

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Hans-H. Sievers

**Rhythmuskontrolle nach
chirurgischer Vorhofflimmerablation -
Kontinuierliches versus diskontinuierliches Monitoring**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Ilka Neumann

aus Herford

Berlin 2013

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. Thorsten Hanke
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hasib Djonlagic

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10. 2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.10. 2013

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1.1 Pathophysiologie und Klassifikation des Vorhofflimmerns	7
1.1.2 Behandlung	8
1.1.3 Entwicklung der Rhythmuschirurgie	9
1.1.4 Monitoring von Vorhofflimmern	10
1.1.5 Bedeutung von paroxysmalem und asymptomatischem Vorhofflimmern für die Nachsorge in der chirurgischen Rhythmustherapie	13
1.1.6 Aufgabenstellung	14
2 Patienten und Methoden	16
2.1.1 Patientenkollektiv	16
2.1.2 Operative Eingriffe	18
2.1.3 Nachuntersuchung	19
2.1.4 Postoperative kontinuierliche Rhythmusüberwachung	20
2.1.5 RR-Intervall basierte Erkennung atrialer Arrhythmien	20
2.1.6 VHF-Last	23
2.1.7 EKG Aufzeichnung VHF	24
2.1.8 EKG Aufzeichnung von symptomatischen Episoden	24
2.1.9 Episodenliste und Plot der RR-Intervalle	26
2.1.10 Statistische Auswertung	26
3 Ergebnisse	27
3.1.1 Demographische Daten	27
3.1.2 VHF Rezidive	27
3.1.3 Symptome	28
3.1.4 Kontinuierliches und intermittierendes Monitoring im Vergleich	29
3.1.5 Testsensitivität	30
3.1.6 Negativ prädiktiver Vorhersagewert	30
3.1.7 Vorhofflimmer-Last Analyse	32
3.1.8 Episodendauer Analyse	34
3.1.9 Langzeitverläufe von VHF-Rezidiven	36
4 Diskussion	37
4.1.1 Asymptomatisches VHF	39
4.1.2 VHF Spätrezidive	41
4.1.3 Kurze VHF Episoden	42
4.1.4 Konsequenzen für den klinischen Alltag	43
4.1.5 Vergleichbarkeit von Ablationsmethoden	46
4.1.6 Limitationen	47
5 Zusammenfassung	48
6 Literaturverzeichnis	49
7 Danksagung	55
8 Lebenslauf	56

Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Patientencharakteristika	18
Abbildung 2:	Lorenzplot mit Segmenteinteilung entsprechend unterschiedlicher RR-Sequenzen	21
Abbildung 3:	EKG-Streifen mit korrespondierendem Lorenzplot	22
Abbildung 4:	Unterschiedliche Segmentbevölkerung atrialer Arrhythmien	22
Abbildung 5:	Episodenliste aufgeschlüsselt nach Dauer und Beginn einer VHF-Episode.	23
Abbildung 6:	Beispiel eines 1-Jahrestrend. VHF-Last in Stunden pro Tag; Herzfrequenzverlauf während VHF; Nachtfrequenz; Patientenaktivität; Frequenzvariabilität	24
Abbildung 7:	EKG einer Vorhofflimmerepisode	25
Abbildung 8:	Durchschnittliche tägliche Zeit in VHF	28
Abbildung 9:	Sensitivität und negativ prädiktiver Testwert für 24-HM bezogen auf die kontinuierlich erhobenen Daten	31
Abbildung 10:	Analyse der VHF-Last der durch 24-HM nicht erfassten VHFR für ein 3-monatiges Nachsorgeintervall	32
Abbildung 11:	Analyse der durch 24-HM nicht erfassten VHF-Rezidive (3-Montasdaten)	33
Abbildung 12:	Risikoanalyse der VHF-Episoden, die durch 24-HM nicht erfasst wurden, bezogen auf die Dauer der durch kontinuierliches Monitoring erfassten Rezidive	34
Abbildung 13:	Vergleich der Genauigkeit von 24-HM, VHF unterschiedlicher Episodenlänge zu erfassen.	35
Abbildung 14:	Spätrezidive von 4 Patienten	36

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under curve; Bereich unter der Kurve
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
FU	Follow-up
HIFU	hoch intensiver fokussierter Ultraschall
HLM	Herz Lungen Maschine
HM	Holter Monitor
24-HM	24-Stunden-Holter Monitoring
ILR	Implantierbarer Loop Rekorder
LA	linker Vorhof
min	Minuten
Mon	Monate
npW	negativ prädiktiver Wert
P	P-Wert
PAFAC	Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion
pers.	persistierend
PV	Pulmonalvenen
RFA	Radiofrequenzablation
ROC	Receiver Operator Characteristic
S	Standardabweichung
Std	Stunden

tgl.	täglich
VHF	Vorhofflimmern
VHFA	Vorhofflimmerablation
VHFR	Vorhofflimmerrezidive
VHF-Last	Vorhofflimmerlast

1 Einleitung

1.1.1 Pathophysiologie und Klassifikation des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern (VHF) ist mit 2,5 Millionen Erkrankungen die häufigste behandlungsbedürftige Rhythmusstörung bei Erwachsenen. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter, wie dies die Daten der Framingham Studien belegen (1). Die Pathophysiologie des VHF ist bisher in ihrer Komplexität noch nicht vollständig geklärt. Es werden drei Theorien diskutiert: Einzelkreiserregung, multiple Kreiserregung und die Theorie der fokalen Aktivität.

Die ersten elektrophysiologischen Erkenntnisse gehen auf den Anfang der ersten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts zurück. 1925 entwickelte Lewis die Theorie, dass VHF aus primären Einzelkreisen entsteht. Moe et al. (2) erarbeiteten die Hypothese der multiplen Kreiserregung. Haissaguere et al. (3) erbrachten den Nachweis, dass VHF aus ektopen Foki im Bereich der Pulmonalvenen entspringt. Ihre Beobachtungen basieren auf zahlreichen erfolgreichen fokalen Ablationen in diesem Bereich.

Bei Patienten mit persistierendem VHF werden weitere Orte und Mechanismen für das Entstehen und Unterhalten von VHF verantwortlich gemacht. Gillinov (4) diskutiert den hinteren linken Vorhof und den Bereich der hinteren linken Pulmonalvene als Orte der elektrischen Erregungsbildung. Zusätzliche Foki wurden im Bereich des Koronarsinus (5), der *Christa terminalis* (6), dem Marshall-Ligament (7) und der Vena cava superior gefunden.

Als Auslöser für das Entstehen von VHF werden vielfältige Mechanismen angesehen. Einen wichtigen Aspekt stellt das Remodeling der Vorhöfe dar. Man unterscheidet vier Ebenen, die sich bezüglich ihres zeitlichen Auftretens unterscheiden. Elektrophysiologisches und kontraktiles Remodeling sind bereits wenige Tage nach Auftreten von VHF nachweisbar, strukturelles Remodeling hingegen erst nach Wochen oder Monaten. Einen weiteren zeitabhängigen Faktor, der auch als Risikomarker für das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen angesehen wird, stellen inflammatorische Prozesse während des VHF dar (8). Das Persistieren von VHF wird durch diese Umbauprozesse maßgeblich beeinflusst, je länger VHF besteht, desto größer die Tendenz zum Eigenerhalt. Wijffels bezeichnet diesen Teufelskreis des atrialen Remodeling mit: „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ (9).

VHF wird klassifiziert nach der Dauer seines Bestehens und bezogen auf den Einsatz und Erfolg von Sinusrhythmus wiederherstellenden Maßnahmen. Eine aktuelle und allgemein akzeptierte Einteilung nennt das Konsensuspapier aus dem Jahr 2012: Als paroxysmales VHF werden kurze (weniger als 48 Std.), rezidivierende, anfallsartige und selbstlimitierende Episoden bezeichnet. Persistierendes und langanhaltend persistierendes VHF besteht länger als 7 Tage bzw. länger als 1 Jahr. Es konvertiert nicht mehr spontan zum Sinusrhythmus, ist aber einer Rhythmus wiederherstellenden Behandlung zugänglich. Bei permanentem VHF ist das Fortbestehen akzeptiert, eine Rhythmusbehandlung wird nicht mehr angestrebt. Als weitere Form ist das so genannte " lone VHF " bei Patienten <60 Jahre bekannt. Diese Patienten weisen keine kardiopulmonale Grunderkrankung auf.

1.1.2 Behandlung

Die VHF-Therapie folgt dem Prinzip der Frequenz- und Rhythmuskontrolle. Die Entscheidung, ob eine Frequenz- oder Rhythmuskontrolle erfolgen soll, ist individuell und entsprechend Patientenanamnese, Vor- und Begleiterkrankungen und der Dauer des VHF zu treffen. Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigte sich in der AFFIRM-Studie (10) kein Vorteil für eines dieser beiden Verfahren. Für Patienten, die unter medikamentöser antiarrhythmischer Behandlung symptomatisch bleiben, steht die Ablationsbehandlung zur Verfügung.

Die Inzidenz von VHF steigt mit der stetig alternden Gesellschaft. Daten aus Australien belegen eine Verdreifachung an Krankenhauseinweisungen aufgrund von VHF über einen Zeitraum von 15 Jahren (1993- 2008) (11). Um mit der steigenden Zahl an Erkrankungen umgehen zu können, sind effektive therapeutische Behandlungskonzepte notwendig. Unter diesem Gesichtspunkt wird die zusätzliche Behandlung von VHF im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen ausdrücklich empfohlen (12).

Die konkomitante chirurgische Ablation von VHF ist bei symptomatischen Vorhofflimmerpatienten zu erwägen, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen. Die Patienten sollten refraktär oder intolerant auf mindestens ein Klasse 1 oder Klasse 3 Antiarrhythmikum reagieren, können aber auch ohne vorherige antiarrhythmische Therapie abladiert werden (Klasse IIa, C). Bei asymptomatischen Patienten mit chirurgisch zu behandelnder Begleiterkrankung, sollte VHF chirurgisch abladiert werden, wenn dies mit minimalem Risiko durchführbar ist. Die alleinige chirurgische Ablation von VHF sollte erwogen werden, wenn der Patient symptomatische Paroxysmen von VHF aufweist, refraktär oder intolerant gegenüber mindestens einem Klasse 1 oder Klasse 3 Antiarrhythmikum ist und die chirurgische Ablation der Katheterablation vorzieht (Klasse IIb, C) (13).

1.1.3 Entwicklung der Rhythmuschirurgie

Unzulänglichkeiten in der medikamentösen Therapie des VHF haben zu einer intensiven Suche und Entwicklung von nicht pharmakologischen Verfahren geführt. Das in den 1980er Jahren entwickelte rhythmus-chirurgische Verfahren nach Williams (14) (atriale Transsektion), Scheinman (15) (His Knoten Ablation) und Guiraudon (16) (Korridor) zielte darauf ab, VHF auf den Bereich der Vorhöfe zu begrenzen. Durch eine chirurgisch erwirkte komplette elektrische Isolation der Vorhöfe konnte ein regulärer Kammerrhythmus erzielt werden. Die Wiederherstellung der AV-Synchronität und damit die Reduktion des thrombembolischen Risikos gelangen jedoch nicht. Basierend auf den pathophysiologischen Erkenntnissen von Moe und Abildkov gelang die elektrische Fragmentierung beider Vorhöfe (17). Durch den Einschluss beider Vorhöfe mittels langer Schnittführung bis in das Septum konnte eine Leitungsblockade erzielt und VHF gestoppt werden.

Weitere intensive Forschungen ermöglichten dann 1991 den erfolgreichen klinischen Einsatz unter der Bezeichnung MAZE III Verfahren: Durch multiple Schnitte und der anschließenden Vernarbung in beiden Atrien wird das elektrische Signal des Sinusknotens kanalisiert zum AV-Knoten geleitet. Die Erregungsfront trifft auf Barrieren (Vernarbung) und somit wird verhindert, dass Reentrykreisläufe und damit VHF entsteht. Aufgrund der hohen Konversionsrate von 90% im Langzeit-Follow-Up (FU), wird dieses chirurgische Ablationsverfahren als Gold Standard bezeichnet (18). Die sehr anspruchsvolle Operationstechnik limitiert die Anwendung auf einige spezialisierte Zentren. Andere spezialisierte Arbeitsgruppen konnten die guten Ergebnisse nicht reproduzieren (19).

Die Erkenntnisse der Arbeitsgruppe um Haissaguerre, dass Potenziale in den Pulmonalvenen (PV) oder in der Nähe der Ostien der PV häufig VHF hervorrufen, führte zu einer modifizierten katheterbasierten Ablationstechnik mit fokaler Ablation in diesen Bereichen. Diese Ablationstechnik ist jedoch mit einem relativ hohen Risiko der Entstehung von PV-Stenosen verbunden und von der Präsenz der PV-Potenziale zum Zeitpunkt der Ablation abhängig. Aufgrund dieser methodischen Einschränkungen hat sich die PV-Isolation von der alleinigen Isolation der Foci weg und hin zur Isolation der gesamten PV-Muskulatur durch Anlage zirkumferenzieller Läsionen im Bereich der PV-Ostien oder PV-Antra entwickelt.

In welcher Form diese bei der chirurgischen Ablationsbehandlung adressiert werden müssen und ob und wie gut dies mit den unterschiedlichen Energiequellen und Liniensets gelingt, gilt es durch geeignete Nachsorgeverfahren zu klären.

1.1.4 Monitoring von Vorhofflimmern

In der Nachsorge von abladierten Patienten wird am häufigsten die Monitoringmethode des symptom-basierten EKG-Schreibens angewendet. Der Einsatz von symptom-basiertem Monitoring zum Nachweis von VHF-Episoden und VHFR wird jedoch als problematisch gesehen, da asymptomatische Episoden von VHF nur zufällig oder gar nicht erfasst werden. Eine Symptom-VHF-Korrelation kann zudem vielfach nicht erbracht werden (20).

Zum Nachweis und zur Dokumentation von VHF stehen verschiedene nicht invasive Monitoringmöglichkeiten zur Verfügung. Klassischerweise wird eine symptom-basierte Rhythmuskontrolle durchgeführt, das heißt in Fällen mit Symptomen, die auf VHF deuten, wird ein Standard-EKG geschrieben. Des Weiteren werden Standard-EKG zu festgelegten Nachsorgeterminen durchgeführt. Aufgrund des häufig paroxysmalen Charakters von VHF-Episoden gelingt mittels dieser Methode die Aufzeichnung der VHF-Episoden nur lückenhaft. Daher gehören Holter-EKG über 24 oder 48 Stunden ebenfalls zur Routinediagnostik, um VHF zu erfassen. Um die Monitoringperiode zu verlängern werden Holter-EKG's zusätzlich oft seriell durchgeführt.

Weitere, nicht invasive Verfahren, die in der Nachsorge und zum Monitoring von VHF verwendet werden, sind: 7-Tage-Holter, transtelefonisches EKG-Monitoring oder der Einsatz von externen Ereignisrekordern. Mittels dieser Diagnostika kann die Dauer des Monitorings ausgeweitet werden.

Beim 7-Tage-Holter kann bei Symptomen der Patient eine Ereignistaste am Rekorder drücken, so dass sich retrospektiv eine Symptom-VHF-Korrelation überprüfen lässt. Die Klebeelektroden und das kontinuierliche Tragen des EKG-Gerätes limitieren die Patientencompliance. Dieses Verfahren detektiert jedoch i. R. keinerlei Episoden von asymptomatischem VHF, da der Patient in diesem Fall keine Geräteaktivierung betreibt.

Das transtelefonische EKG-Monitoring ermöglicht die regelmäßige Übertragung kurzer Rhythmusstreifen per Telefon oder Internet. Dieses Verfahren bietet die Möglichkeit der externen Speicherung von Rhythmusdaten. Beim Telemonitoring ist die Aufzeichnungsdauer normalerweise auf 3 Minuten pro Episode beschränkt. Beide Methoden -7-Tage-Holter und transtelefonisches EKG-Monitoring- werden in der klinischen Bewertung als ebenbürtig gesehen (21).

