens im Vorhof beginnt und dass es dort zu Undulationen oder Palpitationen kommen kann. In 18. Jahrhundert wurden diese Hypothesen durch J. B. de Senac ebenso nachgewiesen. Der Forscher hatte einen Zusammenhang zwischen Arrhythmie, Herzinsuffizienz und Mitralklappenstenose gesehen (Benjamin et al. 1998).

Am Anfang vom 20. Jahrhundert wurde von Sir J. Mackenzie ein Zusammenhang zwischen fehlender „a“-Welle in Phlebogramm bei den Patienten mit unregelmäßigem Puls und Ausfall von Vorhofkontraktion vermutet (Benjamin et al. 1998).

Durch die EKG-Entwicklung im Weiteren konnte eine Absolute Arrhythmie erstmal elektrokardiographisch dokumentiert werden. Die erste Aufzeichnung erfolgte durch Einthoven. Weitere Forscher wie H.E. Hering sowie Rothberger und Winterberg konnten die ersten EKG Kriterien von VHF definieren: ein Flimmern der Grundlinie, das Fehlen der P-Wellen und die Unregelmäßigkeit der RR-Abstände. Eine Weiterentwicklung mit der Feststellung von pathophysiologischen Grundlagen erfolgte erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts (Benjamin et al. 1998).

Prävalenz

VHF stellt ein besonderes klinisches Problem dar. Die Patienten leiden unter Minderung der Belastbarkeit, was dementsprechend die Lebensqualität senkt (Thrall et al. 2006). Außerdem ist ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse von besonderer Bedeutung. In der Framingham-Studie wurde gezeigt, dass das VHF einen unabhängigen Risikofaktor für Tod darstellt: für Männer zwischen 55 und 74 Jahren mit VHF betrug das

mediane Überleben ca. 13 Jahre gegenüber 18 Jahren in der Kontrollgruppe. Bei den Frauen war der Unterschied mit 12 Jahren gegenüber 21 Jahren sogar noch größer (Benjamin et al. 1998).

Die absolute Arrhythmie ist eine relativ häufige Erkrankung, außerdem wird sie oftmals in ihrer Prävalenz unterschätzt. Fazekas et al. erwähnt ein VHF als die häufigste klinisch bedeutsame Herzrhythmusstörung (Fazekas et al. 2003). Die Krankheit hat ein Lebenszeitrisko von circa 25 %. Es sind überwiegend ältere Menschen betroffen. Die Prävalenz ist steigend. Als ursächlich sind zum Teil eine alternde Bevölkerung und ein längeres Überleben mit kardiovaskulären Erkrankungen zu sehen. Außerdem ist das zunehmend stärkere Bewusstsein für diese Krankheit und die damit verbundene häufigere Diagnose von VHF zu erwähnen (Lloyd-Jones et al. 2004). Wie The Apple Heart Study zeigt, ist es bei einer weiteren Entwicklung der Technologien und Screening mit weiterhin steigen Zahlen zu rechnen (Turakhia et al 2019).

Höhler et al. 2005 vermuteten ca. 800.000 an VHF erkrankte Patienten nur in Deutschland. Zudem verzehnfacht sich die Inzidenz im hohen Alter (Höhler 2005). Die vorliegenden populationsbasierten, repräsentativen Daten (die Gutenberg-Gesundheitsstudie) zeigen, dass in Deutschland die Häufigkeit von Vorhofflimmern in der Bevölkerung mittleren Alters bei 2,5 % liegt und mit steigendem Alter zunimmt (Schnabel et al. 2012). Allerdings verläuft das VHF häufig oligo- und sogar asymptomatisch und kann intermittierend auftreten. Darüber hinaus ist die Prävalenz in der vorliegenden Untersuchung infolge einer Unterdiagnostizierung eher unterschätzt. Außerdem können selbst bei Patienten mit symptomatischen Vorhofflimmerepisoden in bis zu 60 % der Fälle asymptomatische Episoden von Vorhofflimmern detektiert werden (Hindricks et al. 2005).

Die steigende Tendenz ist auch mit den Daten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu belegen. Deren Ergebnisse stammen aus einer systematischen Analyse von 184 Studien und die zugrunde liegenden Daten aus dem Projekt Global Burden of Disease (GBD) der WHO (Circulation 2013, online 17. Dezember). Dem zufolge hat die Prävalenz des VHF zwischen 1980 und 2010 bei Männern von 507 auf 596 Fälle pro 100.000 Männer zugenommen. Bei Frauen gab es einen Anstieg von 360 auf 373 Erkrankungen pro 100.000 Frauen. Eine steigende Tendenz zeigte sich bei den Neuerkrankungen: Die Inzidenz von für Vorhofflimmern kletterte innerhalb von zwei Jahrzehnten bei Männern von 61 auf 78 und bei Frauen von 43 auf 60 (jeweils pro 100.000 Personen). Im Jahr 2010 hatten demnach weltweit 20,9 Millionen Männer und 12,6 Millionen Frauen Vorhofflimmern. Die damit assoziierte Mortalitätsrate war bei Frauen höher; im Vergleich zu 1980 hatte sich diese Rate

2010 sowohl bei Männern als auch bei Frauen verdoppelt (Ärzte Zeitung, WHO-Daten. 2014).

Das RE-LY-Register an über 15000 Patienten dokumentiert die weltweite Prävalenz und Mortalität: Innerhalb eines Jahres nach Diagnose starben im Schnitt 11,4 Prozent aller darin erfassten Patienten mit VHF. Mehr als vier Prozent davon erlitten einen Schlaganfall. Die Raten für die 1-Jahres-Mortalität unterschieden sich je nach geografischer Region sehr deutlich. Im Vergleich zu West-Europa oder Nord-Amerika waren die Sterberaten besonders in Lateinamerika und Afrika erheblich höher. Außerdem, je nachdem, ob VHF eine primäre (in 44 Prozent) oder eine sekundäre Diagnose (in 56 Prozent der Fälle) war, zeigten sich ebenfalls große Unterschiede in der Sterberate. So war die Mortalität nach einem Jahr bei Patienten mit Vorhofflimmern als primärer Diagnose bedeutsam niedriger als bei Patienten, bei denen die Arrhythmie im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen diagnostiziert wurde. Zum Beispiel betrug die Rate in Nord-Amerika 4 Prozent (primäre Diagnose) versus 16 Prozent (sekundäre Diagnose), in Afrika 12 Prozent gegen 22 Prozent. Als häufigste Todesursache bei Patienten mit sekundär diagnostiziertem Vorhofflimmern zeigte sich eine Herzinsuffizienz (34 Prozent), gefolgt von Infektionen (12 Prozent) und Schlaganfall (9,5 Prozent). Das Durchschnittsalter der Patienten lag in den meisten Regionen bei ca. 70 Jahren. Ausnahmen bildeten Indien, Afrika und der Mittlere Osten, wo die Patienten mit Vorhofflimmern im Schnitt zehn und mehr Jahre jünger waren (Overbeck 2012).

Infolge solcher gesundheitsökonomisch relevanter Inzidenz ist eine noch stärkere Sensibilisierung für die Krankheit erforderlich.

Pathophysiologie

Die Entwicklung der Elektrophysiologie und der EKG-Diagnostik haben viel zum Verständnis der Genese und Pathophysiologie des VHF beigesteuert. Bezüglich der Pathogenese von VHF lassen sich einige Grundlagen formulieren. Damit ein VHF entsteht und fortläuft sind ein Trigger und ein die Arrhythmie aufrechterhaltendes Substrat notwendig. Als Trigger kommen sehr häufig atriale Extrasystolen zur Darstellung. Diese stammen bei der Mehrzahl der Patienten aus den „Pulmonalvenen“, bzw. aus „arrhythmogenem“ atrialem Myokard, das in und um die Pulmonalvenen lokalisiert ist (Haissaguerre et al. 1998). Deswegen ist eine Isolierung von solchen ektopen Foci durch ein kathetervermitteltes Verfahren ein grundlegendes Konzept der Katheterablation von VHF geworden (Calkins et al 2017).

Forschungsergebnissen zufolge wird eine abnormale Automatie vermutet, wobei das Ruhepotenzial der Myokardzellen erniedrigt ist und es zu spontanen Depolarisationen und späten Nachdepolarisationen kommen kann. Solche Prozesse werden außerdem durch Störungen des intrazellulären Kalziumhaushaltes stimuliert (Patterson et al. 2005).

Eine Kombination aus organischen und elektrischen Veränderungen bei VHF, welche zu kreisenden Erregungen führen kann, ist in Literatur unter dem Begriff Remodeling beschrieben (Allessie et al. 2002). Es wird angenommen, dass eine Fibrosierung des Vorhofgewebes eine wichtige Rolle spielt, was durch eine Aktivierung von atrialen Fibroblasen bedingt ist. Andere Wissenschaftler haben die Theorie der zu VHF prädisponierenden idiopathischen fibrotischen atrialen Kardiomyopathie eingeführt (Kottkamp Human 2013). Organisches Remodeling in seinem Progress führt zu elektrophysiologischem Remodeling. Dessen führende Charakteristik ist eine anisotrope Erregungsleitung und eine gestörte intrazelluläre Kalziumhomöostase, die durch eine vermehrte diastolische Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum entsteht (Schotten et al. 2011). Im Weiteren zeigte sich ein kontraktiles Remodeling (Patterson et al. 2005) und demzufolge eine Vorhofdilatation. Diese o.g. Prozesse bilden einen „Circulus vitiosus“, wobei das Remodeling als Treiber für eine Progression von Vorhofflimmern zu sehen ist und letztlich „VHF begünstigt das Auftreten von VHF“ (Wijffels 1995).

Klassifikation

VHF kann man unterschiedlich klassifizieren. Allgemein benutzt wird die Aufteilung nach dem klinischen Prinzip (Hindricks et al., ESC Leitlinien, 2020):

- **Erstmalig diagnostiziertes VHF.** Die Diagnose wird nach der erstmaligen elektrokardiografischen Dokumentation der Arrhythmie gestellt. Es ist zu beachten, dass man den ursprünglichen Zeitpunkt, wann das VHF zum ersten Mal aufgetreten war, somit nicht sicher feststellen kann.
- **Paroxysmales VHF.** Diese Form der Erkrankung kommt anfallsartig und terminiert spätestens nach sieben Tagen entweder spontan oder wird innerhalb dieser Zeitspanne durch eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion beendet.
- **Persistierendes VHF.** Davon wird gesprochen, wenn die Arrhythmie entweder länger als sieben Tage fortläuft oder mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion beendet wurde.

- **Langanhaltend persistierendes VHF.** Die Krankheit hat bereits ein Jahr oder länger ununterbrochen angehalten, bevor Behandlungsmaßnahmen mit dem Ziel, den Sinusrhythmus wiederherzustellen, eingeleitet werden.
- **Permanentes VHF.** In dem Fall liegt die Arrhythmie dauerhaft vor und wird vom Patienten und vom Arzt akzeptiert, ohne dass weitere Maßnahmen erfolgen, den Sinusrhythmus wiederherzustellen. Letztere können vorausgegangen sein, sind dann aber frustriert verlaufen (sog. therapierefraktäres VHF).

Es sind noch andere Klassifikationen vorhanden. Z.B. die Aufteilung in primäres (ohne deutlich eruierbare Ursache) und sekundäres (Herzinfarkt, Perikarditis, Lungenarterienembolie, Schilddrüsenerkrankung) VHF. Die Untersuchungen zeigen allerdings, dass es bei ca. 60-70% der Patienten mit sekundärem VHF sogar nach Behebung der zum VHF führenden Ursache, im Verlauf wieder zur Arrhythmie kommen kann. Außerdem sind das Mortalitätsrisiko bei den Patienten mit sekundärem VHF und mit primärem vergleichbar (Lubitz et al. 2015).

Der Begriff „valvuläres VHF“ wurde in den aktuellen ESC-Leitlinie vermieden. Es wurde empfohlen, explizit von „VHF bei Mitralklappenstenose“ oder „VHF bei implantierter mechanischer Herzklappenprothese“ zu sprechen, wenn diese Zusammenhänge gegeben sind und nicht mehr „valvuläres VHF“ verwenden, da der Begriff zum Teil irreführend sein kann (Hindricks et al., ESC Leitlinien, 2020).

Symptomatik

Die klinische Symptomatik des VHF ist sehr vielfältig. Generell ist zwischen kardialen und allgemeinen Beschwerden zu trennen. Zu den herzbezogenen Symptomen sind Palpitationen, Herzrasen, Druck auf der Brust und Dyspnoe zu zählen. Als extrakardiale bzw. allg. Probleme werden von den Patienten Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch, Schwindel, Bewusstlosigkeit, Kopfschmerzen angegeben (Hannink Laubinger 1982).

Jedes von obengenannten Symptomen und ihre Kombination führen zur Einschränkung der Lebensqualität wegen verminderter körperlicher Belastbarkeit. Interessant ist außerdem, dass die Einschränkung der Lebensqualität bei VHF in der Regel umso ausgeprägter ist, je jünger der Patient ist und je größer die körperlichen und geistigen Ansprüche an den Alltag sind (Thrall et al. 2006).

Die Beschwerden bei Vorhofflimmern bzw. deren Grad der Ausprägung ist interindividuell sehr variabel. Unter anderem bleiben viele Patienten asymptomatisch (Spertus et al. 2011).

Die klinischen Symptome des VHF können nach EHRA (European Heart Rhythm Association) -Graduierung unterteilt werden (Hindricks et al., ESC Leitlinien, 2020):

- EHRA I - keine Symptome
- EHRA IIa - milde Symptome, normale tägliche Aktivitäten nicht eingeschränkt; Beschwerden nicht wesentlich störend
- EHRA IIb - milde Symptome, normale tägliche Aktivitäten wesentlich eingeschränkt; Beschwerden stören wesentlich
- EHRA III - schwere Symptome, normale tägliche Aktivitäten eingeschränkt
- EHRA IV - einschränkende Symptome, Abbruch normaler Aktivitäten

Die therapeutischen Maßnahmen bei VHF sind einerseits indiziert, wenn die Patienten symptomatisch sind und zum anderen um mögliche Folgen, wie z.B. Herzinsuffizienz infolge der Tachymyopathie oder thromboembolische Ereignisse bzw. deren Risiko zu minimieren.

Komplikationen

VHF kann ein breites Spektrum an Komplikationen verursachen. Als bedeutsame Punkte sind hier erhöhte Mortalität, systemische Embolien, Entwicklung der Tachymyopathie und kognitive Dysfunktionen zu nennen.

Eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit VHF ist seit langem bekannt (Benjamin et al. 1998), wobei aktuellen Analysen zufolge hier Vorsicht geboten ist da diverse Kofaktoren hier mitberechnet werden müssen, was oftmals nur eingeschränkt möglich ist (z.B. Schweregrad der Ko-Erkrankung) (Andersson et al. 2013), sodass eine definitive prognostische Bedeutung des VHF für das Mortalitätsrisiko noch nicht vollständig geklärt ist.

Ein erhöhtes Risiko für embolische Ereignisse bei VHF ist nicht zu übersehen. Die ischämischen Hirninfarkte, die aufgrund von VHF entstehen, verlaufen meistens schwerer und hinterlassen häufiger neurologische Defizite (Camm et al. 2010). Des Weiteren steigert „aktives“ VHF die Wahrscheinlichkeit für Thromboembolien. Das bedeutet, dass das Risiko für ischämisches embolisches Geschehen bei persistierendem und permanentem VHF

höher ist, als bei paroxysmalem (Steinberg et al. 2014). Zwar sind zerebrale Embolien bei VHF häufiger als andere, aber subdiafragmale embolische Ereignisse, vor allem der Niereninfarkt treten ebenfalls nicht selten auf (Weisenburger-Lile et al. 2017).

Sowohl ein länger bestehendes als auch ein paroxysmales VHF kann eine Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion und somit eine Tachymyopathie verursachen (Shinbane 1997).

Noch ein sehr wichtiger klinischer Aspekt bzw. eine Komplikation des VHF ist eine kognitive Dysfunktion und VHF-assoziierte Demenz. Ursächlich dafür sind vermutlich Mikroembolien sowie Mikroblutungen (auch unter Antikoagulation). Die Wahrscheinlichkeit für solche Ereignisse nimmt außerdem mit der Dauer des VHF zu (De Bruijn et al. 2015, Bunch et al. 2010).

Komorbiditäten

Herzrhythmusstörungen insbesondere VHF sind öfter mit anderen strukturellen Herzerkrankungen verbunden. Die Arrhythmia absoluta als singuläre Erkrankung tritt eher selten auf.

Als extrakardiale Ursachen, bzw. prädisponierende Faktoren sind chronische Nierenerkrankung (Boriani et al., 2015), Adipositas und Diabetes mellitus (Aune et al., 2018) obstruktive Schlaf-Apnoe Syndrom (Cadby et al., 2015) sowie Alkoholkonsum (Liang et al. 2012) und Nikotinkonsum (Chamberlain et al., 2011) zu erwähnen. Als eine der häufigsten nicht kardialen Ursachen ist außerdem eine Überfunktion der Schilddrüse (Krahn et al., 1996). Als Mechanismen der Entstehung des VHF bei den oben genannten Erkrankungen ist Oxydation, chronische Inflammation und letztlich strukturelle sowie im Nachhinein elektrische Remodeling des linken Vorhofes zu eruieren (Jason und Laurent, 2019).

VHF ist ziemlich oft mit koronarer Herzerkrankung (KHK) verbunden. Patienten mit VHF haben öfter eine KHK als Patienten mit Sinus Rhythmus (Weijs et al. 2012). Die Prävalenz von VHF bei den Patienten mit KHK ist ebenfalls erhöht (Goto et al. 2008). In der RECENT Studie wird der Anteil von VHF als Koerkrankung bei KHK Patienten mit 19% angegeben (Zielonka et al. 2015). Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) zeigen öfter ein signifikant schlechterer Outcome sowie schwereren Verlauf und längere Hospitalisierung, wenn das Akutereignis mit einem VHF verbunden ist (Hersi et al. 2012). VHF-Patienten erleiden häufiger ein Herzinfarkt. Die Prävalenz dafür beträgt ca. 11,5% / Jahr bei Patienten mit VHF und stabiler Angina pectoris (Violi et al. 2016). Einigen Studien zufolge zeigt sich ein neu aufgetretenes VHF bei ca. 20-40% der Patienten nach Bypass-

Operation und bei ca. 5-15% nach einer Koronarintervention (Michniewicz et al. 2018). Patienten mit KHK, die im Verlauf ein VHF entwickeln, zeigen eine signifikant schlechtere linksventrikuläre Pumpfunktion (Motloch et al. 2017). Sowohl VHF als auch die KHK haben ähnliche Hintergründe und Risikofaktoren (Trenkwalder et al. 2017), die zum Teil altersbedingt sind. Gleichzeitig sind aber die Pathogenese sowie die Mechanismen der akuten Ereignisse unterschiedlich (Masaharu 2014).

VHF ist oft mit diversen Kardiomyopathien (CM) verbunden. Eine Arrhythmia absoluta zeigt sich als Komorbidität von amyloidotischer Kardiomyopathie. Longhi zeigte, dass die Prävalenz dieser Koerkrankung zwischen 9 % (CM bei Leichtkettenamyloidose) und 40% (non-mutant transthyretin assoziierte amyloidotische CM) variiert. Außerdem ist VHF bei solchen Patienten mit erhöhter Prävalenz und Inzidenz einer Herzinsuffizienz verbunden (Longhi 2015 et al.). VHF mit einer Inzidenz von ca. 20 %, ist die häufigste persistierende Arrhythmie bei Patienten mit hypertropher CM (Rowin et al. 2017). Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist ebenso als strukturelle Herzmuskelerkrankung mit VHF stark assoziiert. Ca. 25% der Patienten mit DCM entwickeln ein VHF (Haissaguerre et al. 1985). Gleichzeitig verschlechtert VHF die myokardiale Perfusion und Perfusionsreserve bei den Patienten mit nicht ischämischer DCM (Range et al. 2009). Letztlich ist ein VHF bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen eine sehr häufige Arrhythmie und kann zur Verschlechterung der klinischen Situation einen erheblichen Beitrag leisten. Allerdings hat der AF-CHF Trial gezeigt, dass die Strategie der Rhythmuskontrolle im Vergleich mit Frequenzkontrolle bei Patienten mit VHF und Herzinsuffizienz keine Reduktion der Mortalität bringt (Roy et al. 2008).

Herzklappenerkrankungen sind genauso wie Herzmuskelkrankheiten mit VHF stark assoziiert. Aortale Vitien, sowohl Stenose als auch Insuffizienz können durch die Volumenüberlastung des linken Ventrikels und im Verlauf des linken Atriums zum VHF führen (Dalsgaard et al. 2008), was Morbidität und Mortalität steigert (Wang et al. 2014). Ein Mitralklappenvitium führt direkt zu atrialer Überlastung und kann dementsprechend durch progrediente Vorhoffibrosierung zum VHF führen. Interessant ist, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Aortenklappenstenose mit VHF höher ist, als bei Aorten – und/ oder Mitralklappenregurgitation mit VHF (Breithardt et al. 2016). Es wird eine Abhängigkeit des Vitiums und der infolge der gestörten Hämodynamik entstandenen strukturellen Veränderungen vermutet.

Diagnostik

In der letzten Zeit wird zunehmend ein VHF Screening empfohlen. Ursächlich hierfür ist eine steigende Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung zu sehen. Die ESC (European Society of Cardiology) rät dazu, Personen ab 65 Lebensjahr gelegentlich und ab dem 75. Lebensjahr systematisch auf VHF zu screenen (Kirchhof et al. 2016). Routinemäßig soll der Puls getastet werden, nach Beschwerden gefragt werden, die Patienten bezüglich möglicher Symptomatik aufzuklärt werden und es sei gelegentlich ein EKG zu schreiben. Im Rahmen eines kryptogenen Schlaganfalls soll intensiv nach VHF gesucht werden.

Das EKG hat in der VHF-Diagnostik zentrale Bedeutung. Hier sind verschiedene Möglichkeiten gegeben, die allerdings entsprechende Limitationen haben. Das 12 Kanal EKG gehört zur Routinediagnostik bei VHF. Wenn aber der Befund anfangs unauffällig scheint, soll trotzdem bei klinischem Verdacht auf eine Arrhythmia absoluta weiter untersucht werden. Im EMBRANCE Trial wurde gezeigt, dass häufige atriale Extrasystolen mit einem erhöhten Risiko für VHF einhergehen, weswegen ein LZ-EKG-Monitoring z.B. mit einem externen Looprecorder sinnvoll erscheint (Gladstone et al. 2015). Mittels LZ EKG kann sowohl VHF detektiert als auch die Effektivität der Behandlung eingeschätzt werden (z.B. Frequenzkontrolle, Rhythmuskontrolle, „VHF-Last“). Einige Studien zeigen, dass ein 24-Stunden LZ-EKG allein zur Diagnostik häufig nicht ausreicht. Nach einem kryptogenen Schlaganfall erlaubt ein LZ-EKG über 24 Stunden die Diagnosestellung in 5% der Fälle, ein Monitoring über 7 Tage weist die Arrhythmie bei 15% der Patienten nach (Dussault et al. 2015). Als andere Untersuchungsmethode ist der implantierbare Eventrecorder zu sehen. Hier zeigen die Forschungen eine VHF Detektion bei ca. 30% der Patienten mit kryptogenem Apoplex (Sanna et al. 2014).

Die bildgebende Diagnostik erlaubt nicht nur die Diagnosestellung, sondern auch der Verlauf der Erkrankung und die Effektivität der Therapie einzuschätzen. Hier sind transthorakale- (TTE) sowie transösophageale Echokardiographie (TEE), Magnetresonanztomographie und Computertomographie von besonderer Bedeutung. Es sind die Morphologie des Herzens, seine Funktion, Zusatzstrukturen sowie Verlaufsparemeter zu beurteilen.

Die invasive Diagnostik spielt eine besonders große Rolle in Management der Erkrankung. Mittels elektrophysiologischer Untersuchung (EPU) gelingt die Differenzialdiagnose anderer Herzrhythmusstörungen und eine Ablationsbehandlung. Eine Koronaroangiographie kann bei gleichzeitiger Angina pectoris oder reduzierter linksventrikulärer Pumpleistung unter dem Verdacht auf eine begleitende KHK indiziert sein.

Medikamentöse Therapieansätze inklusive Kardioversion

Die Arrhythmia absoluta existiert eher selten als isolierte Krankheit. Meistens sind die Patienten auch von anderen Herzkreislaufsystemerkrankungen sowie metabolischen Erkrankungen betroffen. Die Behandlung des VHF ist daher komplex und soll nicht nur die Rhythmusstörung, sondern auch andere Aspekte miteinbeziehen. Hierbei ist eine individuelle Strategie für jeden Patienten und insbesondere in Absprache mit dem Patienten zu erarbeiten (Kirchhof et al. 2016).

Die Therapie des VHF beinhaltet nicht nur medikamentöse Verfahren, sondern auch Allgemeinmaßnahmen. Dazu gehören die Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren, körperliche Aktivität und Verzicht auf Alkoholkonsum.

Die medikamentöse Behandlung des VHF kann man generell in 2 Prinzipien unterteilen, die Erhaltung des Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle), oder die Erhaltung der Normofrequenz (Frequenzkontrolle). Des Weiteren ist zwischen einer Therapie in der Akutsituation und der Langzeittherapie zu unterscheiden.

Akuter Handlungsbedarf entsteht, wenn die Rhythmusstörung entweder neu aufgetreten oder es zu einem hämodynamischen Einbruch gekommen ist (Atzema et al. 2013). Es ist dabei zu erwägen, ob eine Frequenzkontrolle, medikamentöse und/ oder elektrische Kardioversion (eKV) oder deren Kombination erforderlich ist. Nach individueller Abschätzung über das Thrombembolierisiko soll eine Entscheidung für oder gegen eine Antikoagulation getroffen werden. Die Ergebnisse des FIN-CV Trial zeigen aber, dass die Schlaganfallrate bei Patienten mit VHF (Dauer von weniger als 48 Stunden) mit weiteren für Embolien wichtigen Risikofaktoren, bei welchen eine Kardioversion durchgeführt worden war, ca. 50 mal höher war als bei Patienten ohne derartigen Risikofaktoren (Airaksinen et al. 2013). Ursächlich hierfür ist, dass der Beginn der Rhythmusstörung oft nicht genau feststellbar ist und häufig asymptomatische Episoden vorliegen können.

Die medikamentöse Frequenzkontrolle bei VHF zielt darauf ab, die Kammerfrequenz zu optimieren. In der RACE II Studie wurde eine Herzfrequenzgrenze von $<110/\text{min}$ als ausreichend angesichts von Prognose und Symptomatik des Patienten angesehen (Van Gelder et al. 2010). Medikation der ersten Wahl ist nach den Empfehlungen der Leitlinien die Monotherapie mit einem Beta-Rezeptorenblocker. Bei Kontraindikationen für einen Beta-Rezeptorenblocker werden Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp (Verapamil, Diltiazem) mit vergleichbarer Effektivität eingesetzt. Allerdings haben diese Präparate ein höheres Nebenwirkungsspektrum. Digitalisderivate haben die Indikation zum Einsatz nur falls die o.g. Therapie nicht wirksam bzw. kontraindiziert ist (Kirchhof et al. 2016).

Eine rhythmuserhaltende Therapie bei VHF kann man mittels Medikamente und/ oder Ablationsverfahren gestalten. Hier ist zu beachten, dass diverse Substanzen, die zum Rhythmuserhalt benutzt werden, meistens ein breites Spektrum an Nebenwirkungen haben (Lafuente et al. 2007). Grundsätzlich werden zur Langzeittherapie antiarrhythmische Substanzen der Klasse Ic sowie der Klasse III benutzt. Flecainid sowie Propafenon sind die an den häufigsten eingesetzten Medikamenten der Gruppe Ic. Die beiden Präparate werden dauerhaft oder bedarfsweise als Pill-in-the-Pocket Konzept benutzt (Alboni et al. 2004). Bei der Verordnung von Klasse Ic Präparaten muss zuvor eine strukturelle Herzerkrankung in Anbetracht der möglichen proarrhythmischen Wirkung ausgeschlossen worden sein (CAST Investigators. Preliminary report 1989). Aktuellen Leitlinien zufolge sind die Medikamente der Klasse Ic die Antiarrhythmika der ersten Wahl in der medikamentösen Rezidivprophylaxe von VHF (Kirchhof et al. 2016).

Als Klasse III Antiarrhythmika werden am häufigsten Amiodaron und Dronedaron verordnet. Bei Amiodaron ist auf das breite Nebenwirkungsspektrum (Schilddrüsendysfunktion, Lungen- und Leberschädigung, Bradykardien, proarrhythmogene Aktivität und Corneaablagerung) zu achten (Haverkamp et al. 2017). Gleichzeitig ist Amiodaron eine der wirksamsten Substanzen gegen VHF (Freemantle et al. 2011). Die Studienlage weist auf eine große klinische Effektivität von Amiodaron hin (Singh et al. 2005). Nach den Leitlinien soll Amiodaron bevorzugt bei struktureller Herzerkrankung verordnet werden (Kirchhof et al. 2016). Dronedaron ist das erste Antiarrhythmikum, das speziell zur Behandlung des VHF kreiert wurde. Die klinische Wirksamkeit gegenüber Placebo wurde in ATHENA Studie bewiesen (Hohnloser et al. 2009). Der ANDROMEDA Trial hat allerdings gezeigt, dass Dronedaron Patienten mit progredienter Herzinsuffizienz nicht gegeben werden soll (Kober et al. 2008).

Zusammenfassend bereitet die medikamentöse rhythmuserhaltende Therapie des VHF viele Schwierigkeiten und muss für jeden Patienten individuell, nach Abwägung von Risiko, Kontraindikationen und Komorbiditäten angesetzt werden.

Eine elektrische Kardioversion (eKV) wird häufig zur Behandlung des VHF benutzt mit dem Ziel einen Sinusrhythmus zu etablieren (Gowda et al. 2005). Eine effektive Analgosedierung ist dabei von besonderer Bedeutung (Tilz et al. 2017). Eine eKV ist dann sofort durchzuführen, wenn die Pat. durch die Rhythmusstörung hämodynamisch instabil geworden sind, eine weitere relative Indikation ist, wenn die Beschwerdesymptomatik ein Abwarten nicht zulässt. Aus früheren Erkenntnissen gilt, dass ein weniger als 48 Stunden bestehendes VHF darf umgehend kardiovertiert werden (Camm et al. 2010). Allerdings oft

ist nahezu unmöglich den genauen Zeitpunkt des Auftretens festzustellen. Außerdem sind asymptomatische Episoden nicht selten. Da die Patientensicherheit an der ersten Stelle steht, ist es empfehlenswert vor einer Kardioversion (medikamentös und/ oder elektrisch) einen Thrombus im linken Herzohr auszuschließen. Die Wahrscheinlichkeit für einen Erfolg der eKV liegt bei über 90%, allerdings kann es zu einem Rezidiv kommen, weswegen eine rhythmuserhaltende medikamentöse Therapie etabliert werden sollte.

Eine medikamentöse Kardioversion kann mit den gleichen Substanzen durchgeführt werden, die zur Langzeittherapie des VHF eingesetzt werden. Hier ist allerdings daraufhin zu achten, dass die Erfolgsrate der medikamentösen Kardioversion mit der Zeit ab „Start der Arrhythmie“ wesentlich abnimmt (January et al. 2014). Wenn aber die Antiarrhythmika früh verwendet wurden, dann liegt die Wahrscheinlichkeit der Konversion z. B. für Flecainid bei 70-80% und für Amiodaron 60-90 % innerhalb von 24h nach Applikation (Bash et al. 2012). Der Auswahl der zur Kardioversion verwendeten Substanz sollte mit dem weiteren Plan zur Langzeitbehandlung vereinbar sein.

Katheterablation bei Vorhofflimmern

Cox et al. hat bereits vor mehr als 20 Jahren mit MAZE Prozedur zuerst eine operative Behandlung des VHF etabliert (Cox et al., 2000). Die ursprüngliche Intervention hat mit Lauf der Zeit einige Modifikationen erlitten (Badhwar et al. 2017) und ist in Anbetracht der Invasivität als ergänzende Behandlung bei einer anderen Herzoperation indiziert (Suwalski et al., 2018, 2019).

