



Aus dem Deutschen Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. H. Schunkert)

**Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern
mittels „sequential ablation approach“:
Ist die basale Zykluslänge des Vorhofflimmerns prädiktiv für den kurz-
und langfristigen Ablationserfolg?**

Maria Katharina Paulik

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors
der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Isabel Deisenhofer
2. Prof. Dr. Adnan Kastrati

Die Dissertation wurde am 09.03.2017 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2018
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Einleitung.....	6
1.1. Definition von Vorhofflimmern	6
1.2. Historische Entwicklung	6
1.3. Epidemiologie des Vorhofflimmerns	8
1.3.1. Prävalenz	8
1.3.2. Inzidenz.....	8
1.3.3. Prognose.....	8
1.4. Anatomische Grundlagen.....	9
1.4.1. Wände des linken Vorhofs.....	13
1.4.2. Die Pulmonalvenen und ihre Mündungen in den linken Vorhof.....	14
1.4.3. Left Atrial Appendage – Das linke Herzohr	17
1.4.4. Die Marshall-Vene	18
1.4.5. Der Koronarsinus.....	19
1.4.6. Der linksatriale Isthmus	19
1.5. Pathophysiologie	20
1.5.1. Die „Multiple Wavelet“ Hypothese.....	20
1.5.2. Fokale Trigger	21
1.5.3. Remodeling des Vorhofes	23
1.5.4. Autonomes Nervensystem.....	24
1.6. Risikofaktoren des Vorhofflimmerns.....	24
1.7. Klassifikation des Vorhofflimmerns	26
1.8. Klinische Symptomatik und Komplikationen von Vorhofflimmern	27
1.9. Diagnostische Maßnahmen	28
1.10. Therapie	29
1.10.1. Thromboembolieprophylaxe	29
1.10.2. Frequenzkontrolle.....	33
1.10.2.1. Pharmakologische Frequenzkontrolle	33
1.10.2.2. Frequenzkontrolle durch Atrioventrikularknoten Ablation.....	34
1.10.3. Rhythmuskontrolle	35
1.10.3.1. Medikamentöse Maßnahmen	35
1.10.3.2. Elektrische Kardioversion	39
1.10.3.3. Chirurgische Maßnahmen	40
1.11. Die Katheterablation als interventionelle Maßnahme	41
1.11.1. Lineare Ablationskonzepte	42

1.11.2. Pulmonalvenenisolation	44
1.11.2.1. Segmentale Pulmonalvenenisolation.....	45
1.11.2.2. Zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation	45
1.11.3. Potential orientierte Substratmodifikation	47
1.11.4. „Stepwise Ablation Approach“ bei persistierendem Vorhofflimmern	52
1.11.5. Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern mittels „sequential ablation approach“.....	61
1.12. Fragestellung der Arbeit.....	62
2. Methoden	63
2.1. Patientenrekrutierung und klinische Charakteristika.....	63
2.2. Definitionen.....	64
2.3. Prä-interventionelle Phase	64
2.4. Interventionelles Vorgehen	65
2.5. Follow-Up und Endpunkte der Ablation	73
2.6. Statistische Analyse.....	74
3. Ergebnisse.....	75
3.1. Zusammenhang der basalen Zykluslänge mit der klinischen Vorgeschichte der Patienten.....	75
3.2. Unmittelbare Ergebnisse der Ablation.....	75
3.2.1. Allgemeine Resultate des Verfahrens.....	75
3.2.2. Einfluss der basalen Zykluslänge des Vorhofflimmerns auf den kurzfristigen Ablationserfolg.....	76
3.2.3. Prozedurdaten und Komplikationen.....	77
3.2.3.1. Prozedurdaten	77
3.2.3.2. Komplikationen	78
3.3. Langfristige Ergebnisse der Ablation.....	78
3.3.1. Allgemeine Ergebnisse.....	78
3.3.2. Einfluss der basalen Zykluslänge auf den langfristigen Ablationserfolg	79
3.3.3. Einfluss des Durchmessers des linken Vorhofs auf den langfristigen Ablationserfolg.....	82
3.3.4. Einfluss der Gesamtdauer des persistierenden Vorhofflimmerns auf den langfristigen Ablationserfolg.....	82
4. Diskussion	84
4.1. Allgemeine Bemerkungen.....	84
4.2. Die basale Zykluslänge und die klinische Vorgeschichte der Patienten.....	85
4.3. Die basale Zykluslänge und die Dauer der Prozedur	86
4.4. Die basale Zykluslänge und der kurzfristige Ablationserfolg.....	87

4.5. Die basale Zykluslänge und der langfristige Ablationserfolg.....	89
4.6. Limitationen	90
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	91
6. Anhang.....	93
I Abkürzungsverzeichnis	93
II Abbildungsverzeichnis.....	96
III Literaturverzeichnis	100
7. Danksagung.....	125

1. Einleitung

1.1. Definition von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre, tachykarde Rhythmusstörung, welche durch eine unregelmäßige und unkoordinierte Kontraktion des Vorhofs gekennzeichnet ist. Dabei kann sich das Atrium bis zu 400 Mal pro Minute kontrahieren (64).

Im EKG wird Vorhofflimmern daran erkannt, dass die an sonst regelmäßig vorkommenden P Wellen durch schnelle Flimmerwellen ersetzt werden, welche in Größe und Form variieren (64).

Falls die Überleitung des Atrioventrikular-Knotens intakt ist, hat dies zur Folge, dass sich der Ventrikel schnell und unregelmäßig kontrahiert (13, 64).

Diese Antwort des Ventrikels auf das Vorhofflimmern ist von den elektrophysiologischen Eigenschaften des AV-Knotens, der vagalen und sympathischen Aktivität und der Wirkung von Medikamenten abhängig (177). Regelmäßige RR Intervalle sind zum Beispiel im Falle eines AV-Blockes möglich (64).

1.2. Historische Entwicklung

William Harvey war es vermutlich, der das Vorhofflimmern als Erster in seinem 1628 verfassten Buch „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus“ beschrieb. Darin schilderte er die funktionelle Anatomie des Herzens und der Gefäße im Blutkreislauf (58).

Im Jahre 1783 brachte Jean Baptiste Sénac erstmals die Unregelmäßigkeiten des Pulses mit der Mitralstenose, der kongestiven Herzinsuffizienz und der Herzerweiterung in Verbindung und prägte dieses Phänomen mit den Worten „Palpitatio Rebellis“ (48, 58, 138, 200, 205).

„Ataxia of the pulse“ (17), „Delirium Cordis“ (149) und „Pulsus irregularis perpetuus“ (84), waren Begriffe, mit denen Ärzte diese Arrhythmien beschrieben, bis James Mackenzie (1853–1925) die Pathophysiologie dafür erforschte (129, 205). Er entwarf einen Polygraphen, mit dem er gleichzeitig arterielle und venöse Pulskurven messen konnte. Dabei stellte er fest, dass bei Patienten mit „arrhythmia perpetua“ die „a“-Welle im jugularen Phlebogramm fehlte und schlussfolgerte daraus, dass dies ein Fehlen der Vorhofkontraktion sei (11, 58, 205).

1906 veröffentlichte Willem Einthoven das erste EKG mit Vorhofflimmern (53) (Abb.1). Heinrich Ewald Hering (1866–1948) fand kurz darauf heraus, dass im EKG der Patienten mit „pulsus irregularis perpetuus“ keine „P“-Welle nachweisbar war (58, 85, 86). Die direkte Verbindung zwischen der Arrhythmia absoluta und Vorhofflimmern wurde rund 3 Jahre später durch den Pharmakologen Arthur Cushny (42), den Kardiologen Thomas Lewis (122) und den zwei Wiener Ärzten Rothberger und Winterberg (184) festgestellt (11, 58).