Externe Ereignisrekorder ermöglichen eine intermittierende Überwachung. Wenn Symptome auftreten, wird der Patient angehalten, eine EKG-Aufzeichnung zu starten. Diese erfolgt mit dem externen Eventrekorder, der auf die Haut im Brustbereich gedrückt wird und über einen Zeitraum von 30 Sekunden bis zu wenigen Minuten ein EKG aufzeichnen kann. Diese Form

der Ereigniserfassung hat den Vorteil, dass der Patient zwischen den Episoden durch das Gerät und die Elektroden nicht eingeschränkt ist. Der intermittierende Gebrauch eines externen Ereignisrekorders ist rein symptom-basiert.

Externe Looprekorder können den Rhythmus bis zu 3 Monaten erfassen. Das Gerät registriert den Rhythmus kontinuierlich und speichert das EKG, vom Zeitpunkt der Aktivierung an, ab. Durch die kontinuierliche EKG-Registrierung wird eine EKG-Aufzeichnung sowohl vor, als auch nach Aktivierung ermöglicht. Die Rhythmusüberwachung und Aufzeichnung erfolgt durch permanentes mit sich führen des Looprekorders, der, über EKG-Kabel, mit den Klebeelektroden auf der Haut des Patienten verbunden ist. Es besteht die Möglichkeit, im Falle von Symptomen ein Ereignis-EKG zu triggern. Das kontinuierliche Tragen der Klebeelektroden, über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten, kann als störend erlebt werden. Die Detektionsalgorithmen der einzelnen Geräte variieren. Einige Algorithmen sind in der Lage, selbst getriggert, asymptotische Episoden automatisch zu erkennen und zu speichern; andere nicht. Die Datenübermittlung ist bei vielen externen Event- und Looprekordern auch per Telefon möglich.

Zur kontinuierlichen Rhythmuserfassung von VHF stehen auch implantierbare Geräte zur Verfügung. Die ersten VHF-Daten, die durch kontinuierliches Monitoring erfasst wurden, stammen von Patienten mit Herzschrittmachern. Die automatische Detektion und Speicherung von Vorhoftachykardien in diesen Implantaten ermöglichte die komplette Erfassung von VHF, unabhängig von Patientensymptomen.

Implantierbare Loop Rekorder in der Größe eines gewöhnlichen USB-Stick sind seit Juli 2007 in Europa zum Nachweis von VHF zugelassen. Sie werden subkutan linkspektoral implantiert und haben eine ungefähre Laufzeit von 3 Jahren. Diese Geräte haben automatische Detektionsalgorithmen für atriale Tachykardien implementiert und ermöglichen mit einer Sensitivität von 98% (22) die Erfassung von VHF. Das EKG wird in einer Endlosschleife registriert und ab dem Moment der manuellen Aktivierung durch den Patienten oder durch die automatische Arrhythmieerkennung des Gerätes aufgezeichnet und gespeichert. Patientenunabhängig ergibt sich somit die Möglichkeit der kontinuierlichen Rhythmuskontrolle auf das Vorhandensein von VHF.

In der Nachsorge von chirurgischen Patienten wird am häufigsten die Monitoringmethode des intermittierenden EKG-Schreibens angewendet. Der Einsatz von symptom-basiertem Monitoring zum Nachweis von VHF-Episoden und VHFR wird als problematisch gesehen, da asymptomatische Episoden von VHF nur zufällig oder gar nicht erfasst werden. Eine Symptom-VHF-Korrelation kann zudem vielfach nicht erbracht werden.

1.1.5 Bedeutung von paroxysmalem und asymptomatischem Vorhofflimmern für die Nachsorge in der chirurgischen Rhythmustherapie

Die Existenz von asymptomatischem VHF wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (20, 23). Bei herzchirurgischen Patienten tritt VHF häufig als Komorbidität auf. Bei fast jedem zweiten Patienten, der sich mit einer Erkrankung der Mitralklappe herzchirurgisch vorstellt, liegt auch VHF vor. Bei herzchirurgisch behandlungsbedürftigen Vitien der Aortenklappe liegt die Prävalenz von VHF bei 10% (24, 25).

Seitdem bekannt ist, dass bis zu 70% aller Arrhythmie-rezidive asymptomatisch sind, wird symptom-basiertes Monitoring zur Erfassung von Vorhofflimmerrezidiven (VHFR) nach Ablation kontrovers diskutiert (23). VHFR können paroxysmal, unvorhersehbar, zufällig und in Clustern auftreten (26). Der Einfluss von kurzen paroxysmalen Rezidiven von VHF sowie asymptomatischen Episoden auf die Erfolgsraten der chirurgischen Vorhofflimmerablation (VHFA) ist ungeklärt (27). Erfahrungen mit kontinuierlichem Rhythmusmonitoring zur Erfassung von VHFR nach chirurgischer VHFA liegen nur sehr vereinzelt vor und wurden durch Auslesen eines Schrittmachers erhoben (28).

Die zusätzliche Ablationsbehandlung von VHF bei herzchirurgischen Eingriffen wird mit zunehmender Tendenz weltweit durchgeführt (29). Die Erfolgsraten sind, je nach Methode und follow-up (FU) Protokoll, stark schwankend. Sie liegen für das Erreichen eines stabilen Sinusrhythmus zwischen 44 - 94% (30, 31, 32). Die Form der Linienführung sowie der Einsatz unterschiedlicher Energiequellen unterliegen einem stetigen Wandel. Unterschiedliche Nachsorgekriterien und Erfolgsdefinitionen erschweren die Vergleichbarkeit der Verfahren und so variieren die Erfolgsquoten stark. Zur Bewertung und Optimierung der

Verfahren, sowie zur gezielten Patientenauswahl für die unterschiedlichen Therapien, ist ein Nachsorgeverfahren, das valide und vergleichbare Daten erzeugt, wünschenswert und unerlässlich (13, 33). Seitdem die PAFAC-Studie (Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion) auf die hohe Inzidenz von asymptomatischen Vorhofflimmerereignissen hingewiesen hat, tritt die Forderung nach kontinuierlichem Monitoring immer mehr in den Vordergrund (27). Inwieweit sich Rezidivraten, die durch kontinuierliches Monitoring erhoben werden, von denen, die durch intermittierendes Monitoring erzielt werden, unterscheiden, wurde nur unzureichend untersucht. Herkömmliche FU- Strategien, so wie in dem 2007 erschienenen und 2012 aktualisierten Konsensuspapier empfohlen, beinhalten z. B. intermittierend durchgeführtes 24-Stunden-Holtermonitoring (24-HM) oder symptom-basierte EKG-Kontrollen (13, 34).

1.1.6 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Bedeutung der kontinuierlichen Rhythmusüberwachung zur Erfassung von Arrhythmie-Residiven für Patienten nach chirurgischer VHFA zu erörtern. Dies wurde erstmalig gemessen mit Hilfe eines neuen implantierbaren Ereignisrekorders (Reveal® XT 9525 Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). Die so erfassten Daten wurden mit Daten, die durch diskontinuierliches Monitoring erhoben wurden, verglichen.

Der Vergleich erfolgt auf der Grundlage von Daten, die durch kontinuierliches (Ereignisrekorder) und intermittierendes Monitoring (24 HM) erfasst wurden. Basierend auf den Erkenntnissen von Kottkamp und Mitarbeitern (35), wird postuliert, dass kontinuierliches Monitoring, verglichen mit diskontinuierlich periodisch durchgeführter Rhythmuskontrolle signifikant mehr Episoden von VHFR erfasst. Dies soll für das untersuchte Patientenkollektiv geprüft werden. Die Annahme, dass auch kurze Episoden von VHF erfasst werden, soll verifiziert werden. Inwieweit sich Rezidivraten, die durch kontinuierliches Monitoring erhoben wurden, von denen, die durch intermittierendes Monitoring erzielt wurden, unterscheiden, soll ebenso untersucht werden. Schließlich soll die klinische Bedeutung dieses Vergleichs aufgezeigt werden. Dazu wird die Häufigkeit, Dauer, Frequenz und der Zeitpunkt des Auftretens von VHFR erhoben und gegenüber gestellt.

Die Arbeit ist unter der Nummer NCT00806698 registriert und durch die Ethikkommission der Universität Lübeck genehmigt. Alle Patienten waren mit der Verwendung ihrer Daten in dieser Studie für wissenschaftliche Zwecke einverstanden und erteilten ihr schriftliches Einverständnis.

2 Patienten und Methoden

2.1.1 Patientenkollektiv

Die vorgestellte Studie umfasst 45 Patienten, bei denen zwischen Juli 2007 und Juli 2008 eine chirurgische Ablation von VHF erfolgte, an die sich eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung mittels eines implantierbaren kardialen Monitors anschloss (Reveal® XT 9525 Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). Zusätzlich erfolgte bei diesen Patienten eine mindestens vierteljährliche Rhythmuskontrolle mittels 24 Std. LZ-EKG. 43 Patienten unterzogen sich einem operativen Eingriff am Herzen in Kombination mit einer intraoperativen Ablation des linken Vorhofs. Bei diesen Patienten war ein kardiochirurgischer Eingriff aufgrund isolierter oder kombinierter Herzgrunderkrankungen wie koronarer Herzkrankheit bzw. Erkrankungen der Herzklappen indiziert. Bei 23 (51%;) Patienten (n=45) lag eine Komorbidität in Form einer Herzklappenerkrankung vor, bei 21 (47%) Patienten in Form einer koronaren Herzerkrankung, bei 2 Patienten wurde die Indikation zur Ablation aufgrund von symptomatischem „lone VHF“ gestellt. Die Rhythmusüberwachung erfolgte im Anschluss an die chirurgische Ablation des VHF.

Prä-operativ bestand bei 45 Patienten (37 männlich, 8 weiblich, mittleres Alter 69.7 ± 9.2 Jahre) VHF mit einer Dauer von 38 ± 45 Monaten. Paroxysmales VHF fand sich bei 31%, persistierendes VHF bei 8% und lang anhaltendes persistierendes VHF bei 42% der Patienten.

Klinisch befanden sich 30 (67%) Patienten im Stadium I der European Heart Rhythm Association Klassifikation (EHRA), 10 (22%) im Stadium EHRA II und 5 (11%) im Stadium EHRA III. Die EHRA-Klassifikation teilt VHF-assoziierte Symptome in 4 Schweregrade ein: EHRA I - keine Symptome; EHRA II - milde Symptome (normale Alltagstätigkeiten können ausgeführt werden); EHRA III – ausgeprägte Symptome (Beeinträchtigung bei normaler Alltagstätigkeit); EHRA IV - invalidisierende Symptome (normale Alltagstätigkeiten werden eingestellt). Echokardiographisch fand sich bei 47% der Patienten eine normale ($\geq 60\%$) linksventrikuläre Funktion, bei 33% eine reduzierte ($\geq 40 - 59\%$) und bei 20% eine stark eingeschränkte ($< 40\%$) linksventrikuläre Funktion. Der linke Vorhof (LA) stellte sich mit 45 ± 11 mm leicht vergrößert dar. Anamnestisch fand sich bei 93% der Patienten ein arterieller

Hypertonus, bei 13% eine Niereninsuffizienz und bei 20% eine Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Die prä-operative Antikoagulation erfolgte bei 38% mit einem Vitamin K-Antagonisten, bei 35% mit Aspirin, 4% wurden heparinisiert, 16% mit anderen, bei 7% erfolgte keine Antikoagulation. Bei 27% der Patienten erfolgte prä-operativ ein elektrischer Kardioversionsversuch, bei 13% ein Pharmakologischer (Tabelle 1).

Patienten	Total	Paroxysmales VHF	Persistierendes VHF	Langanhaltend pers. VHF
Anzahl	n= 45	n=14	n=6	n=25
Alter mittlere \pm S	69.7 \pm 9.2 Jahre	73 \pm 8.7 Jahre	72 \pm 9.8 Jahre	67 \pm 9.8 Jahre
Geschlecht männlich	37	13	4	19
VHF-Dauer mittlere S	38 \pm 45 Mon	30 \pm 36Mon	23 \pm 20 Mon	50 \pm 30 Mon
Anamnese				
Hypertonie	42	13	6	23
Herzklappenerkrankung	23	5	3	15
COPD	9	1	3	5
Niereninsuffizienz	6	1	1	4
EHRA-Klassifikation				
I	30	8	3	19
II	10	2	3	5
III	5	4	-	1
IV	-	-	-	-
NYHA-Klassifikation				
I	11	5	3	3
II	14	4	2	8
III	20	5	1	14
IV	-	-	-	-
Echo EF				
\geq 60%	21	10	2	9
\geq 40-59%	15	4	2	9
< 40%	9	-	2	7
LA Größe mittlere S	47 \pm 11 mm	47 \pm 7 mm	43 \pm 9 mm	51 \pm 8 mm

Patienten	Total	Paroxysmales VHF	Persistierendes VHF	Langanhaltend pers. VHF
Antikoagulation				
Vit.K-Antagonist	17	4	1	12
ASS	16	7	4	5
Heparin	2			
Kardioversion prä-op				
elektrisch	12	2	2	8
pharmakologisch	6	-	2	4

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Standardabweichung (S); Ejektionsfraktion (EF), linker Vorhof (LA)

2.1.2 Operative Eingriffe

Die Mehrzahl der herzchirurgischen Eingriffe wurden als Standardprozedur mit medianer Sternotomie, moderater Hypothermie unter Schutz der extrakorporaler Zirkulation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) und kardioplegischem Herzstillstand durch antegrade, kalte Blutkardioplegie durchgeführt. Die Wahl des Ablationsverfahrens erfolgte in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Grunderkrankung. Direkt im Anschluss an den Sternumverschluss erfolgte die subkutane Implantation des Loop Rekorders links pectoral. Dazu erfolgte ein 2 cm langer Hautschnitt bis in das subkutane Fettgewebe und es wurde eine Tasche parallel zum Sternum präpariert, in die der ILR (Reveal® XT 9525 Medtronic Inc) mit der Beschriftung zur Hautseite vorgeschoben wurde. Mittels zweier Nahtlöcher wurde der ILR mit dem darunterliegenden Bindegewebe fixiert. Der Wundverschluss erfolgte in typischer Weise durch eine Hautnaht.

12 Patienten wurden aufgrund einer Mitralklappenoperation mit der endokardialen Cryo-Ablation (ATS CryoMaze™ Surgical Ablation System, ATS Medical, Inc). unter dem Schutz der HLM, am nicht-schlagenden Herzen ablatiert. Der linke Vorhof wurde im Bereich der Waterstone'schen Grube eröffnet. Eine Resektion des linken Herzohrs erfolgte nur bei Vorhandensein von Thromben. Es erfolgte eine Isolierung aller Pulmonalvenen mittels einer „box Läsion“ sowie zusätzlich eine Ablationslinie von der Inzision im Bereich der unteren rechten PV zum rechtslateralen posterioren Mitralklappenannulus (P3 Segment, chirurgischer linksatrialer Isthmus) gezogen. Zusätzlich wurde der Koronarvenensinus durch eine epikardiale Linie ablatiert. Danach erfolgte die Eröffnung des rechten Vorhofes und die

Anlage der rechts atrialen Ablationslinien (intercaval von oberer Hohlvene zur unteren Hohlvene, von der Inzisionslinie der lateralen Vorhofwand zum Trikuspidalklappenannulus).

33 Patienten wurden mittels hoch intensiviertem fokussierten Ultraschall (HIFU; Epicor Cardiac Ablation System, St. Jude Medical, Inc) epikardial am schlagenden Herzen ablatiert. Von den Patienten erhielten 14 zusätzlich einen Aortenklappenersatz. 17 Patienten erhielten zusätzlich eine Bypassoperation. 2 Patienten wurden ausschließlich mit dem HIFU Verfahren therapiert. Die Ablationslinien wurden in Form einer Box Läsion unter Einbeziehung aller vier Pulmonalvenen gezogen. Bei 10 Patienten wurde aufgrund von persistierendem VHF eine zusätzliche Ablationslinie am linksatrialen Isthmus gezogen.