Die Katheterablation ist in der Behandlung des VHF ebenfalls schon seit Jahren etabliert (Calkins et al. 2009), obwohl die Geschichte dieser Intervention noch nicht lange zurückliegt. Erst vor ca. 20 Jahren wurden die ectopen Foci um die Pulmonalvenen herum und dort kreisende Erregungen als mögliche Ursache für VHF entdeckt (Haissaguerre et al. 1998). Als erste Ablationsversuche wurden direkte Verödungen der ectopen Foci am Übergang zu den Ostien der Pulmonalvenen bzw. in der Tiefe der Pulmonalvenen unternommen. Das führte allerdings zu einer hohen Rezidivrate der Rhythmusstörung und in vielen Fälle zur Pulmonalvenenstenose, weswegen eine andere Strategie entwickelt wurde. Diese beinhaltete die Anlage der Ablationsläsionen um die Pulmonalvenenostien herum und hatte am höhere Erfolgsrate (Calkins et al. 2007). Es ist zu bemerken, dass die optimale Ablationsstrategie eher vom klinischen Typ des VHF (paroxysmal oder persistierend) abhängig ist (Kirchhof et al. 2016). Bei Patienten mit paroxysmalem VHF wird dementsprechend eine elektrische Isolierung der Pulmonalvenen angestrebt, wobei bei den

Rezidiven sowie bei therapierefraktärem VHF zusätzlich eine Dachlinie zwischen lateral oberer und septal oberer Pulmonalvene, eine anteriore Linie zwischen lateral oberer Pulmonalvene und Mitralklappenring und eine Ablation des linksatrialen Isthmus zwischen lateral unterer Pulmonalvene und Mitralklappenring angelegt wird. Bei den wiederholten Ablationen ist außerdem die Vollständigkeit der Pulmonalvenenisolation zu überprüfen, da Rezidive wegen Rekonnektion häufig sind. Eine weitere Ablationsstrategie, die allerdings noch nicht zu klinischen Routine gehört und deren Effektivität weitere Überprüfung erfordert, ist die Erzeugung von sogenannten Box-Läsionen. Hierbei werden elektrisch veränderte fibrotische Myokardareale isoliert (Kottkamp Human 2013). Eine PVI alleine bei einem lang persistierenden VHF ist eher unzureichend und führt zu Rezidiven in ca. 50% der Fälle (Tilz et al. 2012). Andererseits zeigte die STAR AF II Studie eine vergleichbare Effektivität der Ablationsverfahren (PVI allein, PVI und elektrogrammbasierte Ablation, PVI und linksatriale Linie) (Verma et al. 2015). Letztlich kann man keine dieser Strategien als Routineverfahren bei jedem Patienten nutzen. Da eine Ablation bei VHF ein sehr komplexes Verfahren darstellt, wurden von der deutschen Gesellschaft für Kardiologie Qualitätskriterien zur Durchführung einer Katheterablation von VHF im Jahr 2017 veröffentlicht (Kuck et al. 2017).

Bei jedem Patienten, der eine Katheterablation von VHF erhalten soll, muss eine ausführliche Aufklärung über das Verfahren, seine Indikationen, Erfolgsrate und Komplikationen erfolgen (hier sollen insbesondere sowohl frühe und Lokalkomplikationen als auch spätere unerwünschte Ereignisse erwähnt werden). Da ein Risiko einer Thrombenbildung im Vorhof trotz effektiver Antikoagulation besteht, ist vor der Intervention eine TEE durchzuführen.

Die Katheterablation wird in einem dafür geeigneten Katheterlabor durchgeführt. Die Intervention wird meistens in Sedierung oder Narkose unternommen, da die Dauer mehrere Stunden betragen kann. Die Gefäßzugänge erfolgen transfemorale, wobei der linke Vorhof transseptal erreicht wird. Die Pulmonalvenen werden angiographisch oder zuvor per Cardio-CT dargestellt. Das weitere Vorgehen ist von der verwendeten Energieform abhängig.

Energieformen

Die häufigsten bei der Ablation eines VHF verwendeten Energieformen sind: Hochfrequenzstrom-, Kryo- und Laserablation.

Bei der Hochfrequenzstromablation werden die Gewebeläsionen durch thermische Effekte erzielt (Borggreffe et al. 1990). Als Energiequelle wird Hochfrequenzstrom (500-700 kHz) benutzt. Durch einen hohen Übergangswiderstand entsteht eine Erwärmung des

Gewebes auf ca. 50 °C, die zu einer Koagulation von Proteinen und zur Nekrose führt. Sowohl Temperatur als auch Gewebeimpedanz kann durch diverse Detektoren abgeleitet werden. Wichtig ist auch der Anpressdruck des Katheters, weil fehlender Kontakt zu einem unzureichenden Ablationserfolg wegen zu geringer Nekroseausprägung führen kann. Dieser Parameter kann bei bestimmten Ablationskathetern ebenso gemessen werden. Eine Wasserkühlung der Katheterspitze verbessert die Tiefenwirkung der Ablation und somit den Ablationserfolg (Scavee et al. 2004).

Als weitere Technologie mit dem primären Ziel die Pulmonalvenen elektrisch zu isolieren wird die Kryoablation eingesetzt. Als Kühlmittel wird ein N₂O – gefüllter Ballonkatheter benutzt, womit eine Abkühlung des Gewebes bis auf ca. - 80 °C erfolgt und eine Zellschädigung sowohl als Direktprozess als auch durch die Störung der Mikrozirkulation entsteht (Kuck et al. 2016). Ein Mapping bei dieser Art der Ablation ist nicht notwendig, der Erfolg wird mit Hilfe eines integrierten Spiralkatheters überprüft. Im Gegensatz zur Hochfrequenzstromablation bleibt das Endothel intakt, sodass die Thrombenbildung weniger ausgeprägt ist. Das Verfahren ist weniger komplex als die Hochfrequenzablation, wird aber heutzutage vorwiegend zur Ablation bei paroxysmalem VHF benutzt (Packer et al. 2013).

Eine weitere Alternative zu o.g. Ablationsprozeduren stellt die Laserablation dar. Die aktuell benutzten Systeme haben ebenso wie bei Kryoablation einen Ballon an der Katheterspitze, welcher zur Verankerung im Bereich der Pulmonalvenenostien dient. Im Katheter ist ein Endoskop integriert, welcher die Ablation unter Sicht erlaubt, sodass ein Mapping nicht notwendig ist. Der Erfolg der Ablation wird anschließend mit einem Spiralkatheter eingeschätzt (Reddy et al. 2009).

Mapping

Die Hochfrequenzstromablation des VHF wird heutzutage am häufigsten zur Behandlung des VHF benutzt. Mit einem Mapping der elektrischen Signale erfolgt eine genaue Positionierung und Orientierung des Katheters an der Ablationsstelle (Dong Dickfeld 2007). Es werden kontakt sowie non-kontakt Mappingsverfahren unterschieden. Es wird die gesamte vermutliche Ablationsfläche als auch das umliegende Gewebe des Vorhofs Schritt für Schritt mit dem Katheter erfasst und die Ergebnisse auf dem Computer in einer dreidimensionalen Karte des Vorhofs rekonstruiert. Diese kann zusätzlich mit einer Computer- oder Magnetresonanztomographie - Rekonstruktion fusioniert werden.

Auf dem Markt sind aktuell unterschiedliche Mappingsysteme verfügbar: Rhythmia® (Boston Scientific, USA), EnSite Precision® (St. Jude Medical, jetzt Abbott, USA), CARTO® (Biosense Webster, USA). In unserer Studie wurde mit CARTO®-System gearbeitet. Es gehört zu contact-Systeme. Dieses System kann Magnetfelder benutzen, um den Katheter zu lokalisieren und positionieren. In solcher Weise kann ein Mapping durchgeführt werden. Außerdem werden spezielle Funktionen zur Integration der Bilder aus der Computertomographie sowie zur Anpressdruckmessung zur Verfügung gestellt. Die Erstellung der elektroanatomischen Karte kann mit einem speziellen Katheter erfolgen, der integrierten elektromagnetischen Sensoren hat (Zoppo et al., 2019).

Stereotaxis

Eine Hochfrequenzablation ist die an der häufigsten eingesetzten Methode zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen. Allerdings eine sichere Steuerung des Katheters in den Herzhöhlen ist nicht einfach und mit Risiken assoziiert. Eine Real-time Darstellung der Position war früher nur mit Bestrahlung während der gesamten Prozedur möglich. Dank der technischen Entwicklung kann man heutzutage eine robotisierte und magnetgesteuerte Positionierung des Ablationskatheters durchführen (Da Costa et al. 2016).

Die Technologie basiert sich auf einem durch einen Computer gesteuerten Magnetfeld (Schmidt et al. 2008). Vorteilhaft ist, dass das System sich mit einem Mapping fusionieren lässt. Experimentell können die aktuellen Systeme eine Genauigkeit der Positionierung bis ca. 90% (im Vergleich zu den manuell gesteuerten Systemen) anbieten (Faddis et al. 2003). Klinisch präsentiert sich die Methode als sicher und zuverlässig aufgrund höherer Stabilität des Katheters (Pappone et al. 2006). Die Rezidivrate der Rhythmusstörungen und somit der klinische Erfolg zeigte sich vergleichbar sowohl bei einer manuellen als auch bei einer robotisierten Intervention (Lüthje et al. 2011). Die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen ist aber bei der Stereotaxie-geführten Prozedur geringer (Adragão et al. 2016). Bei Herzschrittmachern ist die Technologie ebenfalls sicher. Eine durch das Magnetfeld entstehende Interferenz, welche zum Umprogrammieren des Aggregats führen kann, entsteht in weniger als 5% der Fälle (Eitel et al. 2010). Letztlich ist eine Reduktion der Expositionsdosis sowohl für Untersucher als auch für den Patienten als der größte Vorteil des Verfahrens anzusehen (Da Costa et al. 2016).

Komplikationen

Eine Katheterablation des VHF ist ein komplexes Verfahren und mit vielen Risiken und dementsprechend möglichen Komplikationen verbunden (Deshmukh et al. 2013). Es ist zwischen lebensbedrohlichen (Tod, Verletzung des Ösophagus, transitorische ischämische Attacke, Perikardtamponade), schweren (Pulmonalvenenstenose, Verletzung des Nervus phrenicus, vaskuläre Komplikationen), mittelschweren und leichtgradigen Komplikationen (asymptomatische zerebrale Embolien, Röntgenexposition) zu unterscheiden (Bruckmeier 2016). Die allgemeine Komplikationsrate beträgt ca. 2-4%, wobei das Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen unter 1% liegt und mit schwerwiegenden Komplikationen in ca. 1-2% der Fälle zu rechnen ist.

Proarrhythmische Komplikationen sind nach dem Eingriff am elektrischen System des Vorhofs keine Seltenheit. Atriale Tachykardien treten bei ca. 30% der Patienten auf (Calkins et al 2017).

Als weitere mögliche Komplikationen sind eine gastrale Hypomobilität (durch Beschädigung des vagalen anterioren ösophagealen Plexus infolge der Ablation im Bereich der Hinterwand), Mitralklappenapparatverletzung und nach der Verödung persistierende Sinustachykardie zu nennen. Eine genaue Inzidenz solcher Komplikationen ist schwer zu benennen, da dafür noch viel zu wenig Daten vorliegen.

Mit den neuen Techniken der Ablation, Erarbeitung von Qualitätskriterien sowie sorgfältiger Überwachung der Patienten lässt sich die Komplikationsrate erheblich senken.

Erfolgs- und Rezidivraten

Eine PVI hat wie jede andere medizinische Intervention ihre Erfolgsrate und eine Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv. Diese werden von vielen Faktoren mitbeeinflusst. Einerseits spielt die Komplexität der Rhythmusstörung bzw. die Ausprägung der pathomorphologischen Veränderungen im Herzen eine große Rolle, andererseits können kardiale und nicht kardiale Koerkrankungen erhebliche Mitwirkung ausüben (Calkins et al 2017). Zwar zeigte die AFFIRM-Studie, dass keine eindeutigen Unterschiede in der Mortalität zwischen Patienten mit Rhythmus- und Frequenzkontrolle vorhanden sind (Wyse et al. 2002). Allerdings lieferte sowohl die CASTLE-AF-Studie Hinweise auf einen Benefit der Rhythmuskontrolle mittels Ablationsverfahren gegenüber der konservativen Therapie des VHF bei Patienten mit hochgradig reduzierter LV-Pumpfunktion (Marrouche Brachmann 2017) als auch der CABANA-Trial bessere Ergebnisse des interventionellen

rhythmuserhaltenden Vorgehens gegenüber der rein medikamentösen Therapie präsentiert (Packer 2018).

Die PVI allein ist mit postprozeduralen Rhythmusstörungen assoziiert. Bis ca. 50% der ablatierten Patienten erlitten innerhalb der ersten 3 Monate nach PVI diverse Rhythmusstörungen, die allerdings bei ca. der Hälfte im weiteren Verlauf sistieren.

Ob die PVI erfolgreich war, kann man mittels Langzeit-EKG, Event-Recorder oder telefonischem Monitoring screenen (Calkins et al 2017). Die Erfolgsraten bei der Kontrolle unterscheiden sich erheblich (Dagres et al. 2010). In den aktuellen Studien betragen die Erfolgsraten der einmaligen Ablation 20-75% und für mehrere Interventionen ca. 50-90% (Heeger et al. 2017). Wenn man die Patientengruppe mit einem persistierenden VHF anschaut, sind die Erfolgsraten mit 15-75% nach der ersten Intervention und 45-85% nach mehrfacher PVI deutlich niedriger. In einer multizentrischen Studie kam kein deutlicher Unterschied zwischen diversen Ablationsstrategien zur Darstellung (Verma et al. 2015). Des Weiteren wurde in der „FIRE AND ICE“ Studie keine Unterlegenheit der Kryoablation gegenüber der HF-Ablation gesehen (Kuck et al. 2016). Das ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Registry zeigt eine Erfolgsrate der Ablation bei VHF in ca. 74% der Patienten nach Beobachtung von einem Jahr. Obwohl die Anzahl der Patienten in dieser Studie groß ist, sind die Modalitäten der Nachsorge zu beachten (Arbelo et al. 2017). Als Rezidiv war in diesem Register eine erneute Hospitalisation, eine Entdeckung des VHF während der einmaligen Nachuntersuchung 12 Monate nach Ablation oder in einer telefonischen Befragung der Patienten gewertet worden.

Die große Diskrepanz der Erfolgsraten hängt von vielen Faktoren ab. Die Rolle der Erfassung der Follow-up-Daten ist hier nicht zu unterschätzen. In Anbetracht der asymptomatischen Phasen der Rhythmusstörung, erfordert eine nahezu vollständige und genaue Beurteilung prinzipiell einen Ereignisrekorder über die gesamte Beobachtungszeit, was nicht bei jedem Patienten zu realisieren ist. Die üblichen in Studien dafür benutzten Methoden beinhalten ein 12-Kanal-EKG, LZ-EKG, transtelefonisches Monitoring sowie klinische Kriterien.

Ziele der Arbeit

Vorhofflimmern stellt ein wichtiges klinisches Problem dar. Die betroffenen Patienten leiden unter Leistungsminderung, Dyspnoe, Herzrasen, was dementsprechend die Lebensqualität senkt und gleichzeitig die Mortalitätsrate erhöht. Außerdem zeigt die Erkrankung eine steigende Prävalenz, die mit einer großen gesundheitsökonomischen Auswirkung verbunden ist.

Aktuellem Wissenstand zufolge können die besten Ergebnisse bezüglich Rezidivrate und Beschwerdefreiheit durch Kombination zwischen konservativer Therapie sowie Ablationsverfahren erzielt werden, weil sowohl Trigger als auch Substrat des Vorhofflimmerns modifiziert werden. Trotz erheblicher Fortschritte der Ablationsverfahren bei Vorhofflimmern bleibt die Rezidivrate immer noch relativ hoch und beträgt nach diversen Angaben 25-80% nach einmaliger und 10-50% nach mehrmaliger Ablation bei Patienten mit einem persistierenden Vorhofflimmern. Allerdings kann man durch die Möglichkeiten eines hochauflösenden Maps erheblich mehr elektrophysiologische Daten über den Zustand des Vorhofes gewinnen und seine Ablationsstrategie daraufhin anpassen. Darüber hinaus sind weitere Forschungen zur Erarbeitung hocheffektiver Ablationsstrategien notwendig.

Bis zu heutigem Tag stehen nicht genug wissenschaftliche Daten bezüglich eines bi- sowie insbesondere unipolaren Mappings bei der Vorhofflimmernablation zu Verfügung. Darüber hinaus stellen sich an dieser Arbeit folgende Ziele:

- 1) Bedeutung des Elektrodenabstandes für die Erstellung high-density Maps
- 2) Genauere Beurteilung der Mappingsdaten in Bezug auf low-voltage Arealen 0,05-0,5 mV bipolar
- 3) Beurteilung der Bedeutung des unipolaren Mappings für die VHF-Ablation
- 4) Suche nach neuen Outcome-relevanten Merkmalen in Bezug auf bi- sowie unipolares Mapping
- 5) Erarbeitung möglicher prognostischen Parameter bei der VHF-Ablation in Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit des VHF

Methodik

Die im Weiteren präsentierten Ergebnisse stammen aus einer Analyse von Patienten, die im St. Elisabeth Krankenhaus Neuwied zur erneuten Ablationstherapie eines persistierenden VHF nach einem Rezidiv behandelt wurden. Die Datenerhebung sowie Follow-Up-Untersuchungen erfolgten nach einer schriftlichen Zustimmung der Patienten bei vorheriger Prüfung des Studienprotokolls durch die ethische Kommission Marienhaus Klinikum St. Elisabeth Neuwied. An der Studie haben insgesamt 50 Patienten und Patientinnen von 2017 bis 2020 teilgenommen. Die EPU wurde unter tiefer Sedierung durchgeführt. Alle Patienten haben vor Ablation eine Computertomographie (CT) des Herzens erhalten, damit die Anatomie der Lungenvenen sowie des linken Vorhofes dargestellt werden konnten. Außerdem wurde bei allen Patienten nach einer detaillierten Aufklärung eine transösophageale sowie transthorakale Echokardiographie mit der Erfassung der wichtigsten hämodynamischen sowie morphologischen Parameter durchgeführt (LV Ejektionsfraktion, LA Dimensionen sowie LAA Fluß, Klappenvitien). Medikamentöse Begleitung periprozedural stellten Scandicain für Lokalanästhesie, Dormicum, Fentanyl, Propofol für systemische Anästhesie sowie Heparin als Antikoagulantia dar (ACT (activated clotting time) Ziel von 300 Sekunden).

Als Steuerungssystem wurde Niobe ES System (Stereotaxis Inc., USA) genutzt. Das System erlaubt dem Untersucher ferngesteuert eine präzise Positionierung des Ablationskatheters in Bezug auf eine bestimmte endokardiale Lokalisation mithilfe des Magnetfeldes sowie eines dafür fähigen EPU- Katheters (Abbildung 1). Zahlreiche Studien haben die Sicherheit und Effektivität dieses Systems bereits dargestellt (Bradfield J et al 2012, Davis J et al 2008, Thornton AS et al 2010).



Abbildung 1. Niobe ES System (Stereotaxis Inc., USA), Marienhaus Klinikum St. Elisabeth Neuwied.

Als venöser Zugang wurde rechte v. femoralis genommen. Darüber wurde Zugang bis zum rechten Vorhof geschafft. Es erfolgte eine transeptale Punktion und Platzierung von SL1 sheath (St. Jude Medical, USA), RA-CS Katheter (Dual Deka Biosense Webster, USA), His Bündel Katheter (IBI Abbott, USA). Als Mappingskatheter wurde CARTO® PENTARAY™ Katheter und als Ablationskatheter (ThermoCool RMT, Biosense Webster, USA) genutzt. Periinterventionelle Fluoroskopie ist an der Abbildung 2 dargestellt.

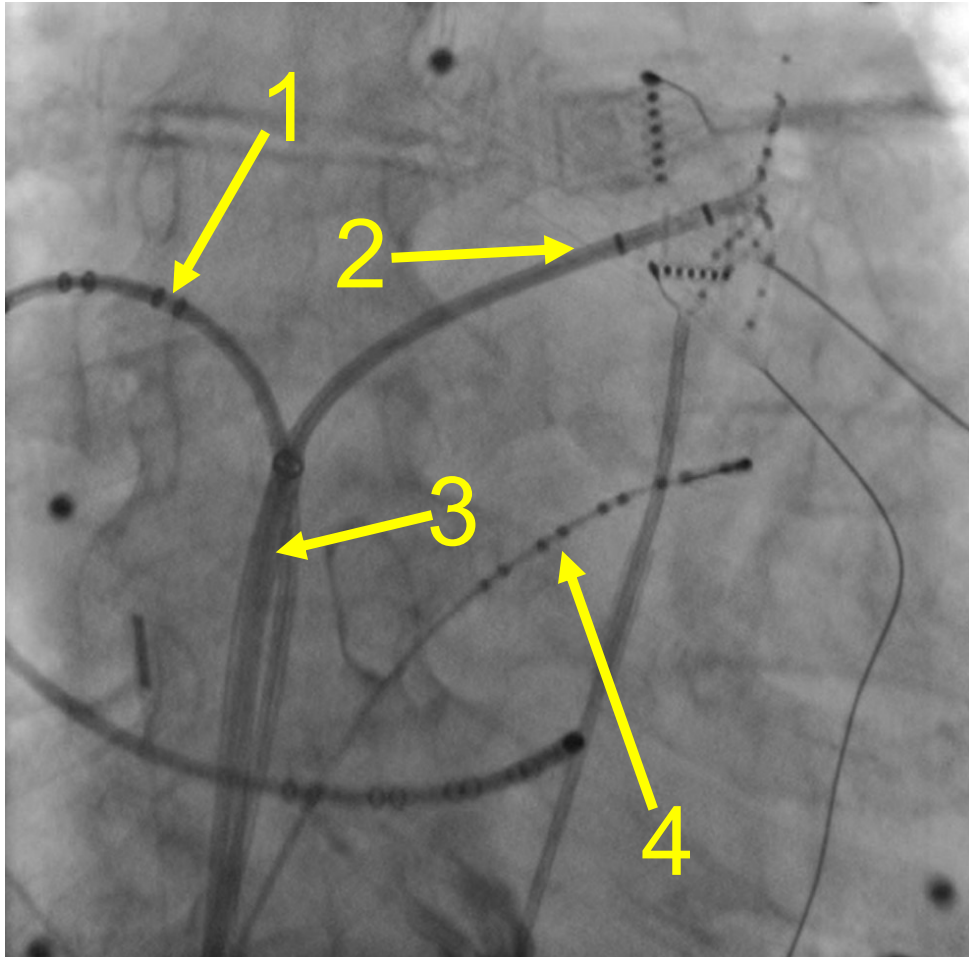


Abbildung 2. Fluoroskopie periinterventionell. 1 - RA-CS Katheter (Dual Deka Biosense Webster, USA), 2 - CARTO® PENTARAY™ Katheter, 3 - SL1 sheath (St. Jude Medical, USA), 4 – His Bündel Katheter (IBI Abbott, USA).

Als Untersuchungskatheter für die Herstellung der elektrophysiologischen Maps des linken Vorhofs wurde der 5-armiger CARTO® PENTARAY™ NAV eco high-density mapping Katheter (20 polig, 1 mm, Biosense Webster, USA, Abbildung 3) bei allen Patienten genutzt. Die Hälfte der Untersuchungen wurden mit einem Mappingkatheter mit 4-4-4 mm Sensorenabstand (Spacing) an jedem der 5 Arme durchgeführt, und die zweite Hälfte der Fälle mit einem CARTO® PENTARAY™ Katheter mit entsprechend 2-6-2 mm Spacing.

CARTO® PENTARAY™ Katheter stellt ein sicheres klinisches Instrument zur Durchführung des elektroanatomischen Mappings, welcher dank einer Flächenerfassungsmöglichkeit von ca. 7 cm² ein hochauflösendes Mapping bietet und die Mappingszeit deutlich reduzieren kann (Maagh P et al. 2017). Die mit dem CT erhobenen Daten wurden mittels CARTO® 3 Software (Biosense Webster, USA) zusammen mit den elektrophysiologischen Daten fusioniert. Nach Herstellung des Maps wurde die Ablation mit Hilfe des Stereotaxissystems durchgeführt. Als Ablationskatheter wurde der ThermoCool RMT 4-mm EPU Katheter (Biosense Webster, USA, Abbildung 4) genutzt. Ablation erfolgte nach Hochfrequenzstrommethode (für jede Ablationsläsion 35W, 30 Sek, Kühlungsfluß 30 ml/min).

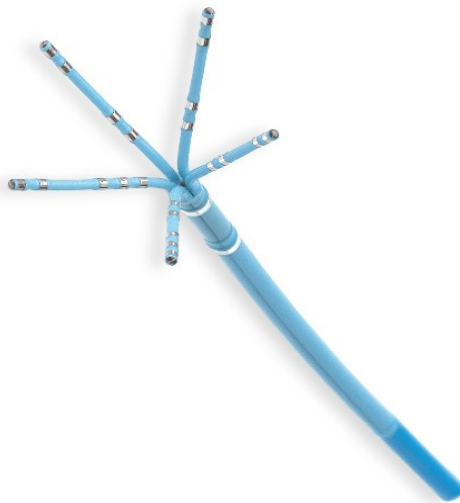


Abbildung 3. CARTO® PENTARAY™ NAV eco high-density mapping Katheter (20 polig, Biosense Webster, USA)



Abbildung 4. ThermoCool RMT 4-mm EPU Katheter (Biosense Webster, USA)

Alle Vorhofmaps wurden in einem Sinus Rhythmus erhoben. Die elektrophysiologischen Daten wurden mit CARTO® 3 Software (Biosense Webster, USA) bearbeitet (Abbildung 5). Alle bipolaren Maps wurden zwischen 30 und 500 Hz filtriert. Die angewendeten Einstellungen lauteten: Confidense-Filtereinstellung, Position 10, Density 1mm, Mapping Kriterium Wavefront. Die low-voltage Zone wurde als 0,25 bis 0,5 mV bipolar definiert. Da retrospektiv eine große Inhomogenität der niedrigamplitudigen Signale 0,05 bis 0,25 mV bipolar bestand, wurden alle Maps auch mit Grenzen 0,05 bis 0,5 mV bipolar geprüft (Abbildung 6).

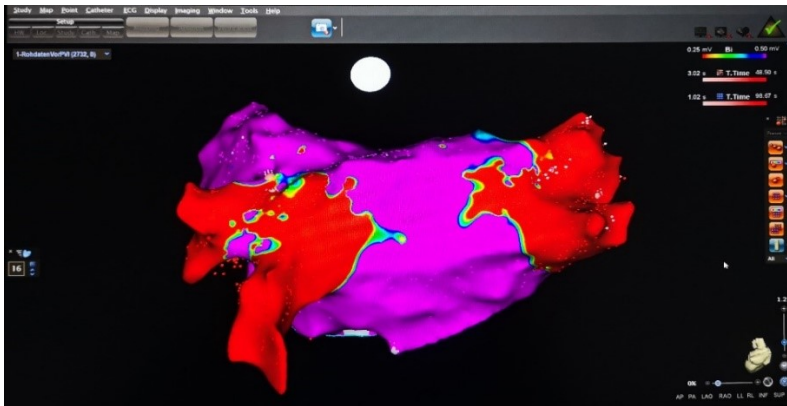


Abbildung 5. Elektrogramm des linken Vorhofs in CARTO® 3.

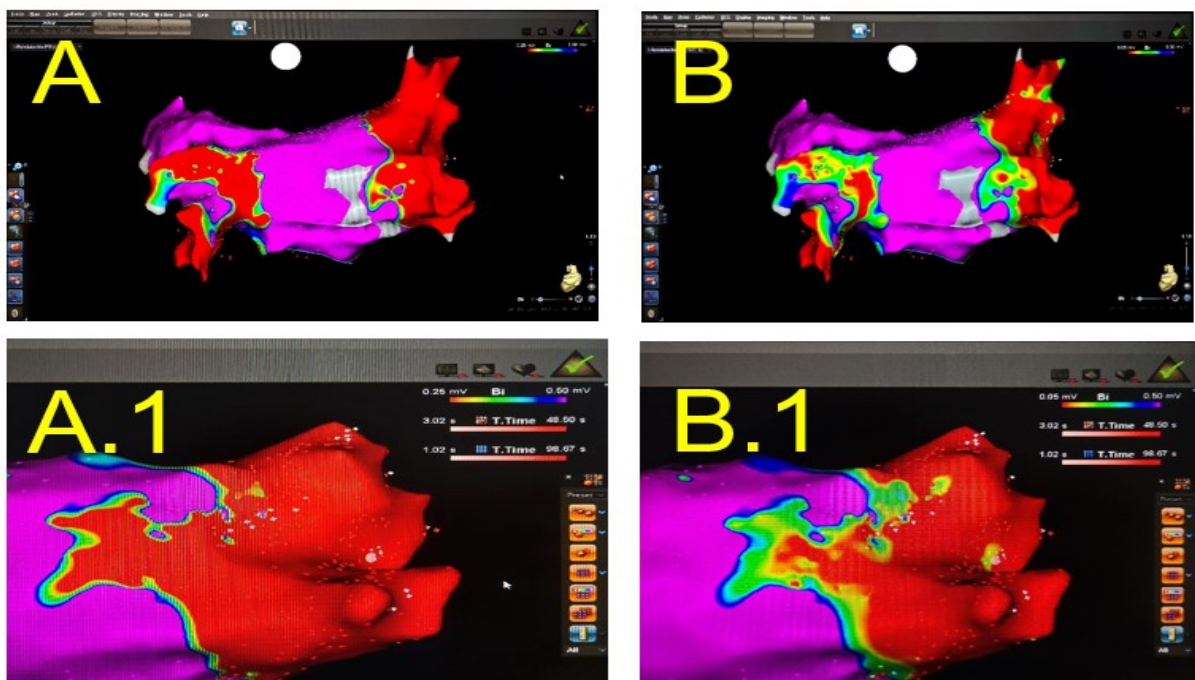


Abbildung 6. Darstellung der Inhomogenität der niedrigamplitudigen Signale bei diversen Einstellgrenzen des bipolaren Mappings (A, A.1 0,25-0,5 mV bipolar, B, B.1 0,05-0,5 mV bipolar)

Ablation wurde mittels Ablationskatheter (ThermoCool RMT 4-mm EPU Katheter (Biosense Webster, USA)) durchgeführt, welcher durch Niobe ES System (Stereotaxis Inc., USA) gesteuert wurde. Standardeinstellungen der Intervention bestanden aus obere Temperaturgrenze bei 43°C, eine abgegebene Energie bei 35W und Flußrate (gekühlte Ablation) bei 30 ml/min sowie obere Zeitgrenze bei 30 Sekunden für jeweiligen Ablationspunkt. Ablationsstrategie war eine zirkumferente PVI mit einem bidirektionalem Block als Endpunkt (durch Ablationskatheter determiniert).

Die Maps wurden periinterventionell auf low-voltage Zonen sowie Rekonnektionen der Pulmonalvenen analysiert um eine entsprechende Ablationsstrategie (erneute Isolation der Pulmonalvenen, Mitral- oder Dachlinie etc.) zu erarbeiten.

Nach dem Ablationsverfahren wurden erneut die elektrophysiologischen Daten mit dem CARTO® Pentaray™ Katheter erhoben. Solcherweise konnten Differenzen in Signalen vor und nach der Ablation untersucht werden (Abbildung 7).

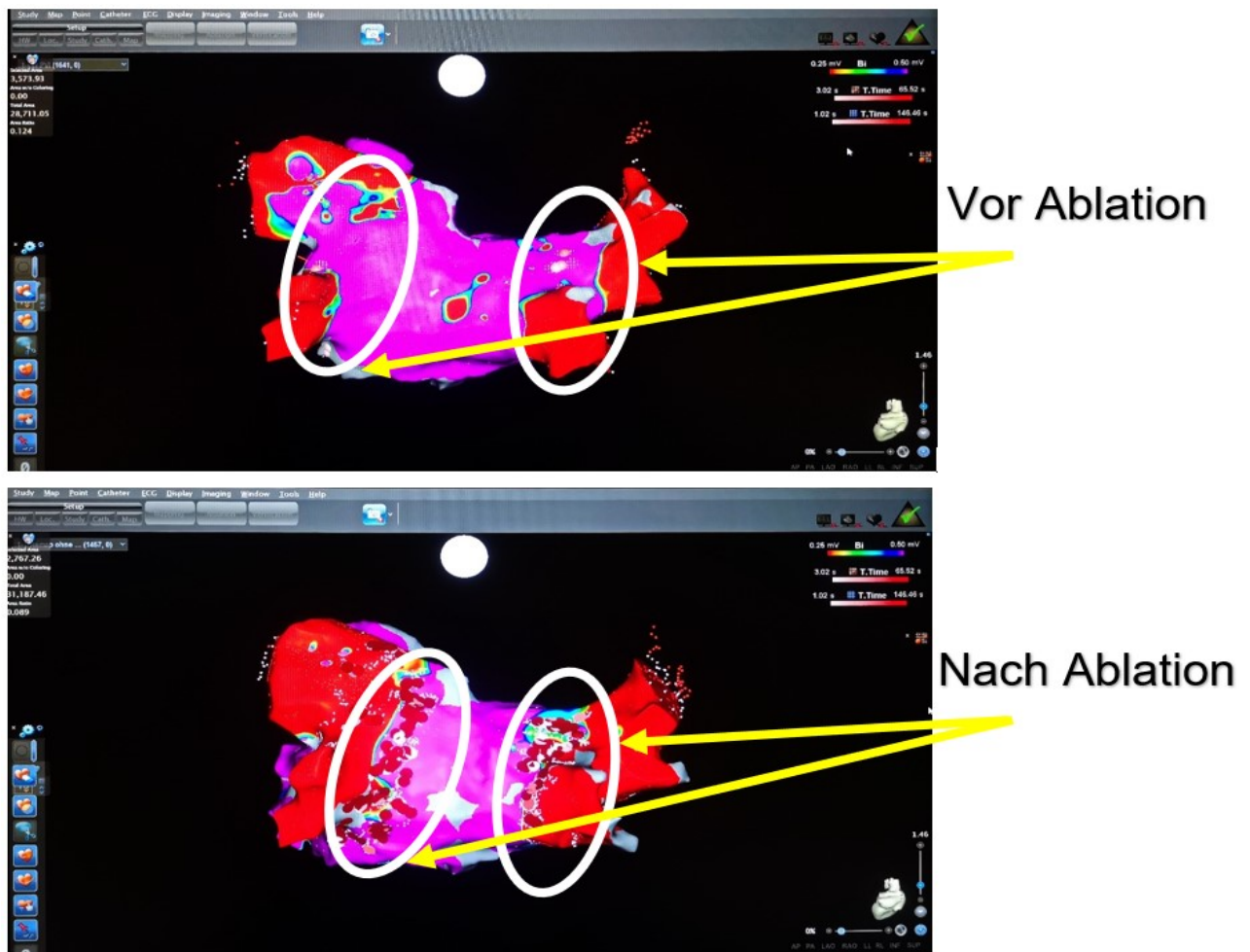


Abbildung 7. Beispiel der Veränderungen in Verteilung in Voltagezonen vor sowie nach der Ablation für ein bipolares Mapping (Messgrenzen 0,25-0,5 mV).