Abbildung 1: Erstmals veröffentlichte elektrokardiographische Registrierung von Vorhofflimmern aus Einthoven, W., *Le Télécardiogramme* (53)

1.3. Epidemiologie des Vorhofflimmerns

1.3.1. Prävalenz

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen (60). Die Prävalenz ist altersabhängig und beträgt durchschnittlich 0,4%-1% und steigt bei über 80-Jährigen auf bis zu 8% (59, 61, 63, 70, 226).

Die Anzahl der Frauen und Männer mit Vorhofflimmern ist ungefähr gleich, wobei sich bei den über 75 jährigen Frauen eine leichte Mehrheit herausstellt. Außerdem ist festzuhalten, dass Schwarzafrikaner nur halb so oft an dieser Rhythmusstörung erkranken als Andersfarbige (64, 70, 178, 185).

1.3.2. Inzidenz

Prospektive Studien zeigen, dass die jährliche Inzidenz von 0,1% bei unter 40-jährigen auf bis zu 2% bei über 80 jährigen ansteigt (64, 115, 178, 227).

Die Framingham Studie (224) belegt eine Zunahme dieser altersabhängigen Inzidenz über einen 30-jährigen Zeitraum. Außerdem dokumentiert diese Studie einen Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. 20,6% der Männer und 26,0% der Frauen mit Herzinsuffizienz leiden gleichzeitig an Vorhofflimmern (15, 64, 227).

1.3.3. Prognose

Die Mortalitätsrate von Vorhofflimmerpatienten ist doppelt so hoch wie bei Patienten mit normalem Sinusrhythmus (61, 103, 115).

Vorhofflimmern ist mit einem erhöhten Herzinsuffizienz- und Schlaganfallrisiko assoziiert (64, 206).

Der durchschnittliche Anteil von ischämischen Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern liegt bei ca. 5% jährlich, das ist 2-7 Mal so viel wie bei Patienten ohne Vorhofflimmern (61, 115, 121, 226, 227). 1 von 6 Schlaganfällen tritt bei Patienten mit Vorhofflimmern auf (83).

1.4. Anatomische Grundlagen

Da vor allem der linke Vorhof für die Ablation von Vorhofflimmern von Bedeutung ist, wird hier besonders dessen Anatomie beschrieben.

Das linke Atrium kann in vier Komponenten eingeteilt werden: ein venöser Anteil mit den Pulmonalvenen, ein ventrikulärer Bestandteil mit der Mitralklappe, das linke Herzohr und das sogenannte interatriale Septum (Abb.2-5). Hierbei ist jedoch hervorzuheben, dass das wahre interatriale Septum eine ovale Grube (Fossa ovalis), eine Absenkung im rechten Vorhof ist (56, 57, 88-90). Auf der linksatrialen Seite bedeckt eine membranöse Klappe diese Region. Dieses Gebiet stellt die einzige Möglichkeit dar, das interatriale Septum zu durchdringen, ohne dabei das Herz zu verlassen. Der Rest des „muskulären interatrialen Septums“ wird durch eine Anlagerung des rechten und linken Vorhofmyokards gebildet. Erfolgt die Punktion durch dieses muskuläre Areal, so besteht die Gefahr eines Hämoperikards (7, 19, 47, 187).

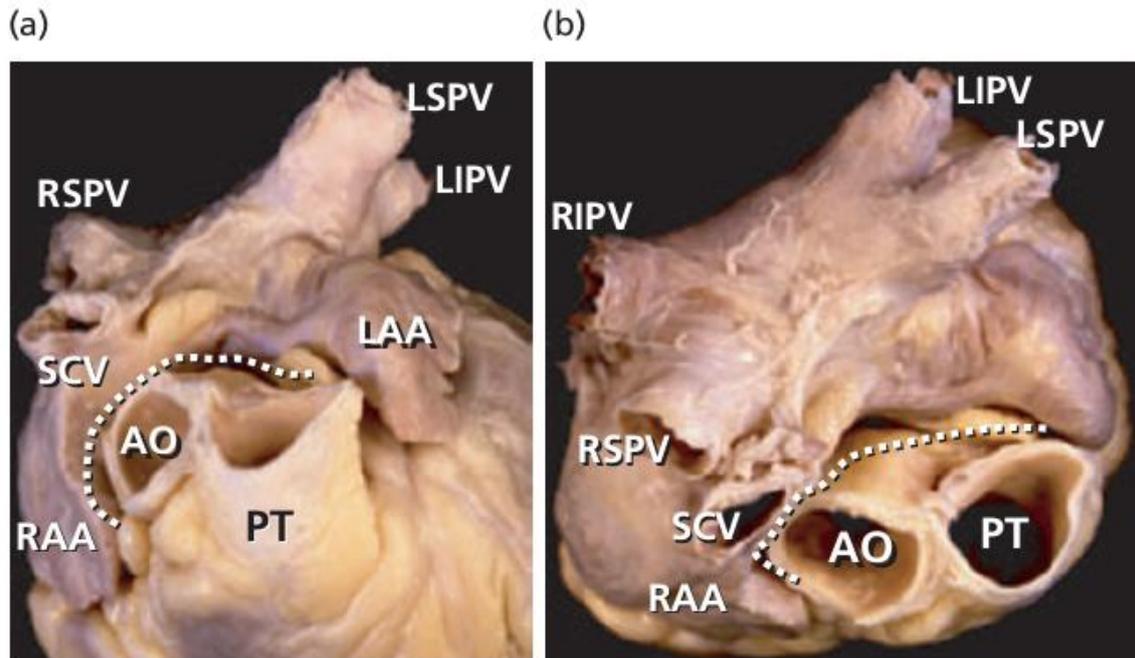


Abbildung 2: Rechter und linker Vorhof von vorne (a) und oben (b) aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)

a),b) weiß gepunktete Linie: Sinus transversus und seine Beziehung zur Aorta und den Vorhofwänden; die Mündungen der Pulmonalvenen in die superiore und posteriore Vorhofwand

AO: aorta; LAA: left atrial appendage; LIPV: left inferior pulmonary vein; LSPV: left superior pulmonary vein; PT: pulmonary trunk; RAA right atrial appendage; RIPV: right inferior pulmonary vein; RSPV: right superior pulmonary vein; SCV: superior caval vein