2.1.3 Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchungen der Patienten fanden anhand eines festgelegten FU Protokolls nach 3, 6, 9, 12 und 15 Monaten statt. Neben der Erfragung anamnestischer Daten wurde bei den Nachuntersuchungen der kardiale Monitor abgefragt und ein Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben. Eine transthorakale, echokardiographische Untersuchung wurde im Rahmen der 6-Monatskontrolle durchgeführt. Die Nachkontrollen erfolgten entweder in der Herzchirurgischen Ambulanz der Universität zu Lübeck oder wohnortnah durch den behandelnden Kardiologen. Parallel erfolgte im gleichen Nachsorgeintervall eine 24-Stunden-Langzeit-EKG Untersuchung. Diese wurde vom betreuenden Kardiologen oder Hausarzt durchgeführt und zur Auswertung geschickt. Alle Nachsorgedaten wurden in der chirurgischen Ambulanz der Universität Lübeck zentral gesammelt und archiviert. Zur Erfassung der Symptome wurden die EHRA-Klassifikation und NYHA-Klassifikation angewendet. Des Weiteren wurde eine neurologische (TIA, PRIND, Apoplex), eine Medikamenten- und eine Kardioversionsanamnese durchgeführt.

2.1.4 Postoperative kontinuierliche Rhythmusüberwachung

Die Arrhythmieaufzeichnung von VHF und Vorhofflattern wird durch einen automatischen Detektionsalgorithmus des ILRs gewährleistet. Die Datenabfrage erfolgte mit Hilfe des 2090 Programmer (Medtronic Inc). Die Reveal XT Daten wurden zwecks späterer Auswertung ausgedruckt und/oder auf einer Diskette gespeichert.

2.1.5 RR-Intervall basierte Erkennung atrialer Arrhythmien

Die automatische Erkennung atrialer Arrhythmien mit dem subkutan implantierten kardialen Monitor basiert auf der Analyse von R-R Wellen-Intervallen. Mittels zweier subkutan liegender Elektroden wird kontinuierlich das EKG des Patienten abgeleitet und die zeitliche Abfolge von ventrikulären Ereignissen analysiert.

Die VHF-Detektion basiert hierbei auf der Erkennung der für die atrialen Tachykardien typischen durchgeleiteten ventrikulären Rhythmen. Bei Vorhofflattern ergibt sich ein fixierter ventrikulärer Rhythmus ohne vegetative Rhythmusschwankungen durch Blockierungen im AV-Knoten. Typischerweise als 2:1; 3:1; 4:1 Block. Bei VHF wird der typisch irreguläre ventrikuläre Rhythmus durch die unregelmäßige Überleitung im AV-Knoten bedingt.

Der ILR registriert die arrhythmie-spezifischen Merkmale über eine R-Wellenerkennung des subkutan aufgezeichneten EKGs. Die R-Wellen-Intervalle werden benutzt, um einen Fingerabdruck der einzelnen atrial durchgeleiteten Arrhythmien zu erstellen. Als Erkennungskriterium wird bei Vorhofflattern der regulär fixe Rhythmus zugrunde gelegt, bei VHF der irreguläre ventrikuläre Rhythmus.

Die Verteilung der RR-Intervalle im 2D-Koordinatensystem des Lorenzplots wird in Abb. 2 gezeigt. Das Koordinatensystem ist in 12 Segmente unterteilt. Die Segmente reflektieren jeweils bestimmte RR-Sequenzen. Segment 1 zeigt zum Beispiel short-long-short RR-Sequenzen. Die Segmente werden je nach Arrhythmiesequenz in bestimmter Dichte und

Häufigkeit besiedelt. Bei VHF findet sich eine unregelmäßige Bevölkung aller Segmente, wohingegen bei Supraventrikulären Tachykardien oder 3:1, 4:1 Blockbildern nur bestimmte Segmente bevölkert sind und andere völlig frei bleiben. So ergibt sich per Rhythmus ein typisches Verteilungsmuster mit einer bestimmten Verteilungsdichte, die zur Berechnung des Erkennungsalgorithmus für Vorhofflattern oder VHF herangezogen werden.

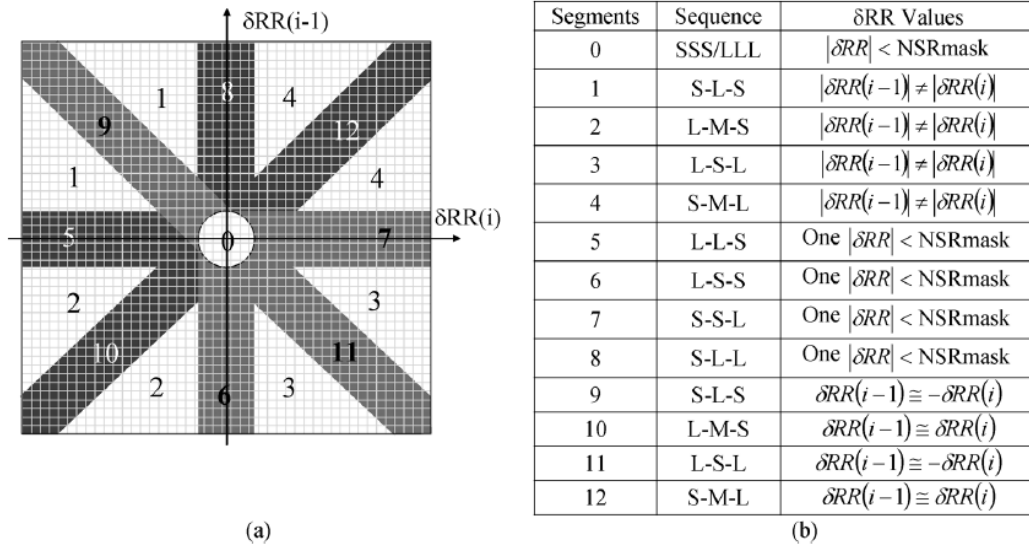


Abbildung 2: Lorenzplot mit Segmenteinteilung entsprechend unterschiedlicher RR-Sequenzen (36)

In einem Zeitfenster von 2 Minuten werden die aufgezeichneten RR-Intervalle miteinander verglichen. Die Differenz der RR-Intervalle wird gegeneinander in einen Lorenzplot aufgetragen. Jeweils drei aufeinander folgende RR-Intervalle ergeben so einen Koordinatenpunkt $[(\Delta RR_n)$ auf der vertikalen Achse, (ΔRR_{n-1}) auf der horizontalen Achse]. So entsteht in einem Erkennungsfenster über 2 Min. ein typisches Koordinatenmuster. Bei irregulär durchgeleitetem VHF ergibt sich danach ein Lorenzplot mit einem breit gefächerten Punktemuster, wohingegen bei Vorhofflattern die Koordinatenpunkte in einem eng eingegrenzten Bereich liegen.

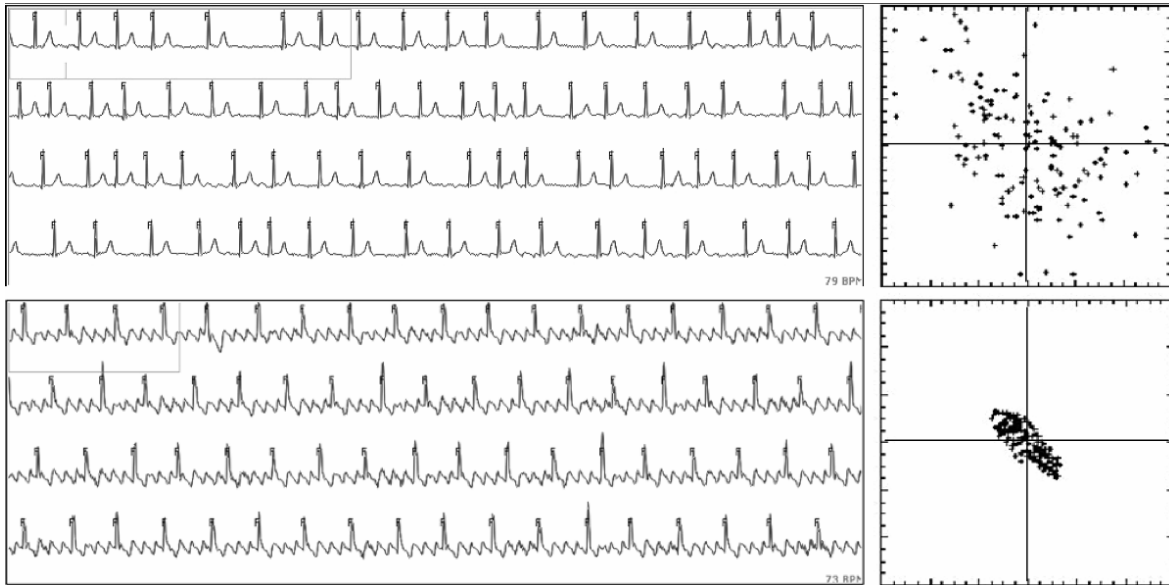


Abbildung 3: EKG-Streifen mit korrespondierendem Lorenzplot
Im oberen Bereich wird ein 2-Minuten-Streifen VHF mit korrespondierendem Lorenzplot
gezeigt; im unteren Bereich Vorhofflattern mit korrespondierendem Lorenzplot. (36)

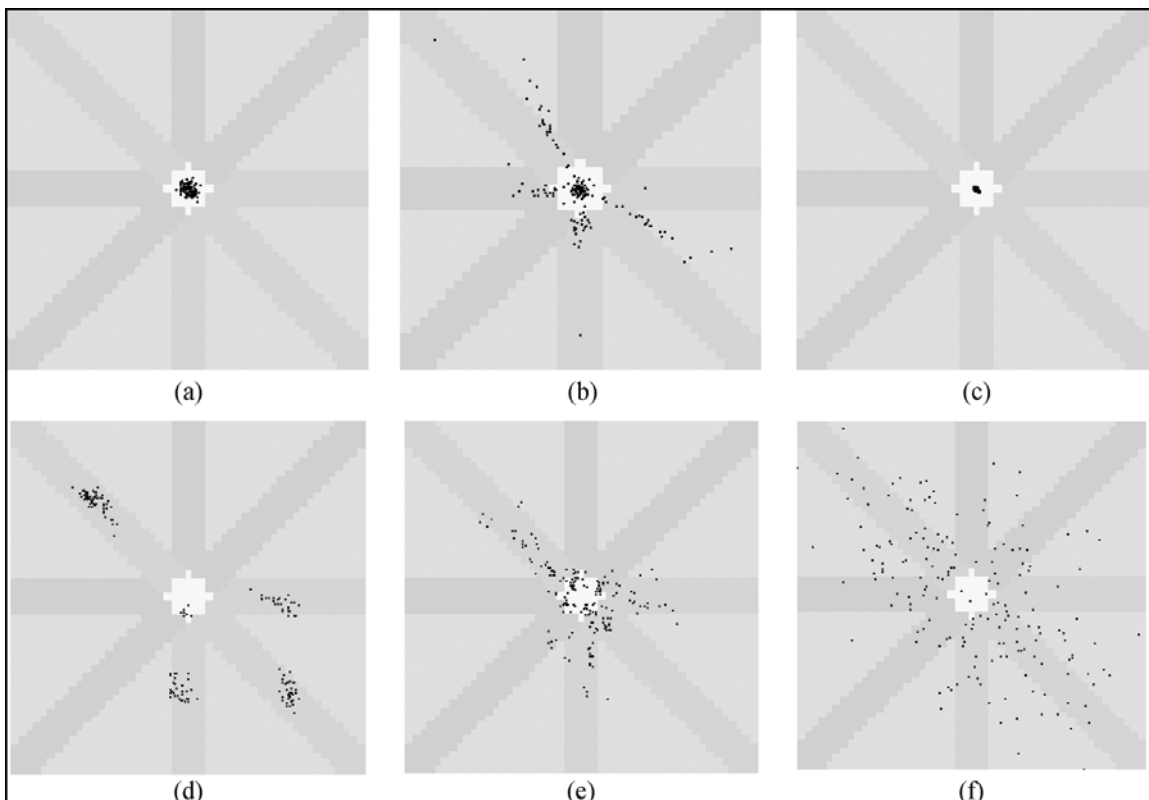


Abbildung 4: Unterschiedliche Segmentbevölkerung atrialer Arrhythmien
a) Sinusrhythmus; b) Supraventrikuläre Tachykardie; c) Vorhofflattern; d) Vorhofflattern mit
3:1, 4:1 Überleitung, e) Vorhofflattern mit irregulärer Überleitung, f) VHF (36)

Wird das Erkennungsmerkmal VHF innerhalb eines 2-Minutenfensters erreicht, speichert der ILR diese Episode. Dauert die Episode an und das Erkennungsmerkmal wird für das darauf folgende 2-Minutenfenster erfüllt, erkennt das Gerät dieses als eine Episode von VHF an und

addiert die 2 Minuten, solange, bis das Merkmal VHF innerhalb eines 2-Minutenfensters nicht mehr erreicht wird, dann endet die Aufzeichnung. In der Liste der Arrhythmieepisoden kann auf die gespeicherten Informationen zu Datum, Uhrzeit und Dauer der Episode zurückgegriffen werden.

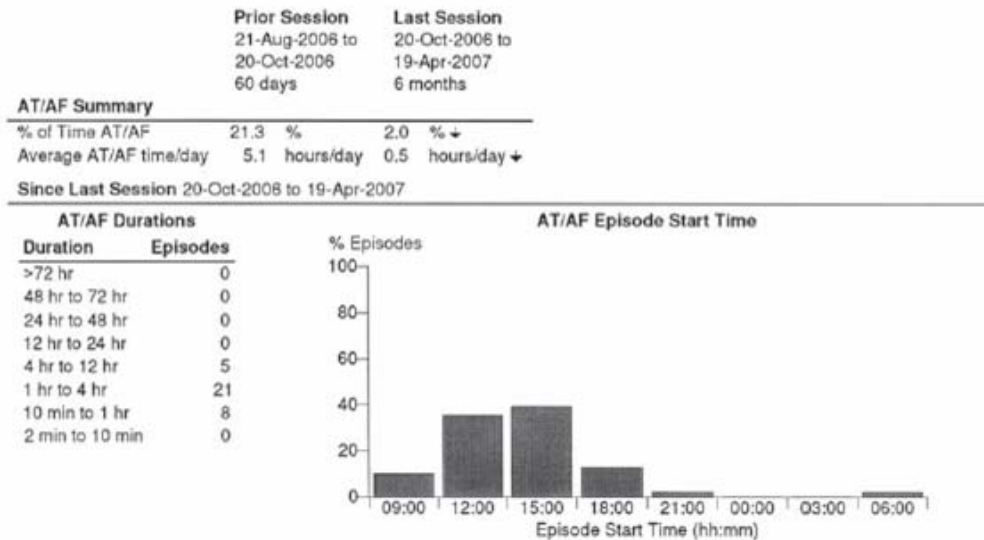


Abbildung 5: Episodenliste aufgeschlüsselt nach Dauer und Beginn einer VHF-Episode.

2.1.6 VHF-Last

Als VHF-Last wird die Zeit, die ein Patient in VHF ist, bezeichnet. Es wird unterschieden zwischen relativer VHF-Last, % der Zeit in VHF seit letztem FU und der absoluten VHF-Last in Stunden pro Tag. Für jeden Tag lässt sich somit die Gesamtdauer in VHF als VHF-Last ablesen. Die Angabe “% Zeit in VHF” zeigt die Zeit an, in der sich der Patient bezogen auf die gesamte Nachsorgeperiode in VHF befand. In der VHF-Zusammenfassung wird die VHF-Last des Patienten im Zeitraum vor und nach der letzten Patientensitzung erfasst, des Weiteren wird auch die Verteilung und Dauer der VHF-Episoden dargestellt.