Damit eine etwaige LA-Dilatation (z. B. infolge periprozeduraler Volumengabe) nach der Ablation möglichst keine Auswirkungen auf die Messdaten in Bezug auf Flächenveränderungen hätte, wurde das fast anatomical mapping (FAM-Map) vor und nach Ablation ohne Veränderungen belassen.

Mittels einer speziellen Programmerweiterung, welche sich „Voltage Histogramm“ nennt, erfolgte eine Messung der Flächen der zu der Einstellung gewählten Voltagezonen und derer Verteilung im linken Vorhof vor und nach der Ablation. Entsprechend der Intervalleinstellung kann beliebige Anzahl der Voltagezonen und derer Flächen (sowohl absolut in mm² als auch in Bezug auf die gesamtgemessene Vorhoffläche in %) dargestellt werden. Damit die Veränderungen in low-voltage-Arealen vor sowie nach der Ablation dargestellt und eine weitere Analyse der bestimmten Signalgruppen vorgenommen werden könnten, wurde experimentell eine Aufteilung der bipolaren low-voltage-Areale in 3 Bereiche (0,05mV bis 0,15mV, 0,15mV bis 0,25mV sowie 0,25mV bis 0,5mV) vorgenommen und für jeweiliges Map vor sowie nach der Verödung bearbeitet (Abbildung 8).

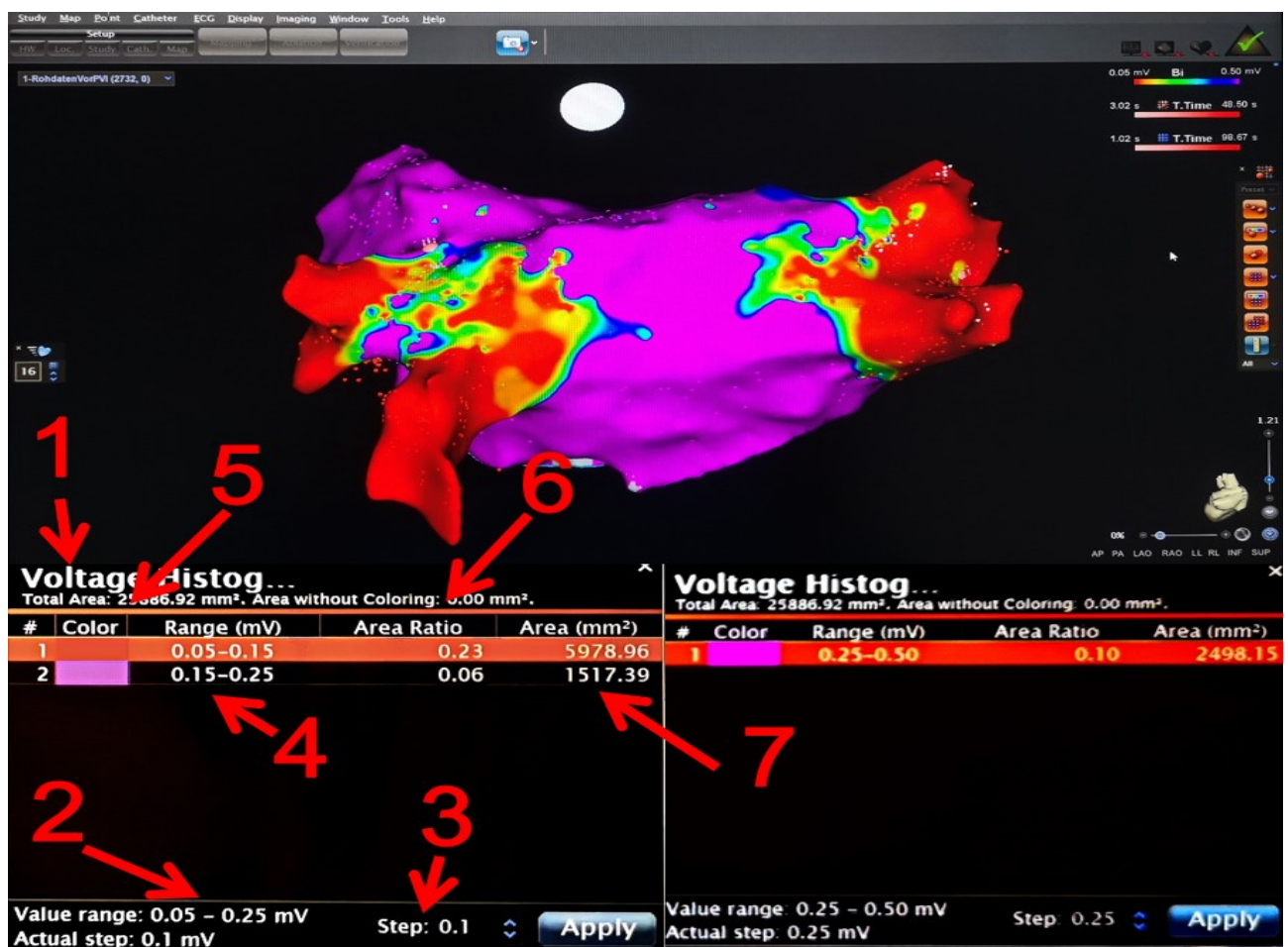


Abbildung 8. Beispiel einer Flächenmessung entsprechend den diversen Voltagezonen in dem linken Vorhof. 1-Programmerweiterung „Voltage Histogramm“. 2-Eingestellte Amplitudengrenze wo

Analyse nötig ist. 3-Eingestellter Intervall. 4-Errechnete Amplitudenintervalle anhand des eingestellten Intervalls (3) sowie gewählten Amplitudengrenze (2). 5-Farbige Markierung der errechneten Amplitudenintervalle (*). 6-Errechnete Fläche der Amplitudeintervalle in Bezug auf gesamtgemessene LA Fläche. 7-Errechnete Fläche der Amplitudenintervalle in mm².

* - wegen Programmierungseinschränkungen konnte nicht ein variables Intervall (3) in gesetzten Amplitudengrenzen (2) bestimmt werden, sodass für jeweilige Mapsanalyse in 2 Etapen erfolgte (0,05-0,25 mV bipolar mit einem Intervall 0,1 mV sowie 0,25-0,5 mV bipolar mit einem Intervall 0,25 mV).

Analog zu einem bipolaren Mapping, war eine Messung der Flächen vor- sowie nach einer Ablation für ein unipolares Mapping wegen Signalinterpolation einerseits sowie einer unzureichenden Signaldichte andererseits und somit resultierten sehr geringen Veränderungen, die bereits in Abweichungsgrenze geraten und messfehleranfällig sind, nicht valide möglich. Aus diesem Grund, wurde als Ziel eine Berechnung der Änderung der Gesamtamplitude der unipolaren Signale an der Stelle, wo Ablationsläsion angebracht wurde, vor sowie nach einer Verödung genommen. Analyse des unipolaren Mappings erfolgte anhand der optischen Feststellung der Amplitudenänderung an den angebrachten Ablationsläsionen, die von der CARTO® 3 Programm auf LA-Maps entsprechend markiert waren (Abbildung 9). Die markierten Ablationsläsionen waren sowohl vor als auch nach der Ablation ohne räumliche Verschiebung dank einem gleichgenutzten für vor- und nach-Verödung FAM-Map.

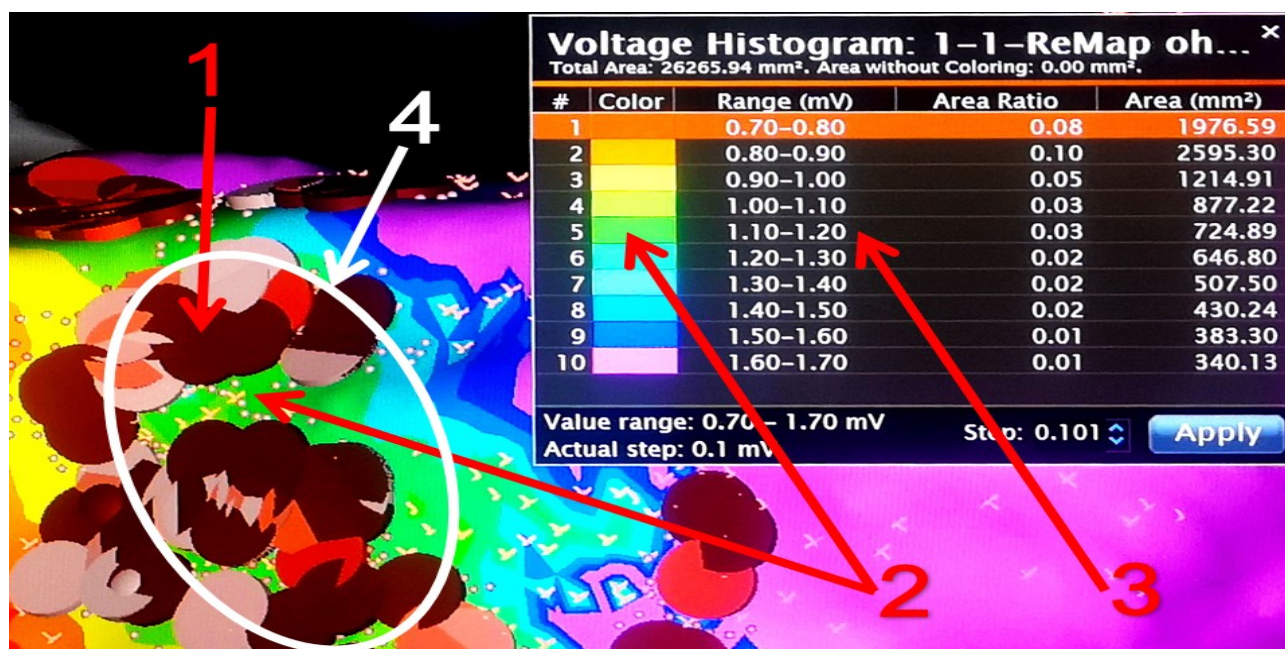
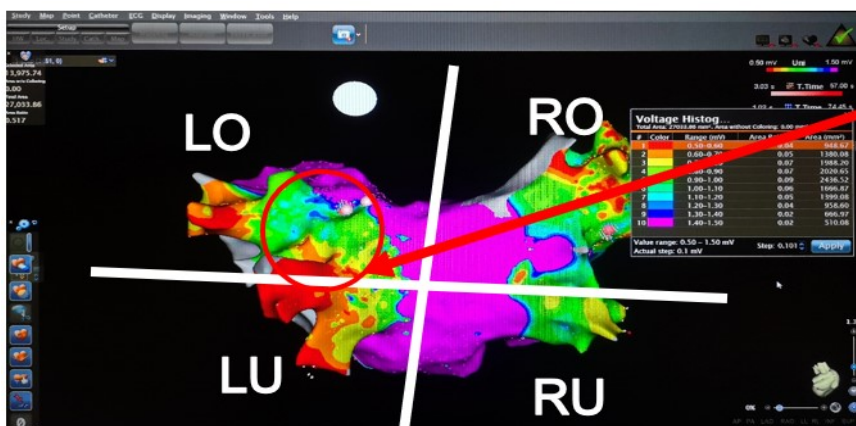


Abbildung 9. Beispiel der Verteilung und entsprechender farbiger Markierung der Amplitude für ein unipolares Mapping. 1-markierte Ablationsläsion (räumlich auf „Vorablations- sowie

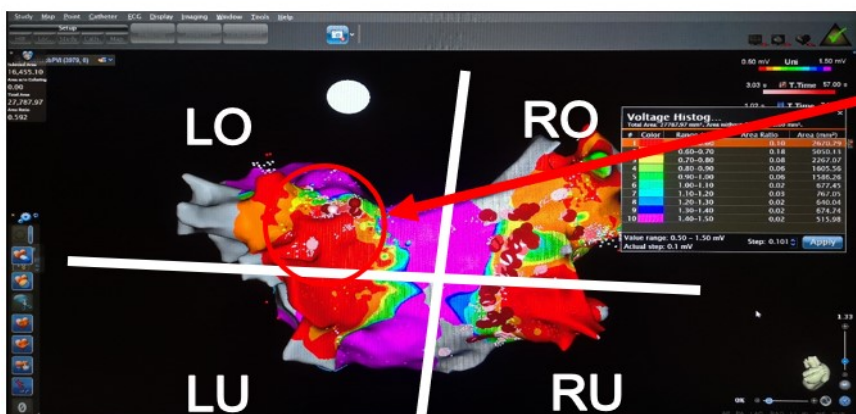
Nachablationsmap“ identisch lokalisiert). 2-farbige Bezeichnung mit entsprechender Signalamplitude (3*).

* für die Analyse wurde ein mittlerer Wert, z.B. in dem Fall für die Signale, die sich in der Gruppe (4) befanden, wäre 1,15 mV genommen.

Eine automatische Messung der Amplitudenänderung ist mittels CARTO® 3 nicht möglich. Eine Berechnung der unipolaren Amplitudenänderung erfolge anhand der optischen Analyse (Messgrenzen 0,5-2,0 mV, Intervall 0,1 mV). Dafür wurden die Zonen um Pulmonalvenen in jeweils 2 Segmente aufgeteilt – ober sowie unterhalb der jeweiligen Pulmonalvene (insgesamt 8). Falls die Verödung an abweichenden Stellen erfolgte (z.B. Dachlinie, Mitrallinie etc.) wurden die entsprechenden Zonen ebenso analysiert. Dann erfolgte die optische Bestimmung der mittleren Amplitude der unipolaren Signale an Ablationspunkten anhand der farbigen Markierung der entsprechenden Amplitudenintervalle vor sowie nach der Verödung, damit die Differenzen davon mit dem Ablationserfolg (primärer sowie sekundärer Endpunkt) verglichen werden könnten (Abbildung 10).



Vor Ablation



Nach Ablation

Abbildung 10. Schematische Darstellung der Amplitudenanalyse für ein unipolares Mapping der oberen 4 Segmenten jeweiliger Pulmonalvene (LO - linke obere PV, LU - linke untere PV, RO - rechte obere PV, RU – rechte untere PV)

Alle untersuchten Patienten und Patientinnen wurden zur Follow-Up Visite (3, 6, 9, 12 Monate nach Ablation) eingeladen. Dabei wurde ein 12-Kanal-EKG erstellt sowie anamnestische Daten über Beschwerden und Krankenhausaufenthalte in der Zwischenzeit erhoben. Nach 6, 9 und 12 Monaten erfolgte außerdem ein LZ-EKG über jeweils 7 Tage. Dies wurde mittels einem Nuubo®15 Holter-Gerät (Nuubo medical Technologies) erfasst (Abbildung 11).



Abbildung 11. Nuubo®15 Holter-Gerät

Das Gerät erlaubt eine lückenlose dreipolige EKG-Aufzeichnung. Die LZ-EKG Daten wurden mittels der Software Leonardo 1.0.20.19 (Nuubo medical Technologies) auf einem PC analysiert. Alle VHF Episoden über 30 Sekunden wurden als relevant gewertet.

Als primärer Endpunkt wurde ein symptomatisches Rezidiv von VHF zwischen 3 und 12 Monaten nach Ablation gewählt. Als sekundärer Endpunkt wurde die komplette VHF-Freiheit nach 6, 9 und 12 Monaten gewählt. Klinisch relevante Rhythmusstörungen innerhalb der ersten 3 Monate nach der Ablation (blanking Phase) wurden zwar erfasst und unten dargestellt, hatten allerdings keinen Einfluss auf die statistische Berechnung in Bezug auf primären und sekundären Endpunkt, falls keine erneuten Episoden zwischen 3 und 12 Monaten nach der Ablation auftraten. Des Weiteren wurden die elektrophysiologischen Daten vom bi- sowie unipolaren Mapping vor und nach Ablation in Bezug auf die Rezidivrate analysiert.

Bei relativ geringer Patientenzahl ist von einer nicht normalen Verteilung auszugehen, weswegen wir die nicht parametrischen Methoden (U-Test von Mann-Whitney für unabhängige Gruppen mit Zahlcharakteristika, χ^2 Kriterium für unabhängige Gruppen mit Binomial-, Nominalcharakteristika, Wilcoxon-Test für abhängige Gruppen mit Zahlcharakteristika, Kruskal-Wallis-Test) mit bei der Notwendigkeit Bonferroni-Holm-Prozedur, benutzt haben. Die Daten sind als Median mit 95% Konfidenzintervall (confidence interval=CI) für eine entsprechende rangierte Folge angegeben. Die Tendenzen der Erfolgsraten wurden nach der Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet und mit einem log-ranking-Test verglichen. Unterschiede mit einem $p < 0,05$ wurden als relevant gewertet (nativ oder mit Bonferroni-Holm-Prozedur korrigiert). Alle erhobenen Daten wurden mit SPSS Statistics 22.0 bearbeitet.

Klinische Charakteristik der Patienten

An der Untersuchung haben insgesamt 50 Patienten mit einem persistierenden VHF teilgenommen. Alle diese Patienten haben bereits in der Vergangenheit eine PVI gehabt und bei allen ist es zu einem klinisch relevanten, symptomatischen, medikamentös refraktären Rezidiv gekommen, weswegen sich nach Absprache mit den Patienten für eine erneute PVI als Behandlungsstrategie entschieden wurde. Eine Übersicht in Bezug auf diverse anamnestische Angaben und klinische Merkmale ist nachfolgend dargestellt (Tabelle 1).

Tabelle 1. Klinische Charakteristik der untersuchten Gruppe.

Zeichen	Anzahl der Patienten
gesamt	50 (100%)
davon Männer	36 (72%)
davon Frauen	14 (28%)
Alter (Median), Jahre	
gesamt	64 (95% CI 46-79)
davon Männer	60 (95% CI 46-79)
davon Frauen	64 (95% CI 55-74)
BMI (Median), kg/m ²	29,5 (95% CI 23,0-36,3)
Form der Erkrankung:	
Persistierend	50 (100%)
Antiarrhythmische Therapie:	
Amiodaron	12 (24%)
Dronaderon	17 (34%)
Flecainid	18 (36%)
Propafenon	1 (2%)
Andere Rhythmusstörungen:	
Isthmusabhängiges Vorhofflattern	18 (36%)
AVNRT	1 (2%)
Linksatriale Tachykardie	2 (4%)
Gesamt*	20 (40%)
Kardiale Grunderkrankung:	
Koronare Herzerkrankung	16 (32%)
Kardiomyopathie	9 (18%)
Andere Begleiterkrankungen:	
Arterielle Hypertonie	30 (60%)
Diabetes mellitus	5 (10%)
Hypothyreose**	11 (22%)
Hyperthyreose***	3 (6%)

* - ein Patient hatte AVNRT sowie Vorhofflattern

** - alle Patienten mit Hypothyreose standen unter einer suffizienten Substitutionstherapie und hatten zum Untersuchungszeitpunkt eine euthyreote Stoffwechsellage.

*** - alle Patienten mit Hyperthyreose hatten diese als Folge von Amiodarontherapie mit entsprechendem Wechsel der Antiarrhythmika und hatten zum Untersuchungszeitpunkt eine euthyreote Stoffwechsellage.

Alle untersuchten Probanden wurden im Rahmen der Datenerhebung echokardiographiert sowohl von transthorakal als auch von transösophageal (Tabelle 2). Als Normalgrenze für die gemessenen Dimensionen (indexierter LA-Diameter (pro m² Körperoberfläche (KOF) in parasternaler langer Achse (PLAX), LA-Fläche im apikalen Vierkammerblick (A4C), indexiertes endsystolisches LA Volumen (pro m² KOF)) wurden die aus der Literatur (Praxis der Echokardiographie, Flachskampf Frank) übernommen und die Patienten entsprechend aufgeteilt (z.B. leichtgradige linksatriale Dilatation, mittelgradige Einschränkung der linksventrikulären (LV) Funktion usw.). Als Grenze für einen verminderten Fluß im linken Vorhofrohr (LAA) wurde nach Literaturangaben 0,5 m/s genommen (Praxis der Echokardiographie, Flachskampf Frank).

Tabelle 2. Echokardiographische Charakteristik der untersuchten Patienten.

Zeichen	Anzahl der Patienten
LV Ejektionsfraktion (%):	
normal (>55%)	38 (76%)
leichtgradig reduziert (45-54%)	5 (10%)
mittelgradig reduziert (30-44%)	7 (14%)
LA Diameter in PLAX indexiert, cm/m ² KOF:	
normal (<2,3)	46 (92%)
leichtgradig dilatiert (2,4-2,6)	3 (6%)
mittelgradig dilatiert (2,7-2,9)	1 (2%)
hochgradig dilatiert (>2,9)	-
LA Fläche in A4C, cm ² :	
normal (<20)	11 (22%)
leichtgradig dilatiert (21-30)	30 (60%)
mittelgradig dilatiert (31-40)	8 (16%)
hochgradig dilatiert (>40)	1 (2%)

LA Volumen in A4C, indexiert, ml/m ² :	
normal (<28)	17 (34%)
leichtgradig dilatiert (29-33)	13 (26%)
mittelgradig dilatiert (34-39)	13 (26%)
hochgradig dilatiert (>40)	7 (14%)
Durchschnittlicher Fluß im LAA, m/s:	
normal (>0,5 m/s)	32 (64%)
reduziert (<0,5 m/s)	18 (36%)
Begleitende Klappenvitien*:	
Mitralklappeninsuffizienz	30 (60%)
Aortenklappeninsuffizienz	12 (24%)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	21 (42%)

* Alle angegebenen Vitien waren als „leichtgradig“ einzustufen.

Insgesamt 24% der Patienten mit persistierendem VHF hatten eine eingeschränkte LV-Pumpfunktion. Darunter sind sowohl Patienten mit als auch ohne KHK als Grunderkrankung (Tabelle 3)

Tabelle 3. Aufteilung der Patienten mit KHK und VHF in Bezug auf Assoziation mit einer reduzierter LV EF (χ^2 Kriterium 0,013, p=0,91).

Anzahl der Patienten	Reduzierte LV-EF (<55%)
Patienten mit KHK (16)	4 (25%)
Patienten ohne KHK (34)	8 (24%)

Die Datenanalyse der Patienten mit einer stenosierenden KHK (invasiv bewiesen) und ohne KHK (entweder invasiv ausgeschlossen oder keine entsprechenden klinischen Hinweise) ist in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4. Aufteilung der Patienten mit KHK und VHF in Bezug auf Assoziation mit den anderen Herzrhythmusstörungen (χ^2 Kriterium 4,9, p=0,03).

Anzahl der Patienten	Andere Herzrhythmusstörungen
Patienten mit KHK (16)	10 (63%)
Patienten ohne KHK (34)	10 (29%)

Für die weitere Analyse wurde ein indexiertes LA-Volumen (pro m² KOF) benutzt, welches am präzisesten ist.

Wenn man das indexierte LA Volumen bei den Patienten mit und ohne KHK betrachtet, findet sich eine klinisch relevante LA Dilatation etwas mehr bei KHK Patienten, wobei ein statistisch bedeutsamer Unterschied hier bei der geringen Patientenzahl nicht festzustellen ist (Tabelle 5).

Tabelle 5. Aufteilung der Patienten mit KHK und VHF in Bezug auf die LA Dilatation (χ^2 Kriterium 0,62, p=0,54).

Anzahl der Patienten	Bedeutsam dilatierter LA (indexiertes LA-Volumen in A4C) >34 ml/m ²
Patienten mit KHK (16)	8 (50%)
Patienten ohne KHK (34)	13 (38%)

Des Weiteren werden die Rezidivraten in den Follow-Up Untersuchungen in Korrelation mit Begleiterkrankungen und echokardiographischen Daten verglichen.

Literaturangaben zufolge ist eine Tendenz sowohl zur Verminderung des LAA-Flusses als auch zur Vergrößerung des LA mit einer Progression der Erkrankung verbunden, was mit dem natürlichen Verlauf der Krankheit und der Verschlechterung der Vorhofelastizität verbunden ist. Daher werden im weiteren Verlauf auch diese Daten in Bezug auf das untersuchte Patientenkollektiv analysiert.

48 Patienten hatten eine antiarrhythmische Therapie (18 mit Flecainid, 1 mit Propafenon, 17 mit Dronedaron, 12 mit Amiodaron, 2 keine antiarrhythmische Therapie bei Unverträglichkeit). Bei 36 Patienten wurde die antiarrhythmische Therapie 3 Monate nach Ablation bei Beschwerdefreiheit sowie einem Sinusrhythmus abgesetzt. Bei 6 Patienten konnte die antiarrhythmische Therapie nach 6 Monaten abgesetzt werden (als Ursachen dafür dienten VHF-Rezidive). Bei weiteren 6 Patienten infolge von Rezidiven konnte eine antiarrhythmische Therapie nicht abgesetzt werden.

Bei 3 Patienten von 50 traten peri- sowie postinterventionelle Komplikationen. Hierfür trat bei 2 Patienten (männlich) Aneurysma spurium auf, sowie bei 1 Patienten von diesen 2, mit einer arterio-venöser Fistel kombiniert. Ursächlich dafür waren komplizierte Punktionsverhältnisse (1 Patient mit Übergewicht sowie 1 Patient mit ungewöhnlichem Gefäßverlauf und eher ventral als medial gelegener Vena femoralis). Die Therapie verblieb konservativ mit ultraschallgesteuerter Kompression unter bedarfsgerechter Analgesie.

Weiterhin trat bei 1 Patienten (männlich) eine Urinkatheter-assoziierte Dysurie, die nach 2 Tagen spontan sistierte.

Ergebnisse

Analyse der Studiendaten

Es wurden die Mapping-Daten der Probanden analysiert. Erfasst wurden Verfahrensdauer des Mapping, Anzahl der erfassten Voltage-Punkte, Bestrahlungsdosis, Durchleuchtungszeit für ein Map vor und nach PVI sowie RFA (radio frequency ablation - Ablationspunkte) und RFT (radio frequency time - Ablationszeit). (Tabelle 6).

Tabelle 6. Allgemeine EPU-Daten der Untersuchten Probanden. Median (Me), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test von Mann-Whitney.

Parameter	Gesamt		Mit einem 4-4-4 mm Katheter		Mit einem 2-6-2 mm Katheter		4-4-4 vs 2-2-2
	Me	95% CI	Me	95% CI	Me	95% CI	p (U-Kriterium)
RFA	125	45-240	118	45-180	131	78-240	0,03
RFT	62	25-109	64	25-96	61	35-109	0,99
Map vor PVI, Punkte	1327	702-2613	1553	776-1925	1136	702-2613	0,06
Durchleuchtungszeit für Map vor PVI (min)	5,4	1,1-12,5	4,6	1,1-10,3	5,8	2,9-12,5	0,03
Durchleuchtungsdosis für Map vor PVI (cGy/cm ²)	943	96-2896	823	96-1488	997	158-2896	0,06
Gesamte Zeit für Map vor PVI (min)	13	7-23	13	8-20	13	7-23	0,57
Map nach PVI, Punkte	1369	791-2538	1402	821-2125	1346	791-2538	0,34

Durchleuchtungszeit für Map nach PVI (min)	4,3	1,4-18,6	4,0	1,4-18,6	4,8	2,6-12,2	0,15
Durchleuchtungsdosis für Map nach PVI (cGy/cm ²)	832	110-3883	798	112-3883	909	110-1975	0,12
Gesamte Zeit für Map nach PVI (min)	11	5-41	11	6-41	10	5-30	0,48

Bei allen Patienten mit einem erneuten symptomatischen Rezidiv des VHF nach einer Ablation zeigten sich diverse Rekonnektionen der Pulmonalvenen und/oder ektopisch gelegene low-voltage-Areale, die isoliert werden mussten. Bei den 4 von 50 Patienten wurde außer PVI zusätzlich eine Dachlinie gemacht. Bei 2 Patienten davon aufgrund von passagerem Aufflattern periprozedural, bei den anderen 2 Patienten aufgrund von ausgeprägten Voltageveränderungen in dem gesamten linken Vorhof und nahezu erschöpfte Ablationsoptionen.

Die Follow-Up Untersuchungen in den ersten 3 Monaten (Blanking-Periode) erbrachten symptomatische Rezidive eines VHF bei 13 von 50 Patienten (26%), die kardiovertiert werden mussten sowie 2 Rezidive die asymptomatisch waren und spontan konvertiert sind (4%). Somit erlitten 15 von 50 Patienten (30%) innerhalb der ersten 3 Monaten nach Ablation ein VHF Rezidiv.

Des Weiteren erlitten innerhalb der ersten 6 Monate insgesamt 8 Patienten ein symptomatisches VHF Rezidiv (16%), weitere 4 Patienten hatten VHF im 7-Tage-LZ EKG (8%), blieben allerdings absolut beschwerdefrei. Die VHF-Episoden waren spontan sistierend. Nach 9 Monaten hatten weitere 7 Patienten ein symptomatisches VHF Rezidiv entwickelt (14%), zudem hatten 3 Patienten beschwerdefreie Episoden in der LZ-EKG-Aufzeichnung (6%). Nach 12 Monaten sind weitere 5 Patienten mit einem symptomatischen VHF aufgefallen (10%), ein weiterer Patient hatte asymptomatische VHF-Episoden in der LZ-EKG-Aufzeichnung (2%). Kumulativ blieben 30 von 50 Patienten nach 1 Jahr beschwerdefrei (60%) sowie 22 von 50 Patienten VHF frei (44%) (Abbildung 12).

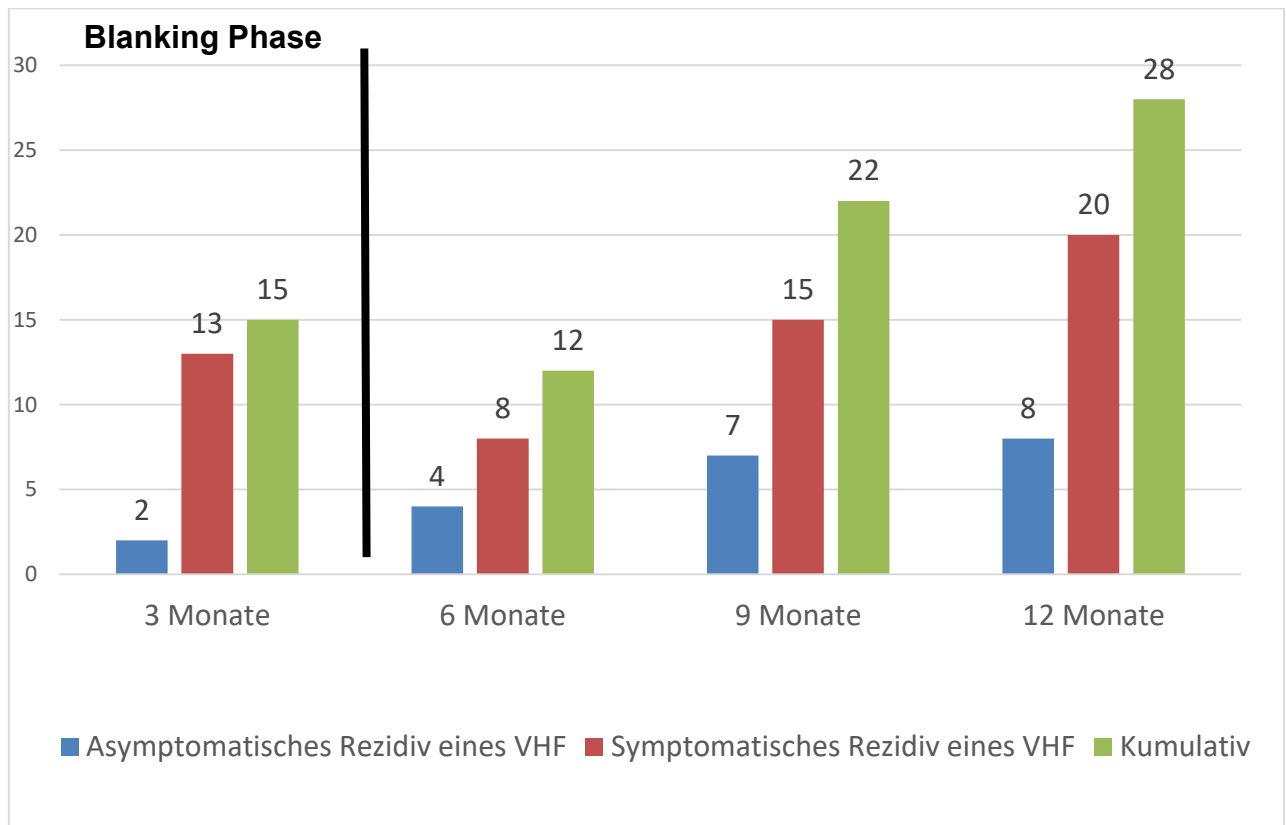


Abbildung 12. Die Ergebnisse der Follow-Up-Untersuchungen der Patienten 6, 9 und 12 Monate nach einer Ablation eines symptomatischen VHF (%).

Eine Analyse der Flächenverteilung zwischen den untersuchten Signalgruppen sowohl für ein bipolares Mapping als auch für ein unipolares ist in der Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7. Flächenmessung der bipolaren low-voltage-Areale sowie der unipolaren Signale an den Ablationspunkten vor und nach einer VHF-Ablation (alle Patienten, Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Wilcoxon-Test).