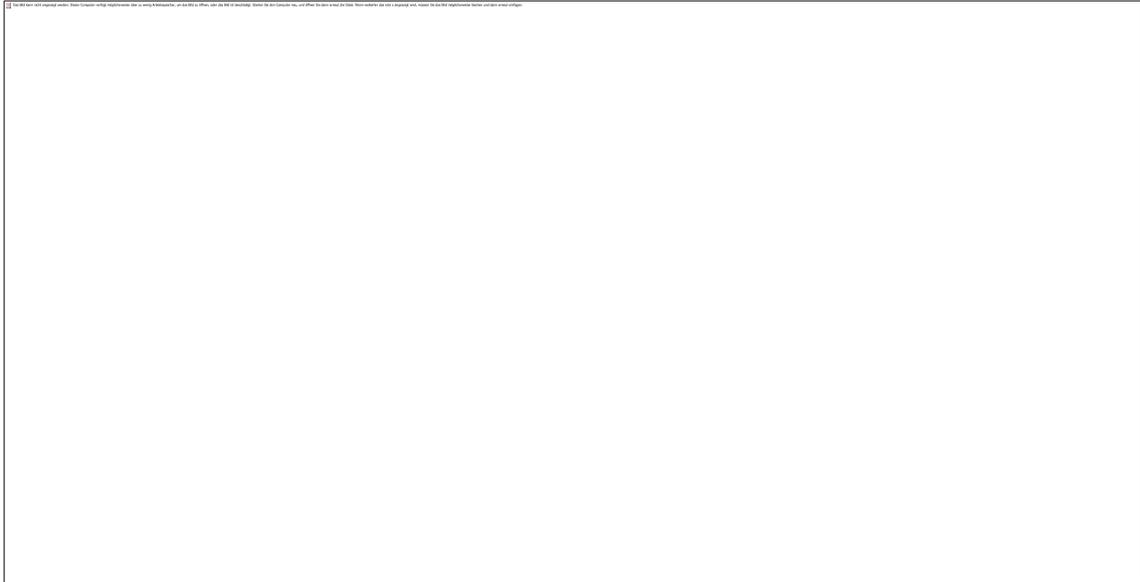
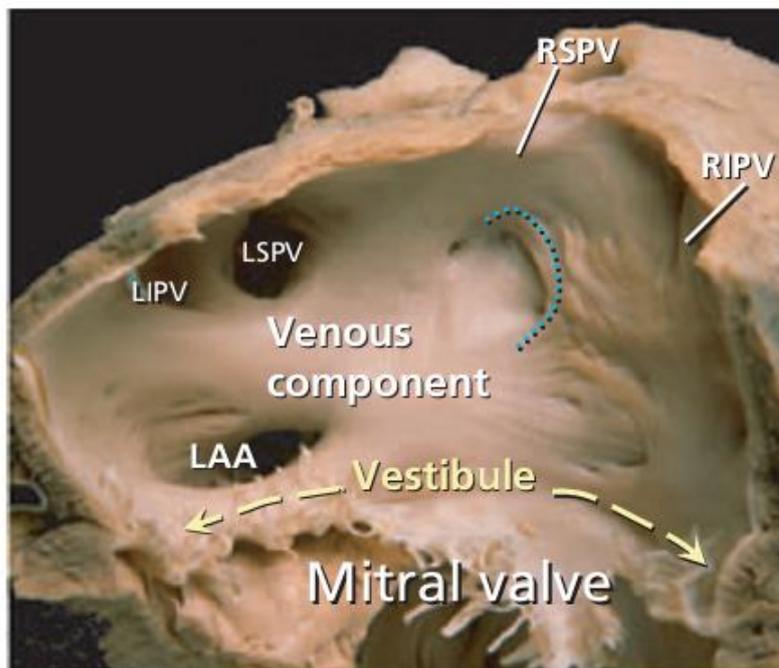


Abbildung 3: a) Vierkammerblick durch das Herz und b) Herzbasis aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)

- a) Vierkammerblick durch das Herz: die versetzte Anordnung der Mitralklappe (MV) und der Trikuspidalklappe (TV) bildet das sogenannte muskuläre atrioventrikuläre Septum (*)
Gepunktete Linien: Fossa ovalis
- b) Gestrichelte Linie: Mitralling

Cso: coronary sinus orifice; ICV: inferior caval vein; LAA: left atrial appendage; PA: pulmonary artery; RAA: right atrial appendage

(a)



(b)

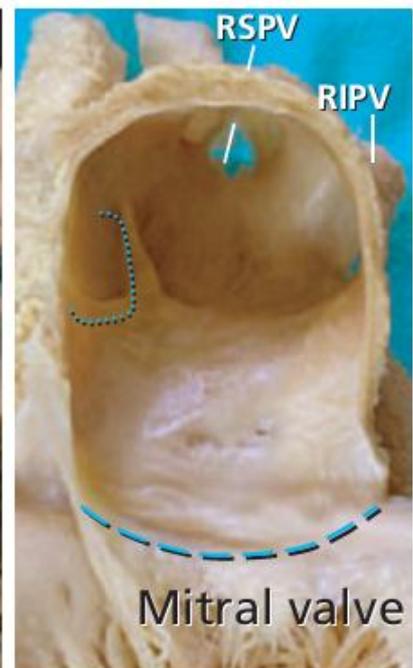


Abbildung 4: a) Posteriore Vorhofwand und b) Die Mündungen der rechten superioren und inferioren Pulmonalvenen aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)

- a) Posteriore Vorhofwand: die glattwandige venöse Komponente des linken Vorhofs
Gepunktete Linie: septaler Aspekt des linken Vorhofs
- b) Die Mündungen der superioren und inferioren Pulmonalvenen (RSPV und RIPV) grenzen an den septalen Aspekt des linken Atriums (gepunktete Linie)

LAA: left atrial appendage; LIPV: left inferior pulmonary vein; LSPV: left superior pulmonary vein

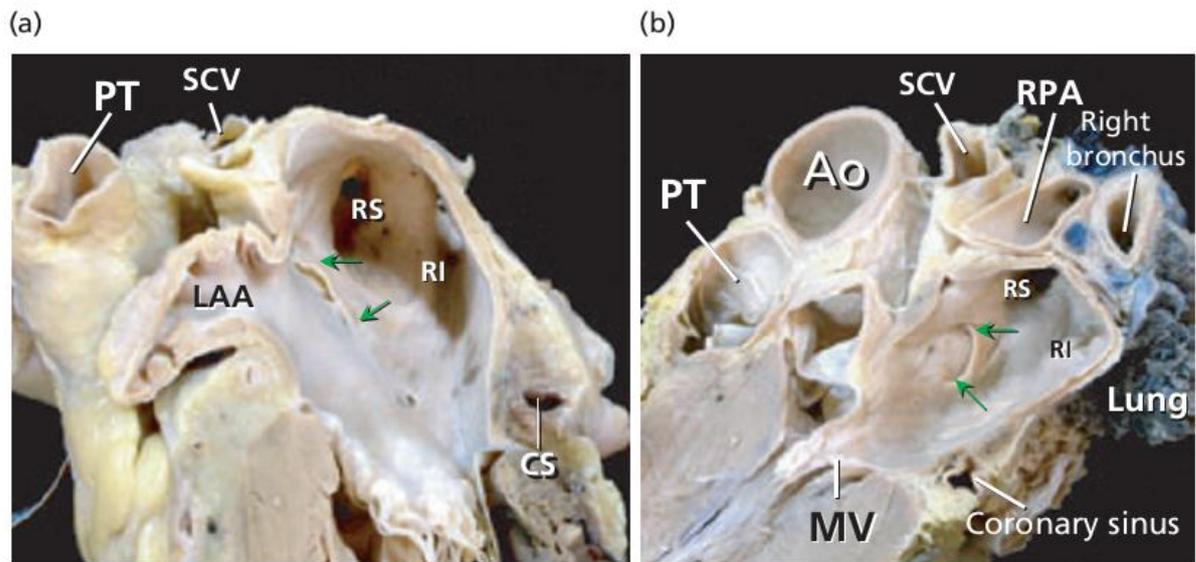


Abbildung 5: Longitudinalschnitte des linken Vorhofs aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., *Catheter Ablation of Atrial Fibrillation* (19)

- a) Longitudinalschnitt durch das linke Herzohr (LAA) mit den Mündungen der rechten Pulmonalvenen. Zu beachten ist die enge Beziehung der superiores Vena cava (SCV) zu der rechten superioren Pulmonalvene (RS)
Pfeile: septaler Aspekt des linken Vorhofs
- b) Longitudinalschnitt des linken Vorhofs, um die Beziehung des Dachs des linken Atriums mit der rechten Pulmonalarterie und dem rechten Bronchus zu verdeutlichen

Ao: aorta; CS: coronary sinus; MV: mitral valve; PT: pulmonary trunk; RI: right inferior pulmonary vein; RS: right superior pulmonary vein

1.4.1. Wände des linken Vorhofs

Die Wände des linken Vorhofs lassen sich in anterior, superior, links lateral, septal und posterior einteilen.