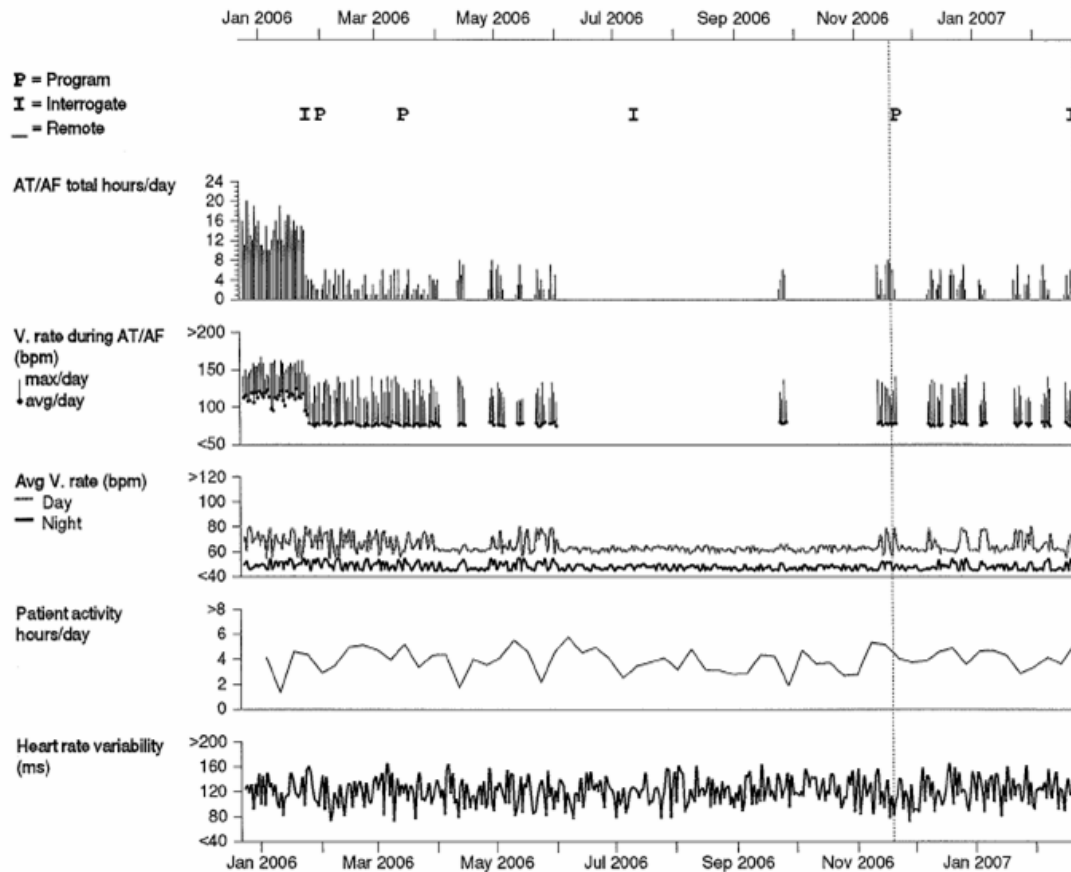


Abbildung 6: Beispiel eines 1-Jahrestrend. VHF-Last in Stunden pro Tag; Herzfrequenzverlauf während VHF; Nachtfrequenz; Patientenaktivität; Frequenzvariabilität

2.1.7 EKG Aufzeichnung VHF

Pro detektierter VHF-Episode werden die ersten 2 Minuten als EKG aufgezeichnet. Für EKG-Sequenzen steht eine Speicherkapazität von insgesamt 27 Minuten zur Verfügung. Sobald der Speicher voll ist, wird die chronologisch älteste Aufzeichnung überschrieben. Das gespeicherte EKG kann als RR-Intervall in Millisekunden oder als Frequenzplot (min-1) abgerufen werden.

2.1.8 EKG Aufzeichnung von symptomatischen Episoden

Bei Symptomen wurden die Patienten angehalten, mithilfe eines separaten externen Gerätes manuell die EKG-Aufzeichnung zu aktivieren. Zur Speicherung von symptomatischen Episoden stehen 3 mal 7,5 min EKG-Speicherkapazität zur Verfügung. In der Episodenliste

lassen sich 10 symptomatische manuelle Ereignisse speichern. Ist der Speicherplatz verbraucht, wird die älteste Episode von der jüngsten überschrieben.

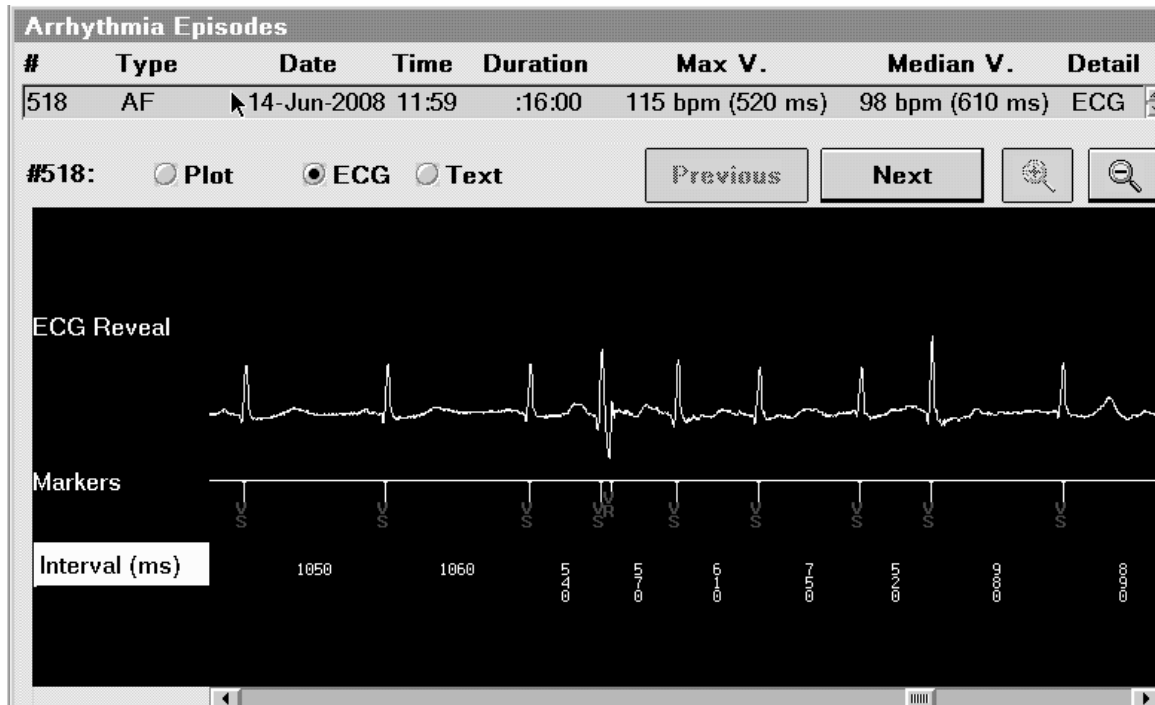


Abbildung 7: EKG einer Vorhofflimmerepisode

2.1.9 Episodenliste und Plot der RR-Intervalle

Die Auswertung der VHF-Episoden wurde von zwei erfahrenen Untersuchern anhand des Frequenzplots und der EKG-Aufzeichnungen durchgeführt. Dabei wurde anhand der aufgezeichneten EKG-Episoden die VHF-Detektion des Rekorders verifiziert. Aufgezeichnete Episoden, die nach dieser Auswertung nicht als VHF-Episoden verifiziert werden konnten, wurden bei der folgenden Untersuchung nicht mehr berücksichtigt.

2.1.10 Statistische Auswertung

Die statistische Datenverarbeitung wurde mit SPSS 11.0 für Windows (SPSS, Inc.) durchgeführt.

Zur Beschreibung der kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet und als solche angegeben (Mittelwert \pm Standardabweichung). Ein p-Wert <0.05 wurde als signifikanter Unterschied berichtet, p-Werte zwischen 0.05 und 0.1 wurden als Trends berichtet. Die studentsche t-Verteilung wurde genutzt um Veränderungen in der EHRA-Symptom –Klassifikation vor und nach chirurgischer VHFA statistisch zu ermitteln. Um die Detektionsfähigkeit für VHF auf der Basis von diskontinuierlichem versus kontinuierlichem Monitoring nach VHFA zu vergleichen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Der negative Vorhersagewert für intermittierendes Monitoring mit 24-HM wurde definiert als: Nachweis von Sinusrhythmus im 24-HM, bestätigt durch ILR Daten.

Für die Prüfung auf statistische Signifikanz von Mittelwertunterschieden für das Wiederauftreten von VHF aus beiden Datensätzen 24-HM und ILR (paarige Daten/abhängig) wurde der Wilcoxon-signed-rank-Test angewandt. ROC Kurven Analyse wurde angewandt, um die Meßgenauigkeit von 24-HM für VHF-Last, VHF- Episodendauer und VHF-Episodenhäufigkeit gegenüber den kontinuierlich erhobenen Daten zu bestimmen.

3 Ergebnisse

3.1.1 Demographische Daten

Die klinische Nachsorge der Patienten erfolgte über einen Zeitraum von 8.3 ± 3.97 Monate (0 Minimum und 12 Monate Maximum). Im Patientenkollektiv traten 4 Todesfälle auf, die nicht im Zusammenhang mit der Ablation oder Implantation des Loop Rekorders standen. Ein Patient verstarb an einer malignen Erkrankung, ein Patient an beidseitiger Pneumonie, ein Patient an Endokarditis und ein weiterer an einer gastrointestinalen Blutung. Bei drei Patienten zeigte sich während der Nachsorge eine Herzschrittmacherindikation mit nachfolgender Schrittmacherimplantation und Explantation des Reveal XT. Ein Patient wurde aufgrund von Kammerflimmern mit einem ICD versorgt; entsprechend wurde der ILR explantiert. Beide Geräte waren zur Vorhofflimmererkennung geeignet.

3.1.2 VHF Rezidive

Im Beobachtungszeitraum von 8,3 Monaten dokumentierte der Reveal XT $37 \pm 43\%$ der Zeit in VHF für das Patientenkollektiv von $n=45$. Die Gesamtdauer der Aufzeichnung betrug 220.766 Stunden.

Die durchschnittliche tägliche VHF-Last lag für VHF-Episoden mit einer Dauer von 0 - 1 Stunde bei 8%, für VHF-Episoden mit einer Dauer von 1 - 4 Stunden bei 11%, bei einer Dauer von 4 - 8 Stunden bei 7% und für Episoden ≥ 8 Stunden bei 31%. Insgesamt ergibt sich eine durchschnittliche VHF-Last für Episoden mit einer Dauer < 8 Stunden von 27%. In 43% der Fälle wurde durch kontinuierliches Monitoring bezogen auf den Nachsorgezeitraum von 3 Monaten Rezidivfreiheit nachgewiesen.

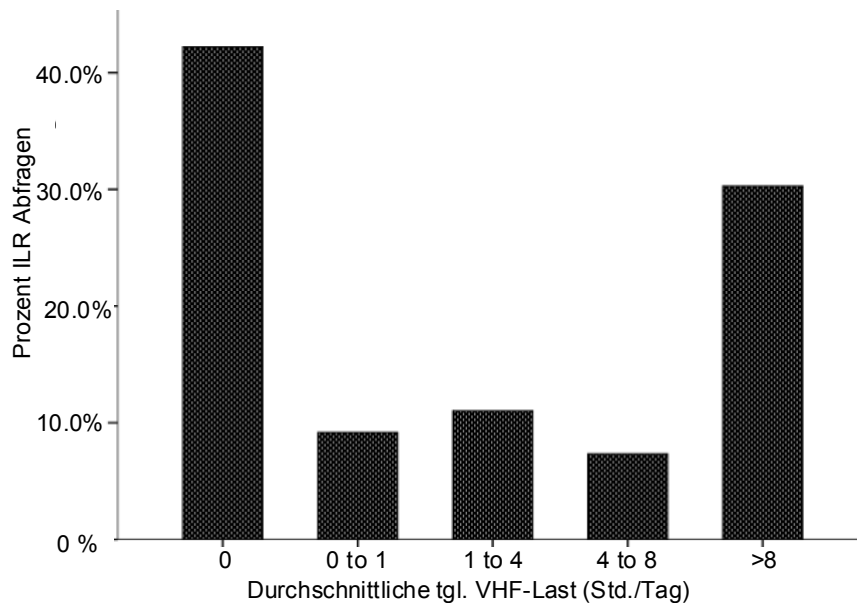


Abbildung 8: Durchschnittliche tägliche Zeit in VHF

Im gleichen Beobachtungszeitraum wurde parallel zur kontinuierlichen Rhythmusüberwachung zusätzlich alle 3 Monate ein 24-HM durchgeführt. Die kumulative Aufzeichnungsdauer für 24-HM betrug 2.021 Stunden EKG-Aufzeichnung. Für das oben genannte Patientenkollektiv von n=45 lagen 53 24-HM-Aufzeichnungen mit dokumentiertem Sinusrhythmus vor. Der ILR konnte jedoch über die gesamten 3 Monate für 19 dieser 53 Aufzeichnungen ein VHFR dokumentieren. Ein thrombembolisches Ereignis trat post Ablation nicht auf.

3.1.3 Symptome

Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden 104 Symptom getriggerte Episoden aufgezeichnet. Nach Auswertung fand sich in 93 EKG-Aufzeichnungen Sinusrhythmus und in 11 Aufzeichnungen VHF. Daraus ergibt sich eine Symptom-VHF-Korrelation von 11%. In 89% der Fälle bestand keine Korrelation zwischen Symptomen und VHF.

Beschwerden wurden prä und post Ablation anamnestisch mit Hilfe der EHRA-Klassifikation erfasst. Prä Ablation fand sich ein mittlerer EHRA Score von 1.43 ± 0.68 für das gesamte Patientenkollektiv, dieser nahm post Ablation signifikant auf 1.05 ± 0.23 ($P=0.002$) ab. Für die Gruppe von Patienten mit dokumentiertem VHFR ergab sich eine signifikante

Symptomreduktion entsprechend der EHRA Klassifikation von 1.38 ± 0.65 auf 1.06 ± 0.24 ($P=0.009$). Patienten mit Sinusrhythmus wurden von diesem Vergleich ausgenommen.

3.1.4 Kontinuierliches und intermittierendes Monitoring im Vergleich

Für den direkten Vergleich von kontinuierlichem Monitoring (ILR) und intermittierendem Monitoring (24-HM mit 3-monatigem Nachsorgeintervall) liegen jeweils 85 vergleichende Nachsorge-Datensätze vor.

Die Aufzeichnungsdauer der 85 Datensätze umfasst für den ILR 220.766 Stunden und für 24-HM kumulativ 2.021 Stunden. Somit erreicht 24-HM nicht einmal ein Prozent der mittels ILR aufgezeichneten Dauer.

Von den 85 Datensätzen wies die 24-HM Strategie in 53 Fällen Sinusrhythmus nach. Unter Hinzunahme der ILR Datensätze und damit der Dokumentation des Rhythmus über den gesamten Nachsorgezeitraum, zeigten sich in 19 dieser 53 Fälle VHFR. In 19 Fällen wurden durch den ILR belegte VHFR durch das 24-HM nicht erfasst. Dies entspricht einer Fehlinterpretation von 36% bei der Erfassung von VHF durch 24-HM an zuvor festgelegten 3-monatigen Nachsorgeterminen. Die hier erhobenen Daten zeigen, dass mittels kontinuierlichem Monitoring signifikant mehr VHFR erfasst werden, als mit 24-HM ($p<0,0001$).