Voltage-Zone (mV)	Vor Ablation		Nach Ablation		p
	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI	
0,05-0,15	4428	2159-12896	6220	3365-13958	<0,001
0,15-0,25	1949	1036-6606	2099	1172-6150	=0,001
0,25-0,5	3352	1498-6321	2883	1196-6285	=0,03
Unipolar	1,3	0,6-2,25	0,75	0,3-1,5	<0,001

Die Verteilung auf Rezidiv- (symptomatisch, innerhalb der ersten 12 Monate) und beschwerdefreie Patienten erbrachte folgende Ergebnisse (Tabelle 8-9):

Tabelle 8. Flächenmessung der bipolaren low-voltage-Areale sowie der unipolaren Signale an den Ablationspunkten vor versus nach einer VHF-Ablation (Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation sowie beschwerdefreie Patienten, Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p Wilcoxon-Test).

Voltage-Zone (mV)	Rezidiv				p	Beschwerdefrei				p
	Vor Ablation		Nach Ablation			Vor Ablation		Nach Ablation		
	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI		Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI	
0,05-0,15	4723	2356 - 12896	6155	3388 - 13958	0,001	4362	2159 - 8952	6251	3365 - 13520	0,001
0,15-0,25	1942	1036 - 6606	2054	1264 - 4553	0,17	1949	1150 - 5951	2223	1172 - 6150	0,001
0,25-0,5	3201	1645 - 6321	2938	2001 - 6285	0,63	3352	1498 - 5279	2766	1196 - 5080	0,037
Uni-polar	1,1	0,6 - 2,3	0,65	0,3 - 1,5	0,001	1,4	0,6 - 1,8	0,78	0,3 - 1,4	0,001

Tabelle 9. Flächenmessung der bipolaren low-voltage-Areale sowie der unipolaren Signale an den Ablationspunkten vor und nach einer VHF-Ablation (Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation versus beschwerdefreie Patienten, Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney).

Voltage-Zone (mV)	Vor Ablation				p	Nach Ablation				p
	Rezidiv		Beschwerdefrei			Rezidiv		Beschwerdefrei		
	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI		Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI	
0,05-0,15	4723	2356 - 12896	4362	2159 - 8952	0,24	6155	3388 - 13958	6251	3365 - 13520	0,89
0,15-0,25	1942	1036 - 6606	1949	1150 - 5951	0,84	2054	1264 - 4553	2223	1172 - 6150	0,60
0,25-0,5	3201	1645 - 6321	3352	1498 - 5279	0,82	2938	2001 - 6285	2766	1196 - 5080	0,21
Uni-polar	1,1	0,6 - 2,3	1,4	0,6 - 1,8	0,004	0,65	0,3 - 1,5	0,78	0,3 - 1,4	0,15

Um die Differenzen vor und nach Ablation besser zeigen zu können, wurden die oben angegebenen Daten als Zu- bzw. Abnahme der Flächen dargestellt (prozentuell für ein bipolares Mapping sowie absolut für ein unipolares Mapping, Tabelle 10).

Tabelle 10. Zu- bzw. Abnahme der Flächen bei allen untersuchten Patienten (Median (Me, %), 95% Konfidenzintervall (95% CI)).

Voltage-Zone	Me, %	95% CI
0,05-0,15 mV, %	+32	von -10 bis +167
0,15-0,25 mV, %	+6	von -39 bis +101
0,25-0,5 mV, %	-8	von -52 bis +70
Unipolar, mV	-39	von -15 bis -76

Am stärksten nahmen nach Ablation bipolare Signale in der ersten Voltage-Gruppe (0,05 bis 0,15 mV, bipolar) zu. Parallel ist eine deutliche Abnahme der unipolaren Signalamplitude an den Ablationspunkten festzustellen.

Die gleichen Daten, allerdings bereits mit Gruppierung der Patienten in Bezug auf klinischen Erfolg nach 12 Monaten sind in der Tabelle 11 zu sehen.

Tabelle 11. Zu- bzw. Abnahme der Flächen bei untersuchten Patienten (Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach Ablation sowie beschwerdefreie Patienten, prozentual (Median (Me, %), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney).

Voltage-Zone (mV)	Rezidiv		Beschwerdefrei		p
	Me, %	95% CI	Me, %	95% CI	
0,05-0,15, %	+21	von -8 bis +156	+52	von -10 bis +167	0,04
0,15-0,25, %	+4	von -31 bis +101	+12	von -39 bis +59	0,21
0,25-0,5, %	-2	von -45 bis +44	-16	von -52 bis +70	0,07
Unipolar, %	-38	von -15 bis -57	-39	von -17 bis -76	0,59

Ein signifikanter Unterschied ist bei der Änderung des Ausmaßes der bipolaren Signale der niedrigsten Voltage-Gruppe (0,05-0,15 mV) festzustellen. Wenn die unipolaren Signale allerdings nicht in ihrer Relativität, sondern als absolute Änderung in Betracht gezogen werden, bietet die Datenlage bereits andere Verteilung, welche sich von oben angegebener deutlich unterscheidet (Tabelle 12).

Tabelle 12. Veränderung des unipolaren Signals bei untersuchten Patienten (Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation sowie beschwerdefreie Patienten), Median (Me, mV), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

Voltage	Rezidiv		Beschwerdefrei		p
	Me, mV	95% CI	Me, mV	95% CI	
Unipolar, mV	-0,35	von -0,75 bis -0,15	-0,5	von -1,15 bis -0,1	0,05

Dieser Analyse zufolge treffen die statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen zu. In weiteren Berechnungen werden für ein unipolares Signal die absoluten Werte angegeben.

Die Follow-Up Analyse nach Kaplan-Meier Methodik über die Patienten mit mindestens mittelgradig dilatiertem Vorhof anhand des indexierten LA-Volumens versus Patienten mit einer leichtgradigen Dilatation sowie mit einem normaldimensionierten Vorhof (wegen Patientenanzahl in einer Gruppe fusioniert) als auch Patienten mit KHK versus ohne KHK, in Bezug auf den Ablationserfolg nach 12 Monaten erbrachte folgende Ergebnisse (Abbildung 13-15):

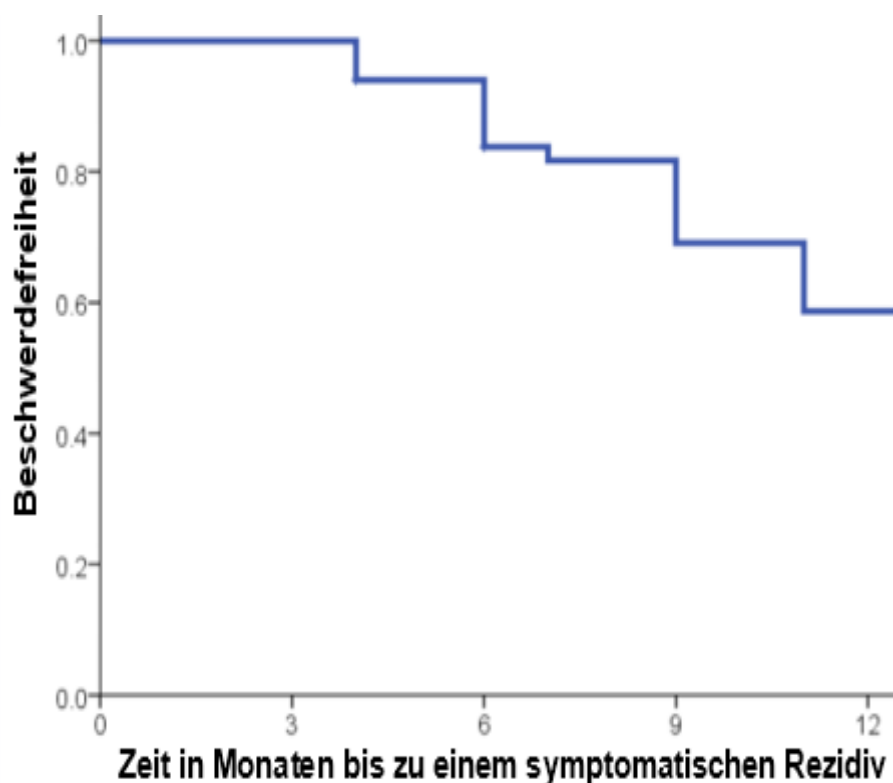


Abbildung 13. Die Ergebnisse der Follow-Up Untersuchungen in einem gesamten Patientenkollektiv.

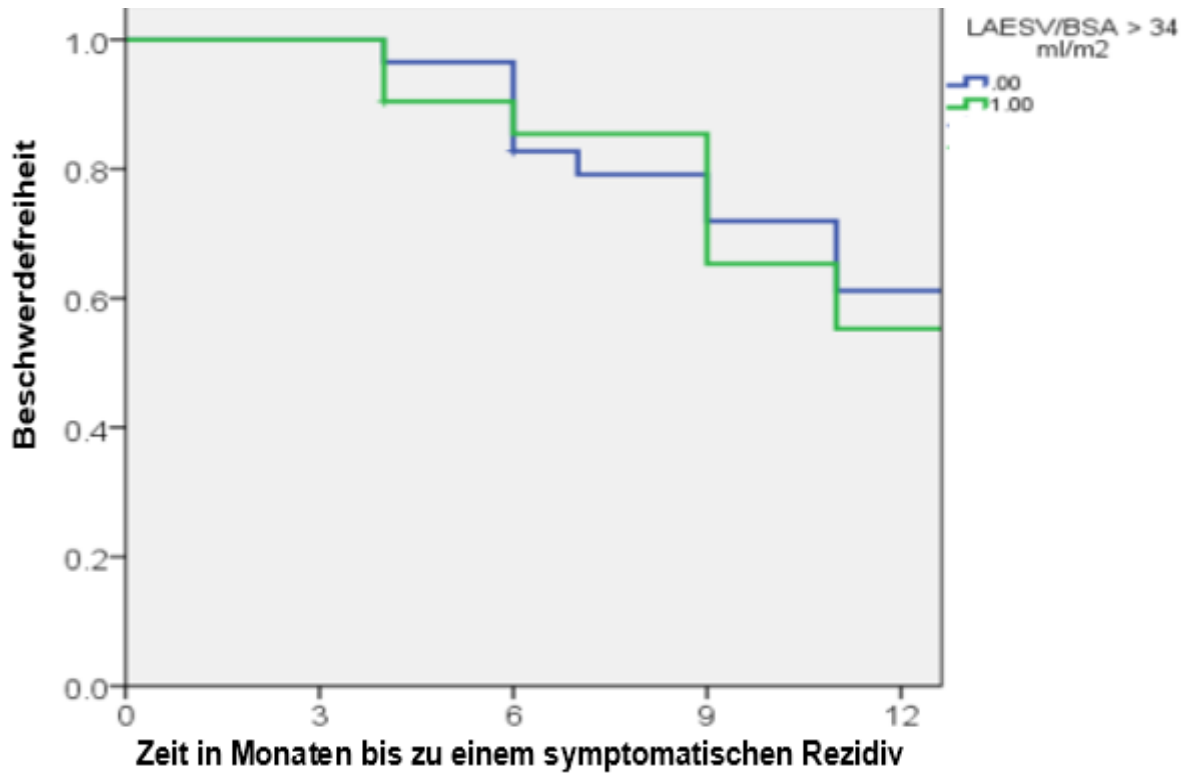


Abbildung 14. Die Ergebnisse der Follow-Up Untersuchungen bei den Patienten mit mindestens mittelgradig dilatiertem Vorhof (LAESV/BSA>34 ml/m²) versus Patienten mit einem leichtgradig dilatierten sowie einem normaldimensionierten Vorhof. Log-ranking-Test, χ^2 Kriterium=0,14, p=0,71.

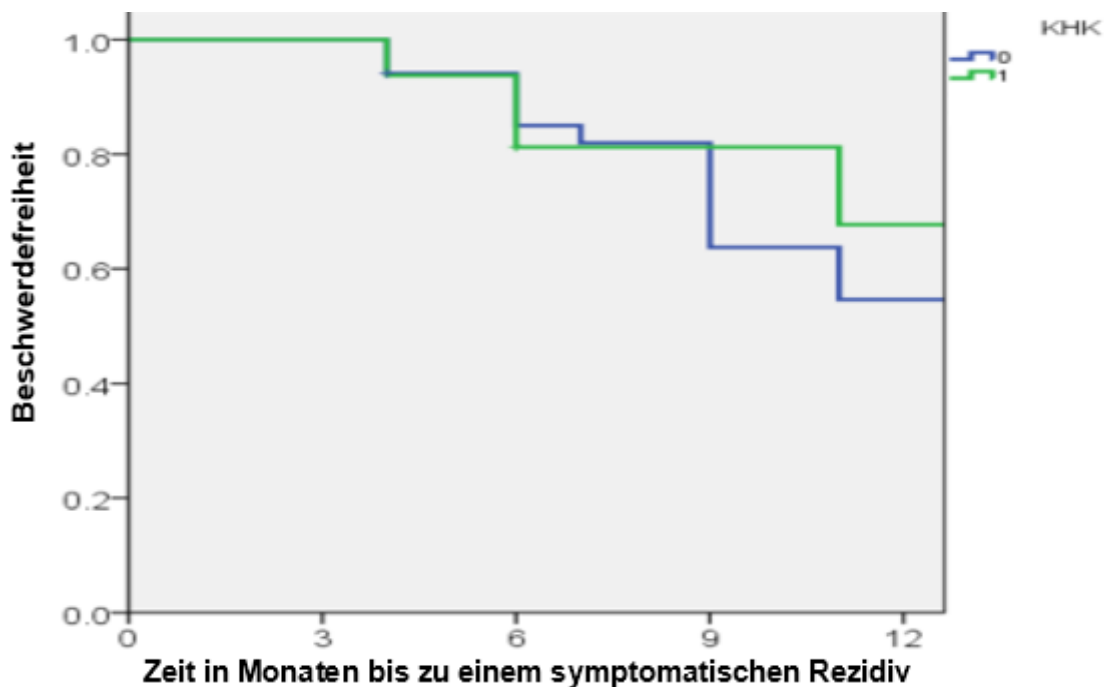


Abbildung 15. Die Ergebnisse der Follow-Up Untersuchungen bei den Patienten mit versus ohne KHK. Log-ranking-Test, χ^2 Kriterium=0,61, p=0,44.

Beim Vergleich der Daten zwischen Patienten mit einem dilatierten Vorhof (LAESV/BSA>34 ml/m²) versus Patienten mit einer leichtgradigen Dilatation sowie mit einem normaldimensionierten Vorhof, finden sich folgende Differenzen (Tabelle 13-14):

Tabelle 13. Mapdaten vor Ablation bei den Patienten mit LAESV/BSA>34 ml/m² sowie <34 ml/m². Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

Voltage, mV	LAESV/BSA >34 ml/m ²		LAESV/BSA <34 ml/m ²		P
	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI	
0,05-0,15	5089	2356 - 12896	4229	2159 - 8577	0,01
0,15-0,25	1992	1150 - 6606	1890	1036 - 5951	0,84
0,25-0,5	3516	1498 - 6321	2608	1569 - 5215	0,06
unipolar	1,25	0,6 - 1,8	1,3	0,7 - 2,25	0,51

Tabelle 14. Mapdaten nach Ablation bei den Patienten mit LAESV/BSA>34 ml/m² sowie <34 ml/m². Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

Voltage, mV	LAESV/BSA >34 ml/m ²		LAESV/BSA <34 ml/m ²		p
	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI	
0,05-0,15	7316	4072 - 13958	5710	3365 - 13520	0,01
0,15-0,25	2223	1172 - 4553	2090	1264 - 6150	0,71
0,25-0,5	3444	1802 - 6285	2766	1196 - 5080	0,11
unipolar	0,7	0,3 - 1,4	0,75	0,3 - 1,5	0,69

Bei den Patienten mit versus ohne KHK waren allerdings die Daten vor und nach Ablation in Bezug auf die untersuchten Voltagezonen ohne einen statistisch belegbaren Unterschied (Tabelle 15-16).

Tabelle 15. Mapdaten vor Ablation bei den Patienten mit KHK versus ohne KHK. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

Voltage, mV	mit KHK		ohne KHK		p
	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI	
0,05-0,15	4549	2495 - 12896	4190	2159 - 8952	0,17
0,15-0,25	2025	1150 - 6606	1866	1036 - 5951	0,45
0,25-0,5	3773	2106 - 6046	3042	1498 - 6321	0,18
unipolar	1,2	0,6 - 1,8	1,3	0,6 - 2,25	0,39

Tabelle 16. Mapdaten nach Ablation bei den Patienten mit KHK versus ohne KHK. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

Voltage, mV	mit KHK		ohne KHK		p
	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI	
0,05-0,15	6751	4072 - 13958	6045	3365 - 13520	0,33
0,15-0,25	2046	1172 - 4553	2093	1264 - 6150	0,84
0,25-0,5	3321	1897 - 5656	2716	1196 - 6285	0,10
unipolar	0,7	0,3 - 1,4	0,7	0,3 - 1,5	0,87

Der oben durchgeführten Analyse zufolge finden sich die größten Flächenveränderungen nach Ablation in der Zone mit den niedrigsten bipolaren Amplituden (0,05 bis 0,15 mV) parallel zur Abnahme des unipolaren Signals über den Ablationspunkten bei allen untersuchten Patienten.

Korrelationen zwischen den Differenzen (Zu-, bzw. Abnahme vor sowie nach der Ablation, in Prozent ausgedrückt) allen untersuchten Voltagezonen (bi- sowie unipolar) zu einem symptomatischen Rezidiv sind in der Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17. Korrelationen zwischen Differenzen von allen untersuchten Voltagezonen (bi- sowie unipolar) bei Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv, r Spearman.

	Rezidiv		0,05-0,15 mV bipolar		0,15-0,25 mV bipolar		0,25-0,50 mV bipolar		Unipolar	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Rezidiv	1	-	-0,29	0,04	-0,18	0,22	0,26	0,07	0,28	0,05
0,05-0,15 mV	-0,29	0,04	1	-	0,34	0,02	-0,38	0,01	-0,38	0,01
0,15-0,25 mV	-0,18	0,22	0,34	0,02	1	-	0,29	0,04	-0,16	0,27
0,25-0,50 mV	0,26	0,07	-0,38	0,01	0,29	0,04	1	-	0,30	0,03
unipolar	0,28	0,05	-0,38	0,01	-0,16	0,27	0,30	0,03	1	-

Wie es aus den Berechnungen zu sehen ist, finden sich die korrelativen Verhältnisse in fast allen untersuchten Voltagezonen. Die Korrelationsverhältnisse zwischen den untersuchten Voltagezonen (Zu-, bzw. Abnahme vor sowie nach der Ablation, in Prozenten ausgedrückt) und einem asymptomatischen Rezidiv sind in der Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18. Korrelationen zwischen Differenzen von allen untersuchten Voltagezonen (bi- sowie unipolar) bei Patienten mit einem asymptomatischen Rezidiv, r Spearman.

	a. Rezidiv		0,05-0,15 mV		0,15-0,25 mV		0,25-0,50 mV		Unipolar	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
a. Rezidiv	1	-	0,18	0,22	0,34	0,01	0,12	0,42	0,06	0,66
0,05-0,15 mV	0,18	0,22	1	-	0,34	0,02	-0,38	0,01	-0,38	0,01
0,15-0,25 mV	0,34	0,01	0,34	0,01	1	-	0,29	0,04	-0,16	0,27
0,25-0,50 mV	0,12	0,42	-0,38	0,01	0,29	0,04	1	-	0,30	0,03
unipolar	0,06	0,66	-0,39	0,01	-0,16	0,27	0,30	0,03	1	-

Hier findet sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einem asymptomatischen Rezidiv und Zunahme der 0,15-0,25 mV Zone.

Es zeigte sich außerdem eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Unipolarem Mapping vor dem Eingriff sowie einem symptomatischen Rezidiv (r Spearman = -0,41, p=0,01): je niedriger das unipolare Signal war desto größere Chancen bestanden für ein symptomatisches Rezidiv. Nichts desto trotz war eine echokardiographisch gemessene LA-Dilatation (LAESV/BSA>34 ml/m²) weder mit einem symptomatischen noch mit einem asymptomatischen VHF Rezidiv verbunden (r Spearman für ein symptomatisches Rezidiv 0,05, p=0,73, r Spearman für ein asymptomatisches Rezidiv 0,07, p=0,63).

Im Weiteren werden die Unterschiede dargestellt zwischen VHF-freien Patienten (anhand von LZ-EKG in 6, 9, 12 Monaten, sowie Symptombfreiheit), den Patienten die ein asymptomatisches Rezidiv bekommen haben sowie den Patienten die wieder unter VHF Beschwerden bekommen haben (Tabelle 19-21).

Tabelle 19. Verteilung der untersuchten Voltagezonen (bipolar gesamt sowie unipolar im Bereich der Ablationsstellen) vor einer Ablation. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Kruskal-Wallis-Test.

Voltagezone	VHF-freie Patienten		asymptomatisches Rezidiv		symptomatisches Rezidiv	
	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI
0,05-0,15 mV	4390	2159 - 6574	3959	2442 - 8952	4723	2356 - 12896
0,15-0,25 mV	1904	1413 - 3795	1985	1150 - 5951	1942	1036 - 6606

0,25-0,50 mV	3341	1569 - 5279	4108	1498 - 5215	3201	1645 - 6321
Unipolar	1,4	0,85 - 1,8	1,35	0,6 - 1,8	1,1	0,6 - 2,25

*p=0,017 für Verteilung der unipolaren Signale zwischen den untersuchten Gruppen, andere Unterschiede nicht statistisch signifikant, p>>0,05

Tabelle 20. Verteilung der untersuchten Voltagezonen (bipolar gesamt sowie unipolar im Bereich der Ablationsstellen) nach einer Ablation. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Kruskal-Wallis-Test.

Voltagezone	VHF-freie Patienten		asymptomatisches Rezidiv		symptomatisches Rezidiv	
	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI
0,05-0,15 mV	6110	3365 - 9203	6993	4643 - 13520	6155	3388 - 13958
0,15-0,25 mV	2183	1172 - 3601	2429	1539 - 6150	2054	1264 - 4553
0,25-0,50 mV	2716	1196 - 4334	3594	2263 - 5080	2938	2001 - 6285
Unipolar	0,7	0,3 - 1,35	0,9	0,3 - 1,4	0,65	0,3 - 1,5

*keine statistisch signifikanten Unterschiede nach Kruskal-Wallis-Test, p>>0,05

Tabelle 21. Verteilung der Differenzen in den untersuchten Voltagezonen (bipolar gesamt sowie unipolar im Bereich der Ablationsstellen) vor sowie nach Ablation (Zu- bzw. Abnahme der Fläche in Prozent ausgedrückt für ein bipolares Mapping sowie absolut für unipolares). Median (Me, %), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Kruskal-Wallis-Test.

Voltagezone	VHF-freie Patienten		asymptomatisches Rezidiv		symptomatisches Rezidiv	
	Me, %	95% CI	Me, %	95% CI	Me, %	95% CI
0,05-0,15 mV	+47	von -10 bis +144	+59	von +8 bis +168	+21	von -8 bis +156
0,15-0,25 mV	+3	von -38 bis +51	+20	von +3 bis +59	+4	von -31 bis +101
0,25-0,50 mV	-17	von -49 bis +39	-0,5	von -52 bis +70	-2	von -45 bis +44
Unipolar	-0,55	von -1,15 bis -0,3	-0,4	von -0,95 bis -0,1	-0,35	von -0,75 bis -0,15

*p=0,05 für 0,15-0,25mV sowie p=0,06 für 0,25-0,5mV sowie p=0,07 für unipolar

Des Weiteren sind die Verteilungen der Daten (bipolar gesamt sowie unipolar im Bereich der Ablationsstellen) vor sowie nach einer Ablation als auch die resultierenden Differenzen bei den Patienten die den Untersuchungen zufolge VHF-frei nach 12 Monaten waren sowie den Patienten mit einem asymptomatischen Rezidiv dargestellt (Tabelle 22-24).

Tabelle 22. Verteilung der untersuchten Voltagezonen vor Ablation. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

Voltagezone	VHF-freie Patienten		asymptomatisches Rezidiv		p
	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI	
0,05-0,15 mV	4390	2159 - 6574	3959	2442 - 8952	0,91
0,15-0,25 mV	1904	1413 - 3795	1985	1150 - 5951	0,87
0,25-0,50 mV	3341	1569 - 5279	4108	1498 - 5215	0,50
Unipolar	1,4	0,85 - 1,8	1,35	0,6 - 1,8	1,00

Tabelle 23. Verteilung der untersuchten Voltagezonen nach Ablation. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

Voltagezone	VHF-freie Patienten		asymptomatisches Rezidiv		p
	Me, mm ²	95% CI	Me, mm ²	95% CI	
0,05-0,15 mV	6110	3365 - 9203	6993	4643 - 13520	0,20
0,15-0,25 mV	2183	1172 - 3601	2429	1539 - 6150	0,37
0,25-0,50 mV	2716	1196 - 4334	3594	2263 - 5080	0,12
Unipolar	0,7	0,3 - 1,35	0,9	0,3 - 1,4	0,45

Tabelle 24. Verteilung der Differenzen in den untersuchten Voltagezonen vor sowie nach einer Ablation. Median (Me, %), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

Voltagezone	VHF-freie Patienten		asymptomatisches Rezidiv		p
	Me, %	95% CI	Me, %	95% CI	
0,05-0,15 mV	+47	von -10 bis +144	+59	von +8 bis +168	0,48
0,15-0,25 mV	+3	von -38 bis +51	+20	von +3 bis +59	0,03
0,25-0,50 mV	-17	von -49 bis +39	-0,5	von -52 bis +70	0,20
Unipolar	-0,55	von -1,15 bis -0,3	-0,4	von -0,95 bis -0,1	0,28

Prognostische Möglichkeiten des hochauflösenden Mappings

Das prinzipielle Problem in der oben durchgeführten Analyse zeigt sich in der Grenzenbestimmung für jeweilige Voltagezone, deren Veränderung und Ausmaß aussagekräftig bezüglich eines Rezidivs des VHF sein soll.

In den nächsten Abbildungen sind die Verteilungen der untersuchten Voltagezonen vor sowie nach der Ablation verfasst, als auch die prozentuale Veränderung der entsprechenden Zonen für ein bipolares Mapping (in untersuchten Zonen 0,05-0,15 mV, 0,15-0,25 mV, 0,25-0,5 mV) und die absolute Veränderung für ein unipolares Mapping (Abbildung 16-23).

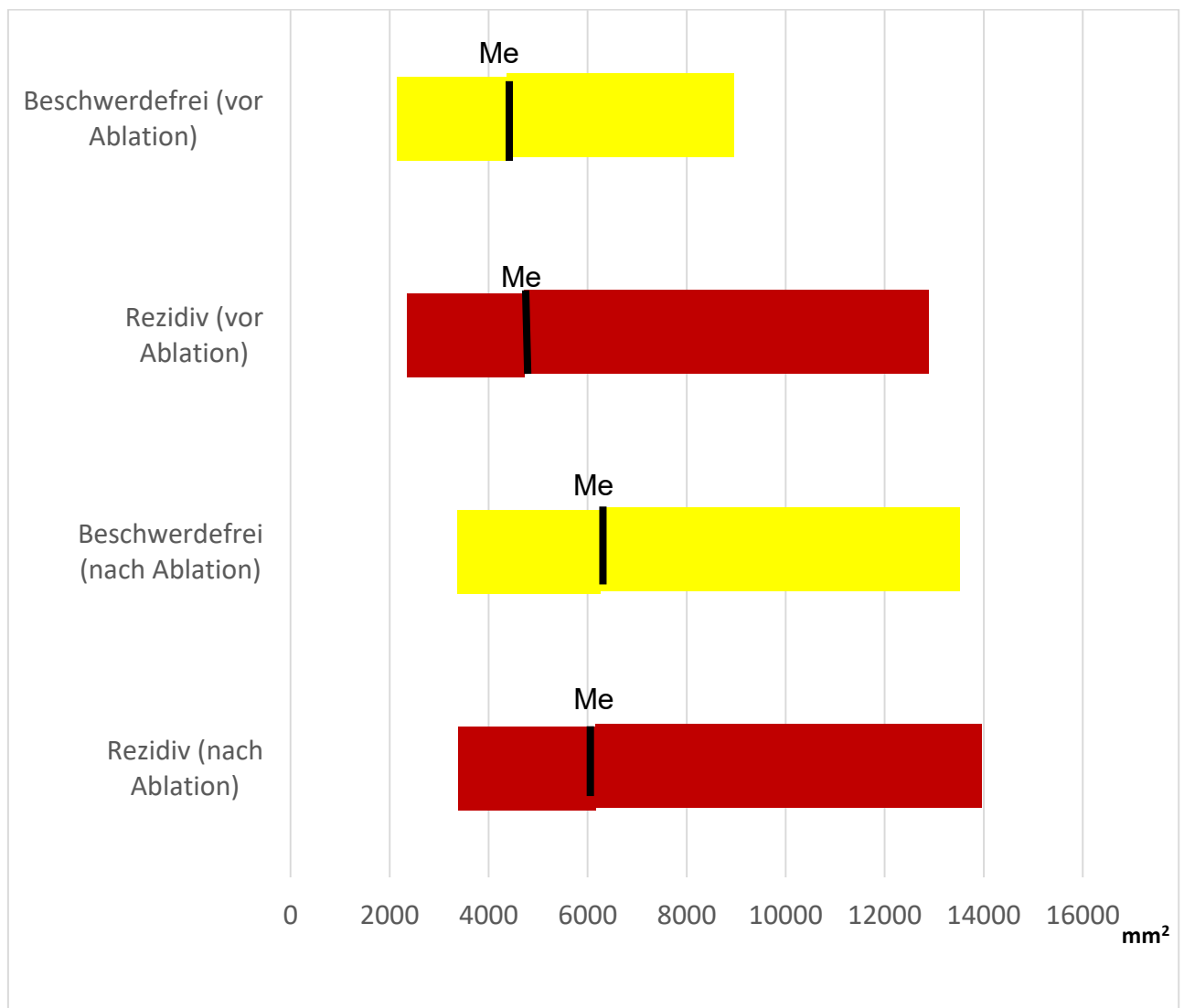


Abbildung 16. Verteilung der bipolaren Signale 0,05-0,15 mV bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation) sowie bei beschwerdefreien Patienten vor sowie nach Ablation, $p >> 0,05$, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), mm².

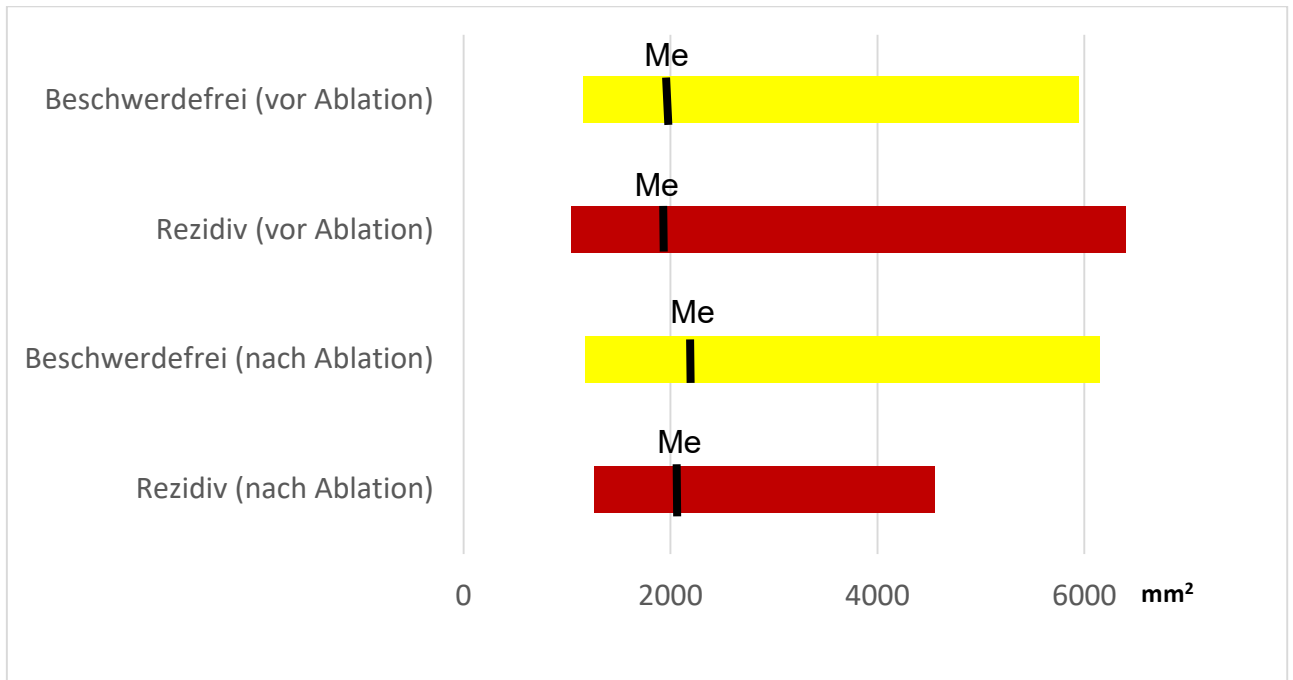


Abbildung 17. Verteilung der bipolaren Signale 0,15-0,25 mV bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten vor sowie nach der Ablation, $p >> 0,05$, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), mm².