Die anteriore Wand befindet sich hinter der Aorta ascendens. Das Dach oder die superiore Wand des linken Vorhofs ist in unmittelbarer Nähe zur rechten Pulmonalarterie. Der septale Anteil grenzt an den rechten Vorhof. Sehr bedeutend bei Katheterablationen ist die posteriore Wand. Durch das Ziehen linearer Läsionen wird versucht, die kritische Menge von Vorhofgewebe dort zu reduzieren. Desweiteren befindet sich die posteriore Wand nahe am Ösophagus mit dessen vagalen Nerven, der thorakalen Aorta und dem Koronarsinus (19, 90).

1.4.2. Die Pulmonalvenen und ihre Mündungen in den linken Vorhof

Klinische Studien konnten mithilfe der Magnetresonanz- und Computertomographie die komplexe Anatomie der Pulmonalvenen, mit ihren Unterschieden in Größe und Form und ihrer Variabilität der Mündungen in den linken Vorhof, darstellen (104, 123, 132, 188, 192, 211, 225, 228). Außerdem konnte belegt werden, dass die Durchmesser der Ostien der superioren Pulmonalvenen bei Patienten mit Vorhofflimmern größer sind als bei Gesunden (123, 232).

Normalerweise befinden sich die linken Pulmonalvenen oberhalb der rechten (34) (Abb.6). Die superioren Pulmonalvenen verlaufen kranialer und weiter vorne als die inferioren Pulmonalvenen, die hingegen eine eher posteriore und laterale Ausrichtung haben.

Die rechte superiore Pulmonalvene erstreckt sich nahe des posterioren Teils des rechten Vorhofs und unmittelbar hinter der superioren Vena cava. Außerdem stehen die rechten Pulmonalvenen in enger Beziehung zur rechten Pulmonalarterie, welche nahe am Dach des linken Atriums verläuft (19) (Abb.7).

Die Mündungen der rechten Pulmonalvenen, grenzen an das atriale Septum. Die linke superiore Pulmonalvene dagegen befindet sich über und hinter dem linken Herzohr (19, 90, 132, 192, 228) (Abb.8).

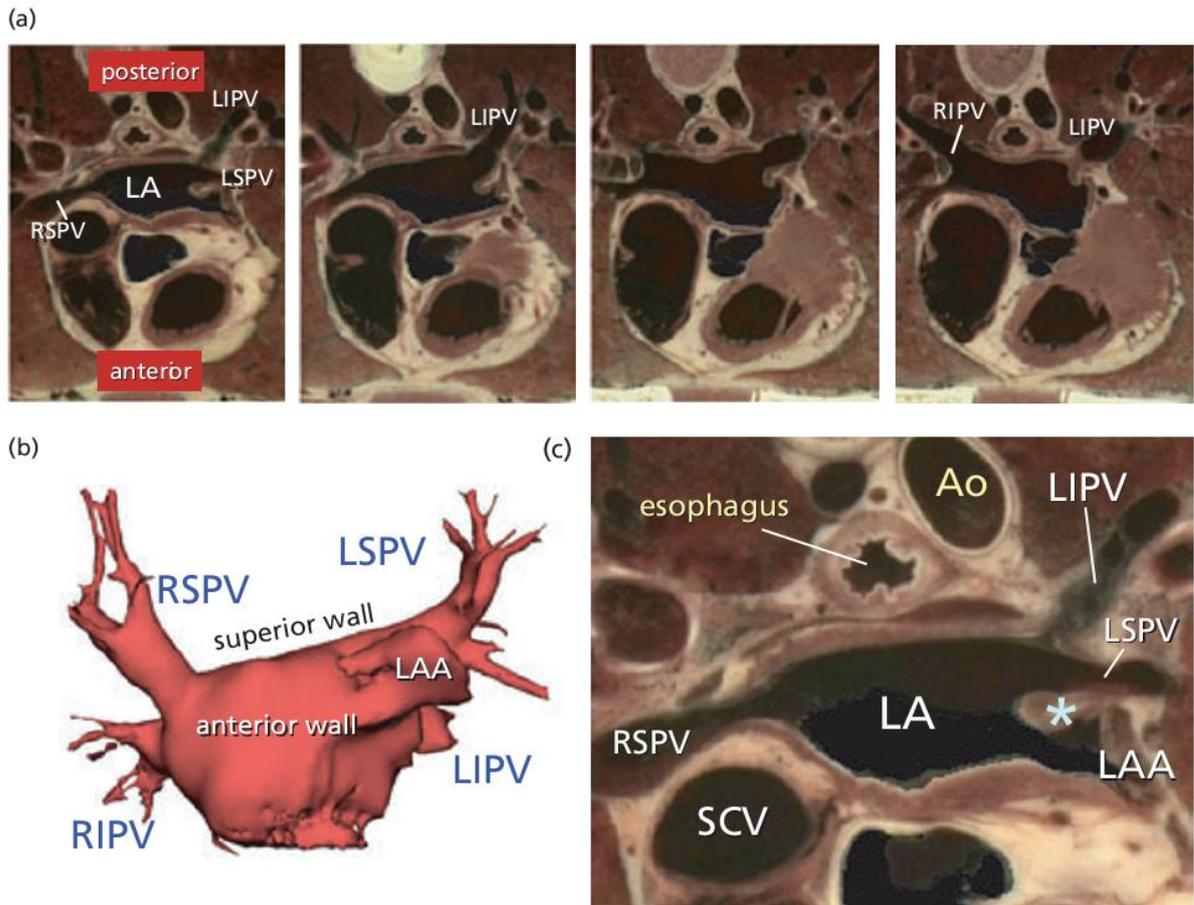


Abbildung 6: Die Anatomie des linken Vorhofs dargestellt anhand axialer Bilder und einer dreidimensionalen Rekonstruktion des linken Atriums (LA) und der Pulmonalvenen (PV) mithilfe des NavX Systems aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)

- a) Vier aufeinanderfolgende Bilder von kranial nach kaudal. Die linken Pulmonalvenen befinden sich weiter oben als die rechten. Die superiores Pulmonalvenen verlaufen kranialer und weiter vorne als die inferiores Pulmonalvenen, die eine eher posteriore und laterale Ausrichtung aufweisen.
- b) Der linke Vorhof, das linke Herzohr (LAA) und die Pulmonalvenen, dargestellt mithilfe des NavX Systems. Das linke Herzohr ist vor der linken superiores Pulmonalvene lokalisiert.
- c) Die rechte superiore Pulmonalvene (RSPV) befindet sich hinter der superiores Vena cava (SCV). Zu beachten ist die enge Beziehung der hinteren Wand des linken Vorhofs zur Aorta (Ao) und zum Ösophagus.