3.1.5 Testsensitivität

Zur Vergleichbarkeit der Testsensitivität beider Methoden wurde die kontinuierliche Aufzeichnung mittels Reveal XT arbiträr als 100% Sensitivität zur Erfassung von VHFR definiert. Je nach FU-Häufigkeit ergibt sich in Relation zur kontinuierlichen Reveal XT-Aufzeichnung für intermittierendes 24-HM folgende Sensitivität, VHFR zu erfassen:

- Vierteljährliches 24-HM 72% Testsensitivität, VHFR zu erfassen.
- Halbjährliches 24-HM 62% Testsensitivität, VHFR zu erfassen.
- Jährliches 24-HM 50% Testsensitivität, VHFR zu erfassen.

3.1.6 Negativ prädiktiver Vorhersagewert

Der negative prädiktive Wert (npW) gibt Auskunft über die Verlässlichkeit der erhobenen Aufzeichnungen. Ein npW von 64% besagt, dass die erhobenen Werte mit dieser Methode nur zu diesem Prozentsatz verlässlich sind, d.h. mit einer Fehlerquote von 36% zu rechnen ist, VHF-Episoden nicht zu erfassen.

Für intermittierendes Monitoring ergeben sich folgende npW zur Erfassung von VHFR:

- Vierteljährliches 24-HM 64% npW für 24-HM .
- Halbjährliches 24-HM 60% npW für 24-HM .
- Jährliches 24-HM 54% npW für 24-HM .

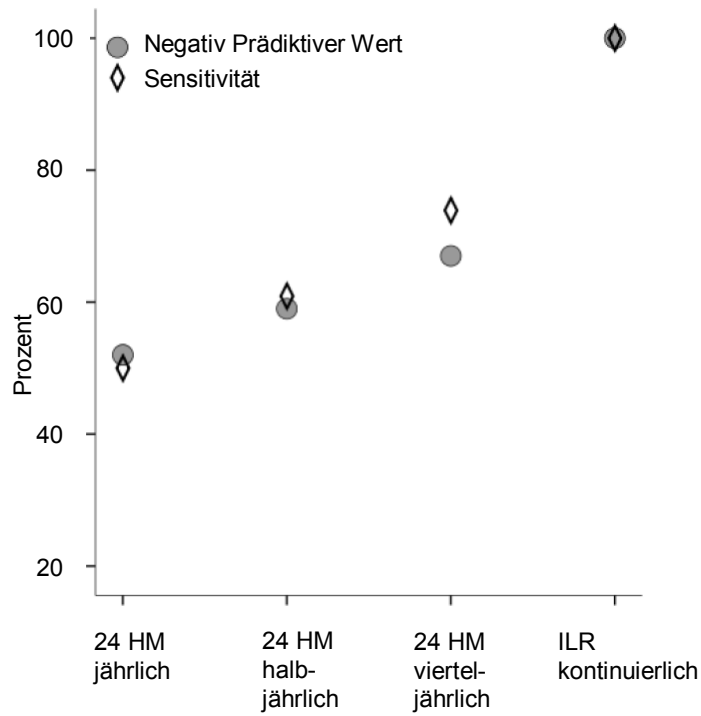


Abbildung 9: Sensitivität und negativ prädiktiver Testwert für 24-HM bezogen auf die kontinuierlich erhobenen Daten

3.1.7 Vorhofflimmer-Last Analyse

Zur Analyse der VHF-Last der durch 24-HM korrekt erfassten VHFR für ein 3-monatiges Nachsorgeintervall wurden die kontinuierlichen Datensätze des implantierbaren Monitors herangezogen. Die relative und absolute VHF-Last der mittels 24-Stunden-Holtermonitoring korrekt erfassten Rezidive sind in Abb. 10 aufgetragen.

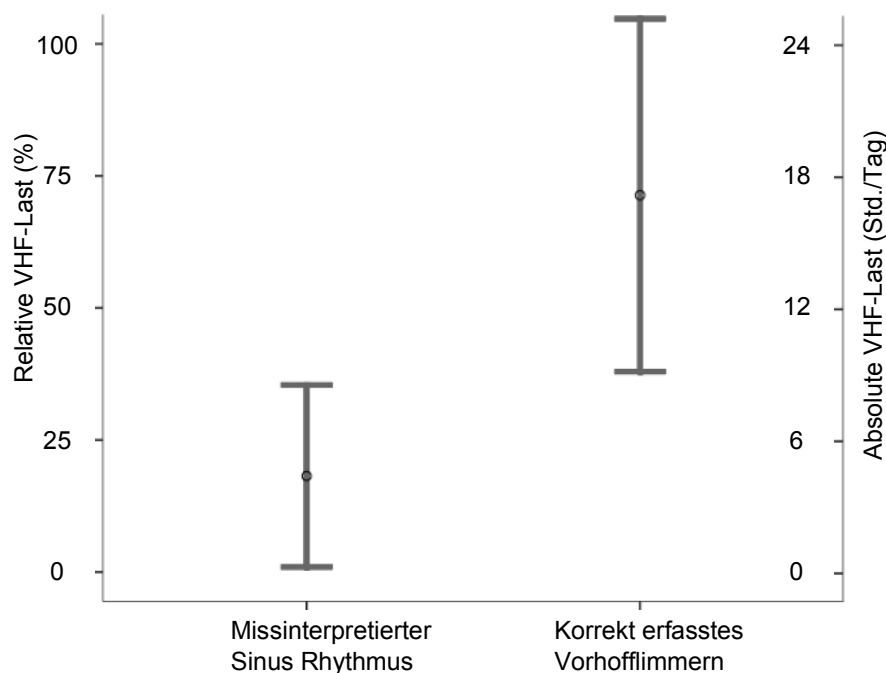


Abbildung 10: Analyse der VHF-Last der durch 24-HM nicht erfassten VHFR für ein 3-monatiges Nachsorgeintervall

Es zeigt sich, dass eine einmalige 24-HM Messung in einem Nachsorgeintervall von 3 Monaten Rezidive korrekt erfasst hat, wenn die mittlere absolute VHF-Last für den kompletten Nachsorgezeitraum bei $>17 \pm 8$ Stunden respektive $>71 \pm 33\%$ liegt. Eine Analyse der ILR Daten ergibt somit, dass die Patienten in denen 24-HM VHFR korrekt erfasst hat, eine signifikant höhere VHF-Last aufweisen. Eine Missinterpretation durch 24-HM ergibt sich für eine VHF-Last über den gesamten Nachsorgezeitraum von $<4,5 \pm 4,5$ Stunden respektive $18,5\% \pm 18,5$.

Um das Risiko der Missinterpretation mittels 24-HM genau beurteilen zu können, wurde eine ROC Kurvenanalyse der Patienten mit fehlerhaft diagnostiziertem Sinusrhythmus durchgeführt.

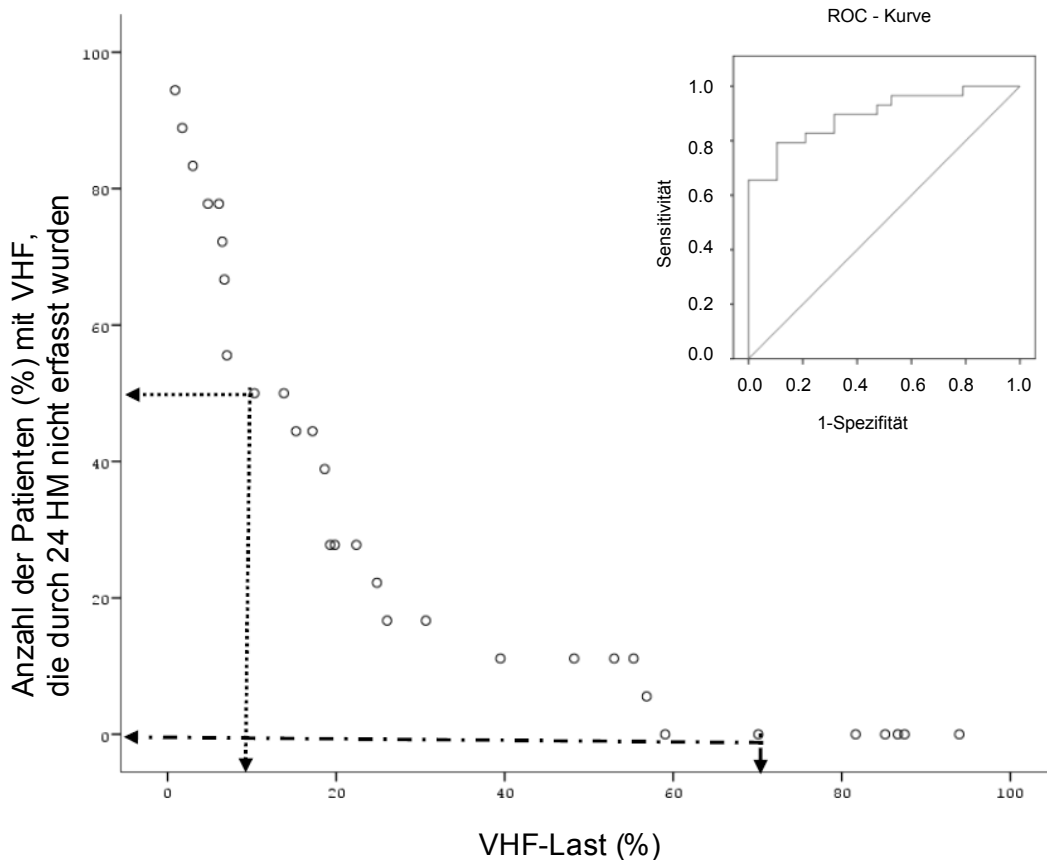


Abbildung 11: Analyse der durch 24-HM nicht erfassten VHF-Rezidive (3-Montasdaten)

Untersucht wurden die Patienten, bei denen 24-HM keine VHFR erfassen konnte, obwohl der ILR Rezidive über den 3 Monatszeitraum nachgewiesen hat. Hier wurde die VHF-Last betrachtet. Die nicht erfassten Episoden wurden gegen die VHF-Last aufgetragen. Die Analyse ergibt hier, dass z. B. bei einer 10% VHF-Last ein 50% Risiko besteht, dass diese Rezidive mittels 24-HM nicht erfasst und der Rhythmus durch einmalige 24-HM-Erhebung über den gesamten Nachsorgezeitraum von 3 Monaten nicht korrekt abgebildet wird. Erst ab einer 75% relativen VHF-Last über den gesamten Nachsorgezeitraum fällt das Risiko der Missinterpretation durch 24-HM zurück auf 0%. (Bereich unter der ROC Kurve 0.895, 95% CI 0.808 – 0.982, $p < 0.0001$). Somit zeigt sich, dass eine niedrige VHF-Last ein hohes Risiko birgt, dass ein 24-HM neu aufgetretene VHFR nicht erfasst, wenn es, wie in vielen Nachsorgeprotokollen angewandt, z. B. nur alle 3 Monate durchgeführt wird.

3.1.8 Episodendauer Analyse

Zieht man zusätzlich zur VHF-Last noch die Episodendauer und Häufigkeit der Episoden, die durch 24-HM nicht erfasst wurden hinzu, untermauert dies die bisherigen Ergebnisse. Die erfassten 24-HM-Daten sind nicht in der Lage, VHF-Episoden korrekt abzubilden, wenn die Dauer der VHF zwischen 2-10 Min., 10 Min.-1 Std. oder 1 Std.-24 Std. liegt. Abb. 11 verdeutlicht, dass VHF >24 Std. korrekt durch 24-HM erfasst wird. Die Gefahr dagegen, kurze und häufige VHF mittels 24-HM nicht zu erfassen, liegt bei 85%, wenn die Episoden eine Länge von 2 bis 10 Minuten haben.

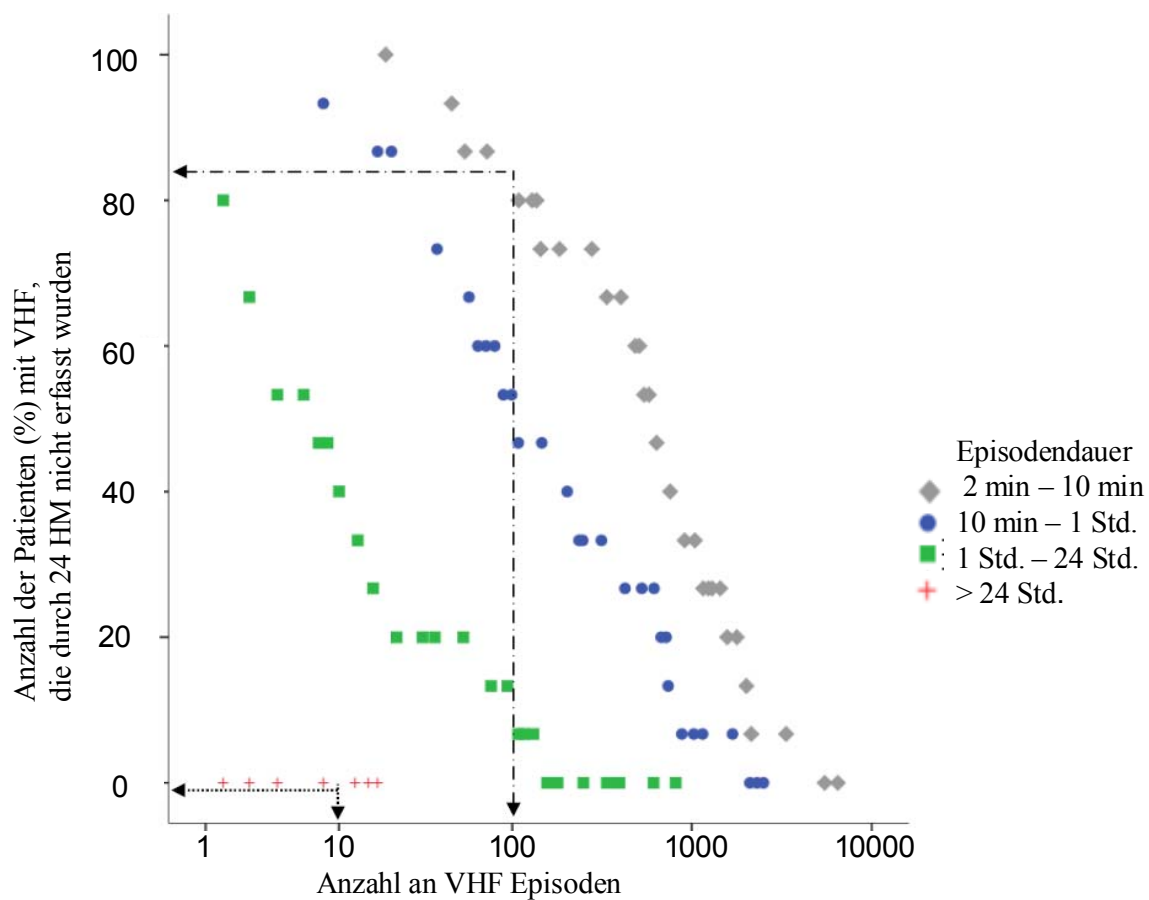


Abbildung 12: Risikoanalyse der VHF-Episoden, die durch 24-HM nicht erfasst wurden, bezogen auf die Dauer der durch kontinuierliches Monitoring erfassten Rezidive

Kontinuierliches Monitoring zeigt auf, dass es viele kurze Episoden mit einer Dauer von 10 Min bis 1 Std. gibt und diese, wie in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv, in einer Häufigkeit von bis zu tausendmal in 3 Monaten auftreten.

Die ROC Kurven Analyse zeigt die abnehmende Genauigkeit von 24-HM, VHF in Abhängigkeit von der Episodenlänge korrekt zu erfassen,. Für Episoden mit einer Länge von <10 min ist 24-HM kein geeignetes Testverfahren. (Ein Bereich unter der Kurve /AUC <0.5 kennzeichnet schlechte Tests).

Episodenlänge	AUC	P
24 Std.	0.841	0.001
1 Std. bis 24 Std.	0.611	0.246
10 min bis 1 Std.	0.427	0.442
2 min bis 10 min	0.315	0.52

AUC (Area under curve; Bereich unter der Kurve); P (P-Wert)

Episodendauer

> 24 Std.