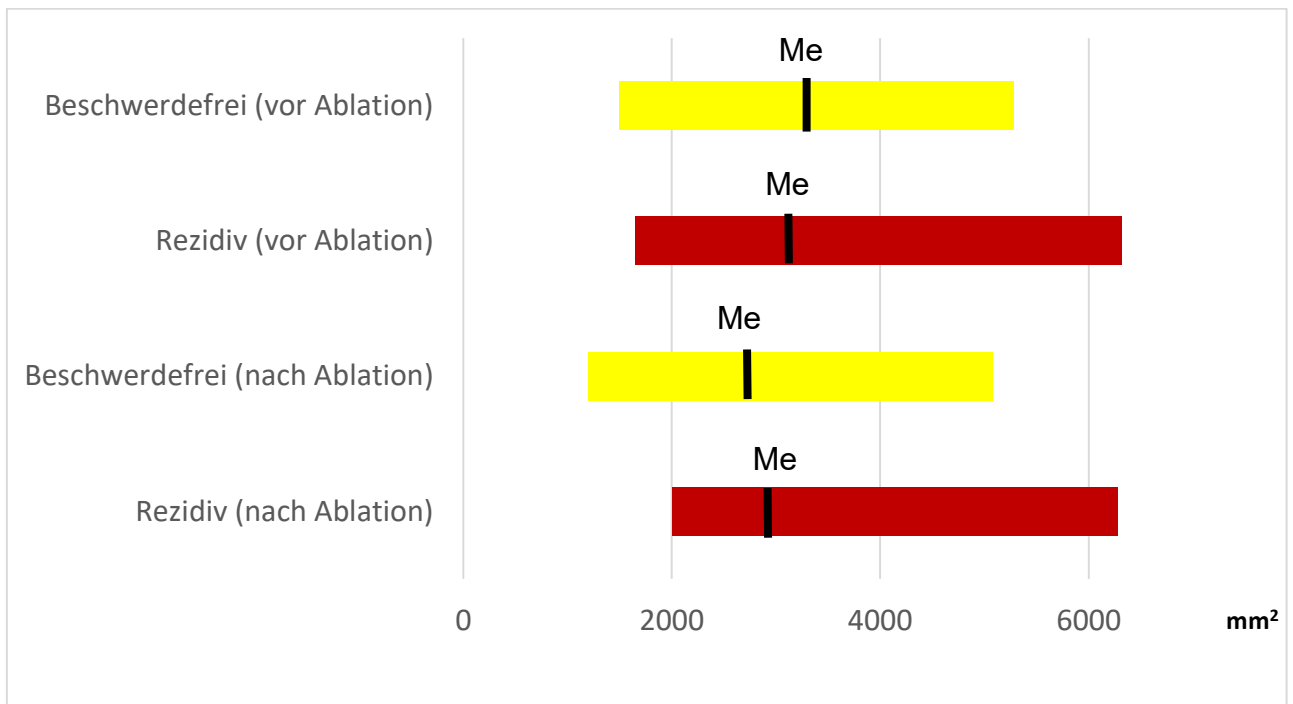


Abbildung 18. Verteilung der bipolaren Signale 0,25-0,50 mV bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten vor sowie nach der Ablation, $p >> 0,05$, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), mm².

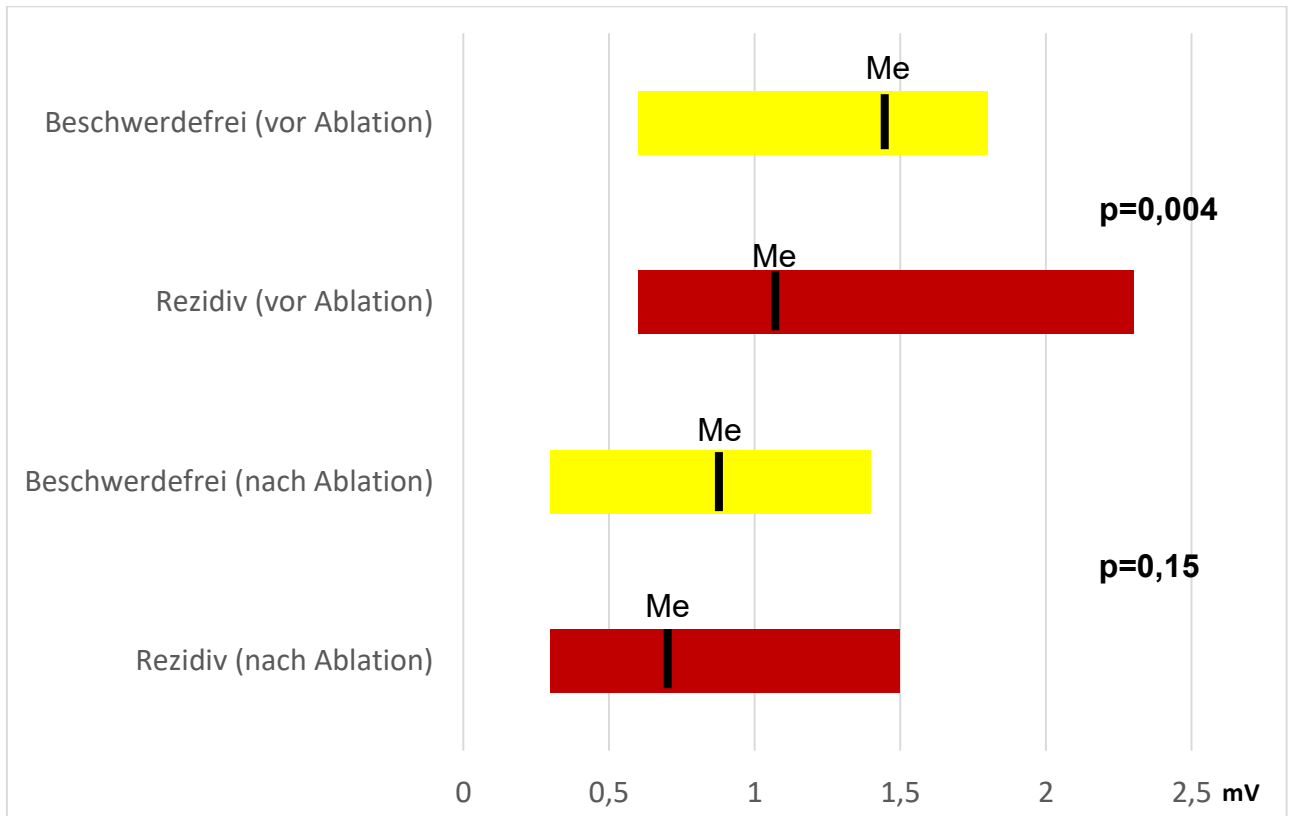


Abbildung 19. Verteilung der unipolaren Signale in mV bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten vor sowie nach der Ablation an der periinterventionell angebrachten Ablationsläsionen, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), mV.

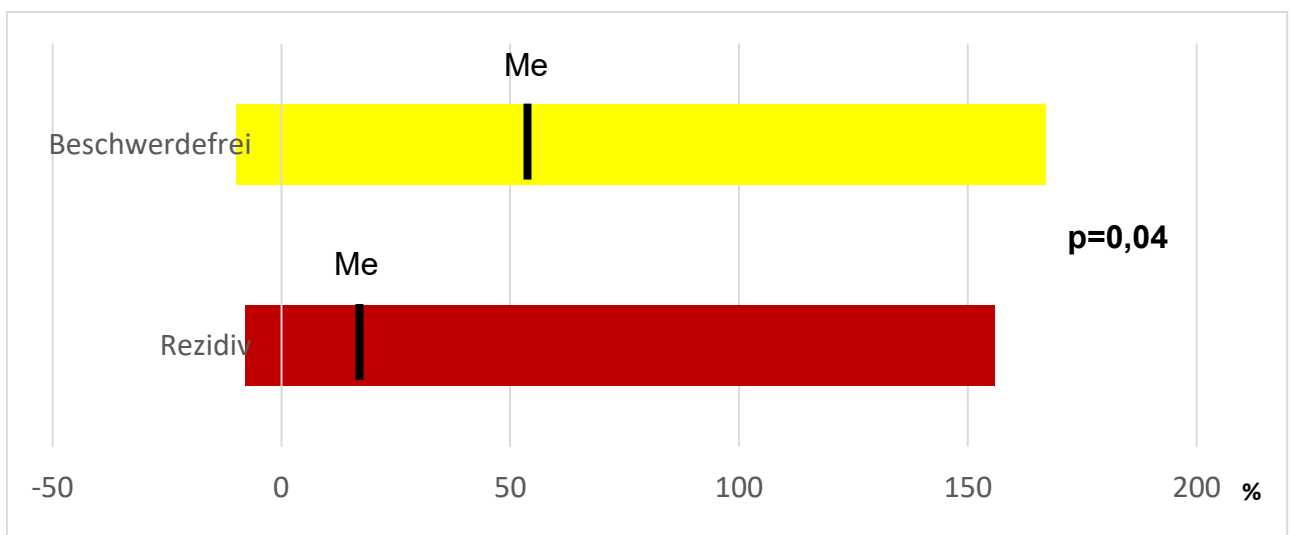


Abbildung 20. Verteilung der Veränderungen der bipolaren Signale 0,05-0,15 mV vor sowie nach der Ablation prozentual bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), %.

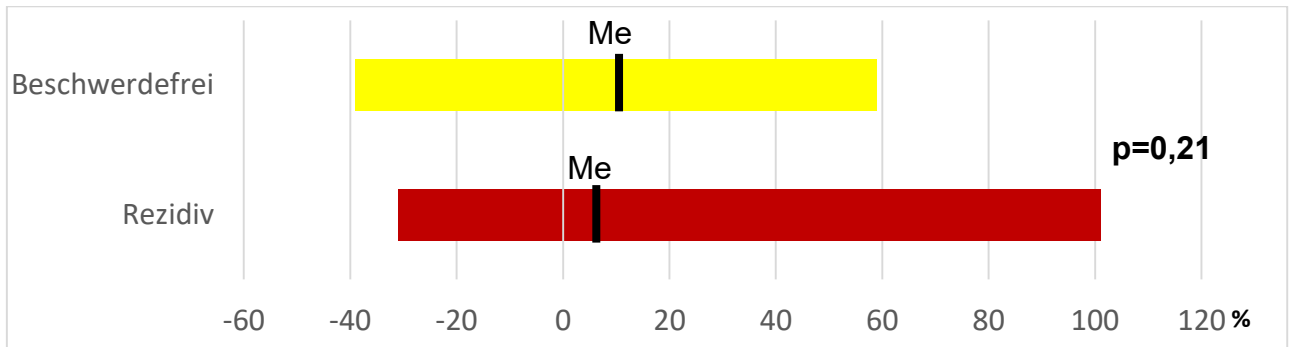


Abbildung 21. Verteilung der Veränderungen der bipolaren Signale 0,15-0,25 mV vor sowie nach der Ablation prozentual bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), %.

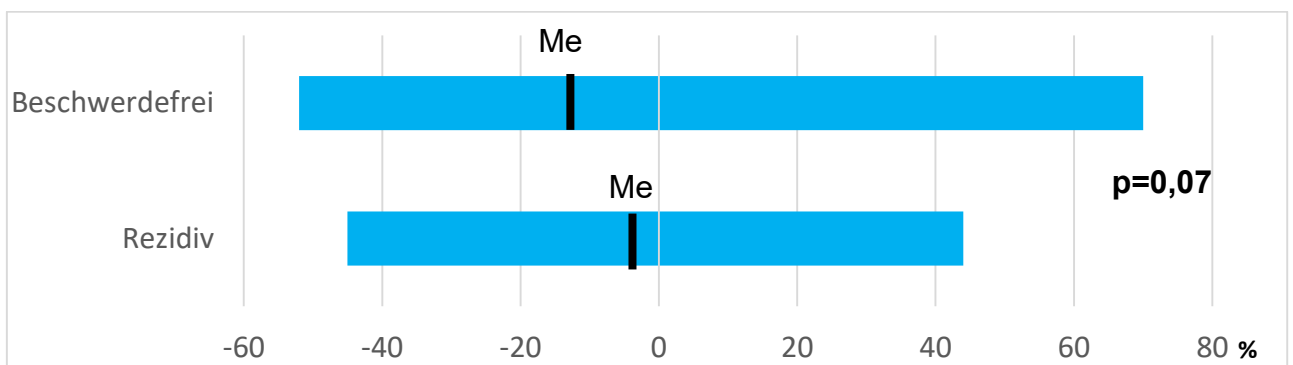


Abbildung 22. Verteilung der Veränderungen der bipolaren Signale 0,25-0,50 mV vor sowie nach der Ablation prozentual bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), %.

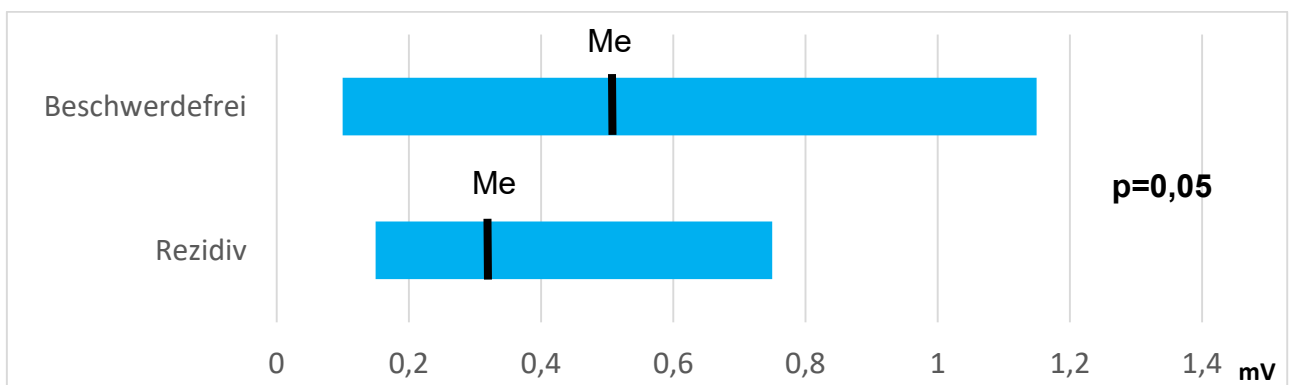


Abbildung 23. Verteilung der Veränderungen (Abnahme) der unipolaren Signale vor sowie nach der Ablation bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), mV.

Wie zuvor gezeigt, die Zunahme der bipolaren Zone von 0,05-0,15mV sowie die Abnahme des unipolaren Signals war statistisch signifikant zwischen den beschwerdefreien Patienten und Patienten, die innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation ein symptomatisches Rezidiv bekommen haben. Aus diesem Grund beziehen sich die weitere „cut-off“ Berechnungen auf diese beiden Signaltypen.

Um mathematisch die Grenzwerte für die jeweils untersuchte Zone, ihre Ab- oder Zunahme zu errechnen, was prognostisch in Bezug auf ein symptomatisches Rezidiv genutzt werden kann, haben wir eine ROC-Analyse (Receiver Operator Characteristic) ausgewählt (Abbildung 24).

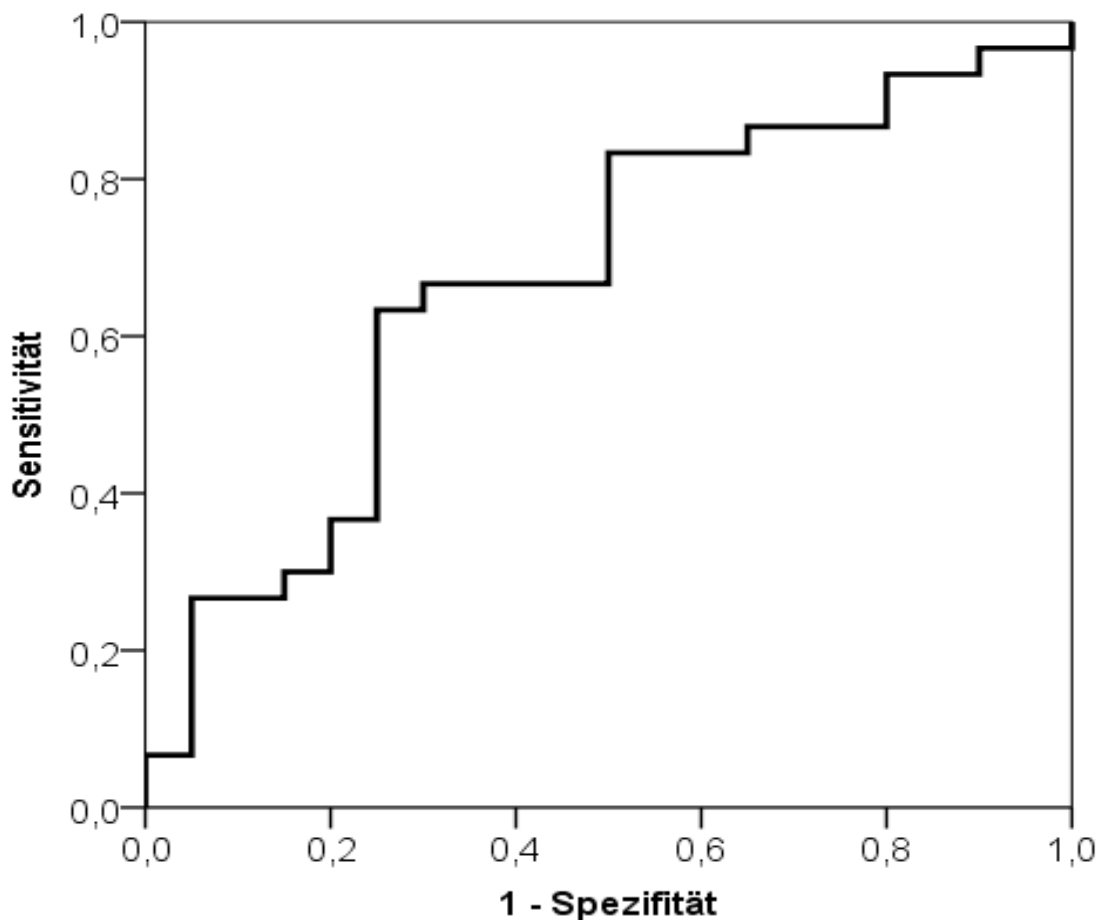


Abbildung 24. ROC-Kurve der Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen Rezidivs des VHF innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation abhängig von der Zunahme (in Prozenten ausgedrückt) der bipolaren Voltagezone 0,05-0,15 mV.

Der Berechnung zufolge wurde die „cut-off“ Grenze bei +30% Zunahme der 0,05-0,15 mV Zone gefunden. Bei einem solchen Wert liegen die Sensitivität bei 67% sowie die

Spezifität bei 70% sowie die statische Signifikanz bei $p=0,04$. Somit kann die bereits angezeigte Verteilung für die entsprechende Voltagezone weiter unterteilt werden (Abbildung 25).

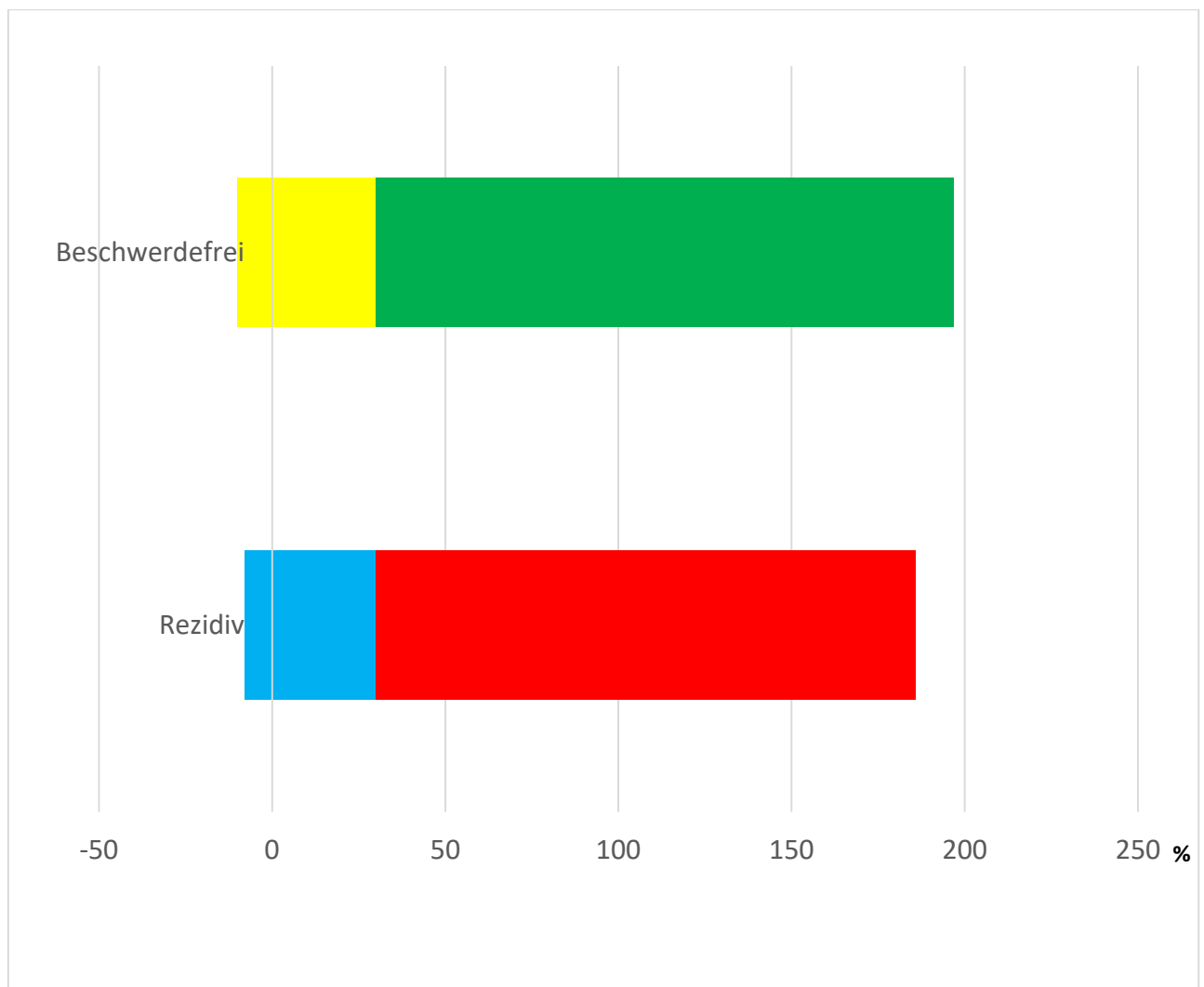


Abbildung 25. Verteilung der Veränderungen der bipolaren Signale 0,05-0,15 mV vor sowie nach der Ablation prozentual ausgedrückt bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten (95% Konfidenzintervall (95% CI), %) in Bezug auf die in der ROC-Analyse errechnete „cut-off“ Zone.

* gelb – falsch negative Ergebnisse, rot – falsch positive Ergebnisse, grün – wahr positive Ergebnisse, blau – wahr negative Ergebnisse.

Als eine weitere ROC-Kurve folgt eine Analyse der Veränderungsgrenze für ein unipolares Signal (Abbildung 26).

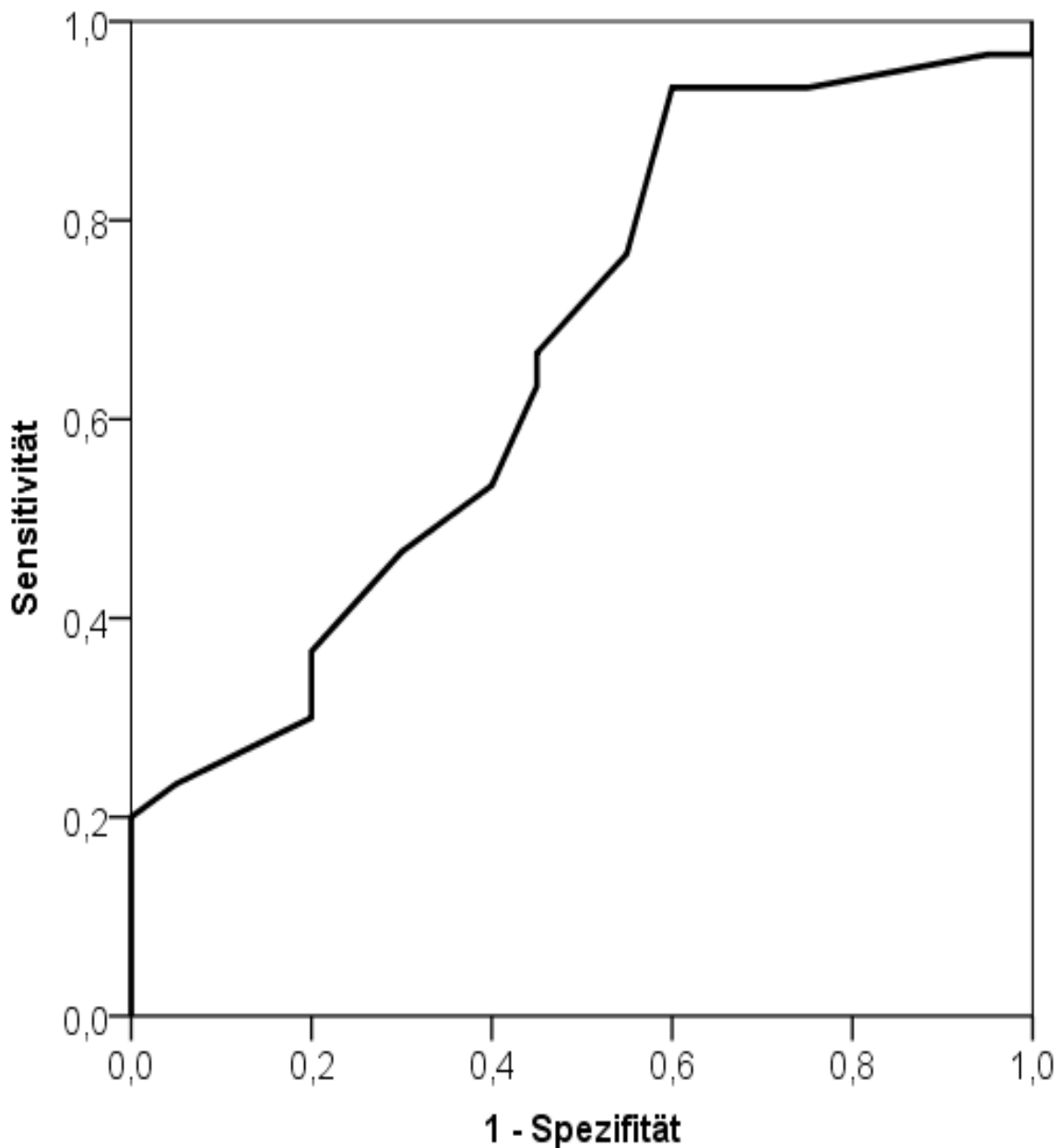


Abbildung 26. ROC-Kurve der Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen Rezidivs des VHF innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation abhängig von der Abnahme der unipolaren Signale an den Ablationsstellen.

Der Berechnung zufolge würde die „cut-off“ Grenze bei -0,4 mV Abnahme des unipolaren Signals gefunden werden. Bei solchem Wert liegen die Sensitivität bei 67% sowie die Spezifität bei 55% sowie die statische Signifikanz bei $p=0,05$. Somit kann die bereits gezeigte Verteilung für die entsprechende Voltagezone unterteilt werden (Abbildung 27).

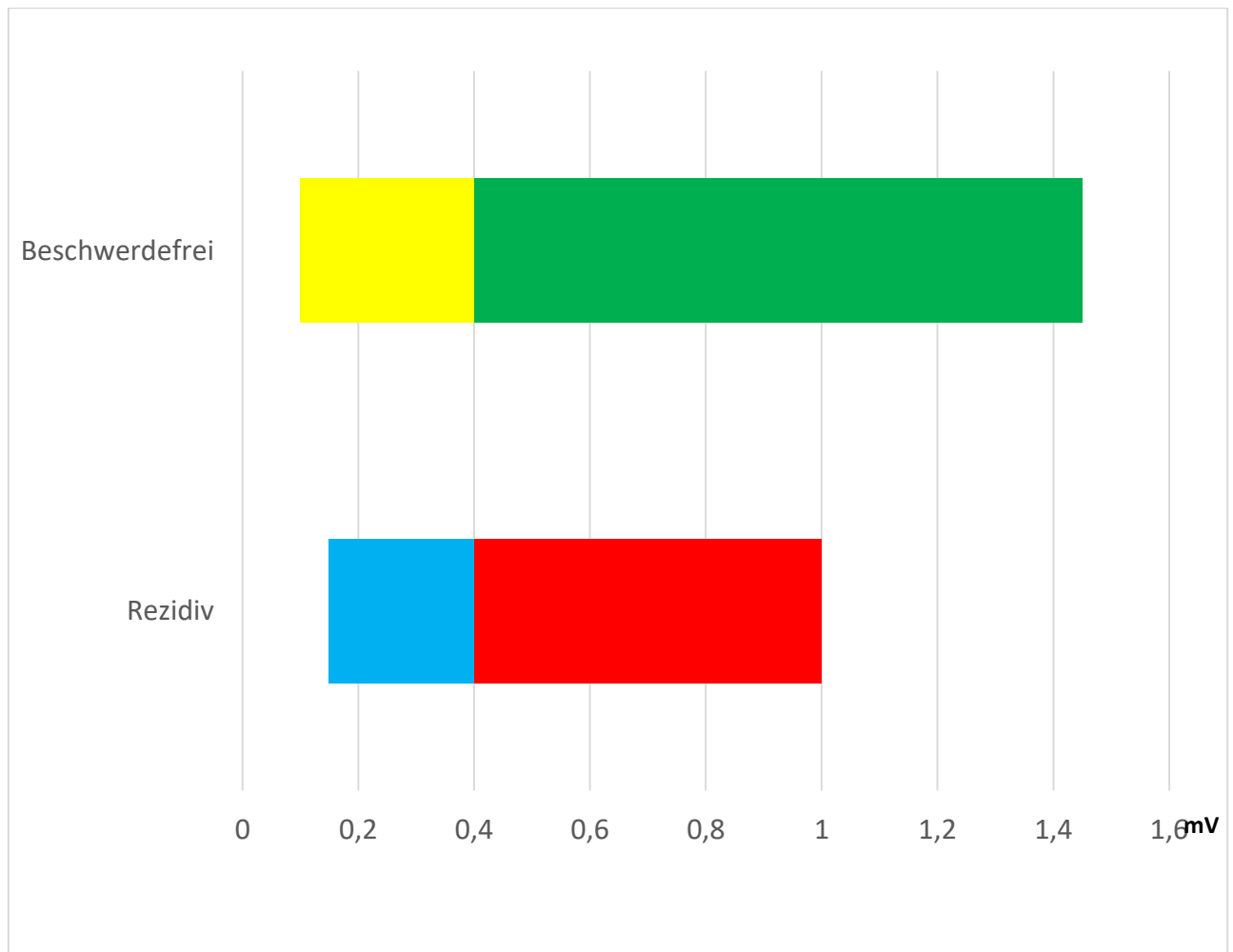


Abbildung 27. Verteilung der Veränderungen (Abnahme) der unipolaren Signale vor sowie nach der Ablation bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten in Bezug auf die in der ROC-Analyse errechnete „cut-off“ Zone (95% Konfidenzintervall (95% CI), mV).

* gelb – falsch negative Ergebnisse, rot – falsch positive Ergebnisse, grün – wahr positive Ergebnisse, blau – wahr negative Ergebnisse.

Das prognostische Modell in Bezug auf beide untersuchten Voltage (bipolar 0,05-0,15 mV sowie unipolar) wird weiterhin mittels logistischer Regression für eine binomiale Verteilung in Anbetracht der errechneten Grenzzonen erarbeitet. Im Fall, wenn bei dem untersuchten Patienten eine Flächenzunahme von mehr als 30% für die Voltagezone 0,05-0,15 mV bipolar sowie Abnahme des unipolaren Signals um mehr als 0,4 mV postinterventionell zustande kam, kam der Patient in Gruppe „1“, bei <30% sowie <0,4mV entsprechend in Gruppe „0“ (Tabelle 25).

Tabelle 25. Koeffizienten der logistischen Regression in Bezug auf Abhängigkeit der Zunahme der bipolaren Voltagezone 0,05-0,15 mV sowie Abnahme des unipolaren Signals an den angebrachten Ablationsläsionen mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der VHF-Ablation.

	B ¹	S.A. ²	Wald ³	Sig. ⁴
Unipolar	0,73	0,62	1,37	0,24
Bipolar 0,05-0,15 mV	1,21	0,62	3,82	0,05
Constant	-1,32	0,51	6,65	0,01

¹ – errechnete Koeffizienten;

² – Standardabweichung;

³ – Wald Kriterium;

⁴ – statistische Signifikanz.