* Die Umhüllung der posterolateralen Vorhofwand ragt in den linken Vorhof hinein

LIPV: left inferior pulmonary vein; RIPV: right inferior pulmonary vein

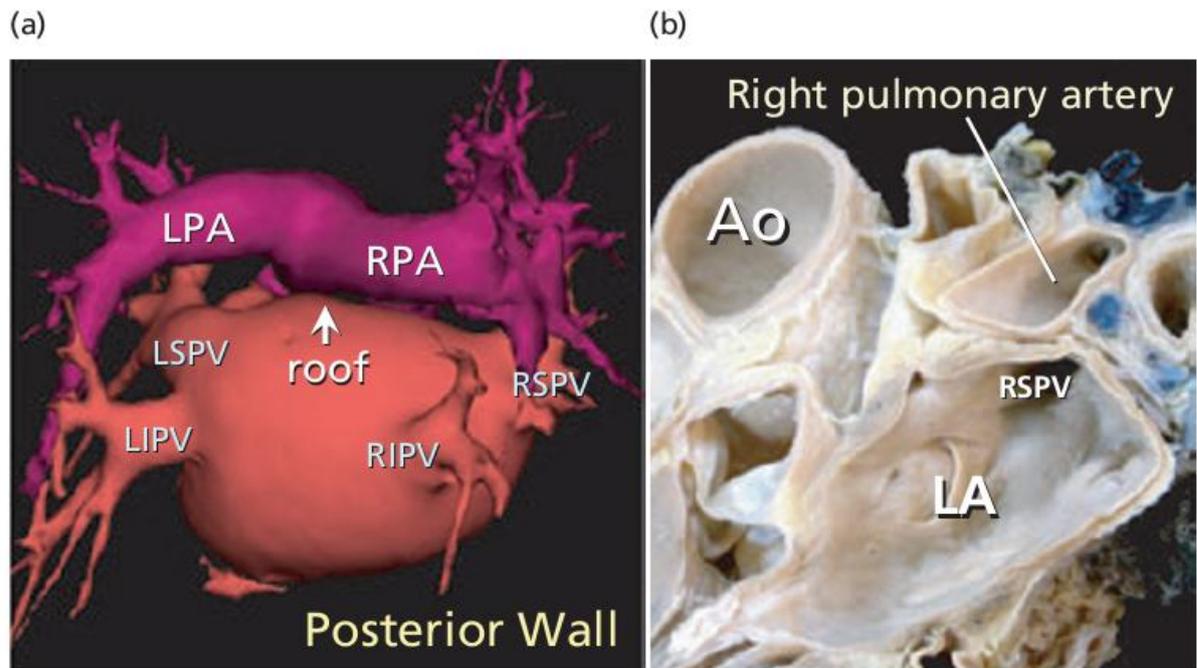


Abbildung 7: a), b) Die rechte superiore Pulmonalvene (RSPV) steht in enger Beziehung zur rechten Pulmonalarterie (RPA), welche nahe am Dach des linken Atriums verläuft aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)

Ao: Aorta; LIPV: left inferior pulmonary vein; LPA: left pulmonary artery; LSPV: left superior pulmonary vein; RIPV: right inferior pulmonary vein

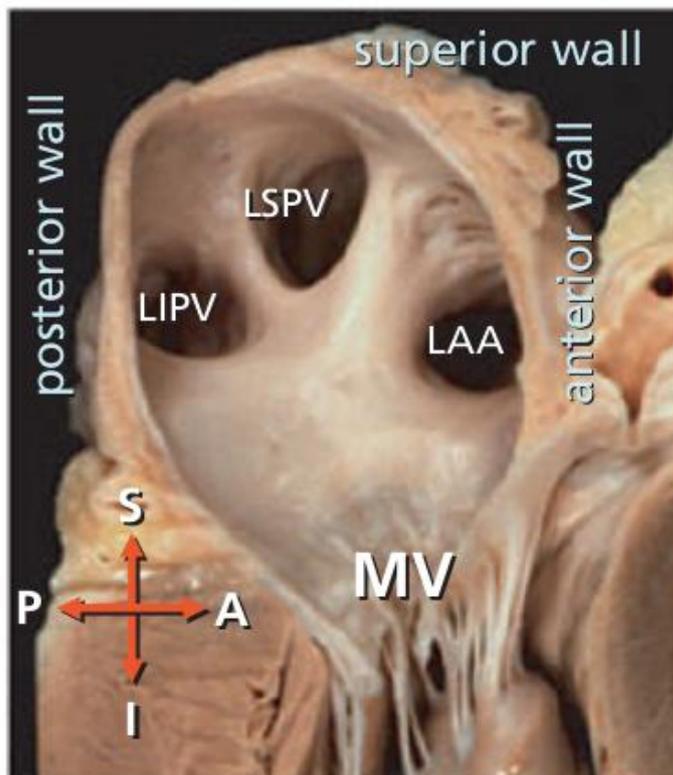


Abbildung 8: Longitudinalschnitt: Mündungen der Pulmonalvenen in den linken Vorhof. Die linken Pulmonalvenen befinden sich über und hinter der Öffnung des linken Herzhohls (LAA) aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)

LIPV: linke inferiore Pulmonalvene; LSPV: linke superiore Pulmonalvene; MV: mitral valve

1.4.3. Left Atrial Appendage – Das linke Herzohr

Das linke Herzohr ist eine fingerartige Ausstülpung des linken Vorhofs (201, 217). Aufgrund dieser taschenartigen Form kommt es bevorzugt hier bei Vorhofflimmern zu einer Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit und Stase des Blutes, was wiederum eine Thrombusbildung zur Folge haben kann (128) (Abb.9).

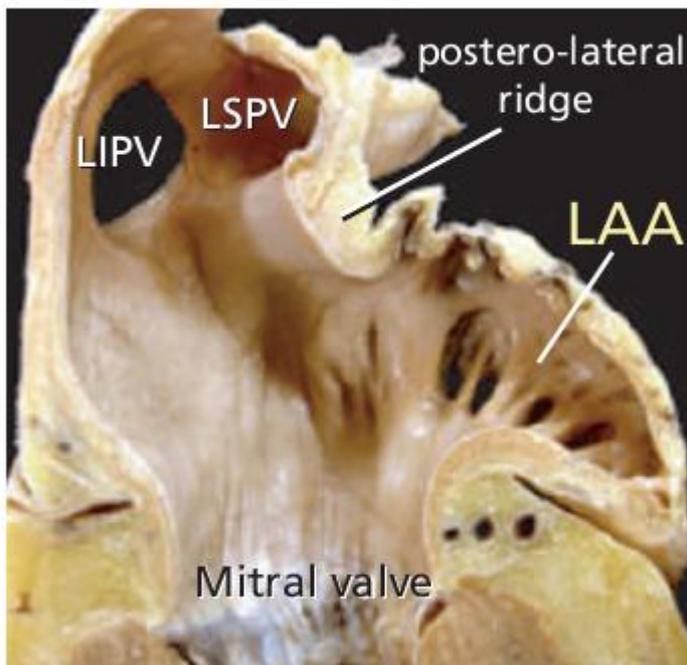


Abbildung 9: Longitudinaler Schnitt durch das linke Herzohr (LAA) mit den Mündungen der linken Pulmonalvenen aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)

LIPV: linke inferiore Pulmonalvene;
LSPV: linke superiore Pulmonalvene

1.4.4. Die Marshall-Vene

Die Marshall-Vene ist Bestandteil des sogenannten „Ligament of Marshall“, und drainiert in den Koronarsinus.

Im Jahre 1850 beschrieb John Marshall als Erster eine rudimentäre Falte des Perikards, welche neben dieser Vene, kleine Blutgefäße, Fettgewebe, Muskelbündel und autonome Nerven enthält. Bald wurde diese Struktur als „Ligament of Marshall“ bekannt (19, 105, 135) (Abb.10).

Sherlag et al. entdeckten im Jahr 1972 eine elektrische Aktivität, ausgehend von dem „Ligament of Marshall“, die für das Auftreten von Arrhythmien eine Rolle spielen kann (19, 203).