1 Std. – 24 Std.

10 min – 1 Std.

2 min – 10 min

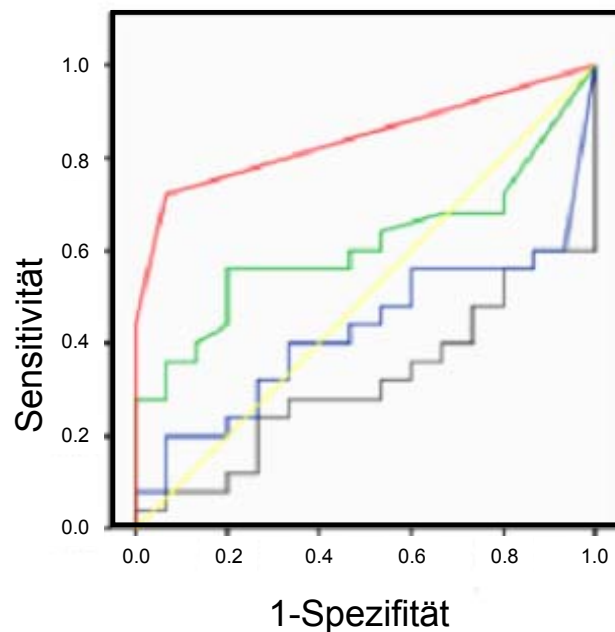


Abbildung 13: Vergleich der Genauigkeit von 24-HM, VHF unterschiedlicher Episodenlänge zu erfassen.

3.1.9 Langzeitverläufe von VHF-Rezidiven

Im Langzeitverlauf zeigt sich bei 4 Patienten ein asymptomatisches spätes Rezidiv von VHF. Bei einem Patienten trat VHF nach sporadischen stundenweisen Rezidiven nach 11 Monaten mit einer Episodendauer von bis zu 19 Stunden auf.

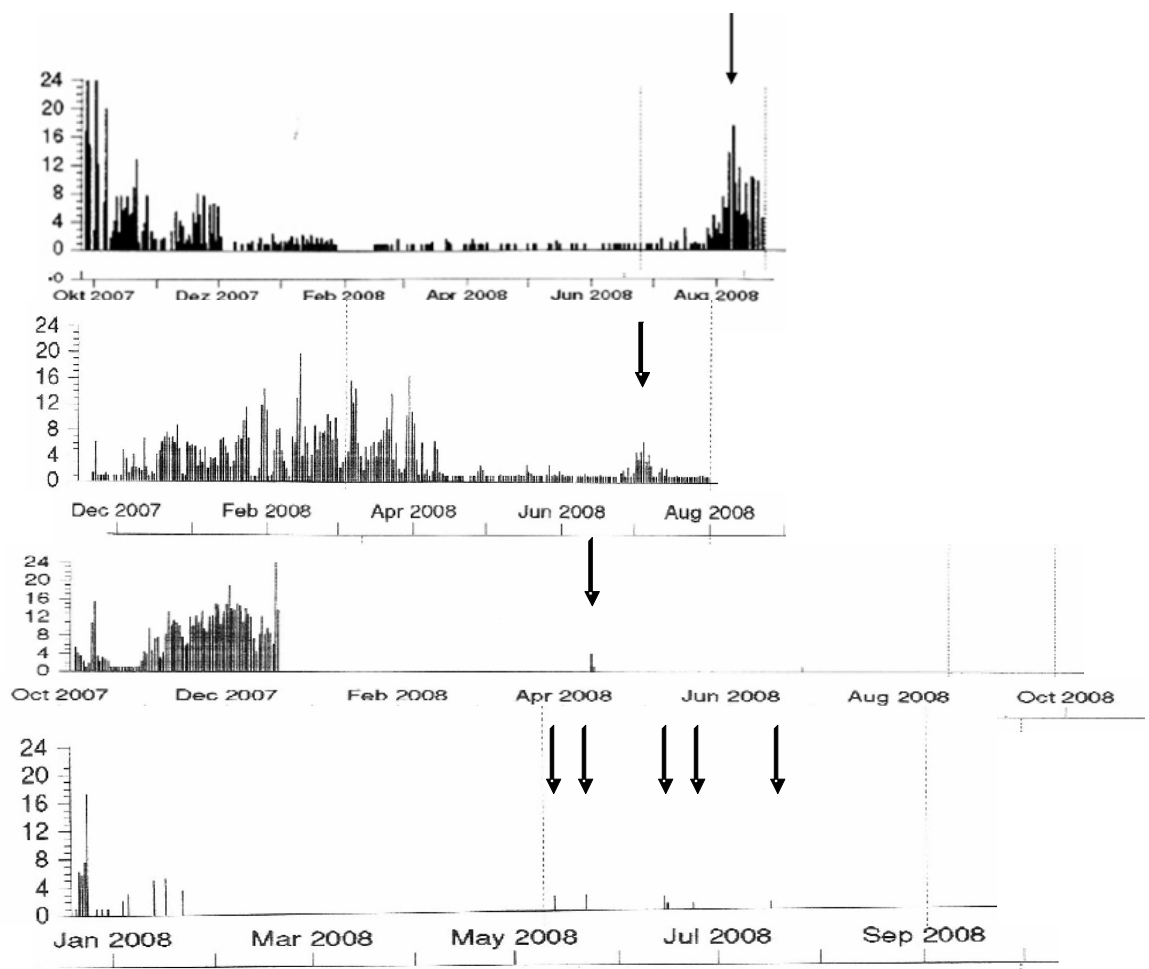


Abbildung 14: Spätrezidive von 4 Patienten

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass kontinuierliches Monitoring der intermittierenden Rhythmuskontrolle in der Nachsorge von Patienten nach chirurgischer VHFA, in Bezug auf die Erfassung von VHFR, signifikant überlegen ist. Die Anzahl der detektierten Arrhythmie rezidive korreliert mit der Intensität des Monitorings. Je intensiver das Monitoring, desto mehr Episoden werden aufgedeckt und erfasst. Dadurch rückt die Nachsorge und die verschiedenen Formen der Rhythmusüberwachung verstärkt in den Vordergrund. Die unterschiedlichen Monitoringverfahren werden im Folgenden diskutiert und mit unseren Ergebnissen in Bezug gesetzt.

Israel (20) verglich VHF-Ereignisse, die aufgrund von Symptomen mittels EKG dokumentiert wurden, mit der Anzahl an VHF-Ereignissen, die durch kontinuierliche Rhythmusüberwachung mittels Herzschrittmacher erhoben wurden. Die Implantate deckten eine hohe Anzahl von asymptomatischen VHF-Episoden auf, die sich in der symptom-basierten Nachsorge oder durch das regelmäßige Schreiben von EKGs nicht abbilden ließen. 38% der Patienten, bei denen das Implantat Vorhofflimmerepisoden detektierte, waren im regulären FU im Sinusrhythmus und völlig asymptomatisch. In unserem Patientenkollektiv wurden 34% der VHF-Episoden durch die reguläre Nachsorge, mit 24-HM an zuvor festgelegten Terminen, nicht erfasst.

Die Beobachtung, dass die Erfassung von asymptomatischem VHF mit der Intensität der Nachsorgemethode korreliert, machten auch Ziegler et al. (37). Sie führten eine Rhythmuskontrolle bei Herzschrittmacherpatienten durch. Die kontinuierlich erfassten Daten nutzten sie, um Datenerfassungspunkte zu definieren und intermittierende Nachsorgen mittels 24-Stunden-EKG nachzustellen. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die diskontinuierliche Erfassung von VHF fehlerhafte Resultate liefert und die Realität nicht wahrheitsgemäß abbildet. Israel et al. sehen die kontinuierliche Rhythmusüberwachung mit einem implantierbaren Monitor als Goldstandard, um den Therapieerfolg nach jeglicher Form der Rhythmuskontrolle von VHF beurteilen zu können. Im Rahmen der AF-Therapy-Studie konnte gezeigt werden, dass sich kontinuierliches Monitoring mit einem implantierbaren Gerät deutlich gegen intermittierende Nachsorgemethoden, sei es 24-HM, externe Event Rekorder oder transtelefonisches Monitoring, in seiner Sensitivität, VHF zu detektieren, absetzt (38).

Die bisher diskutierten Studienergebnisse mit kontinuierlichem Monitoring stammen von Schrittmacherpatienten ohne Ablationsbehandlung. Diese Patientengruppe ist bekannt dafür, ein an sich erhöhtes Risiko aufzuweisen, VHF zu entwickeln. Ob diese Daten 1:1 für Patienten nach Ablationstherapie anwendbar sind, soll im Folgenden beleuchtet werden.

Martinek et al. (39) verfolgten den Rhythmus von Patienten, die sich einer Radiofrequenzablation (RFA) von VHF unterzogen hatten, über 3 Jahre mit Hilfe von Herzschrittmachern und deren Detektionsalgorithmen für atriale Tachykardien. Über diesen Beobachtungszeitraum waren nur 21% (3, 14) der Patienten frei von VHFR, basierend auf der kontinuierlichen Rhythmuskontrolle durch den Schrittmacher. Unsere Daten, erhoben durch 100% kontinuierliches Monitoring mit einem rein diagnostischen Implantat, ergeben eine Rezidivfreiheit von 43%, sie liegt somit mehr als doppelt so hoch. Ob sich dieser Unterschied durch den längeren Beobachtungszeitraum erklären lässt, oder durch die Neigung von Schrittmacherpatienten zur Bildung von VHFR, bleibt ungeklärt.

Insgesamt sind Daten zur dauerhaften Rhythmuserfassung von VHF bei Patienten, die sich einer VHFA unterzogen haben, selten. Die o.g. Studie von Martinek und Mitarbeitern, hat die Tatsache, dass durch diskontinuierliches Monitoring einer Überschätzung der VHF-Freiheit

nach Ablationstherapie erreicht wird, bekannt gemacht. Sie (39) nutzten, die durch den Herzschrittmacher erhobenen VHF-Episoden, um randomisiert Nachsorgeintervalle zu simulieren und 24-Stunden- bzw. 48-Stunden-EKG als auch 7-Tage-Holter Ergebnisse zu rekonstruieren. Diese durch Simulation erzeugten Daten zeigen, dass permanentes Monitoring durch ein implantiertes Aggregat signifikant mehr VHF-Episoden detektiert als Routine-FU. Verglichen mit der anhaltenden Monitorisierung durch den Schrittmacher, ergaben sich so Erfolgsraten von 42% VHF-Freiheit versus 64% (24-HM) und 57% (7-Tage Holter) für die nicht anhaltenden Methoden.

In der vorgestellten Studie konnte im direkten Vergleich beider Strategien eine niedrigere Erfolgsrate nach Ablation und eine signifikant höhere Detektionsrate aufgezeigt werden, wenn die kontinuierlich erfassten Daten in Betracht gezogen wurden. Hervorzuheben ist, dass die erhobenen Daten nicht simuliert sind, sondern sich aus dem Vergleich simultan erhobener Datensätze generieren. Somit geht die abnehmende Patientencompliance, sich wiederholt 24-HM-Nachsorgen zu unterziehen, in die Daten mit ein. Damit bildet sich das herkömmliche Nachsorgeverfahren realistisch ab. So fand sich, im unmittelbaren Vergleich von ILR vs. 24-HM-Echtzeitdaten, eine Diskrepanz von 36%, in der VHF durch 24-HM nicht erfasst wurde. Somit konnte nachgewiesen werden, was simulierte Schrittmacherdaten nur vermuten lassen: die Intensität der Rhythmuskontrolle nach Katheterablation ist mit der Anzahl an erfassten VHFR korreliert.

4.1.1 Asymptomatisches VHF

Ein weiterer Faktor, der die Rhythmusnachsorge nach VHF-Therapie maßgeblich beeinflusst, ist das Vorkommen von asymptomatischen VHF-Episoden, insbesondere nach VHFA (40). Die deutliche Zunahme von asymptomatischen Episoden von VHF nach Ablationsbehandlung lässt Sommer et al. (41) zu der Schlussfolgerung kommen, dass der Ablationserfolg nicht durch symptom-basiertes Monitoring beurteilbar ist, da es sonst zu einer Überschätzung der Behandlungseffektivität kommt. Intensive Rhythmuskontrollen erscheinen Sommer et al. notwendig, um Rezidivfreiheit zu dokumentieren und therapeutische Entscheidungen zu treffen. Analysiert man die von Cox berichteten Erfolgsraten von >90% (42) für das Maze-III-Verfahren vor dem Hintergrund der Nachsorgeart der Patienten, muss man feststellen, dass

diese Daten auf einem symptom-basierten FU fußen. Es bleibt also offen, ob die Symptomfreiheit nach Maze-Verfahren auch mit einer Arrhythmiefreiheit gleichzusetzen ist. Dieser Nachweis wäre zu erbringen. In der untersuchten Patientenkohorte nach chirurgischer VHFA kam es zu einer signifikanten Reduktion von Symptomen. Eine Arrhythmiefreiheit ließ sich aufgrund des gewählten dauerhaften Monitorings mittels ILR nicht im Bereich von 90%, sondern von lediglich 43% nachweisen. Auch konnte nur in 11% der symptom-basierten Aufzeichnungen eine VHF-Rhythmuskorrelation dokumentiert werden. Diese unterschiedlichen Zahlen heben sehr deutlich hervor, dass Symptomfreiheit nach Ablationsbehandlung nicht mit Arrhythmiefreiheit einhergeht und dass das gewählte Monitoringverfahren einen entscheidenden Einfluss auf Erfolgswerte in Bezug auf VHF-Freiheit hat.

Ein weiterer Gesichtspunkt ergibt sich aus der Analyse des mittleren EHRA Scores vor Ablationsbehandlung. Der EHRA-Score wurde eingeführt, um VHF-spezifische Symptome zu erfassen und somit Studien bezüglich ihres "Quality of Life" Aspektes vergleichen zu können (43). Die untersuchten chirurgischen Patienten berichteten einen niedrigen mittleren EHRA-Score vor Ablationsbehandlung. Für ein chirurgisches Patientenkollektiv, in der die VHFA zusätzlich zu einer anderen Herzoperation durchgeführt wird, ist ein Nachsorgeverfahren basierend auf arrhythmie-spezifischen Symptomen daher generell ungeeignet, da sich Symptome nicht, entsprechend der zugrunde liegenden Erkrankung, differenzieren lassen.

Der Forderung nach einer objektiven, nicht symptom-basierten Nachsorge schließt sich die Gruppe um Vasamreddy et al. (44), aufgrund der Ergebnisse einer kleinen Studie mit 19 Patienten, an. Nach Katheterablation von VHF haben sie den Rhythmus mittels eines externen kardialen Monitors engmaschig überwacht und eine hohe Anzahl an asymptomatischen Episoden von VHF gefunden. Darüber hinaus konnten sie belegen, dass Patientensymptome und Vorhofflimmerepisoden nur in einem geringen Prozentsatz übereinstimmten. Das Nachsorgeverfahren über ein halbes Jahr lieferte insgesamt die beeindruckende Zahl von 494 Tagen oder 11.856 Stunden an EKG-Information. Als Einschränkung dieses Nachsorgeverfahrens, wird die mangelnde Patientencompliance erwähnt, die sich auf die Notwendigkeit bezieht, das System zu tragen und an vorher abgestimmten Terminen die Datenübertragung zu gewährleisten. Die intensive Überwachung über den Zeitraum eines

halben Jahres und die dadurch erfassten asymptomatischen, als auch symptomatischen Rezidive veranlassen die Gruppe, auf die Wichtigkeit der objektiven Erfassung der VHF-Last hinzuweisen. Die Beobachtung, je länger und intensiver die Rhythmusüberwachung nach VHFA erfolgt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, alle stattgefundenen Rezidive zu erfassen, lässt sich durch unsere Studienergebnisse mit einer kontinuierlichen Aufzeichnungsdauer von 220.766 Stunden eindrücklich, für Patienten nach chirurgischer Ablation, bestätigen.