Die Gleichung einer logistischen Regression sieht wie folgt aus:

$$\text{logit}(p) = \ln \frac{p}{1-p}; \quad \text{logit}(p) = a + bx; \quad \ln \frac{p}{1-p} = a + bx$$

- Wenn bei einer VHF-Ablation eine Zunahme der Fläche des bipolaren Voltagebereichs von 0,05-0,15 mV von mindestens 30% und gleichzeitig eine durchschnittliche Abnahme des unipolaren Signals an den angebrachten Ablationsläsionen von mindestens 0,4 mV stattgefunden haben, hätte diese Gleichung folgende Lösung:

$$\text{logit}(p) = -1,32 + 0,73 * 1 + 1,21 * 1 = 0,62$$

$$\ln \frac{p}{1-p} = 0,62 \qquad e^{0,62} = \frac{p}{1-p} \qquad \mathbf{p = 0,65}$$

- Wenn die beiden oben genannten Kriterien nicht ausgefüllt sind, sodass sowohl eine Zunahme der bipolaren Signale in der Voltagezone 0,05-0,15 mV unter +30% als auch eine durchschnittliche Abnahme des unipolaren Signals an den angebrachten Ablationsläsionen kleiner 0,4 mV stattgefunden haben, hätte diese Gleichung folgende Lösung:

$$\text{logit}(p) = -1,32 + 0,73 * 0 + 1,21 * 0 = -1,32$$

$$\ln \frac{p}{1-p} = -1,32 \qquad e^{-1,32} = \frac{p}{1-p} \qquad \mathbf{p = 0,21}$$

Analyse der erneut erhobenen Daten bei dem Reablationsverfahren

Bei den 12 Patienten von 50 wurde im Verlauf bei einem erneuten symptomatischen Rezidiv eine Reablation mit entsprechender Erhebung der elektrophysiologischen Daten durchgeführt. Die klinischen Charakteristika der oben genannten Gruppe sind in der Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26. Klinische Charakteristika der untersuchten Subgruppe. Median (Me), Konfidenzintervall (CI), absolut und prozentuell.

Zeichen	Anzahl der Patienten
gesamt	12 (100%)
davon Männer	8 (67%)
davon Frauen	4 (33%)
Alter (Median), Jahre	
gesamt	59 (95% CI 41-79)
davon Männer	57 (95% CI 41-67)
davon Frauen	59 (95% CI 53-79)
Antiarrhythmische Therapie:	
Amiodaron	1 (8%)
Dronaderon	5 (42%)
Flecainid	5 (42%)
Bisoprolol	1 (8%)
Absetzung der antiarrhythmischen Therapie:	
Nach 3 Monaten	9 (75%)
Nach 6 Monaten	1 (8%)
Nicht abgesetzt	2 (16%)
Zeit bis symptomatischem VHF Rezidiv (Median), Monate	12 (95% CI 7-14)
Kardiale Grunderkrankung:	
Koronare Herzerkrankung	3 (25%)
Kardiomyopathie	2 (16%)
Andere Begleiterkrankungen:	
Arterielle Hypertonie	5 (42%)
Diabetes mellitus	0 (0%)
Hypothyreose*	4 (33%)

* - alle Patienten mit Hypothyreose standen unter einer suffizienten Substitutionstherapie und hatten zum Untersuchungszeitpunkt eine euthyreote Stoffwechsellage.

Wie es aus o.g. Tabelle zu sehen ist, konnte bei 75% der Patienten eine antiarrhythmische Therapie nach 3 Monaten beendet werden. Allerdings kam es innerhalb im Durchschnitt 12 Monate zu einem erneuten symptomatischen VHF-Rezidiv, sodass nach Absprache mit den Patienten eine erneute Ablation vorgenommen wurde.

Bei 25% der untersuchten Patienten mit einem erneuten symptomatischen Rezidiv (4 von 12) waren oben errechnete Ablationskriterien (Zunahme der Fläche für bipolare Signale mit 0,05-0,15 mV Amplitude um ca. 30% sowie Abnahme der unipolaren Amplitude an der Ablationsstelle um 0,4 mV) erreicht. Es kam allerdings trotzdem zu einem erneuten symptomatischen Rezidiv. Nichts desto trotz, bei 75 % der untersuchten Patienten waren die o.g. Kriterien nicht erfüllt. Große Variabilität der Parameter und relativ kleine Patientengruppe ermöglichen aber keine genauere Berechnung.

Aus der Tabelle 27 folgt, dass nach der ersten Ablation sowie vor der zweiten Ablation kamen different gemessene Gesamtflächen im linken Vorhof zur Darstellung.

Tabelle 27. Gesamtfläche des linken Vorhofs (LA Fläche) nach erster Ablation (Postablation 1.) sowie vor der zweiten Ablation (Preablation 2.). Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Wilcoxon-Test.

Mapsart	LA Fläche (Me, mm ²)	95% CI	p
Postablation 1.	28500	19000 - 32000	0,02
Preablation 2.	25000	21000 - 30000	

Wir vermuten, dass solche Situation dem unterschiedlichen Volumenstatus geschuldet sein kann. Zum anderen aber auch der verbesserten muskulären Tonus des Vorhofes. Im Weiteren werden deswegen sowohl absolute Zahlen der jeweiligen Voltagezone als auch anteilige Daten (in Bezug auf gesamte Fläche des Vorhofs).

Auf den unten angegebenen Abbildungen 28-30 sind die Veränderungen in Voltagemaps vor sowie nach der ersten Ablation (entsprechend a und b) sowie vor der zweiten Ablation (c) als Beispiel angegeben.

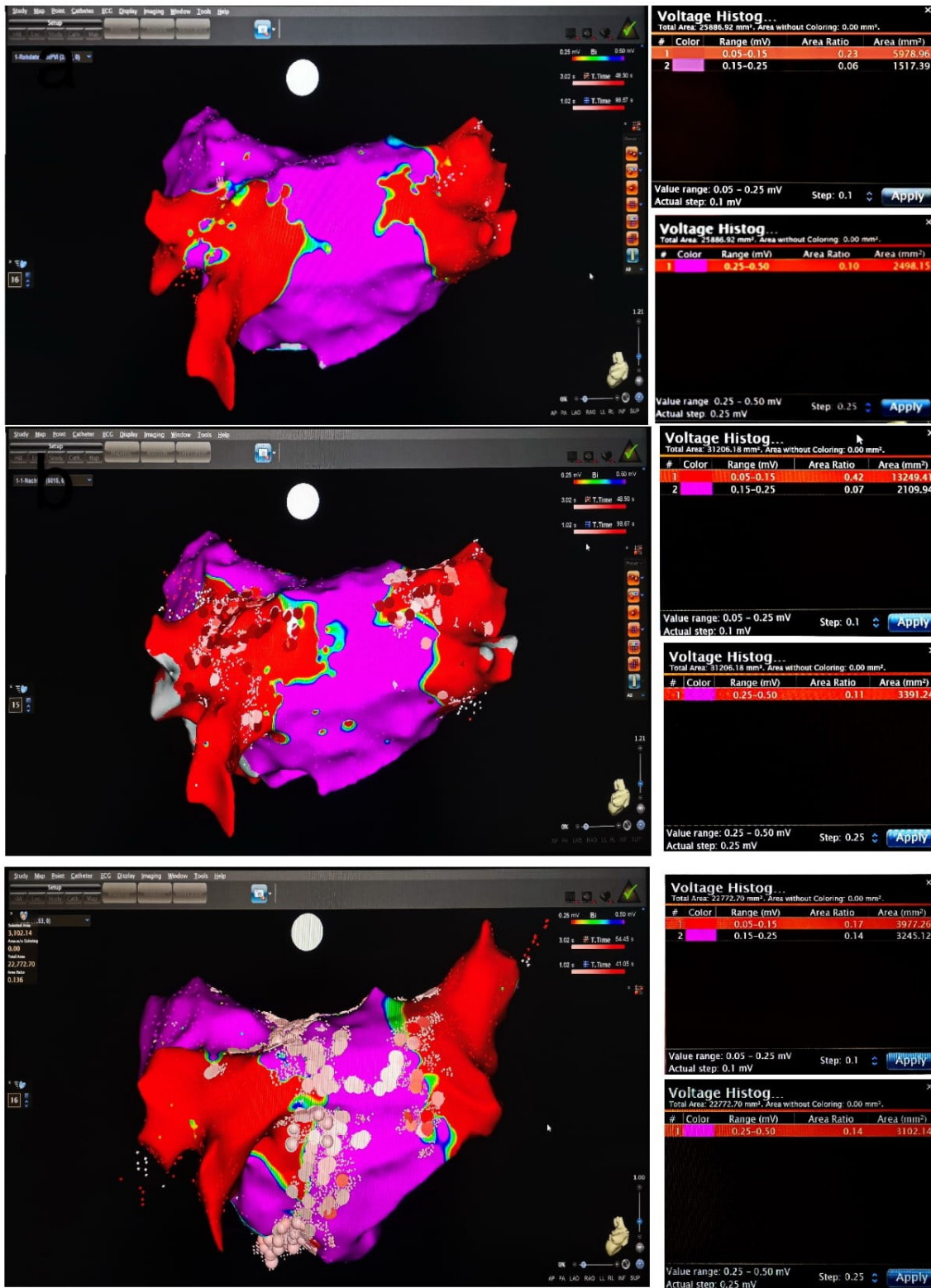


Abbildung 28. Fall 1. LA Voltagemap (bipolar, cut-off Abbildungsgrenzen 0,25-0,5 mV, Messgrenzen 0,05-0,15, 0,15-0,25, 0,25-0,5 mV), a – vor der Ablation, b – nach der Ablation, c – vor der zweiten Ablation.

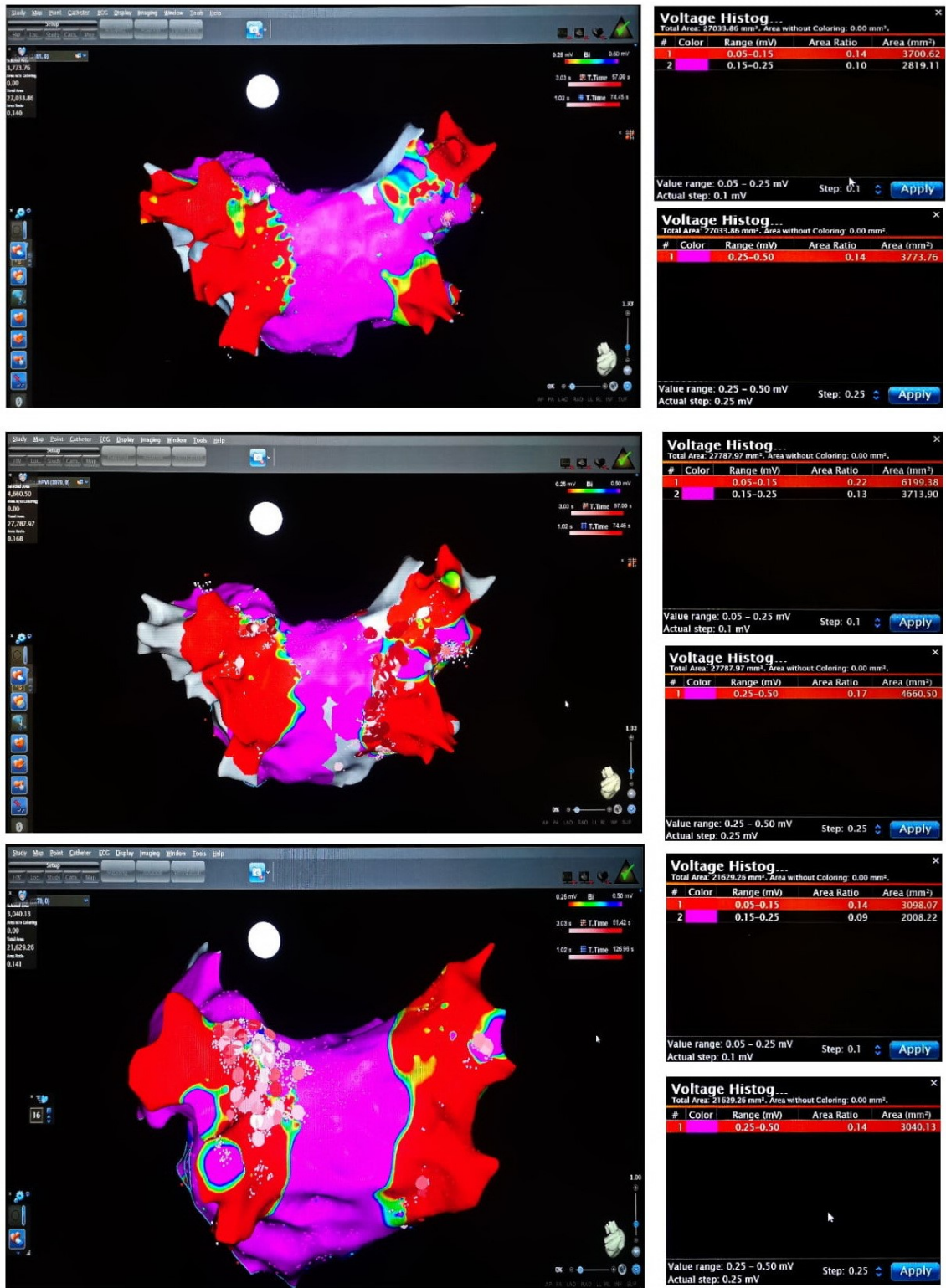
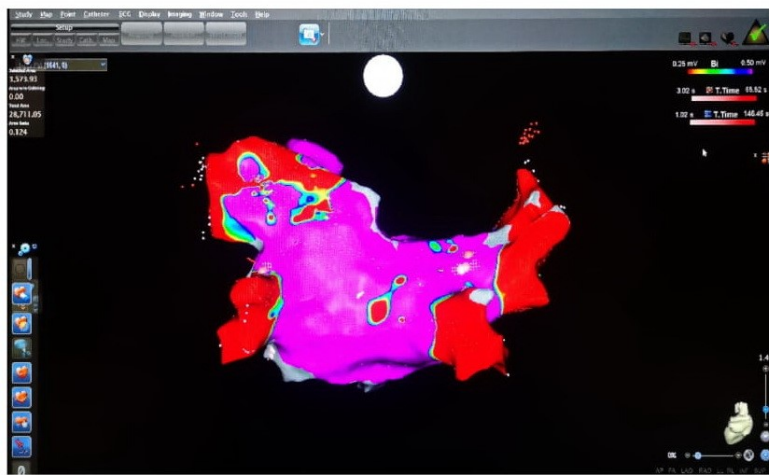
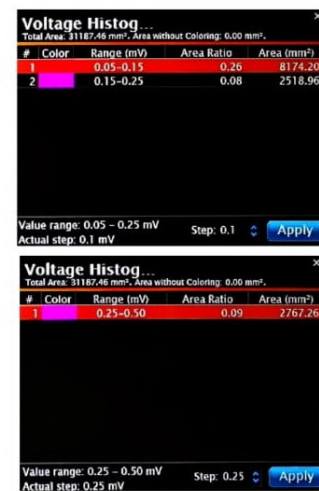
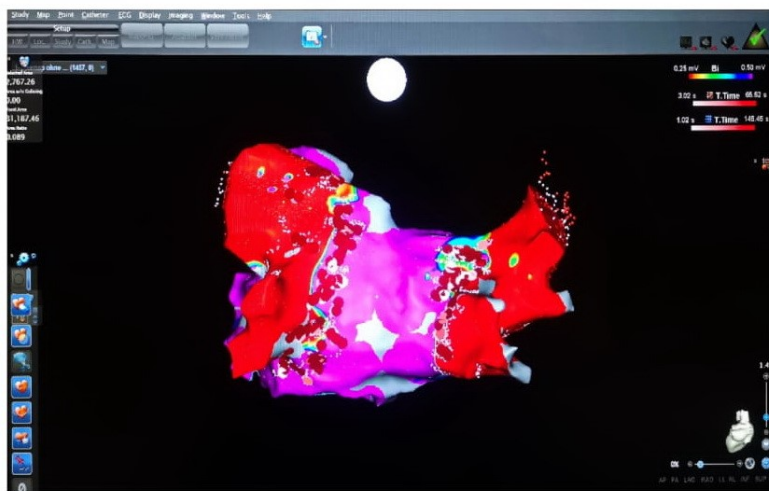


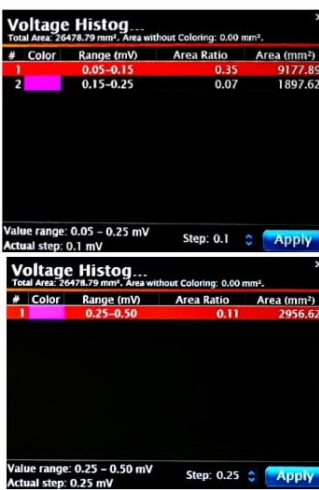
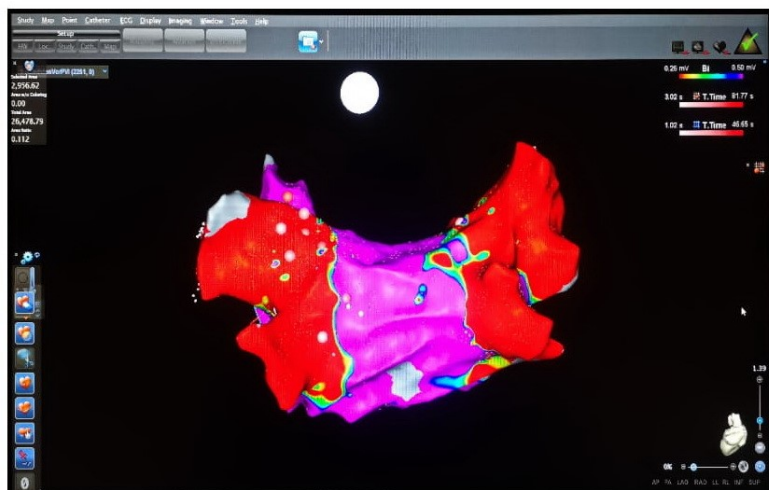
Abbildung 29. Fall 2. LA Voltagemap (bipolar, cut-off Abbildungsgrenzen 0,25-0,5 mV, Messgrenzen 0,05-0,15, 0,15-0,25, 0,25-0,5 mV), a – vor der Ablation, b – nach der Ablation, c – vor der zweiten Ablation.



a



b



c

Abbildung 30. Fall 3. LA Voltagemap (bipolar, cut-off Abbildungsgrenzen 0,25-0,5 mV, Messgrenzen 0,05-0,15, 0,15-0,25, 0,25-0,5 mV), a – vor der Ablation, b – nach der Ablation, c – vor der zweiten Ablation.

In der Tabelle 28 sind die Flächen für die Voltagezonen 0,05-0,15 mV, 0,15-0,25 mV sowie 0,25-0,5 mV nach erster Ablation (Postablation 1.) sowie vor der zweiten Ablation (Preablation 2.) angegeben. Ein Vergleich der unipolaren Daten war in Anbetracht der oben genannten Messmethode nicht valide möglich.

Tabelle 28. Flächen für die Voltagezonen 0,05-0,15 mV, 0,15-0,25 mV, 0,25-0,5 mV sowie derer Differenz nach erster Ablation (Postablation 1.) sowie vor der zweiten Ablation (Preablation 2.). Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Wilcoxon-Test

Mapsart, Differenz	Parameter	Voltagezone, mV		
		0,05-0,15	0,15-0,25	0,25-0,5
Postablation 1.	Me, mm ²	5604	2013	2665
	CI 95%	3890 – 8369	1264 – 4239	2001 – 6285
Preablation 2.	Me, mm ²	5275	1846	2621
	CI 95%	1390 – 11778	876 – 4307	1240 – 3590
Differenz	Me, %	-2	-5	-15
	CI 95%	von -77 bis +53	von -50 bis +20	von -45 bis +37
	p	0,35	0,16	0,16

Aus der Tabelle 28 folgt, dass tendenziell werden die low-voltage Zonen im Verlauf bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv kleiner (statistisch nicht bewiesen, $p > 0,05$), zugunsten Signalen außerhalb des Messbereiches (optische Analyse, sowohl über 0,5mV bipolar als auch unter 0,05mV bipolar).

Es fanden sich außerdem keine statistisch relevanten korrelativen Verhältnisse zwischen den untersuchten Voltagezonen, bzw. derer Flächenänderung untereinander ($p > 0,05$, r Spearman).

Wegen eines statistischen relevanten Unterschiedes der Gesamtflächen nach der ersten im Vergleich zu vor der zweiten Ablation (Tabelle 27) wurden als ein weiterer Datenansatz, wurden die anteilige Flächen der jeweiligen Voltagezone in Bezug auf gesamt gemessene Vorhoffläche analysiert (Tabelle 29).

Tabelle 29. Anteilige Flächen für die Voltagezonen 0,05-0,15 mV, 0,15-0,25 mV, 0,25-0,5 mV sowie derer Differenz nach erster Ablation (Postablation 1.) sowie vor der zweiten Ablation (Preablation 2.). Median (Me, %), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Wilcoxon-Test

Mapsart, Differenz	Parameter	Voltagezone, mV		
		0,05-0,15	0,15-0,25	0,25-0,5
Postablation 1.	Me, %	21	8	11
	CI 95%	von 15 bis 29	von 5 bis 15	von 6 bis 21
Preablation 2.	Me, %	24	9	11
	CI 95%	von 6 bis 40	von 5 bis 14	von 6 bis 14
Differenz	Me, %	-1	-10	-16
	CI 95%	von -60 bis +48	von -29 bis +67	von -45 bis +67
	p	0,75	0,66	0,48

Wie es zu sehen ist, Tendenz beider Analysen (sowohl für absoluten Flächen als auch für Anteiligen Flächen) ist ähnlich. Alle analysierten Flächen mit einer bipolaren Amplitude 0,05-0,15 mV, 0,15-0,25 mV, 0,25-0,5 mV nahmen ab. Größte Differenzen waren für die Zone 0,25-0,5 mV bipolar zu vermerken. Statistisch bedeutsame Unterschiede fanden sich allerdings nicht. Hier ist eine enorme Datenvariabilität zu beachten.

Als auffällig niedrig präsentierte sich allerdings die unipolare Amplitude an den Ablationsläsionen vor der ersten Verödung (Me 1,1 mV, 95% CI von 0,6mV bis 2,25mV). Aus diesem Grund wurde retrospektiv die unipolare Amplitude an der für Ablationsläsionen gewählten Stellen vor der ersten Verödung bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv sowie beschwerdefreien Patienten weiter analysiert.

Wir vermuteten, dass eine große Rolle für den Ablationserfolg eine Identifizierung des Ablationsortes hat. Des Weiteren wurde nach bereits oben beschriebene ROC-Analyse die „cut-off“ Grenze für unipolare Amplitude an gewähltem Ablationsort errechnet (Abbildung 31).

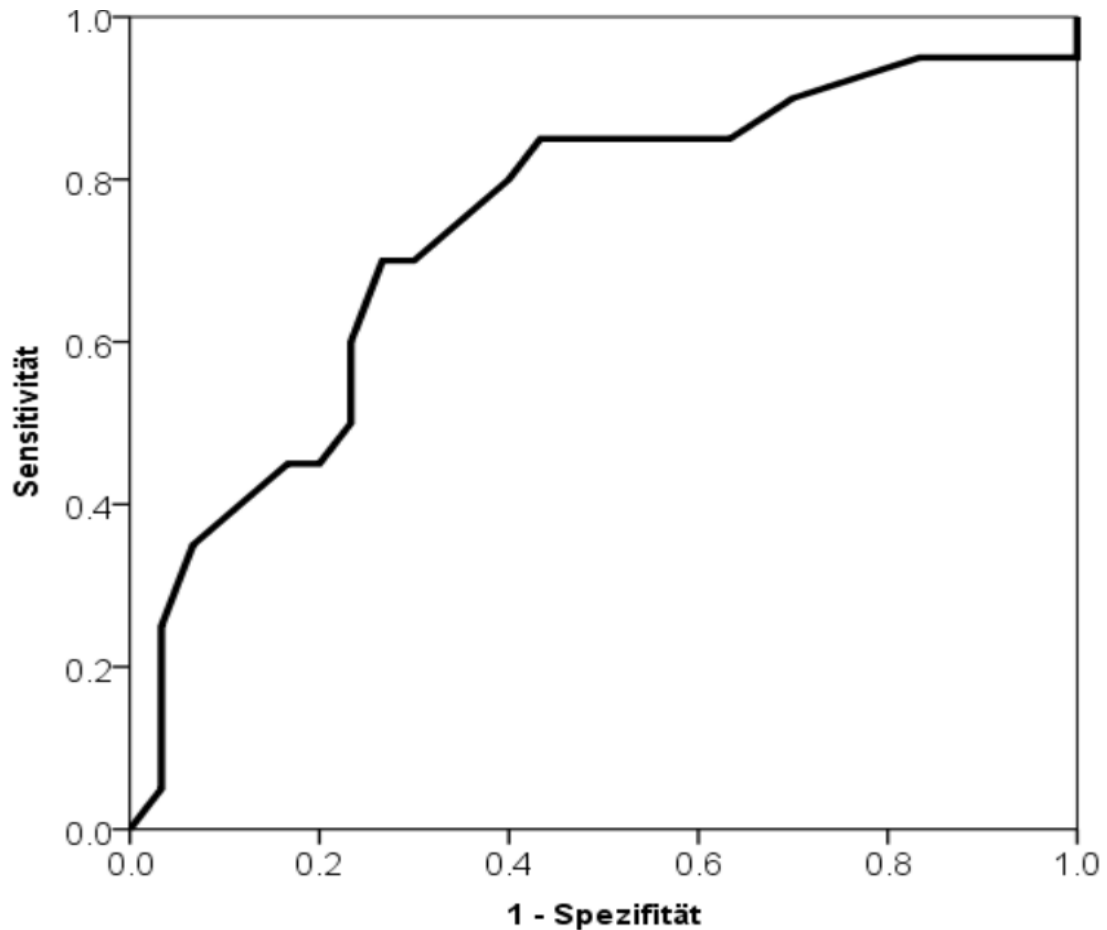


Abbildung 31. ROC-Kurve der Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen Rezidivs des VHF abhängig von den unipolaren Signalen an den Ablationsstellen (gewählter Ablationsort).

Der Berechnung zufolge würde die „cut-off“ Grenze bei 1,23 mV für unipolaren Signal an der Ablationsstelle gefunden werden. Bei solchem Wert liegen die Sensitivität bei 70% sowie die Spezifität bei 73% sowie die statistische Signifikanz bei $p=0,004$.

Das bisher beschriebene prognostische Modell in Bezug auf untersuchten Voltage (bipolar 0,05-0,15 mV sowie unipolar) wurde mit einem zusätzlichen Kriterium (Amplitude der unipolaren Signale an dem Ablationsort vor der Verödung) ergänzt und weiterhin mittels logistischer Regression erarbeitet. Im Fall, wenn bei dem untersuchten Patienten eine Flächenzunahme von mehr als 30% für die Voltagezone 0,05-0,15 mV bipolar sowie Abnahme des unipolaren Signals um mehr als 0,4 mV postinterventionell zustande kam, als auch Amplitude der unipolaren Signale an dem Ablationsort über 1,23 mV war, kam der Patient in Gruppe „1“, bei <30% sowie <0,4mV und <1,23mV entsprechend in Gruppe „0“ (Tabelle 30).

Tabelle 30. Koeffizienten der logistischen Regression in Bezug auf Abhängigkeit der Zunahme der bipolaren Voltagezone 0,05-0,15 mV, Abnahme des unipolaren Signals an den angebrachten Ablationsläsionen sowie unipolare Amplitude an dem Ablationsort mit einem symptomatischen Rezidiv nach der VHF-Ablation.

	B ¹	S.A. ²	Wald ³	Sig. ⁴
Unipolar, Abnahme des Signals	-0,08	0,79	0,009	0,92
Bipolar 0,05-0,15 mV	0,66	0,70	0,872	0,35
Unipolar an der Ablationsort	1,62	0,84	3,689	0,05
Constant	-0,73	0,55	1,778	0,18

¹ – errechnete Koeffizienten;

² – Standardabweichung;

³ – Wald Kriterium;

⁴ – statistische Signifikanz.

Die Gleichung einer logistischen Regression sieht wie folgt aus:

$$\text{logit}(p) = \ln \frac{p}{1-p}; \quad \text{logit}(p) = a + bx; \quad \ln \frac{p}{1-p} = a + bx$$

- Wenn bei einer VHF-Ablation eine Zunahme der Fläche des bipolaren Voltagebereichs von 0,05-0,15 mV von mindestens 30% und gleichzeitig eine durchschnittliche Abnahme des unipolaren Signals an den angebrachten Ablationsläsionen von mindestens 0,4 mV stattgefunden haben, parallel mit mittlerer Amplitude der unipolaren Signale an dem Ablationsort über 1,23 mV, hätte diese Gleichung folgende Lösung:

$$\text{logit}(p) = -0,73 + 1,62 * 1 + 0,66 * 1 - 0,08 * 1 = 1,47$$

$$\ln \frac{p}{1-p} = 1,47 \qquad e^{1,47} = \frac{p}{1-p} \qquad \mathbf{p = 0,81}$$

- Wenn die allen oben genannten Kriterien nicht ausgefüllt sind, sodass sowohl eine Zunahme der bipolaren Signale in der Voltagezone 0,05-0,15 mV unter +30% als auch eine durchschnittliche Abnahme des unipolaren Signals an den angebrachten Ablationsläsionen kleiner 0,4 mV stattgefunden haben, parallel mit mittlerer Amplitude der unipolaren Signale an dem Ablationsort unter 1,23 mV hätte diese Gleichung folgende Lösung:

$$\text{logit}(p) = -0,73 + 1,62 * 0 + 0,66 * 0 - 0,08 * 0 = -0,73$$

$$\ln \frac{p}{1-p} = -0,73 \qquad e^{-0,73} = \frac{p}{1-p} \qquad \mathbf{p = 0,33}$$

Diskussion

Für ein Ablationsverfahren des VHF wurde ein bipolares Mapping sowohl für Diagnostik (Rolf S et al. 2014, Cutler MJ et al. 2016) und somit für die Wahl der Ablationsstrategie als auch für die Prognose des möglichen Rezidivs (Tech AW et al. 2012) bereits seit langem etabliert. In bipolarem Messverfahren wird die Signalamplitude zwischen zwei an der LA-Oberfläche liegenden Sensoren detektiert. Die Verbreitung der bipolaren low-voltage Zonen ist mit dem Substrat des VHF assoziiert (Hunter RJ et al. 2012). Allerdings sind die Verhältnisse bzw. Korrelationen zwischen low-voltage Arealen des bipolaren Mapping und elektrischem Remodeling des LA kompliziert und können mit einer einfachen Messmethode nur partiell erfasst und interpretiert werden (Williams S et al. 2017). Dafür die wichtigsten Gründe sind: Vektor der Aktivierung, Winkel des Katheters, die Größe des Sensors, Spacing, Gewebekontakt, Filtration der Signale, Dichte der Signalaufnahme (Anter E, Josephson M E, 2016). Als Grenze für pathologisch veränderten Arealen im bipolarem Mapping wurde Signalamplitude $<0,5\text{mV}$ gesetzt (Sanders P et al. 2003, Cutler MJ et al. 2016).

Unipolares Mapping wird nicht oft in der klinischen Praxis genutzt (Stevenson WG, Soejima K, 2005). Solche Mappingsmethode ist zwar für far-field Potentiale anfällig (Spach MS, Dolber PC, 1986), sammelt allerdings die Signale bzw. Signalamplitude aus einem Messpunkt mit einem Vektor in der Richtung Tiefe der Gewebe und kann als wichtige Ergänzung zu einem bipolaren Mapping in Bezug auf Detektion der Arrhythmie substrate genutzt werden (Haddad M et al. 2014) sowie spricht für Transmuralität der Aufzeichnung (Pouliopoulos et al. 2014) sowie Transmuralität der Fibrose (Spears et al., 2012). Des Weiteren kann ein unipolares Mapping die Informationen über Überleitung und somit nach der Ablation entstandene Blockade liefern (Villacastin J et al. 2000) und ist mit den Veränderungen in einem bipolarem Mapping assoziiert (Williams S et al. 2017). Bis dato ist aber diese Untersuchungsmethode nicht genug evaluiert, sodass hingegen zu einem bipolaren Mapping keine einheitliche richtungsweisende „cut-off“ Grenzen etabliert sind (Takami M et al. 2011). Nichts desto trotz bleiben die bereits klinisch implementierte Messmethoden sogar für ein bipolares Mapping in Bezug auf Ablationsstrategie und Erfolgsraten insuffizient (Shariat MH et al. 2018).

Bei den Patienten mit einem symptomatischen und für eine konservative Therapie refraktärem VHF konnte Ablation sowohl die Beschwerden als auch die linksventrikuläre Funktion verbessern. Wie in der Tabelle 3 angezeigt ist, 24% der Patienten mit persistierendem VHF hatten eine eingeschränkte LV Pumpfunktion, was als Zeichen einer

Tachymyopathie gedeutet werden kann, weil sich im Verlauf nach Rhythmisierung bei einer echokardiographischen Kontrolle gebessert hatte (ausgenommen die Patienten mit einer anderen kardialen Grunderkrankung). Bei 7 von 12 Patienten (58%) hat sich die LV-Pumpfunktion bedeutsam zugenommen, bei weiteren 5 Patienten verblieb die LV-Pumpfunktion ohne Veränderungen. Median (Me) der LV Auswurffraktion (LV EF) preinterventionell betrug 40 % (Konfidenzintervall 95%: LV EF 15-50%) sowie Median (Me) postinterventionell in 3 Monaten 50% (Konfidenzintervall 95%: LV EF 40-60%). Insgesamt kam eine statistisch relevante Zunahme der LV EF postinterventionell (p nach Wilcoxon-Test, $p=0,017$) zur Darstellung. Das geht wahrscheinlich mit einem klinischen Ablationserfolg einher und entspricht der Senkung der VHF-Last sowie damit verbundener Erholung des Myokards.