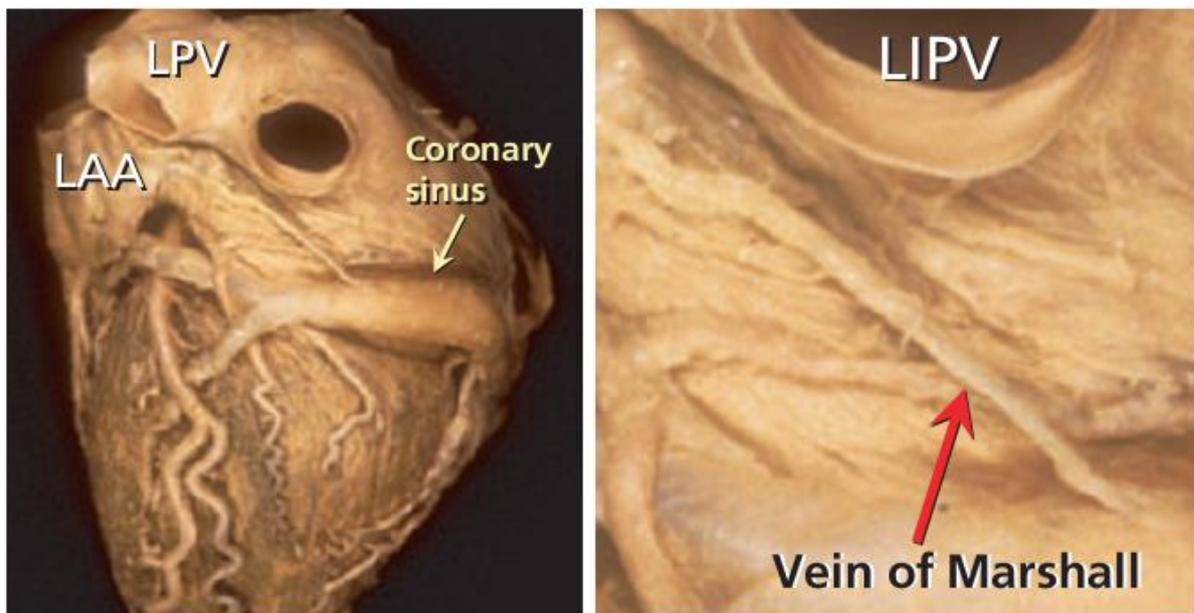


Abbildung 10: a), b) Die Marshall-Vene und ihre Beziehung zum Koronarsinus aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)

LAA: left atrial appendage; LIPV: left inferior pulmonary vein; LPV: left pulmonary vein

1.4.5. Der Koronarsinus

Der Koronarsinus verläuft im unteren Teil des linken Atriums und mündet in den rechten Vorhof (Abb.10). Beobachtungen zeigen auch dort fokale Quellen, welche durch verfrüht einfallende Depolarisationen Vorhofflimmern auslösen können (19, 156).

1.4.6. Der linksatriale Isthmus

Der linksatriale Isthmus ist ein durch Elektrophysiologen eingeführter Begriff und beschreibt eine Linie zwischen dem Ostium der linken inferioren Pulmonalvene und dem Mitralling (Abb.11). Eine lineare Ablation dieser Region kann die Erfolgsaussichten von Katheterablationen bei Vorhofflimmern verbessern (19, 98, 219).

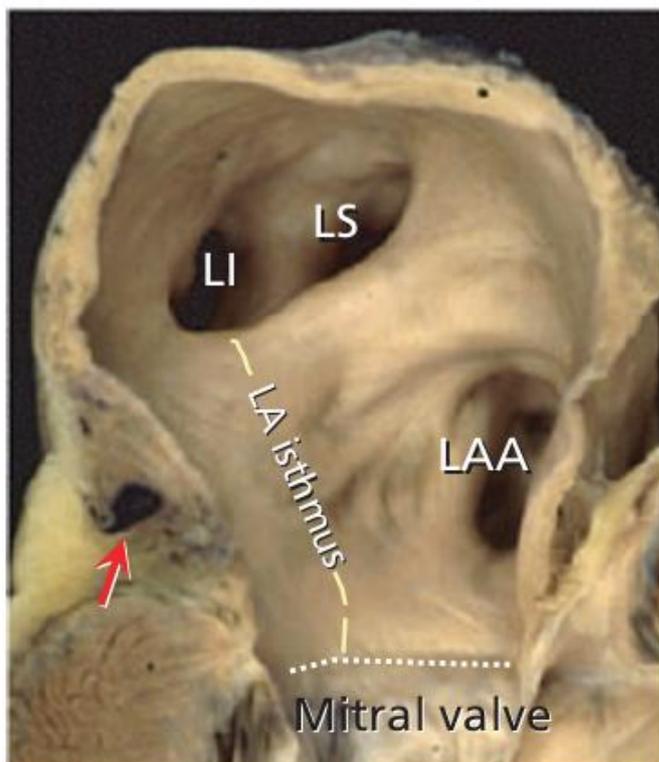


Abbildung 11: Longitudinalschnitt linker Vorhof: die linksatriale Isthmuslinie verbindet das Ostium der linken inferioren Pulmonalvene mit dem Mitralling aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)

Roter Pfeil: Koronarsinus

LI: linke inferiore Pulmonalvene

LS: linke superiore Pulmonalvene

1.5. Pathophysiologie

In den letzten 20 Jahren konnten sehr viele neue Fortschritte im Hinblick auf die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns erzielt werden (96, 145, 220).

Zwei grundlegende elektrophysiologische Mechanismen sind für das Auslösen und Aufrechterhalten von Vorhofflimmern verantwortlich. Diese sind zum einen fokale, elektrische Aktivitäten und zum anderen multiple Reentry Kreisläufe. Diese zwei Mechanismen schließen sich jedoch nicht gegenseitig aus. Vielmehr ist es so, dass beide nebeneinander bestehen und sich gegenseitig beeinflussen. Somit bilden sie die Grundlage dieser Erkrankung.

Dabei ist neben dem auslösenden Trigger zusätzlich ein Substrat, wie zum Beispiel eine Fibrose, notwendig, welches das Vorhofflimmern aufrechterhält.

Neben diesen elektrophysiologischen Erkenntnissen wurden genetische Mutationen und verschiedene Genloci entdeckt, welche mit Vorhofflimmern in Verbindung gebracht wurden. Leider konnte die pathophysiologische Rolle der betroffenen Gene noch nicht ausreichend geklärt werden (16, 30, 51, 54, 72, 93, 152, 193, 233).

1.5.1. Die „Multiple Wavelet“ Hypothese

Bis Ende der 1980er Jahre war die „Multiple Wavelet“ Hypothese von Moe et al. weit verbreitet und wurde als grundlegender Mechanismus des Vorhofflimmerns akzeptiert (21, 140).

Laut dieser Theorie entsteht Vorhofflimmern aufgrund multipler Reentry Kreisläufe, die simultan im rechten und linken Atrium vorkommen (21, 39).

Heute weiß man, dass es zwei pathophysiologische Grundlagen gibt, die diese Reentry Kreisläufe entstehen lassen.

Zum einen ist die Anzahl dieser Kreisläufe von der atrialen Leitungsgeschwindigkeit, der Refraktärzeit und von der Masse des Vorhofes abhängig. Dabei wird das Aufrechterhalten des Vorhofflimmerns durch eine

langsame Leitung, eine verkürzte Refraktärzeit und eine vermehrte Masse des Atriums begünstigt („leading circle idea“). Beendet werden können diese Kreisläufe durch eine verlängerte Refraktärzeit oder durch eine verzögerte Impulsausbreitung, da hier die Welle auf noch refraktäres Gewebe trifft (2, 39, 51, 145, 193) (Abb.12 A).