Es bleibt festzuhalten, dass die Sensitivität, VHF-Episoden nachzuweisen und zu dokumentieren, mit der Anzahl der Monitoringtage steigt. Die beste Sensitivität ist somit mit dauerhafter Rhythmusüberwachung und automatischen Detektionsalgorithmen zu erzielen. Dies spiegelt sich in den hier vorgestellten Ergebnissen wieder. Die meisten der diskutierten Monitoringstrategien sind dabei abhängig von der Mitarbeit der Patienten. Die Bereitschaft, einen externen Monitor zu tragen, nimmt nicht nur mit der Anzahl an Tagen ab, die das Gerät getragen werden muss, sondern auch mit der Symptomfreiheit nach Ablationsbehandlung. Erwähnenswert ist, dass die kontinuierliche Rhythmusaufzeichnung mit einem ILR komplett unabhängig von der Mitarbeit des Patienten ist, wodurch die Patientencompliance keinen limitierenden Faktor mehr in der Nachsorge darstellt.

4.1.2 VHF Spätrezidive

Betrachtet man den Aspekt der Langzeitüberwachung, der durch permanentes Monitoring dargeboten wird, finden sich, selbst nach VHF-freiem Intervall von über 10 Monaten (45), VHF-R. In Langzeituntersuchungen über 3 Jahren fanden sich 21% Spätrezidive (39). In der hier beschriebenen Patientenkohorte fanden sich Spätrezidive für 8.8% der Patienten. Es können enorme Zeitintervalle zwischen dem Auftreten eines oder mehrerer Rezidive liegen (46). Dies dokumentieren die vorliegenden Aufzeichnungen. Es kam zu einem Wiederauftreten von asymptomatischem VHF, mit einer Dauer von 19 Stunden, nach einem belegten VHF-freien Intervall von 11 Monaten. Mit Hilfe des ILR, konnten diese Rezidive aufgedeckt und dokumentiert werden, 24-HM hat sie nicht erfasst. Daten aus der Mayo Klinik (47) unterstreichen diese Beobachtungen. Auch die Gruppe um Hindricks berichtet in einem Übersichtartikel zur Rolle der Katheterablation bei VHF von sehr späten Rezidiven, die nach

einem ereignisfreien Intervall >12 Monate bei 5 - 10% der Patienten zu beobachten sind (48). In der Zusammenschau weisen die erfassten Spätrezidive auf die Bedeutsamkeit des kontinuierlichen Monitorings hin. Dieses sollte sich weit über den Zeitraum von >1 Jahr erstrecken.

4.1.3 Kurze VHF Episoden

Im Folgenden wird nun die Anwendung der differenten Nachsorgeverfahren für die Erhebung von kurzen Paroxysmen von VHF diskutiert. Es ist bekannt, dass bei allen Ablationsverfahren kurz dauernde Rezidive von VHF, innerhalb der ersten 2 bis 3 Monate, auftreten können (49). Über das Auftreten und über die Bedeutung dieser Paroxysmen nach diesen ersten 2-3 Monaten ist bisher wenig bekannt. Das Schlaganfallrisiko, das von VHF <48 Std. ausgeht, ist ebenfalls kaum beleuchtet. In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte das Vorkommen von häufigen kurzen Episoden nachgewiesen werden. Die ILR Daten zeigen, dass 27% der VHF-Episoden eine Dauer von <8 Stunden und 19% eine Dauer von ≤ 4 Stunden hatten. Es konnte gezeigt werden, dass konventionelle 3-Monatskontrollen, erhoben mit 24-HM, mit dem Risiko behaftet sind, VHFR mit einer Länge von $\leq 4.5 \pm 4.5$ Stunden nicht zu erfassen. Eine detaillierte Analyse der durch 24-HM korrekt erfassten Rezidive ergab, dass zur Erfassung von VHFR eine mittlere Dauer von $\geq 17 \pm 8$ Stunden über den gesamten Nachsorgezeitraum vorliegen musste. In 36% wurde VHF durch konventionelles intermittierendes Monitoring nicht erfasst, in denen jedoch kontinuierliches Monitoring Rezidive dokumentierte. Damit belegen diese Daten, dass die Wahrscheinlichkeit niedrig ist, kurze aber doch häufige Paroxysmen von VHF mit der Methode des konventionellen Monitorings zu erfassen. Basierend auf Daten des schwedischen VHF-Register kommen Friberg et al. (50) zu der Annahme, dass aber v.a. kurze häufige Episoden mit einem höheren Embolierisiko einhergehen. Längeren Episoden mit weniger häufigem Wechsel zwischen VHF und Sinusrhythmus wird ein niedrigeres Risiko zugeschrieben. Damit wird das thrombembolische Risiko von VHFR den Episoden zugeteilt, die durch Routinenachsorgen mit 24-HM nicht erfasst werden.

4.1.4 Konsequenzen für den klinischen Alltag

Es zeigt sich somit, dass die Wahl des Nachsorgeverfahrens entscheidend die Bewertung des Schlaganfallrisikos nach Ablationsbehandlung beeinflusst. Um ein verfrühtes Absetzen der Antikoagulation nach chirurgischer Ablation zu vermeiden, scheint die Erfassung und Dokumentation aller VHF-Episoden insbesondere der kurzen paroxysmalen und asymptomatischen, besonders wichtig. Patienten können so, von der Notwendigkeit der Antikoagulationstherapie überzeugt werden. Dies ist schwierig, wenn keine Dokumentation dieser Phasen vorliegt, da Patienten vom Vorhandensein des VHF nichts spüren, die Lebensqualität steigt, da Symptome nach VHFA signifikant abnehmen (49). Gravierend erscheint zudem, wenn in den 24-HM-Kontrollen Sinusrhythmus dokumentiert wird und somit die Abwesenheit von VHF für den gesamten Nachsorgezeitraum vorgetäuscht wird, wie es in unserer Studie in 19 aus 53 Fällen vorgekommen ist. Dies kann zur Konsequenz haben, dass Patienten die Antikoagulationsbehandlung abbrechen. Patient und behandelnder Arzt wiegen sich in falscher Sicherheit in Bezug auf die Abwesenheit von VHF. Der in unserer Patientenkohorte nachgewiesene negativ prädiktive Wert von 64% für 24-HM für vierteljährliche Nachkontrollen weist dieses Nachsorgeverfahren als ungeeignet für den Nachweis, - Abwesenheit von VHFR - aus.

Wie soeben besprochen, weisen Friberg et al, dem häufigen Wechsel zwischen Sinusrhythmus und VHF ein hohes thrombembolisches Risiko zu. Ab welcher Länge und Häufigkeit VHFR ein Risiko darstellen, bleibt offen. Die klinische Bedeutung von diesen in Clustern auftretenden paroxysmalen VHF-Phasen (43) ist unklar, da das Ausmaß ihres Vorkommens sicherlich bisher unterschätzt wurde. Wie die vorliegenden Daten ausweisen, ist das Vorhandensein speziell von kurzen Episoden in der Routinenachsorge unterrepräsentiert. Die klassisch durchgeführte Nachsorge mit intermittierendem Monitoring stellt für Episoden mit einer Länge <10 min, kein geeignetes diagnostisches Verfahren dar. Somit kann davon ausgegangen werden, dass bisher nur ein kleiner Bruchteil des Problems erfasst wurde. Zukünftig wird man sich mit den kurzen VHF Episoden und ihrer Bedeutung auseinandersetzen müssen, da die chirurgische und auch katheterbasierte Ablationsbehandlung zunehmend durchgeführt werden. Bei der Wahl der Rhythmuskontrolle sollte bedacht werden, dass Faktoren wie niedrige VHF-Last, kurze Dauer und häufige Episoden von VHF, das Risiko erhöhen, VHFR mit 24-HM nicht zu erfassen. Damit weisen

die vorhandenen Untersuchungen 24-HM zum Nachweis von VHF, als beliebig und ungenau aus.

Das Thema Antikoagulationsmanagement und die klinische Bedeutung, die das kontinuierliche Monitoring hier spielt, soll nachstehend noch eingehender betrachtet werden. Im Allgemein wird davon ausgegangen, dass VHF mindestens 48 Stunden bestehen muss, bevor es zur Thrombenbildung im Bereich des linken Vorhofs kommt, ein konkreter Nachweis, nach welcher Dauer es zur Thrombenbildung kommt, steht jedoch aus. Ein erster Nachweis für ein erhöhtes Embolierisiko nach kürzer Dauer (5.5 Std. Länge), findet sich durch kontinuierliches Monitoring von „high atrial rates“ nachgewiesen, in einem Kollektiv von Schrittmacher- und ICD-Patienten (51). Glotzer et al (51) weisen für diese Länge von VHF ein zweifach erhöhtes Schlaganfallrisiko nach, für Patienten mit CHADS-Score >2 und einer Monitoringperiode von 30 Tagen. Der CHADS-Score ist ein klinisches Rating zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos, das beim Vorliegen von VHF herangezogen wird.

Weitere Daten, die die Episodendauer von VHFR hinsichtlich einer Verbesserung des Antikoagulationmanagements betrachten, kommen von Botto et al. (52). Die Gruppe untersucht Schrittmacherpatienten mit Sinusknotenerkrankung und bekanntem paroxysmalem VHF. Die kontinuierliche Rhythmuserfassung erfolgt mit einem Schrittmacher über den Zeitraum von 1 Jahr. VHFR werden unterteilt in Episoden mit einer Länge von >5 Minuten oder >24 Stunden. Intermittierendes Monitoring mit 24-HM wird aus den Datensätzen des Schrittmachers simuliert. Es wurde das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen untersucht, mit Bezug auf Risikostratifizierung mit dem CHADS-Score und anhand der Episodendauer erfasster VHFR. Wie auch in unseren Ergebnissen dokumentiert, zeigte sich die intermittierende Rhythmusüberwachung als signifikant weniger sensitiv, VHFR zu erfassen. Mit den simulierten 24-HM-Daten ergab sich eine nur 70%ige Sensitivität, VHF mit 5 Minuten Dauer zu erfassen. Für die Detektion von Episoden mit einer Dauer von 24 Stunden lag die Sensitivität sogar noch niedriger: bei nur $<40\%$. Diese Werte decken sich mit unseren durch 24-HM erfassten Echtzeitdaten. In einer Population von chirurgischen Patienten, die sich zusätzlich einer VHFA unterzogen, fanden wir eine Testsensitivität von 72%, VHFR zu erfassen (bei vierteljährlich durchgeführtem 24-HM). Der npW für die Erfassung von Rezidiven durch 24-HM mit einer Dauer von >5 Minuten lag in der Studie von

Botto (52) bei 53% – 64.6%, respektive 64.9% – 69.8% für 24 Stunden dauernde Rezidive. Unsere Echtzeitdaten ergeben einen npW von 64%, VHFR zu erfassen (bei vierteljährlich durchgeführtem 24-HM).

Andere richtungweisende Ergebnisse kommen von den ASSERT-Investigatoren. Sie haben durch permanentes Monitoring mittels Schrittmachern nachgewiesen, dass asymptomatisches VHF definitiv mit einer Erhöhung des Risikos von thrombembolischen Ereignissen einhergeht (53). Ob dieses Risiko primär ischämische Ursachen hat, oder durch die zugrundeliegende Sinusknotenerkrankung bedingt ist, bleibt jedoch zunächst ungeklärt. Auch die Frage, ob sich das Schlaganfallrisiko für Patienten nach VHFA genauso abbildet ist zu prüfen. Eine Differenzierung ist in diesem Patientenkollektiv nicht möglich. Im Zusammenhang mit der schon oben angesprochenen Problematik, dass die VHF-Diagnostik mittels therapeutischer Implantate, wie Schrittmachern, immer auch von der Grunderkrankung beeinflusst werden kann, soll hier nochmals betont werden. Dieser Methoden bedingte Einfluss ergibt sich für einen rein diagnostisch genutzten ILR nicht.

Welche Antikoagulationstrategie nach chirurgischer Ablation zur Anwendung kommen sollte, wird kontrovers diskutiert. Gillinov (33) weist darauf hin, dass das Ziel der chirurgischen Ablation in Kombination mit Mitralklappenchirurgie, eine Vermeidung der lebenslangen Antikoagulation ist. Er äußert 2007 die Hoffnung, dass mit dem Einsatz minimalinvasiver Zugangswege und neuer Methoden, die Antikoagulation auch für andere ausgewählte Patienten nach erfolgreicher chirurgischer Ablation beendet werden kann. Leitlinien verfolgen einen anderen Ansatz. Sie sprechen sich für das Fortführen der Antikoagulation nach jeglicher Form der VHFA aus. Diese soll analog des CHADS-Score erfolgen. Themistoclakis wirft die Frage auf, ob sich dieser Score zur Anwendung nach Ablation eignet. In seiner Studie erlitten Patienten mit einem CHADS-Score 0-1, bei denen somit kein erhöhtes Schlaganfallrisiko vorlag, ein thrombembolisches Ereignis. Ob der CHADS-Score eine passende Risikostratifizierung ist, um über die weitere Antikoagulationstrategie nach chirurgischer oder katheterbasierter Ablation zu entscheiden, bleibt zu klären. Zu dieser Schlussfolgerung kommen auch Ad et al. (54). Sie fordern eine große randomisierte Studie, um die Situation für Patienten nach VHFA und chirurgischer Verkleinerung des linken Vorhofs zu klären. Ziel sollte es sein, für Patienten die beste Antikoagulationsstrategie zu identifizieren. Mit den Daten unserer Studie können wir keinerlei Aussagen bzgl. des besten

Antikoagulationsregimes treffen, aber unsere Daten zeigen deutlich, dass das übliche Nachsorgeprozedere mittels 24-HM ungeeignet ist, diese Fragen zu klären.

4.1.5 Vergleichbarkeit von Ablationsmethoden

Abschließend werden die erhobenen Ergebnisse, noch im Zusammenhang mit der Forderung, intraoperative Ablationsmethoden besser vergleichbar zu machen, betrachtet. Diskussionen über unterschiedliche Ablationslinien und Energiequellen stehen im Fokus der Elektrophysiologen und Kardiochirurgen. Für welche Form des VHF und welchen Patienten welches Linienset oder welche Energiequelle passt, wie sich Rezidive vermeiden lassen, ist Diskussionspunkt aktueller Studien (55). Der permanenten Rhythmusüberwachung wird bei diesen Fragen eine hohe Bedeutung zugeschrieben. Auch bei der Fragestellung, wann eine Reablation als Zweit- oder Dritteingriff erfolgen soll, erhofft man sich zielführende Daten durch diese neue Nachsorgestrategie (56). Hier bedarf es einer Vorgehensweise, die die individuellen Begebenheiten jedes einzelnen Patienten berücksichtigt. Um dies zu gewährleisten und um eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Methoden zu ermöglichen, ist ein Nachsorgeverfahren gefordert, welches dezidiert wiederkehrende Vorhofflimmerepisoden dokumentiert und aufzeichnet. Die hier vorgestellten Ergebnisse erlauben eine erste Einschätzung, was eine solche permanente Überwachung in der Nachsorge von VHFA-Patienten bringt. Erstmals wurde ein chirurgisches Patientenkollektiv, das sich einer VHFA unterzog, durch andauerndes Monitoring und automatische Detektion von atrialen Arrhythmien untersucht. Die erfasste relative VHF-Last von $37 \pm 43\%$ über einen Beobachtungszeitraum von 8.30 ± 3.97 Monaten bildet alle Episoden von VHF ab (paroxysmal, symptomatisch und asymptomatisch) und liegt deutlich über der postulierten 20%igen VHF-Last, die Shemin et. al (27) aus intermittierendem Monitoring ableitet. Es zeigt sich, dass sowohl rekonstruierte Daten für intermittierendes Monitoring, als auch rekonstruierte Daten für kontinuierliches Monitoring, stark von den hier gezeigten Realdaten abweichen.