Die Patienten mit einer KHK haben bedeutsam häufiger andere Rhythmusstörungen als ohne KHK (63% vs 29%, $p=0,03$, Tabelle 4). Dies ist a.e. mit der Entwicklung des Substrates bei chronischer Hypoxie und Myokardfibrose assoziiert. Des Weiteren ist eine Vergrößerung des LA mit einer Progression der Erkrankung zu vermerken, was mit natürlichem Verlauf der Krankheit und Verschlechterung der Vorhofelastizität verbunden ist. Bei der untersuchten Patientengruppe mit einer KHK kam eine Dilatation des linken Vorhofs zwar häufiger vor, als bei den Patienten ohne KHK, aber die Differenz zeigte sich statistisch nicht relevant (50% vs 38%, $p=0,54$). Ferner hatte weder KHK noch LA-Dilatation ein Einfluss auf gesamte Follow-Up Rate in Bezug auf Rezidiv sowie Beschwerdefreiheit der Patienten (entsprechend $p=0,44$ sowie $p=0,71$, Abbildung 14 - 15). Eine echokardiographisch gemessene LA-Dilatation ($LAESV/BSA > 34 \text{ ml/m}^2$) war weder mit einem symptomatischen noch mit einem asymptomatischen VHF Rezidiv verbunden, was ein Beweis dafür sein kann, dass Ausdehnung des LA nicht unbedingt mit einem fortgeschrittenen elektrischem Remodeling des LA einhergeht (Tabelle 17-18, r Spearman für ein symptomatisches Rezidiv 0,05, $p=0,73$, r Spearman für ein asymptomatisches Rezidiv 0,07, $p=0,63$). Aus einem pathophysiologischen Sicht sollte die Rezidivquote bei Patienten mit einer KHK sowie mit einem bereits remodelierten Vorhof schlechter sein, da die Fibrosierung des Vorhofs einen enormen Beitrag zu VHF Entwicklung leistet, was bei chronischer Ischämie sowie z.B. Klappenerkrankungen deutlich schneller verläuft als bei einer natürlichen Degenerierung der Vorhofgewebe. Andererseits, geringe Patientenzahl kann nicht immer solche Tendenzen widerspiegeln.

Die Follow-Up Untersuchungen in der ersten 3 Monaten (Blanking-Periode) erbrachten symptomatische Rezidive eines VHF bei 13 von 50 Patienten (26%), die

kardiovertiert werden mussten sowie 2 Rezidive die asymptomatisch waren und spontan sich konvertiert haben (4%). Somit 15 von 50 Patienten (30%) erlitten innerhalb der ersten 3 Monate nach der Ablation ein VHF Rezidiv, was den allgemeinen Daten aus der Literatur entspricht und nicht gegen Ablationserfolg spricht (Abbildung 12). Kumulativ blieben 30 von 50 Patienten nach 1 Jahr beschwerdefrei (60%) sowie 22 von 50 Patienten VHF frei (44%).

Die weiteren Ergebnisse wurden entsprechend den Zielen unserer Studie beschrieben.

1) Bedeutung des Elektrodenabstands für die Erstellung high-density Maps:

Insgesamt wurden 2 Typen des Mappingskatheter (mit 4-4-4 mm sowie 2-6-2 mm spacing) benutzt. Wie aus der Tabelle 6 folgt, sind keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen beide Kathetertypen in Bezug auf die Technik der Untersuchung zu sehen. Theoretisch sollte 2-6-2 mm spacing eine höhere Lokalauflösung bieten, allerdings bei einem high-density Mapping mit ca. 1000-2000 Messpunkte sowie durch die bei den Berechnungen entstandene Interpolationen macht sich das praktischerseits nicht bemerkbar.

2) Genauere Beurteilung der Mappingsdaten in Bezug auf low-voltage Arealen 0,05-0,5 mV bipolar:

Mappingsdaten zufolge finden sich bei den untersuchten Patienten vor und nach Ablation statistisch signifikante Unterschiede in Verteilung der low-voltage Zonen in Bezug auf bipolaren Signalen. Es waren sowohl die Zunahme der 0,05-0,15 mV als auch 0,15-0,25 mV Zone mit einer gleichzeitigen Abnahme der 0,25-0,5 mV Zone der bipolaren Signale ($p < 0,05$, Tabelle 7, 10).

Am meisten treffen die Unterschiede in der Voltage-Gruppe bipolar 0,05 - 0,15 mV zu, was als Ausdruck der Zunahme der Isolationsfläche zu deuten wäre (+32%, CI -10% bis +167%, Tabelle 10).

Obwohl in gesamter Patientengruppe fanden sich bedeutsame Unterschiede in allen gemessenen low-voltage Zonen (bipolar 0,05-0,15 mV, 0,15-0,25 mV, 0,25-0,5 mV), der Verteilung auf Rezidiv- (symptomatisch, innerhalb der ersten 12 Monaten) und beschwerdefreien Patienten zufolge, kamen die stärkste Differenzen in den 0,05-0,15mV bipolar in beiden Gruppen zur Darstellung ($p < 0,05$). Es fanden sich die Unterschiede in 0,15-0,25 mV sowie 0,25-0,5 mV bipolar auch, die allerdings von ihrer Flächenänderung viel weniger ausgeprägt waren und somit statistisch nicht relevant waren (Tabelle 8-9).

Bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb eines Jahres nach der Ablation trifft im Vergleich zu asymptomatischen Patienten geringere Zunahme der bipolaren Signale in 0,05-0,15 mV Zone (+21% vs +52%, $p=0,04$, Tabelle 11).

Bei der Vergleichen der Mapsdaten zwischen Patienten mit einem dilatierten Vorhof (LAESV/BSA>34 ml/m²) versus Patienten mit einer leichtgradigen Dilatation sowie mit einem normaldimensionierten Vorhof, finden sich allerdings die Differenzen, vor allem in der Verteilung der niedervoltigen bipolaren Signale (0,05-0,15 mV), was mit einem elektrischen Remodeling des Vorhofs verbunden ist (vor Ablation 5089 mm² vs 4229 mm², $p=0,01$, nach Ablation 7316 mm² vs 5710 mm², $p=0,01$, Tabelle 13-14). Ähnliche Analyse bei den Patienten mit und ohne eine KHK, vor sowie nach einer VHF Ablation konnte keine statistisch relevanten Unterschiede zeigen (Tabelle 15-16).

Datenlage zufolge konnten einige Unterschiede zwischen Patienten die VHF-frei nach 12 Monaten geblieben sind sowie ein asymptomatisches Rezidiv bekommen haben und Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (Tabelle 19-21). Bei den VHF-freien Patienten fand sich eine geringere Zunahme der 0,05-0,15 mV Zone bei einem bipolaren Mapping (+47% vs +59%, $p=0,05$). Nichts desto trotz, eine direkte Vergleichung bei VHF-freien Patienten sowie Patienten mit einem asymptomatischen Rezidiv (Tabelle 22-24) konnte bis auf Zunahme der bipolaren Zone 0,15-0,25 mV (+3% vs +20%, $p=0,03$) keine weiteren bedeutsamen Differenzen zeigen.

3) Beurteilung der Bedeutung des unipolaren Mappings für die VHF-Ablation:

Die an den Ablationspunkten gemessene unipolare Amplitude vor sowie nach der Ablation hat sich statistisch relevant verändert (Tabelle 7). Hier ist eine deutliche Abnahme des unipolaren Signals an den Ablationspunkten zu merken (-39%, CI -15% bis -76%, Tabelle 10).

Wie es aus der Analyse zu sehen ist, die Verteilungen der untersuchten Parameter unterscheiden sich in der bipolar-Zone 0,05-0,15 mV. Hier ist allerdings zu bemerken, dass für ein unipolares Signal eine absolute Ab-, bzw. Zunahme des Signals eine andere Verteilung bietet. Nichts desto trotz, eine Abnahme des Signals in allen Fällen um mehr als 40% eher als unrealistisch zu sehen ist, da je nach durch die Ablation abgegebener Energie in Anbetracht der Dicke des Vorhofs an der entsprechenden Ablationsstelle, eine Gefahr für Perforation deutlich zunehmen würde. Aus diesem Grund halten wir die absoluten für eine unipolare Amplitude als besser verwertbar und in Zukunft umsetzbar. Darüber hinaus werden im Weiteren die absolute für ein unipolares Mapping berechnet.

Wie aus den Daten zu sehen ist, die unipolare Voltage an den Ablationspunkten bei den Patienten, die innerhalb der ersten 12 Monaten ein symptomatisches Rezidiv erlitten haben, ist statistisch bedeutsam niedriger (1,1 mV vs 1,4 mV, $p=0,004$). Zu einem lässt es über eine mögliche Fibrose in der Tiefe der Vorhofsgewebe nachzudenken, zu anderem wäre in Ablationsstrategie bei solchen Patienten zu benutzen (Tabelle 9).

Bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb eines Jahres nach der Ablation trifft im Vergleich zu asymptomatischen Patienten geringere Abnahme der unipolaren Amplitude an den Ablationspunkten (-0,35mV vs -0,5mV, $p=0,05$, Tabelle 12). Dies ist hochwahrscheinlich mit der Transmuralität der angebrachten Läsion assoziiert.

Bei der Vergleichung der Mapsdaten zwischen Patienten mit einem dilatierten Vorhof (LAESV/BSA>34 ml/m²) versus Patienten mit einer leichtgradigen Dilatation sowie mit einem normaldimensionierten Vorhof, als auch bei den Patienten mit und ohne eine KHK, vor sowie nach einer VHF Ablation fanden sich für unipolare Amplitude und derer Veränderung keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 13-14 sowie Tabelle 15-16).

Die Unterschiede zwischen Patienten die VHF-frei nach 12 Monaten geblieben sind sowie ein asymptomatisches Rezidiv bekommen haben und Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (Tabelle 19-21) zeigten sich in einer größeren Abnahme der unipolaren Amplitude (-0,55 mV vs -0,4 mV, hier statistisch nicht relevant mit $p=0,07$ a.e. wegen sehr große Variabilität des untersuchten Parameters).

4) Suche nach neuen Outcome-relevanten Merkmalen in Bezug auf bi- sowie unipolares Mapping

Anhand der Korrelationsstatistik (Tabelle 17-18), findet sich mit einer Abnahme des unipolaren Signals gleichzeitig Zunahme der 0,05-0,15 mV Zone sowie Abnahme der 0,25-0,50 mV Zone. Die 0,15-0,25 mV Zone hat ebenso die Verbindungsverhältnisse zu anderen untersuchten Zonen, ist allerdings in Bezug auf ein symptomatisches Rezidiv nicht statistisch bedeutsam. Insbesondere zu beachten ist, dass Zunahme der Zone 0,05-0,15 mV sowie Abnahme des unipolaren Signales mit einem symptomatischen Rezidiv statistisch signifikant korreliert. Des Weiteren findet sich eine statistisch signifikante Korrelative Verbindung zwischen einem asymptomatischen Rezidiv und Zunahme der 0,15-0,25 mV Zone. Dies kann im Weiteren als ein prognostisches Zeichen genutzt werden, dafür sind allerdings weitere Forschungen sowie Langzeit-Follow-Ups notwendig. Außerdem fand sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den unipolaren Signalen an den später

angebrachten Ablationsläsionen vor dem Eingriff sowie einem symptomatischen Rezidiv (r Spearman = -0,41, $p=0,01$) und zwar, je niedriger das Signal war desto größere Chancen für ein symptomatisches Rezidiv. Das ist a.e. mit der Fibrosierung der Vorhofgewebe und somit fortgeschrittenem Remodeling und schlechterem Outcome verbunden und kann in der Ablationsstrategie in Betracht gezogen werden.

Es lässt sich vermuten, dass die Entstehung von der Zone 0,15-0,25 mV bipolar zum Teil mit nicht ausreichender Abnahme des unipolaren Signals verbunden ist (Tabelle 22-24). Mathematisch lässt es allerdings bei der Anzahl der untersuchten Patienten nicht nachweisen.

5) Erarbeitung möglicher prognostischen Parameter bei der VHF-Ablation in Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit des VHF

Besonders problematisch stellte sich die Berechnung der Grenzen für alle analysierte Voltagezonen mit der Frage, ab wann wird man über eher gute Ergebnisse und somit eine niedrige Rezidivrate vermuten unter Einbehaltung der möglichst geringeren falsch-negativen sowie falsch positiven Resultaten (Abbildung 16-23). Als statistisch relevant und somit prognostisch wichtig zeigten sich infolge einer Ablation Zunahme der bipolaren Signale im Bereich 0,05-0,15 mV sowie Abnahme der unipolaren Amplitude an den angebrachten Ablationsläsionen. Eine ROC-Analyse konnte die entsprechenden „cut-off“ Grenzen bestimmen (Abbildung 24-27). Für ein eher gutes Ergebnis würde die Zunahme des bipolaren 0,05-0,15 mV Zone um mindestens 30% (Sensitivität 67%, Spezifität 70%, $p=0,04$) sowie Abnahme der unipolaren Amplitude an den Ablationspunkten um mindestens 0,4mV (Sensitivität 67%, Spezifität 55%, $p=0,05$). Die allen oben genannten Berechnungen konnten wir in ein prognostisches Modell mit der Anwendung einer logistischen Regression umwandeln (Tabelle 25). Darüber hinaus, falls beide Voraussetzungen erfüllt sind, Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb der 12 Monate nach einer VHF-Ablation kein symptomatisches VHF-Rezidiv zustande käme, liegt bei ca. 65%. Allerdings, falls keine der beiden Voraussetzungen erfüllt sind, wäre die Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen Rezidivs ca. 79%.

Wenn man das Model um ein weiteres Kriterium (unipolare Amplitude an dem Ablationsort größer 1,23mV, Sensitivität 70%, Spezifität 73%, $p<0,05$) ergänzt, und somit Ablationsort gezielter auswählt, könnte das Model in seinem positiv prädikativen Wert steigern, sodass das Erfüllen aller drei Kriterien eine 81% für einen klinischen Erfolg hat.

Das nicht Erfüllen aller drei Kriterien ist mit einer Wahrscheinlichkeit des symptomatischen Rezidivs um ca. 67% assoziiert.

Eine weitere Substudie bei den Patienten wo eine erneute Ablationstherapie durchgeführt wurde und somit erneut die EPU Daten erhoben werden konnten ergab Hinweise dafür, dass elektrischer Zustand des Vorhofes sich sogar relativ kurzfristig deutlich verändern kann (Abbildung 28-30, Tabelle 28-29). Wir vermuten, dass nach der Ablation sich die Vorhofgewebe erholen, sodass es zu Wiederaufbau der impulsleitenden Strukturen kommen kann und somit ein erneutes Rezidiv entstehen kann.

Die Berechnungen beziehen sich nur auf die untersuchten Patienten und da die Variabilität der Parameter sehr groß ist, ist eine direkte Übertragung der Resultate auf Gesamtpopulation eher problematisch. Nichts desto trotz, weitere Untersuchungen und systematische Datenerhebung wird die Verteilung ausgleichen und Variabilität sicherlich reduzieren.

Limitationen

VHF ist eine der komplexen Erkrankungen, bei der eine therapeutische Strategie ebenso kompliziert ist. Ein Ablationsverfahren hat sicherlich eine neue Epoche in der Behandlung eines VHF eröffnet. Nichts desto trotz, gestaltete sich diese in Bezug auf Symptom- sowie Rhythmusstörungsfreiheit kompliziert, was die Literaturangaben mit Erfolgsraten beweisen. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Zu einem ermöglicht aktuellen Wissensstand die Pathogenese der Erkrankung zu modifizieren in die diversen Ablationsstrategien etabliert sind, zu anderem, existieren immer noch nicht genug Daten und Forschungen, die uns erlauben würden, jeder konkretere Fall bestmöglich zu behandeln.

Die oben durchgeführte Analyse zeigte eine große Dispersion der untersuchten Parameter. Aus diesem Grund ist es kompliziert einige klinisch relevante Tendenzen zu finden, obwohl sie vermutlich vorhanden sind. Insbesondere interessant wäre, womit unterschieden sich die Abläufe der elektrischen Prozesse im Vorhof bei den Patienten, die ein asymptomatisches Rezidiv bekommen innerhalb der ersten 12 Monaten nach einer VHF Ablation gehabt haben sowie Patienten mit VHF-frei geblieben sind. Leider ist die Datenlage der oben dargestellten Analyse dafür doch zu klein.

Andererseits projektieren sich die oben errechneten Daten auf ein „Mittelfall“, da die Zunahme der bipolaren 0,05-0,15 mV Zone in Folge der Ablation nicht immer wegen physikalischen Gründen möglich ist. Als Beweis dafür sind die unten angegebenen Abbildungen von zwei verschiedenen Patienten dargestellt. Wenn bei dem ersten Patienten eine VHF-Ablation mit dem Ergebnis +30% 0,05-0,15mV bipolar sowie durchschnittlich -0,4 mV unipolar durchaus als realistisch zu sehen ist, wäre die gleiche Strategie für den zweiten Patienten absolut nicht möglich, da bereits vor einer Verödung Mehrheit der Gewebe eine „low-voltage“ Zone darstellt (Abbildung 32).

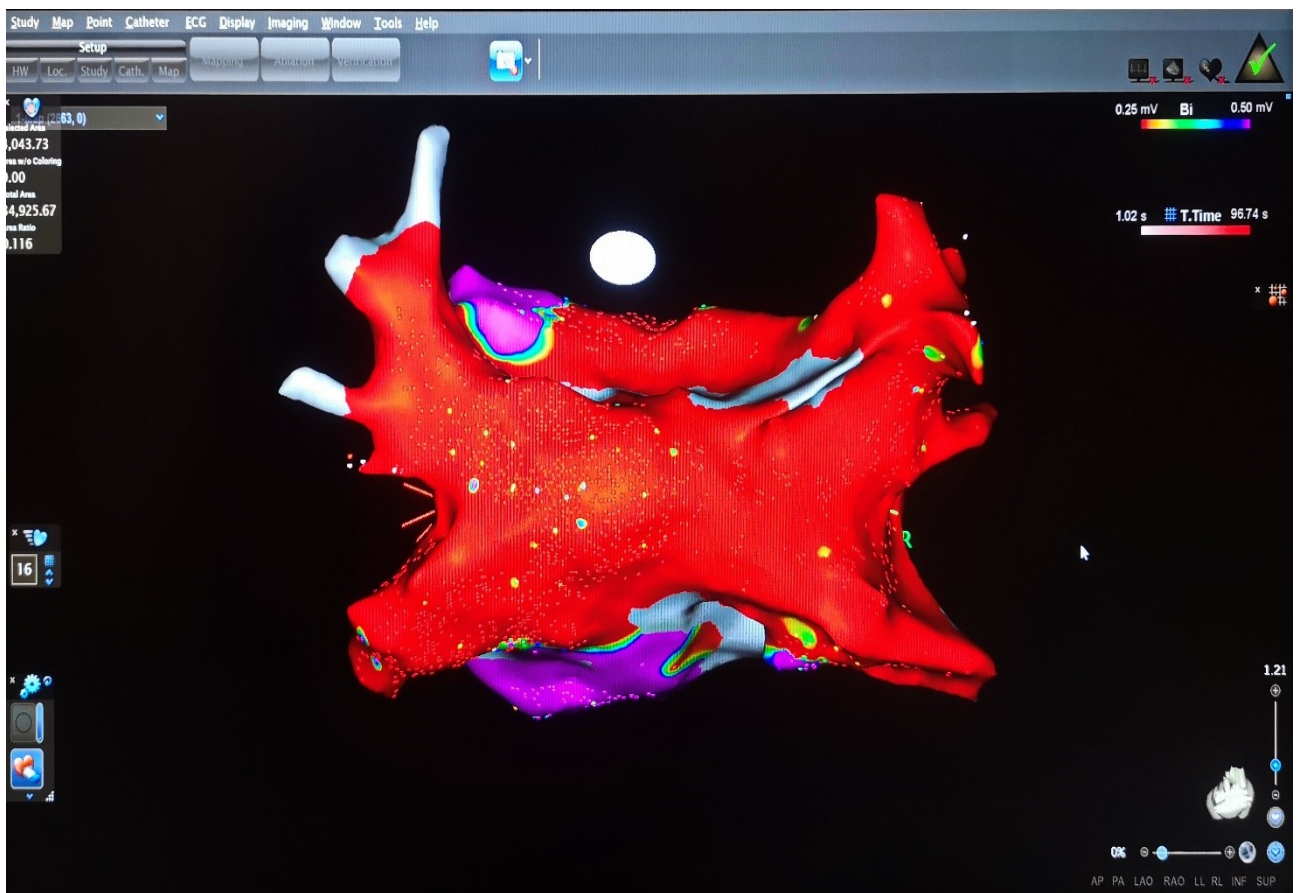
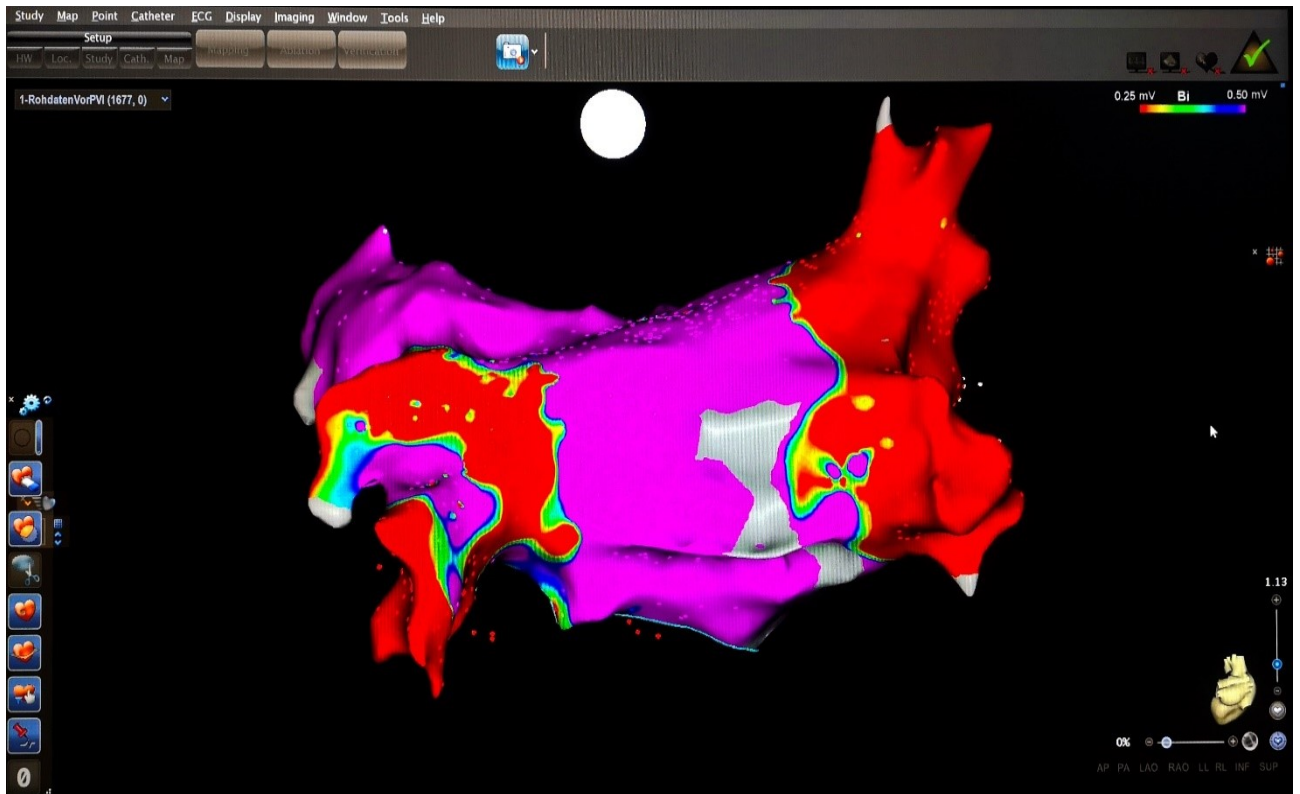


Abbildung 32. Beispiel der Verteilung der Voltagezonen bei einem bipolarem Mapping (das obere Bild stellt ein durchschnittlicher Vorhof dar, das untere Bild wurde bei einem stark elektrisch veränderten Vorhof aufgenommen).

Gleichzeitig liefert das unipolare Mapping viel Information zu dem Ablauf der elektrischen Prozesse im Vorhof und korreliert mit bipolaren Signalen (Abbildung 33).

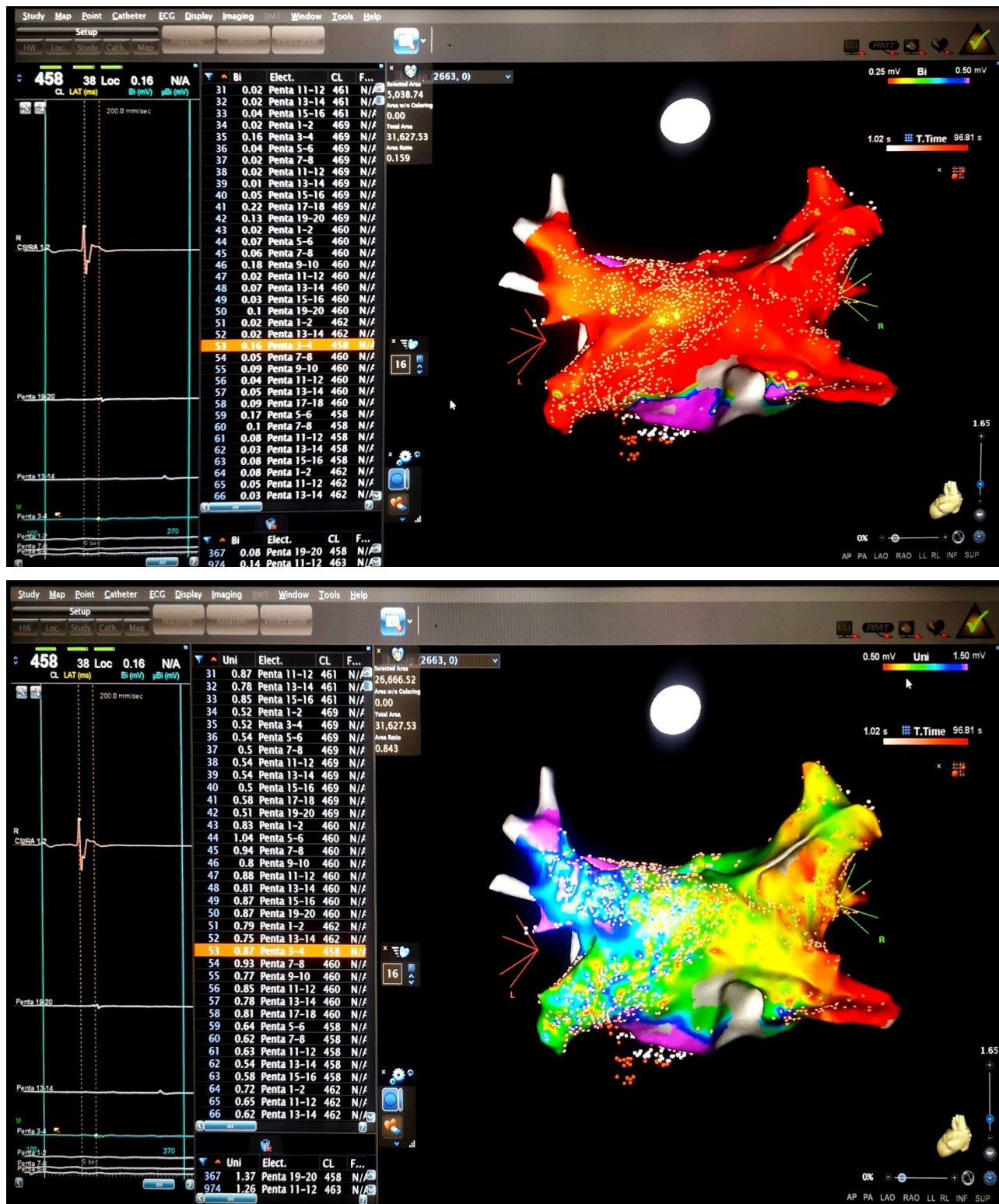


Abbildung 33. Elektrokartogramm eines stark veränderten Vorhofs bei einem Patienten mit persistierendem VHF (das obere Bild entspricht einem bipolarem Mapping sowie das untere einem unipolaren).

Außerdem bis dato nicht untersucht bleibt eine Korrelation zwischen abgegebener bei der Ablation Energie mit Abnahme der unipolaren Amplitude als auch Verhältnisse zwischen unipolaren Signale sowie physischer Dicke der Vorhofwand (z.B. mittels MRT-Untersuchung) und deren Abnahme nach der Ablation sowie im Langzeitverlauf. Solche Analyse würde die Berechnung einer maximal sicheren in Bezug auf Komplikationen und parallel maximal wirksamen in Bezug auf Rezidivrate Energiedosis ermöglichen.

Aus Abbildung 33-34 folgt außerdem, dass bisher errechnete unipolare Grenze für Anbringen einer Läsion (über 1,23 mV) nicht immer zu erreichen ist und somit bei komplexen Fällen nicht umsetzbar ist.

Eine weitere Entwicklung der Untersuchungsmethoden (ultra high-density mapping) würde vermutlich mehr detaillierte Information über elektrischen Zustand des Vorhofes liefern und somit effektivere Strategien in VHF-Ablation, insbesondere bei komplexen Fällen (Abbildung 34) ermöglichen.

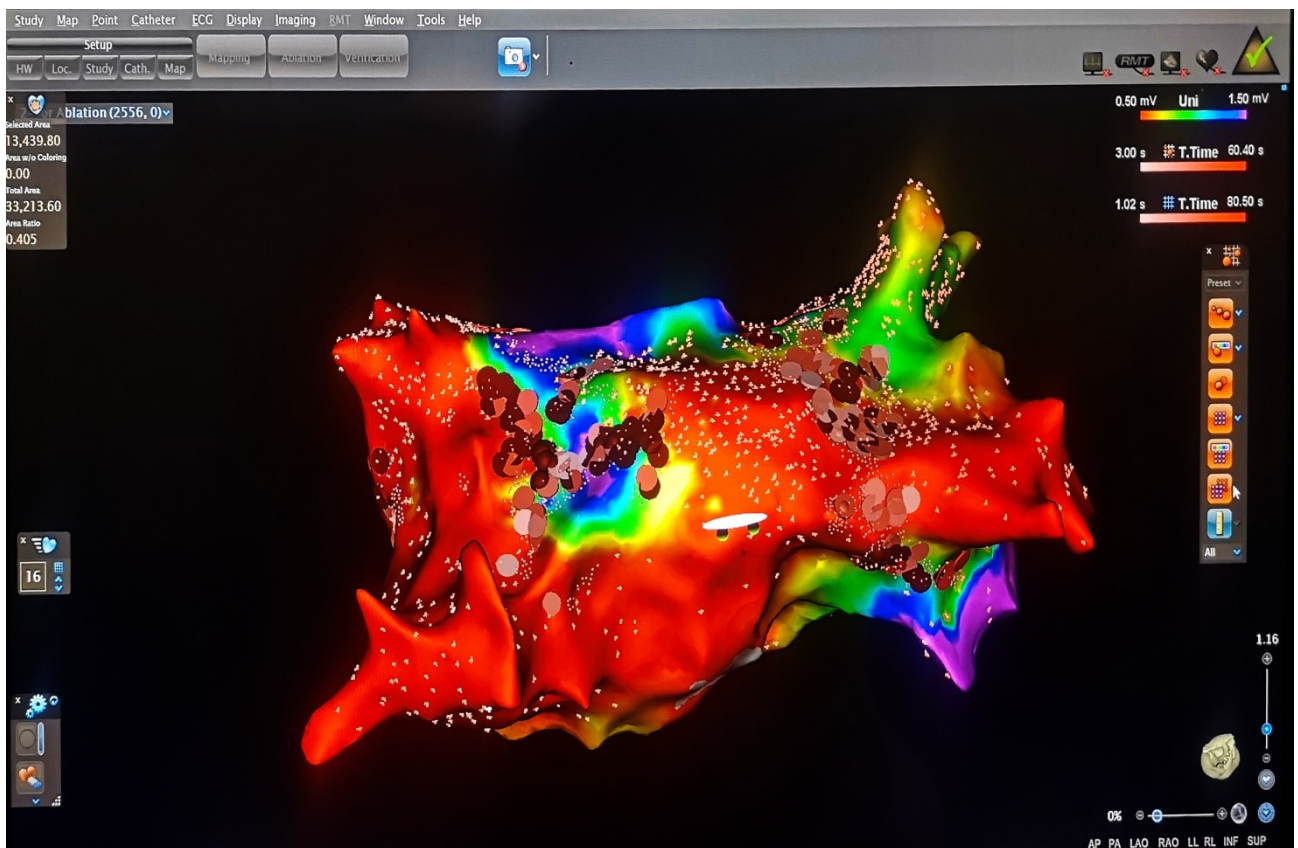


Abbildung 34. Beispiel eines stark elektrisch veränderten Vorhofs (unipolares Mapping)

Schlussfolgerungen

1. Die Erhebung der elektrophysiologischen Daten bei einer VHF-Ablation stellt unschätzbare Hilfsmittel dar, womit eine Verödungstherapie möglichst effektiv und effizient durchgeführt werden kann.
2. Ein high-density Mapping ermöglicht die Diskriminierung der engen Zusammenhänge zwischen diversen elektrophysiologischen Parametern, was sowohl als prognostische Prädiktoren als auch als ein kuratives Mittel genutzt werden kann.
3. Anhand der durchgeführten Analyse zeigten sich die bedeutsamen Differenzen bei den Signalverteilungen sowohl für ein bipolares als auch für ein unipolares Mappingsverfahren nach einer VHF-Ablation.
4. Insbesondere haben sich Veränderungen der Fläche für 0,05-0,15 mV Zone eines bipolaren Mappings sowie Abnahme einer unipolaren Amplitude an den angebrachten Ablationsläsionen als auch unipolare Amplitude an der für Anbringen einer Läsion gewähltem Ort bemerkbar gemacht, was wahrscheinlich mit Transmuralität der Verödung einhergeht und mit Ausmaß der Fibrosierung im Vorhof verbunden sein kann.
5. Diese Parameter korrelieren sowohl miteinander als auch mit einem symptomatischen Rezidiv des VHF im Verlauf.
6. Es wurden keine korrelativen Verhältnisse zwischen Vorhofvergrößerung sowie Vorhandensein einer KHK als Grunderkrankung und Outcome (Beschwerdefreiheit nach 12 Monate nach einer VHF-Ablation) gefunden. Dies beweist, dass bereits remodelierte Vorhöfe können bei einer richtigen Ablationsstrategie ebenso mit einer vergleichbaren Prognose behandelt werden.
7. Eine Substudie zeigte, dass tendenziell werden die low-voltage Zonen im Verlauf bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv kleiner.