Zum anderen existiert die „spiral wave theory“. Hier ähnelt der Reentry Kreislauf einer Spirale, die schnell und kontinuierlich um einen zentralen Kern kreist (46, 174). Hohe zelluläre Erregbarkeit und kurze Refraktärzeiten sind für das Fortbestehen dieser „Spiral Wellen“ erforderlich (21, 193) (Abb.12 B).

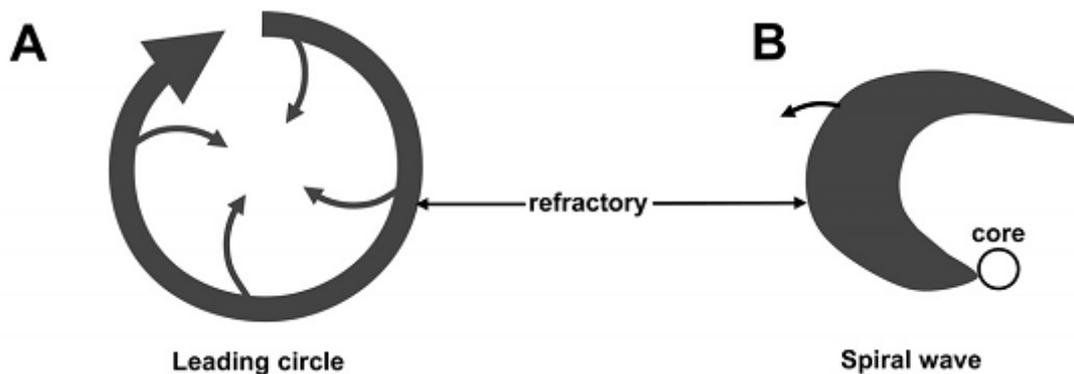


Abbildung 12: Pathophysiologische Grundlagen der Reentry-Kreisläufe

1.5.2. Fokale Trigger

Haissaguerre und seine Kollegen fanden heraus, dass Vorhofflimmern durch fokale Trigger ausgelöst wird und, dass durch Ablation dieser fokalen Quellen das Flimmern beendet werden kann (76, 78, 97). Neben den Pulmonalvenen, die den häufigsten Ursprung dieser fokalen Trigger darstellen, finden sich außerdem solche Herde in der Vena cava superior, der Marshall Vene, der linken hinteren Wand des Vorhofs, der Crista terminalis und dem Koronarsinus (21, 29, 64, 76, 95, 97, 124, 194, 198, 210).

Nathan und Eliakim entdeckten als Erste die Anwesenheit von Gewebe des Herzens, welches sich bis in die Pulmonalvenen erstreckt (144).

Heute herrscht große Übereinstimmung darüber, dass sich Myokardfasern ausgehend vom linken Vorhof in alle Pulmonalvenen ausbreiten (90, 223). Mehrere kürzlich veröffentlichte Studien konnten zeigen, dass sich in diesen Myokardfasern Zellen mit Schrittmacher Funktion befinden (69, 100). Eine Studie konnte außerdem P-Zellen und Purkinje Zellen in menschlichen Pulmonalvenen nachweisen (21, 173).

Zusammenfassend zeigt Abbildung 13 elektrophysiologische Mechanismen, die für das Entstehen und Aufrechterhalten von Vorhofflimmern eine Rolle spielen.

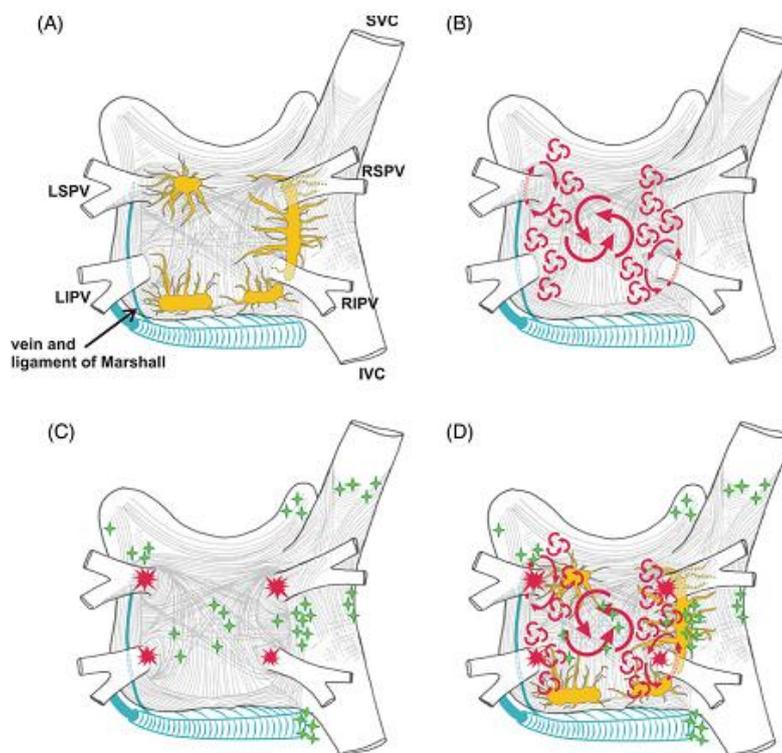


Abbildung 13: Pathomechanismen des Vorhofflimmerns aus Europace (21)

- (A) Linker und rechter Vorhof von hinten. Die Ausbreitung der Muskelzüge in die Pulmonalvenen lassen sich erahnen. In gelb sind die 4 autonomen Nervenplexi und –axone des linken Atriums dargestellt. In blau erkennt man die Marshall Vene und den Koronarsinus, welcher von Muskelzügen umhüllt ist, die Verbindung zum Vorhof haben.
- (B) Große und kleine Reentry Kreisläufe.
- (C) Übliche Lokalisationen von pulmonalvenösen (rot) und nicht-pulmonalvenösen (grün) Triggern.
- (D) Gesamtheit der arrhythmischen Mechanismen des Vorhofflimmerns.

1.5.3. Remodeling des Vorhofes

Für die Entwicklung und das Aufrechterhalten von Vorhofflimmern spielen elektrisches und strukturelles Remodeling des Vorhofs eine große Rolle. Dabei können diese Umbauprozesse durch begleitende kardiovaskuläre Erkrankungen oder durch die Arrhythmie selbst bedingt sein. Dadurch wird unter anderem die Basis zur Generierung der Reentry Kreisläufe geschaffen (193).

Besonders zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang elektrische und anatomische Veränderungen, die zu einer langsamen Überleitung und einer verkürzten Refraktärzeit führen (193).

Üblicherweise werden diese elektrischen Modifizierungen durch Tachyarrhythmien sowie durch Vorhofflimmern selbst verursacht (3, 145, 146, 197, 204, 220). Grundlage dafür sind Änderungen in der Ionenkanal Expression. Da bei jedem Aktionspotential Ca^{2+} -Ionen in die Zelle gelangen, erhöhen schnelle Vorhofkontraktionen die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration massiv. Deswegen hat die Zelle einen Selbstregulationsmechanismus eingerichtet um den Ca^{2+} -Einstrom zu reduzieren. Dies geschieht durch eine Verringerung der L-Typ Kalziumkanäle und durch eine Hochregulierung der Inward Rectifier (I_{K1}) und der Acetylcholin abhängigen Kaliumkanäle ($I_{K, \text{Ach}}$). Hiermit wird die Aktionspotentialdauer verkürzt und somit der Ca^{2+} -Einstrom reduziert (3, 96, 145, 147, 179, 197, 216, 220).