4.1.6 Limitationen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, nach chirurgischer Ablationstherapie zwei differente Rhythmuskontrollen miteinander zu vergleichen: eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung mittels eines ILR und eine intermittierende Rhythmusüberprüfung mittels 24-HM mit unterschiedlichen Nachsorgeintervall.

Die Stichprobe von 45 Patienten ist dabei von kleiner Größe. Vergleichstudien mit Schrittmacherpatienten nach RFA liegen in der Größenordnung von 14, 19, 149 (39, 44, 57). Innerhalb unserer Studie wurden zwei verschiedene Ablationsverfahren, bei 3 Subtypen von VHF eingesetzt. Es ist darauf hinzuweisen, dass der Vergleich der dis- und kontinuierlichen Nachsorge im Fokus stand, ein Vergleich der unterschiedlichen Ablationsverfahren in Bezug auf Rezidivraten von VHF wurde nicht angestrebt. Dazu ist das Patientenkollektiv zu klein.

Für den Vergleich beider Verfahren wurde alle 3 Monate, neben der kontinuierlichen Detektion von VHF durch den ILR, ein 24-HM angestrebt. Eine Limitation stellt die abnehmende Patientencompliance dar, sich ein LZ-EKG schreiben zu lassen. Nicht alle Nachsorgetermine brachten daher ein simultanes 24-HM hervor. Die mangelnde Mitarbeit der Patienten ist ein Faktor, der in die Datengenerierung eingeht und die Erfassung von VHFR durch 24-HM einschränkt. Dies bildet die Realität ab, die hier so gewonnen Daten sind Echtzeitdaten und keine künstlich generierten Simulationsdaten, die 24-HM Nachsorgen am Computer nachstellen. Eine weitere Limitation ergibt sich aus dem R-Wellen basierten Detektionsalgorithmus für VHF und der begrenzten Speicherkapazität des Gerätes. Er beruht, wie im Methodenteil ausführlich beschrieben auf einem Irregularitätskriterium. Alle erfassten gespeicherten VHF Episoden wurden von 2 unabhängigen Untersuchern geprüft, falsch Positive, bedingt durch Oversensing von Rauschen, Muskelartefakten oder elektrischen Interferenzen, aussortiert.

Der Vergleich basiert auf der Annahme, dass mit dem ILR eine 100% Monitorisierung für VHF erzielt wird. Daher wurden die durch den ILR erfassten VHFR in allen Vergleichen mit 24-HM als 100% VHF Detektion gewertet, wie auch in vergleichbaren Monitoringstudien nach RFA (37, 39).

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt eine prospektive vergleichende Untersuchung von zwei unterschiedlichen Nachsorgestrategien nach chirurgischer Rhythmuskontrolle von VHF dar. Die Datenerfassung für die kontinuierliche Rhythmusüberwachung erfolgte mittels eines implantierbaren Loop Rekorders (ILR). Verglichen wurde die Rezidivrate von VHF, die VHF-Last, die Episodenlänge und Häufigkeit erfasst durch den ILR, mit üblichem 24-HM Kontrollen. Diese Gegenüberstellung ergab eine signifikant höhere VHFR-Rate für die ILR Nachsorge. Patienten, bei denen durch intermittierendes Monitoring mittels 24-HM VHF erfasst wurde, hatten eine höhere VHF-Last, als die Patienten, bei denen VHF nicht erfasst wurde. Der ILR deckte eine hohe Anzahl an kurzen VHF Episoden auf, die durch 24-HM nicht erfasst wurden. 24-HM weist im Vergleich zum ILR einen niedrigen npW und eine niedrige Testsensitivität auf. ROC Kurven Analysen weisen die diskontinuierliche Routinenachsorge insbesondere für die Erfassung von kurzen VHF-Paroxysmen als ungeeignetes Testverfahren aus. Abhängig vom gewählten Monitoringverfahren kann es somit zu einer Verfälschung der VHFR Daten kommen. Es konnte erstmals für chirurgische Ablationspatienten gezeigt werden, dass die Chancen sowohl symptomatische als auch asymptomatische VHF-Episoden zu erfassen, in Abhängigkeit der Länge und Intensität des VHF-Monitorings ansteigen. Kontinuierliches Monitoring kann dazu beitragen, die verschiedenen Ablationsstrategien und auch Ablationssysteme zu vergleichen, um letztlich für die zunehmende Zahl an Vorhofflimmerpatienten die beste und sicherste Methode zu identifizieren und zur Verfügung zu stellen.

Als Fazit ergibt sich: 24-HM birgt ein hohes Risiko der Missinterpretation bzgl. der Erfassung von VHF, in Abhängigkeit von der VHF-Last, Episodendauer und Häufigkeit.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
- 2 Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn* 1962; 140: 183-8.
- 3 Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Mouroux AL, Metayer PL, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*.1998;339:659–666.
- 4 Gillinov AM, Choice of surgical lesion set: Answers from the data. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1786-1792
- 5 Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997; 95: 572–576.
- 6 Nanthakumar K, Lau YR, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. *Circulation* 2004; 110: 117-123.
- 7 Doshi RN, Wu TJ, Yashima M, Kim YH, Ong JJ, Cao JM Hwang C, Yashar P, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen PS Relation between ligament of Marshall and adrenergic atrial tachyarrhythmia. *Circulation* 1999; 100: 876-83.
- 8 Lauer MS, Chung MK: Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 2881–2888.
- 9 Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92: 1954-1968.
- 10 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. *N Engl J Med* 2002, Vol. 347, No. 23, 1825-33
- 11 Wong CX, Brooks AG Leong DP, Roberts-Thomson KC, Sanders P. The Increasing Burden of Atrial Fibrillation Compared With Heart Failure and Myocardial Infarction: A 15-Year Study of All Hospitalizations in Australia, *Arch Intern Med*. 2012; 172(9): 739-741.
- 12 Voeller R Ki, Schuessler R Bi, Damiano R Ji J r. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. Cohn Lh, ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2008: 1375-1394.
- 13 Calkins H, Brugada J, Cappato R, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P,

Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints and Research Trial Design. *Europace*. 2012 Apr; 14(4): 528-606.

14 Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: New technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 373.

15 Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R: Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 1982; 248: 851.

16 Guiraudon GM, Campbell CS, Jones DL, McLellan DG, MacDonald, JL. : Combined sinoatrial node atrioventricular node isolation: A surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1985; 72 (Suppl 3): 220.

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

18 Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation: a systematic review. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2005;27: 258–265.

19 Melo JQ, Neves J, Adragao P, Ribeiros R, Ferreira MM, Bruges L, Canada M, Ramos T When and how to report results of surgery on atrial fibrillation. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1997; 12: 739–745.

20 Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 47–52. 5.

21 Eitel C, Hindricks G, Piorowski C, Vorhofflammern. Neue Aspekte für Diagnostik und Follow-up. *Herzschr Elektrophys* 2009; 20: 173-178

22 Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck K-H, Lebedev D, Rieger G, Pürerfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3: 141–147.

23 Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385–94.

24 Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Tohbaru T, Iguchi N, Misu K, Asano R, Nagayama M, Sumiyoshi T, Kasegawa H, Hosoda S: Preoperative atrial fibrillation as the key

determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005, 26: 1866-72.

25 Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM, Mullany CJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA: Prognostic implication of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement; is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg* 2006, 82: 1392-9.

26 Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W: Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009; 11: 671-687

27 Shemin RJ, Cox JL, Gillinov M, Bridges CR, Guidelines for reporting data and outcomes for surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1225-30.

28 Edgerton JR, Mahoney C, Mack MJ, Roper K, Herbert MA. Long-term monitoring after surgical ablation for atrial fibrillation: how much is enough? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142: 162-165.

29 Gammie, J.S.; Haddad, M.; Milford-Beland, S. Atrial Fibrillation Correction Surgery: Lessons From The Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* 2008, 85: 909-914.

30 Akpınar B, Sanisoglu I, Guden M, Sagbas E, Caynak B, Bayramoglu Z. Combined off-pump coronary artery bypass grafting surgery and ablative therapy for atrial fibrillation: early and mid-term results. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1332-7.

31 Deneke T, Khargi K, Grewe PH, Laczkovics A, von DS, Lawo T, Muller KM, Lemke B. Efficacy of an additional MAZE procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valve disease. A randomized, prospective trial. *Eur. Heart J* 2002; 23: 558 -566.

32 Doukas G, Samani NJ, Alexiou C, Oc M, Chin DT, Stafford PG, Ng LL, Spyt TJ. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery for continuous atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2323-2329.

33 Gillinov AM, Saltman AE. Ablation of atrial fibrillation with concomitant cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 19: 25-32.

34 Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen S-A, Crijns HJG, Damiano RJ Jr., Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. 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.

35 Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Schirdewahn P, Dorszewski A, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Piorkowski C, Hindricks G. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 869–877.

36 Sarkar S, Ritscher D, Mehra R. A detector for a chronic implantable atrial tachyarrhythmia monitor. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2008; 55: 1219-24.

37 Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* (2006) 3: 1445-52.

38 Israel CW, Studying Atrial Fibrillation: What Can We Learn From the AFTherapy Study?, *Europace*. 2007; 9(12): 1107-1109

39 Martinek M, Aichinger J, Nesser HJ, Ziegler PD, Pürerfellner H, Neue Einblicke in den Langzeitverlauf nach Vorhofflimmerablation – Permanente Monitorisierung durch ein implantiertes Schrittmacheraggregat, *J Kardiologie* 2008; 15: 65–71.

40 Neumann T, Erdogan A, Dill T, Greiss H, Berkowitsch A, Sperzel J, Kuniss M, Kurzidim K, Hamm CW, Pitschner HF Asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Europace* 2006; 8: 495–8.

41 Sommer P, Piorkowski C, Kottkamp H, Arya A, Gerds-Li J.H, Esato M, Riahi S, Hindricks G, Verlaufskontrolle nach Katheterablation von Vorhofflimmern: Bedeutung asymptomatischer Arrhythmieerzidive. *J Kardiologie* 2007; 14.

42 Fragakis N, Pantos I, Younis J, Hadjipavlou M, Katritsis DG. Surgical ablation for atrial ablation. *Europace* doi:10.1093/europace/eus081

43 Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H-J, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck K-H, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007 Nov; 9(11): 1006-23.

44 Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lamiy SZ, Meininger G, Henrikson CA, Marine JE, Berger R, Calkins H. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 134–139.

- 45 Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Russo AM, Verdino RJ, Lin D, Zado ES, Marchlinski FE. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 69–74.
- 46 Padeletti L, Santini M, Boriani G, Botto G, Capucci A, Gulizia M, Ricci R, Spampinato A, Pieragnoli P, Warman E, Vimercati M, Grammatico A. Temporal variability of atrial tachyarrhythmia burden in bradycardia-tachycardia syndrome patients. *Eur Heart J* 2005; 26: 165-172.
- 47 Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Cha YM, Shen WK, Brady PA, Bluhm CM, Haroldson JM, Hammill SC, Packer DL. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21(10): 1071-1078.
- 48 Rolf S, Gaspar T, Sommer P, Kircher S, Arya A, Wetzel U, Bollmann A, Hindricks G, Piorkowski C. Katheterablation von Vorhofflimmern –Neue Technologien und Strategien *J Kardiol* 2011; 18: 76–80.
- 49 Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100–1105.
- 50 Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967–975.
- 51 Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, Qi D, Ziegler PD. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 474-80.
- 52 Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F, Favale S, Molon G, Ricci R, Biffi M, Russo G, Vimercati M, Corbucci G, Boriani G. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: Crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009; 20: 241-248.
- 53 Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke, *N J Med* 2012; 366: 120-9
- 54 Ad N , Henry L, Schlauch K, Holmes SD, Hunt S. The CHADS Score Role in managing anticoagulation after surgical ablation for Atrial Fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90 (4): 1257-1262.
- 55 Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:160-166.
- 56 William G. et al, Endpoints for ablation of atrial fibrillation, *Heart Rhythm* 2006; 3: 146-147

57 Pontoppidan J, Nielsen JC, Poulsen SH, Hansen PS. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation after pulmonary vein ablation and the impact on quality of life. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009; 32: 717–726.

7 Danksagung

Ich möchte mich bei allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben, herzlich bedanken.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung meines Doktorvaters Priv.-Doz. Dr. med. habil Thorsten Hanke an der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck durchgeführt. Vielen Dank für das Vertrauen und die Unterstützung.

Ein besonderer Dank geht an die Mitarbeiter der chirurgischen Ambulanz, insbesondere Frau Katrin Meyer.

Herrn Dr. med. Efstratios Charitos danke ich für seine Hilfe bei der statistischen Bearbeitung.

Bedanken möchte ich mich bei René Hoestlandt, für seine Motivation und Förderung.

Mein Dank gilt auch meiner Familie und insbesondere meinem Mann, für seine Geduld, seine wertvollen Anregungen und den notwendigen Freiraum diese Arbeit zu Papier zu bringen.

Agnieszka Lindenhayn und Michael Kessler gebührt mein Dank für Ihr kompetentes Korrekturlesen.

8 Lebenslauf



Persönliche Daten

Name: Ilka Neumann
 Geburtsdaten: 29. Oktober 1968 in Herford

Schulische Ausbildung/Studium

1988	Erwerb der Hochschulreife Mathilden Gymnasium Herford
1989 – 1992	Studium der Humanmedizin Universität zu Hamburg
1992 – 1996	Studium der Humanmedizin Universität zu Köln

Berufliche Qualifikation

04/1998	Approbation als Ärztin
seit 07/2002	Fachärztin für Allgemeinmedizin

Berufliche Erfahrungen

1996 – 1999	Assistenzärztin Herz- und Diabetes Zentrum Bad Oeynhausen
1999 – 2000	Ärztin in Facharztausbildung Allgemeinmedizin Chirurgie Hildegardis Krankenhaus Köln
2001 – 2002	Ärztin in Facharztausbildung Allgemeinmedizin Praxis Ralph Thiel, Bergisch Gladbach
2002 – 2003	Fachärztin für Allgemeinmedizin/ Psychosomatische Medizin Osterbach Klinik Bad Oeynhausen Agatha Krankenhaus Köln
2003 – 2006	Education Manager Vitatron in Arnhem Niederlande
2006 – 2009	Senior Education Manager SQDM

	Medtronic in Arnheim Niederlande
2009 – 2010	Trainer Cardiac Rhythm Management BIOTRONIK in Berlin
2010 – bis heute	Senior Trainer Cardiac Rhythm Management BIOTRONIK in Berlin

Aufstellung der aus der Dissertation resultierenden Publikation und Poster:

1. T Hanke, EI Charitos, U Stierle, A Karluss, E Kraatz, B Graf, A Hagemann, M Misfeld, H-H Sievers. Twenty-four-hour holter monitor follow-up does not provide accurate heart rhythm status after surgical atrial fibrillation ablation therapy: up to 12 months experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device. *Circulation* 2009 Sep 15; 120 (11 Suppl): S177-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838474
2. Abstract 4307: T Hanke, A Karlub, EI Charitos, A Hagemann, B Graf, U Stierle, H-H Sievers. New Insights into Surgical Atrial Fibrillation Ablation Therapy: Initial Experience with a Novel Permanently Implantable Heart Rhythm Monitor Device. *Circulation*. 2008; 118: S864
3. T Hanke, M Misfeld, A Karluss, EI Charitos, I Neumeier*, A Hagemann, B Graf, U Stierle, H-H Sievers. New insights into surgical atrial fibrillation ablation therapy: Initial experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device. *Thorac cardiovasc Surg* 2009; 56 - P119 DOI: 10.1055/s-0029-1191709**
 - * redaktionelles Versehen - recte: I Neumann (Ilka Neumann, Autor der vorliegenden Promotion)
4. **Auch präsentiert als: Late breaking news, 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax- Herz und Gefäßchirurgie, 15. - 18.02.2009, Stuttgart, Germany