8. Das errechnete prognostische Modell beweist mit einer suffizienten statistischen Signifikanz die Notwendigkeit der Beachtung nicht nur qualitativen Ablationskriterien als auch quantitativen Parametern.
9. Es sind weitere Forschungen sowie Datenerhebungen notwendig, damit die bereits gefundenen Zusammenhänge besser bearbeitet werden könnten sowie die neuen Diskriminatoren entdeckt werden könnten.

Literaturverzeichnis

1. Adragão PP, Cavaco D, Ferreira AM, Costa FM, Parreira L, Carmo P, Morgado FB, Santos KR, Santos PG, Carvalho MS, Durazzo A, Marques H, Gonçalves PA, Raposo L, Mendes M, Safety and Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using Magnetic Navigation versus Manual Conventional Ablation: A Propensity-Score Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016 Mar; 27 Suppl 1():S11-6.
2. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1187 – 1192.
3. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “Pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384 – 2391.
4. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230 – 246.
5. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995 – 2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013; 34: 1061 – 1067.
6. Anter E, Josephson ME, Bipolar voltage amplitude: What does it really mean? *Heart Rhythm.* 2016 Jan; 13(1):326.
7. Arbelo E, Brugada J, Blomström-Lundqvist C et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J* 2017; 38: 1303 – 1316.
8. *Ärzte Zeitung*, WHO-Daten: Vorhofflimmern ist ein globales Problem 19.02.2014. Online Ausgabe.
9. Atzema CL, Austin PC, Miller E et al. A population-based description of atrial fibrillation in the emergency department, 2002 to 2010. *Ann Emerg Med* 2013; 62: 570 – 577.
10. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications* 2018;32: 501–511.
11. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJJr. , Gillinov AM , Bakaeen FG , Edgerton JR , Philpott JM , McCarthy PM , Bolling SF , Roberts HG , Thourani VH , Suri RM , Shemin RJ , Firestone S , Ad N. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2017;103: 329–341.

12. Bash LD, Buono JL, Davies GM et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drogen Ther* 2012; 26: 167 – 179.
13. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershak H, Kannel WB, Levey D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 306: 946-952.
14. Borggrefe M, Hindricks G, Haverkamp W, Breithardt G. Catheter ablation using radiofrequency energy. *Clin Cardiol* 1990; 13: 127 – 131.
15. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, Lane DA, La Manna G, Morton J, Mitjans AM, Vos MA, Turakhia MP, Lip GY. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making – a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17: 1169–1196.
16. Bradfield J, Tung R, Mandapati R, Boyle NG, Shivkumar K. Catheter ablation utilizing remote magnetic navigation: A review of applications and outcomes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(8):1021–1034.
17. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz S, Hellkamp A. et al. Native valve disease in patients with non-valvular atrialfibrillation on warfarin or rivaroxaban. *Heart* 2016; 102: 1036–1043.
18. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7: 433 – 437.
19. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuihan M, Hung J. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest* 2015;148: 945–952.
20. Calkins H, Brugada J, Packer DL et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College

of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007; 9:335–379.

21. Calkins H, Hindricks G, Cappato R et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: e275–e444.

22. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2: 349–61.

23. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010; 31: 2369–2429.

24. CAST Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *New Eng J Med.* 1989; 321: 406 – 412.

25. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12: 2–14.

26. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1160–1166.

27. Cutler MJ, Johnson J, Abozguia K, et al. Impact of voltage mapping to guide whether to perform ablation of the posterior wall in patients with persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27: 13–21.

28. Da Costa A, Guichard JB, Roméyer-Bouchard C, Gerbay A, Isaaz K, Robotic magnetic navigation for ablation of human arrhythmias, *Med Devices (Auckl).* 2016; 9: 331–339.

29. Dagues N, Kottkamp H, Piorkowski C et al. Influence of the duration of Holter monitoring on the detection of arrhythmia recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation: implications for patient follow-up. *Int J Cardiol* 2010; 139: 305 – 306.

30. Dalsgaard M, Egstrup K, Wachtell K, et al. Left atrial volume in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study). *Am J Cardiol* 2008;101: 1030–4

31. Davis DR, Tang AS, Gollob MH, Lemery R, Green MS, Birnie DH. Remote magnetic navigation-assisted catheter ablation enhances catheter stability and ablation success

- with lower catheter temperatures. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(7):893–898.
32. De Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1288 – 1294.
 33. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S et al. Inhospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 – 2010: analysis of 93,801 procedures. *Circulation* 2013; 128: 2104 – 2112.
 34. DGK-Pocket-Leitlinie. Management von Vorhofflimmern. Grünwald: Börm Bruckmeier; Version 2016.
 35. Dong J, Dickfeld T. Image integration in electroanatomical mapping. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2007 Sep; 18(3): 122-30.
 36. Dussault C, Toeg H, Nathan M et al. Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 263 – 269.
 37. Eitel C, Hindricks G, Sommer P, Wetzel U, Bollmann A, Gaspar T, Piorkowski C, Arya A, Safety of remote magnetic navigation in patients with pacemakers and implanted cardioverter defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010 Oct; 21(10):1130-5.
 38. Faddis MN, Chen J, Osborn J, Talcott M, Cain ME, Lindsay BD, Magnetic guidance system for cardiac electrophysiology: a prospective trial of safety and efficacy in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 3; 42(11):1952-8.
 39. Fazekas T, Liskai G, Bieliz H, Lüderitz B. Zur Geschichte des Vorhofflimmerns. *Zeitschrift für Kardiologie* 2003; 92: 122-127.
 40. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace.* 2011 Mar; 13(3):329-45.
 41. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-1923.
 42. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mamdani M, Healey JS, Thorpe KE; EMBRACE Steering Committee and Investigators. Atrial premature beats predict atrial

fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke* 2015; 46: 936 – 941.

43. Goto S, Bhatt DL, Rother J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, Uchiyama S, D'Agostino R, Ohman EM, Liau CS, Hirsch AT, Mas JL, Wilson PW, Corbalan R, Aichner F, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008;156: 855–63.

44. Gowda SA, Shah A, Steinberg JS. Cardioversion of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48: 88 – 107.

45. Haddad M, Houben R, Stroobandt R, Van Heuverswyn F, Tavernier R, Duytschaever M. Novel Algorithmic Methods in Mapping of Atrial and Ventricular Tachycardia *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7: 463–472.

46. Haissaguerre M, Bonnet J, Billes MA, et al. Prevalence, signification and prognosis of auricular arrhythmia in dilated myocardopathies: apropos of 236 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss*.1985;78:536–541.

47. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659 – 666.

48. Hannink M, Laubinger G. Das klinische Bild des idiopathischen paroxysmalen Vorhofflimmerns. *Herz/Kreislauf* 1982; 8: 446.

49. Haverkamp W, Israel C, Parwani A. Klinische Aspekte der Behandlung mit Amiodaron. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2017; 28: 307 – 316.

50. Heeger CH, Kuck KH, Ouyang F. Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern. *Herz* 2017; 42: 343 – 351.

51. Hersi A, Alhabib KF, Alsheikh-Ali AA, Sulaiman K, Alfaleh HF, Alsaif S, AlMahmeed W, Asaad N, Haitham A, Al-Motarreb A, Suwaidi J, Shehab A. Prognostic significance of prevalent and incident atrial fibrillation among patients hospitalized with acute coronary syndrome: findings from the Gulf RACE-2 Registry. *Angiology* 2012;63: 466–71.

52. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al.: Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005; 112: 307–13.

53. Hindricks Gerhard, Potpara Tatjana, Dagres Nikolaos, Arbelo Elena, Bax Jeroen J, Blomström-Lundqvist Carina, Boriani Giuseppe, Castella Manuel, Dan Gheorghe-Andrei, Dilaveris Polychronis E, Fauchier Laurent, Filippatos Gerasimos, Kalman Jonathan

M, Meir Mark La, Lane Deirdre A, Lebeau Jean-Pierre, Lettino Maddalena, Lip Gregory Y H, Pinto Fausto J, G Neil Thomas, Valgimigli Marco, Van Gelder Isabelle C, Van Putte Bart P, Watkins Caroline L, ESC Scientific Document Group; 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal, Published: 29 August 2020.

54. Höhler H. Vorhofflimmern. Risikostratifizierung, Therapie und Prophylaxe. Med Klein 2005; 100: 636-649.

55. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360: 668 –678.

56. Hunter RJ, Liu Y, Lu Y, Wang W, Schilling RJ. Left atrial wall stress distribution and its relationship to electrophysiologic remodeling in persistent atrial fibrillation. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2012;5: 351–360.

57. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2014; 64: e1–e76.

58. Jason G.A., Laurent M, Addressing Extracardiac Risk Factors to Improve Atrial Fibrillation Treatment Outcomes, J Innov Card Rhythm Manag. 2019 Nov; 10(11): 3881–3890.

59. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016.

60. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2678 – 2687.

61. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. Eur Heart J 2013; 34: 2731 – 2738.

62. Krahn A.D., Klein G.J., Kerr C.R. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med. 1996;156(19):2221–2224.

63. Kuck KH, Böcker D, Chun J et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern – Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Kardiologe 2017; 11: 161 – 182.

64. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. N Engl J Med 2016; 374: 2235 – 2245.

65. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD005049. *Arrhythm Electrophysiol* 2009;2: 349 – 361.
66. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al.: Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042–6.
67. Liang Y, Mente A, Yusuf S, Gao P, Sleight P, Zhu J, Fagard R, Lonn E, Teo KK; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease. *CMAJ* 2012;184: E857–866.
68. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid*. 2015;22(3):147-55.
69. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2015; 131: 1648 – 1655.
70. Lüderitz B. *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie*, 5. Auflage. Berlin – Heidelberg - New York: Springer, 1998: 371-382.
71. Lüthje L, Vollmann D, Seegers J, Dorenkamp M, Sohns C, Hasenfuss G, Zabel M, Remote magnetic versus manual catheter navigation for circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2011 Nov; 100(11):1003-11.
72. Maagh P, Christoph A, Dopp H, Mueller MS, Plehn G, Meissner A High-Density Mapping in Ventricular Tachycardia Ablation: A PentaRay® Study *Cardiol Res*. 2017 Dec; 8(6): 293–303.
73. Marrouche NF, Brachmann J, on behalf of CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation: The CASTLE-AF trial. *European Society of Cardiology 2017 Congress*. August 27, 2017, Barcelona, Spain.
74. Masaharu Akao (MD, PhD). Atrial fibrillation and coronary artery disease: Resembling twins? *Journal of Cardiology* 63 (2014). 169–170.
75. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble. *Adv Med Sci*. 2018 Mar;63(1): 30-35.

76. Motloch L, Reda S, Larbig R. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. *Hellenic J Cardiol.* 2017 May - Jun;58(3): 204-212.
77. Packer D.L.: Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: the results of the CABANA multicenter international randomized clinical trial. Vorgestellt am 10. Mai beim HRS-Kongress 2018 in Boston.
78. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1713 – 1723.
79. Pappone C., Vicedomini G., Manguso F., Gugliotta F., Mazzone P., Gulletta S., Sora N., Sala S., Marzi A., Augello G., Livolsi L., Santagostino A., Santinelli V. Robotic magnetic navigation for atrial fibrillation ablation *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 4;47(7):1390-400.
80. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ et al. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm* 2005; 2: 624 – 631.
81. Peter Overbeck, Ein weltweites Problem, *Ärzte Zeitung*, 02.09.2012. Online Ausgabe.
82. Poulipoulos J, Chik W, Byth K, Wallace E, Kovoor P, Thiagalingam A., Spatial characterization of electrogram morphology from transmural recordings in the intact normal heart. *PLoS One.* 2014 Oct 31;9(10): e110399.
83. Range F, Paul M, Schäfers K. et al. Myocardial Perfusion in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy With and Without Atrial Fibrillation. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE.* Vol. 50. No.3. 03.2009: 390-96.
84. Reddy VY, Neuzil P, Themistoclakis S et al. Visually-guided balloon catheter ablation of atrial fibrillation: experimental feasibility and first-in-human multicenter clinical outcome. *Circulation* 2009; 120: 12 – 20.
85. Rolf S, Kircher S, Arya A, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2014;7: 825–833.
86. Rowin E, Hausvater A, Link M, Abt P et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2017; 136: 2420–2436.
87. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008 Jun 19;358(25): 2667-77.

88. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*. 2003 Sep 23; 108(12): 1461-8.
89. Sanna T, Diener HC, Passman RS et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation (CRYSTAL AF). *N Engl J Med* 2014; 370: 2478 – 2486.
90. Scavee C, Jaïs P, Hsu LF et al. Prospective randomised comparison of irrigated-tip and large-tip catheter ablation of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter. *Eur Heart J* 2004; 25: 963 – 969.
91. Schmidt B, Chun KR, Tilz RR, Koektuerk B, Ouyang F, Kuck KH. Remote navigation systems in electrophysiology. *Europace*. 2008;10(Suppl 3): 57–61.
92. Schnabel R, Wilde S, Wild PS, et al.: Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktorenprofil in der Allgemeinbevölkerung. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 109, Heft 16, 20. April 2012: 293-298.
93. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91: 265 – 325.
94. Shariat MH, Hashemi J, Gazor S, Redfearn DP Regional Dominant Frequency: A New Tool for Wave Break Identification During Atrial Fibrillation *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5: 79.
95. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 709 – 715.
96. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861 – 1872.
97. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res*. 1986; 58:356–371.
98. Spears D, Suszko A, Dalvi R, Crean A, Ivanov J, Nanthakumar K, Downar E, Chauhan V, Relationship of bipolar and unipolar electrogram voltage to scar transmuralty and composition derived by magnetic resonance imaging in patients with nonischemic cardiomyopathy undergoing VT ablation. *Heart Rhythm*. 2012 Nov;9(11):1837-46.
99. Spertus J, Dorian P, Buben R et al. Development and Validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Feb 1;4 (1):15-25.

100. Steinberg JS, Palekar R, Sichrovsky T et al. Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014; 11: 771 – 776.
101. Stevenson WG, Soejima K. Recording techniques for clinical electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16:1017–1022.
102. Suwalski P, Kowalewski M, Jasinski M, Staromlynski J, Zembala M, Widenka K, Brykczynski M, Skiba J, Zembala MO, Bartus K, Hirnle T, Dziembowska I, Tobota Z, Maruszewski BJ; KROK Investigators. Survival after surgical ablation for atrial fibrillation in mitral valve surgery: analysis from the Polish National Registry of Cardiac Surgery Procedures (KROK). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.07.099.
103. Suwalski P, Kowalewski M, Jasinski M, Staromlynski J, Zembala M, Widenka K, Brykczynski M, Skiba J, Zembala MO, Bartus K, Hirnle T, Dziembowska I, Deja M, Tobota Z, Maruszewski BJ. Surgical ablation for atrial fibrillation during isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019.
104. Takami M, Yoshida A, Fukuzawa K, Takei A, Kanda G, Takami K, Kumagai H, Tanaka S et al. Utility of virtual unipolar electrogram morphologies to detect transverse conduction block and turnaround points of typical atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011 Nov; 32(2): 111–119.
105. Teh AW, Kistler PM, Lee G, et al. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23: 232–238.
106. Thornton AS, De Castro CA, van Deel E, van Beusekom HM, Jordaens L. An in vivo comparison of radiofrequency cardiac lesions formed by standard and magnetically steered 4 mm tip catheters. *Neth Heart J*. 2010;18(2): 66–71.
107. Thrall G, Lane D, Carroll D et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119: 448; e1–e19.
108. Tilz RR, Chun KRJ, Deneke T et al. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Kardioanalgesiedierung. Fokus auf Eingriffe in der Rhythmologie. *Kardiologie* 2017.
109. Tilz RR, Rillig A, Thum AM, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60: 1921–9.

110. Trenkwalder T, Kessler T, Schunkert H. Genetic testing in polygenic diseases: Atrial fibrillation, arterial hypertension and coronary artery disease. *Herz*. 2017 Aug;42(5): 440-448.
111. Turakhia MP, Desai M, Hedlin H et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. *Am Heart J*. 2019 Jan;207: 66-75
112. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1363 – 1373.
113. Verma A, Jiang CY, Betts TR, STAR AF II Investigators, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372: 1812–22.
114. Villacastin J, Almendral J, Arenal A, Castellano NP, Gonzalez S, Ortiz M, García J, Vallbona B, Moreno J, Portales JF, Torrecilla EG Usefulness of unipolar electrograms to detect isthmus block after radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *Circulation*. 2000 Dec 19; 102(25):3080-5.
115. Violi F, Soliman E, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *Journal of the American Heart Association*. 2016 May 20;5(5).
116. Wang TK, Ramanathan T, Choi DH, Gamble G, Ruygrok P. Preoperative atrial fibrillation predicts mortality and morbidity after aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19: 218–22.
117. Weijs B, Pisters R, Haest RJ, Kragten JA, Joosen IA, Versteyleen M, Timmermans CC, Pison L, Blaauw Y, Hofstra L, Nieuwlaat R, Wildberger J, Crijns HJ. Patients originally diagnosed with idiopathic atrial fibrillation more often suffer from insidious coronary artery disease compared to healthy sinus rhythm controls. *Heart Rhythm* 2012;9: 1923–9.
118. Weisenburger-Lile D, Lopez D, Russel S, Kahn JE et al. IRMA study: Prevalence of subdiaphragmatic visceral infarction in ischemic stroke and atrial fibrillation. *Int J Stroke*. 2017 Jun;12(4): 421-424.
119. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954 – 1968.
120. Williams S, Linton N, O'Neill et al. The effect of activation rate on left atrial bipolar voltage in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiology* 2017 Sep;28(9): 1028-1036

121. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825 – 1833.
122. Zielonka A, Tkaczyszyn M, Mende M, Nowak W. Atrial fibrillation in outpatients with stable coronary artery disease: results from the multicenter RECENT study. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(3): 162-171.
123. Zoppo F, Licciardello C, Favaro G, Scalon A, Bacchiega E, Lupo A, Mugnai G, Zerbod F, Safety steps for a non-fluoroscopic approach in right-sided electrophysiology procedures: A point of view, *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2019 Sep-Oct; 19(5): 183–188.

Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt (Selbstständigkeitserklärung), keine Textabschnitte eines Dritten oder eigener Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben habe,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. Burkhard Hügl, Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie St. Elisabeth Krankenhaus Neuwied, Dr. med. Björn Buchter, Leitender Oberarzt der Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie St. Elisabeth Krankenhaus Neuwied, Prof. Dr. med. P. Christian Schulze, Direktor der Klinik für Innere Medizin I, Uniklinik Jena.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

1. Abbildung 1. Niobe ES System (Stereotaxis Inc., USA), Marienhaus Klinikum St. Elisabeth Neuwied.
2. Abbildung 2. Fluoroskopie periinterventionell. 1 - RA-CS Katheter (Dual Deka Biosense Webster, USA), 2 - CARTO® PENTARAY™ Katheter, 3 - SL1 sheath (St. Jude Medical, USA), 4 – His Bündel Katheter (IBI Abbott, USA).
3. Abbildung 3. CARTO® PENTARAY™ NAV eco high-density mapping Katheter (20 polig, Biosense Webster, USA).
4. Abbildung 4. ThermoCool RMT 4-mm EPU Katheter (Biosense Webster, USA).
5. Abbildung 5. Elektrogramm des linken Vorhofs in CARTO® 3.
6. Abbildung 6. Darstellung der Inhomogenität der niedrigamplitudigen Signale bei diversen Einstellungsgrenzen des bipolaren Mappings (A, A.1 0,25-0,5 mV bipolar, B, B.1 0,05-0,5 mV bipolar).
7. Abbildung 7. Beispiel der Veränderungen in Verteilung in Voltagezonen vor sowie nach der Ablation für ein bipolares Mapping (Messgrenzen 0,25-0,5 mV).
8. Abbildung 8. Beispiel einer Flächenmessung entsprechend den diversen Voltagezonen in dem linken Vorhof. 1-Programmerweiterung „Voltage Histogramm“. 2-Eingestellte Amplitudengrenze wo Analyse nötig ist. 3-Eingestellter Intervall. 4-Errechnete Amplitudenintervalle anhand des eingestellten Intervalls (3) sowie gewählten Amplitudengrenze (2). 5-Farbige Markierung der errechneten Amplitudenintervalle. 6-Errechnete Fläche der Amplitudeintervalle in Bezug auf gesamtgemessene LA Fläche. 7-Errechnete Fläche der Amplitudenintervalle in mm².
9. Abbildung 9. Beispiel der Verteilung und entsprechender farbiger Markierung der Amplitude für ein unipolares Mapping. 1-markierte Ablationsläsion (räumlich auf „Vorablations- sowie Nachablationsmap“ identisch lokalisiert). 2-farbige Bezeichnung mit entsprechender Signalamplitude.
10. Abbildung 10. Schematische Darstellung der Amplitudenanalyse für ein unipolares Mapping der oberen 4 Segmenten jeweiliger Pulmonalvene (LO - linke obere PV, LU - linke untere PV, RO - rechte obere PV, RU – rechte untere PV).
11. Abbildung 11. Nuubo®15 Holter-Gerät.
12. Abbildung 12. Die Ergebnisse der Follow-Up-Untersuchungen der Patienten 6, 9 und 12 Monate nach einer Ablation eines symptomatischen VHF (%).

13. Abbildung 13. Die Ergebnisse der Follow-Up Untersuchungen in einem gesamten Patientenkollektiv.

14. Abbildung 14. Die Ergebnisse der Follow-Up Untersuchungen bei den Patienten mit mindestens mittelgradig dilatiertem Vorhof (LAESV/BSA>34 ml/m²) versus Patienten mit einem leichtgradig dilatierten sowie einem normaldimensionierten Vorhof. Log-ranking-Test, χ^2 Kriterium=0,14, p=0,71.

15. Abbildung 15. Die Ergebnisse der Follow-Up Untersuchungen bei den Patienten mit versus ohne KHK. Log-ranking-Test, χ^2 Kriterium=0,61, p=0,44.

16. Abbildung 16. Verteilung der bipolaren Signale 0,05-0,15 mV bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation) sowie bei beschwerdefreien Patienten vor sowie nach Ablation, p>>0,05, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), mm².

17. Abbildung 17. Verteilung der bipolaren Signale 0,15-0,25 mV bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten vor sowie nach der Ablation, p>>0,05, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), mm².

18. Abbildung 18. Verteilung der bipolaren Signale 0,25-0,50 mV bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten vor sowie nach der Ablation, p>>0,05, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), mm².

19. Abbildung 19. Verteilung der unipolaren Signale in mV bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten vor sowie nach der Ablation an der periinterventionell angebrachten Ablationsläsionen, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), mV.

20. Abbildung 20. Verteilung der Veränderungen der bipolaren Signale 0,05-0,15 mV vor sowie nach der Ablation prozentual bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), %.

21. Abbildung 21. Verteilung der Veränderungen der bipolaren Signale 0,05-0,15 mV vor sowie nach der Ablation prozentual bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), %.

22. Abbildung 22. Verteilung der Veränderungen der bipolaren Signale 0,25-0,50 mV vor sowie nach der Ablation prozentual bei den Patienten mit einem symptomatischen

Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), %.

23. Abbildung 23. Verteilung der Veränderungen (Abnahme) der unipolaren Signale vor sowie nach der Ablation bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten, Me (Median), 95% Konfidenzintervall (95% CI), mV.

24. Abbildung 24. ROC-Kurve der Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen Rezidivs des VHF innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation abhängig von der Zunahme (in Prozenten ausgedrückt) der bipolaren Voltagezone 0,05-0,15 mV.

25. Abbildung 25. Verteilung der Veränderungen der bipolaren Signale 0,05-0,15 mV vor sowie nach der Ablation prozentual ausgedrückt bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten (95% Konfidenzintervall (95% CI), %) in Bezug auf die in der ROC-Analyse errechnete „cut-off“ Zone.

26. Abbildung 26. ROC-Kurve der Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen Rezidivs des VHF innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation abhängig von der Abnahme der unipolaren Signale an den Ablationsstellen.

27. Abbildung 27. Verteilung der Veränderungen (Abnahme) der unipolaren Signale vor sowie nach der Ablation bei den Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv (innerhalb der ersten 12 Monaten nach der Ablation) sowie beschwerdefreien Patienten in Bezug auf die in der ROC-Analyse errechnete „cut-off“ Zone (95% Konfidenzintervall (95% CI), mV).

28. Abbildung 28. Fall 1. LA Voltagemap (bipolar, cut-off Abbildungsgrenzen 0,25-0,5 mV, Messgrenzen 0,05-0,15, 0,15-0,25, 0,25-0,5 mV), a – vor der Ablation, b – nach der Ablation, c – vor der zweiten Ablation.

29. Abbildung 29. Fall 2. LA Voltagemap (bipolar, cut-off Abbildungsgrenzen 0,25-0,5 mV, Messgrenzen 0,05-0,15, 0,15-0,25, 0,25-0,5 mV), a – vor der Ablation, b – nach der Ablation, c – vor der zweiten Ablation.

30. Abbildung 30. Fall 3. LA Voltagemap (bipolar, cut-off Abbildungsgrenzen 0,25-0,5 mV, Messgrenzen 0,05-0,15, 0,15-0,25, 0,25-0,5 mV), a – vor der Ablation, b – nach der Ablation, c – vor der zweiten Ablation.

31. Abbildung 31. ROC-Kurve der Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen Rezidivs des VHF abhängig von den unipolaren Signalen an den Ablationsstellen (gewählter Ablationsort).

32. Abbildung 32. Beispiel der Verteilung der Voltagezonen bei einem bipolarem Mapping (das obere Bild stellt ein durchschnittlicher Vorhof dar, das untere Bild wurde bei einem stark elektrisch veränderten Vorhof aufgenommen).

33. Abbildung 33. Elektrokartogramm eines stark veränderten Vorhofs bei einem Patienten mit persistierendem VHF (das obere Bild entspricht einem bipolarem Mapping sowie das untere einem unipolaren).

34. Abbildung 34. Beispiel eines stark elektrisch veränderten Vorhofs (unipolares Mapping).

35. Tabelle 1. Klinische Charakteristik der untersuchten Gruppe.

36. Tabelle 2. Echokardiographische Charakteristik der untersuchten Patienten.

37. Tabelle 3. Aufteilung der Patienten mit KHK und VHF in Bezug auf Assoziation mit einer reduzierter LV EF (χ^2 Kriterium 0,013, $p=0,91$).

38. Tabelle 4. Aufteilung der Patienten mit KHK und VHF in Bezug auf Assoziation mit den anderen Herzrhythmusstörungen (χ^2 Kriterium 4,9, $p=0,03$).

39. Tabelle 5. Aufteilung der Patienten mit KHK und VHF in Bezug auf die LA Dilatation (χ^2 Kriterium 0,62, $p=0,54$).

40. Tabelle 6. Allgemeine EPU-Daten der Untersuchten Probanden. Median (Me), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test von Mann-Whitney.

41. Tabelle 7. Flächenmessung der bipolaren low-voltage-Areale sowie der unipolaren Signale an den Ablationspunkten vor und nach einer VHF-Ablation (alle Patienten, Median (Me, mm^2), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Wilcoxon-Test).

42. Tabelle 8. Flächenmessung der bipolaren low-voltage-Areale sowie der unipolaren Signale an den Ablationspunkten vor versus nach einer VHF-Ablation (Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation sowie beschwerdefreie Patienten, Median (Me, mm^2), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p Wilcoxon-Test).

43. Tabelle 9. Flächenmessung der bipolaren low-voltage-Areale sowie der unipolaren Signale an den Ablationspunkten vor und nach einer VHF-Ablation (Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation versus beschwerdefreie Patienten, Median (Me, mm^2), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney).

44. Tabelle 10. Zu- bzw. Abnahme der Flächen bei allen untersuchten Patienten (Median (Me, %), 95% Konfidenzintervall (95% CI)).

45. Tabelle 11. Zu- bzw. Abnahme der Flächen bei untersuchten Patienten (Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach Ablation sowie beschwerdefreie Patienten, prozentual (Median (Me, %), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney).

46. Tabelle 12. Veränderung des unipolaren Signals bei untersuchten Patienten (Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der Ablation sowie beschwerdefreie Patienten), Median (Me, mV), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

47. Tabelle 13. Mapdaten vor Ablation bei den Patienten mit LAESV/BSA > 34 ml/m² sowie < 34 ml/m². Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

48. Tabelle 14. Mapdaten nach Ablation bei den Patienten mit LAESV/BSA > 34 ml/m² sowie < 34 ml/m². Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

49. Tabelle 15. Mapdaten vor Ablation bei den Patienten mit KHK versus ohne KHK. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

50. Tabelle 16. Mapdaten nach Ablation bei den Patienten mit KHK versus ohne KHK. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

51. Tabelle 17. Korrelationen zwischen Differenzen von allen untersuchten Voltagezonen (bi- sowie unipolar) bei Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv, r Spearman.

52. Tabelle 18. Korrelationen zwischen Differenzen von allen untersuchten Voltagezonen (bi- sowie unipolar) bei Patienten mit einem asymptomatischen Rezidiv, r Spearman.

53. Tabelle 19. Verteilung der untersuchten Voltagezonen (bipolar gesamt sowie unipolar im Bereich der Ablationsstellen) vor einer Ablation. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Kruskal-Wallis-Test.

54. Tabelle 20. Verteilung der untersuchten Voltagezonen (bipolar gesamt sowie unipolar im Bereich der Ablationsstellen) nach einer Ablation. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Kruskal-Wallis-Test.

55. Tabelle 21. Verteilung der Differenzen in den untersuchten Voltagezonen (bipolar gesamt sowie unipolar im Bereich der Ablationsstellen) vor sowie nach Ablation (Zu- bzw. Abnahme der Fläche in Prozent ausgedrückt für ein bipolares Mapping sowie absolut

für unipolares). Median (Me, %), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Kruskal-Wallis-Test.

56. Tabelle 22. Verteilung der untersuchten Voltagezonen vor Ablation. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

57. Tabelle 23. Verteilung der untersuchten Voltagezonen nach Ablation. Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

58. Tabelle 24. Verteilung der Differenzen in den untersuchten Voltagezonen vor sowie nach einer Ablation. Median (Me, %), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach U-Test Mann-Whitney.

59. Tabelle 25. Koeffizienten der logistischen Regression in Bezug auf Abhängigkeit der Zunahme der bipolaren Voltagezone 0,05-0,15 mV sowie Abnahme des unipolaren Signals an den angebrachten Ablationsläsionen mit einem symptomatischen Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der VHF-Ablation.

60. Tabelle 26. Klinische Charakteristika der untersuchten Subgruppe. Median (Me), Konfidenzintervall (CI), absolut und prozentuell.

61. Tabelle 27. Gesamtfläche des linken Vorhofs (LA Fläche) nach erster Ablation (Postablation 1.) sowie vor der zweiten Ablation (Preablation 2.). Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Wilcoxon-Test.

62. Tabelle 28. Flächen für die Voltagezonen 0,05-0,15 mV, 0,15-0,25 mV, 0,25-0,5 mV sowie deren Differenz nach erster Ablation (Postablation 1.) sowie vor der zweiten Ablation (Preablation 2.). Median (Me, mm²), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Wilcoxon-Test.

63. Tabelle 29. Anteilige Flächen für die Voltagezonen 0,05-0,15 mV, 0,15-0,25 mV, 0,25-0,5 mV sowie deren Differenz nach erster Ablation (Postablation 1.) sowie vor der zweiten Ablation (Preablation 2.). Median (Me, %), 95% Konfidenzintervall (95% CI), p nach Wilcoxon-Test.

64. Tabelle 30. Koeffizienten der logistischen Regression in Bezug auf Abhängigkeit der Zunahme der bipolaren Voltagezone 0,05-0,15 mV, Abnahme des unipolaren Signals an den angebrachten Ablationsläsionen sowie unipolare Amplitude an dem Ablationsort mit einem symptomatischen Rezidiv nach der VHF-Ablation.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die besondere Unterstützung in der Verfassung dieser Dissertation bedanken. Vielen Dank für die gewidmete Zeit, seelische Entlastung, Förderung der Aus- und Weiterbildung, zielführende Kritik und fachliche Hilfe und einfach dafür, dass sie alle für mich da waren:

- Meine Frau Uliana Nykolyschak,
- Mein Sohn Marko Bychkov,
- Meine Mutter Alla Bychkova,
- Dr. med. Burkhard Hügl, Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie St. Elisabeth Krankenhaus Neuwied,
- Dr. med. Björn Buchter, Leitender Oberarzt der Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie St. Elisabeth Krankenhaus Neuwied.
- Prof. Dr. med. P. Christian Schulze, Direktor der Klinik für Innere Medizin I, Uniklinik Jena.