Dadurch ergibt sich ein Circulus Vitiosus. Durch Verkürzung der Aktionspotentialdauer werden die Reentry Mechanismen wieder stabilisiert. Hinzu kommt, dass durch die Veränderungen in der Kalzium Homöostase die diastolische Kalzium Abgabe erhöht wird und damit die fokalen Aktivitäten gesteigert werden. Das Risiko zur Entwicklung von Vorhofflimmern wächst somit wiederum (3, 96, 145, 159, 197, 220).

Die häufigste strukturelle Veränderung bei dieser Rhythmusstörung ist die Fibrose. Diese reduziert die Leitungsgeschwindigkeit im Atrium und stellt ein irreversibles Substrat für Vorhofflimmern dar (1).

Außerdem wurden Entzündungsreaktionen, Apoptose, Nekrose, Hypertrophie, Umverteilung der Gap Junctions, mikrovaskuläre Veränderungen, Amyloidablagerungen und endocardiell Remodelling während des Vorhofflimmerns beobachtet (193).

1.5.4. Autonomes Nervensystem

Die Elektrophysiologie des Herzens wird streng durch das autonome Nervensystem geregelt. Wenn das empfindliche Gleichgewicht zwischen adrenerger und cholinerg zugunsten der adrenergen Erregung gestört wird, kann dies zu Vorhofflimmern führen (229).

Desweiteren wird diese Rhythmusstörung durch Unregelmäßigkeiten der Herzfrequenz aufgrund der autonomen Fehlregulation begünstigt (101, 193).

1.6. Risikofaktoren des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern wird durch viele unterschiedliche Faktoren bedingt. Zu den wichtigsten zählen jedoch kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, kongestive Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Gefäßerkrankungen (71).

Außerdem begünstigen kardiale Veränderungen, wie Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien, KHK, Vorhofseptumdefekt und andere angeborene Fehlbildungen, die Entstehung dieser Krankheit (25).

Zu den nennenswertesten nicht kardial bedingten Einflussfaktoren gehören das Alter, thyroideale Dysfunktionen, Adipositas, die COPD, das Schlafapnoe Syndrom und die chronische Niereninsuffizienz (25).

Die Framingham Studie publizierte einen Risiko Score für Vorhofflimmern. Dieser besteht aus den Faktoren Alter, Geschlecht, Body-Mass Index, systolischer Blutdruck, klinisch signifikantes Herzgeräusch und kongestive Herzinsuffizienz. Es kann damit die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Vorhofflimmern abgeschätzt werden (71, 195) (Abb. 14).

Alter	Punkte für Frauen	Punkte für Männer
45-49	-3	1
50-54	-2	2
55-59	0	3
60-64	1	4
65-69	3	5
70-74	4	6
75-79	6	7
80-84	7	7
≥85	8	8

Systolischer Blutdruck, mmHG	Punkte
< 160	0
≥ 160	1

Bluthochdruck Behandlung	Punkte
Nein	0
Ja	1

Body-Mass Index, kg/m ²	Punkte
< 30	0
≥ 30	1

PR-Intervalle, Millisekunden	Punkte
< 160	0
160-199	1
≥ 200	2

Signifikantes Herzgeräusch nach Alter	
Alter	Punkte
45-54	5
55-64	4
65-74	2
75-84	1
≥ 85	0

Herzinsuffizienz nach Alter	
Alter	Punkte
45-54	10
55-64	6
65-74	2
75-84	0

Gesamtpunktzahl und Risikoabschätzung											
Gesamtpunktzahl	≤0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Risiko, %	≤1	2	2	3	4	6	8	12	16	22	>30

Abbildung 14: Risiko Score der Framingham Studie (195)

1.7. Klassifikation des Vorhofflimmerns

Meistens wird diese Rhythmusstörung anhand der „3-P“ Klassifizierung ihren häufigsten klinischen Ausprägungen zugeordnet. Hiermit wird zwischen paroxysmalem, persistierendem und permanentem Vorhofflimmern unterschieden.

Paroxysmales Vorhofflimmern ist definiert als rezidivierendes Vorhofflimmern (≥ 2 Episoden) welches spontan innerhalb von 7 Tagen terminiert.

Persistierendes Vorhofflimmern ist ein Flimmern, das länger als 7 Tage anhält oder das weniger als 7 Tage dauert, aber eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion notwendig macht. In diese Definition ist noch das „langanhaltende persistierende Vorhofflimmern“ mit eingeschlossen, welches durch eine Dauer von über 1 Jahr gekennzeichnet ist.

Permanentes Vorhofflimmern ist entweder dadurch definiert, dass das Flimmern durch eine Kardioversion nicht behandelt werden konnte oder dass kein Versuch der Kardioversion durchgeführt wurde (21, 64).

1.8. Klinische Symptomatik und Komplikationen von Vorhofflimmern

Die meisten Vorhofflimmerpatienten klagen über starkes Herzklopfen bzw. Herzrasen, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Müdigkeit, Benommenheit oder Synkopen. Vereinzelt kommt es durch vermehrtes Ausschütten des Atrialen Natriuretischen Peptides (ANP), infolge der Vorhofdehnung, zu einer Polyurie. Desweiteren kann Vorhofflimmern mit einer anhaltenden schnellen ventrikulären Überleitung zu einer Tachykardie assoziierten Kardiomyopathie führen (64, 96).

Die Erstmanifestation dieser supraventrikulären Rhythmusstörung kann jedoch auch ein thromboembolisches Ereignis sein (64). Thromboembolische Ereignisse gehören außerdem zu den wichtigsten Komplikationen des Vorhofflimmerns. Zudem ist Vorhofflimmern der bekannteste Risikofaktor für Schlaganfälle bei älteren Menschen. Die Virchow Trias mit ihren Determinanten, der Stase, der endothelialen Dysfunktion und der Hyperkoagulabilität, stellt die zentrale Grundlage der Thrombenentstehung in den beiden Atrien dar. Der bestimmteste Faktor hierbei ist die Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, besonders in den beiden Herzohren (148, 222). Vor allem das linke Herzohr ist als Emboliequelle für Vorhofflimmern bekannt. Über 90% der Thrombembolien stammen aus diesem Gebiet (96, 222).

1.9. Diagnostische Maßnahmen

Die Diagnostik des Vorhofflimmerns beruht auf der Anamnese und der klinischen Untersuchung und wird durch das EKG bestätigt (64).

Durch die Anamnese kann man das Vorhofflimmern klassifizieren, kardiale und extrakardiale Risikofaktoren erfragen und es anhand der Symptome in die EHRA Klassifikation einteilen (177) (Abb.15). Außerdem ist die Familienanamnese wichtig, da es Hinweise auf eine erbliche Komponente dieser Rhythmusstörung gibt (18, 139).

EHRA Klasse	Erklärung
EHRA I	Keine Symptome
EHRA II	Milde Symptome, normale Alltagstätigkeiten beeinträchtigt
EHRA III	Schwere Symptome, normale Alltagstätigkeiten beeinträchtigt
EHRA IV	Massiv behindernde Symptome, normale Alltagstätigkeit ist unmöglich

Abbildung 15: Klassifizierung der Vorhofflimmer Symptome der European Heart Rhythm Association (EHRA) (25)

Bei der klinischen Untersuchung deutet besonders ein unregelmäßiger Puls auf Vorhofflimmern hin.

Bewiesen wird die Diagnose aber erst durch mindestens eine EKG Dokumentation. Dies kann vor allem beim paroxysmalen Vorhofflimmern schwierig sein. Hier kann durch portable Eventrekorder Abhilfe geschaffen werden (64).

Folgende EKG Merkmale sind für Vorhofflimmern kennzeichnend. Die RR-Intervalle sind unregelmäßig und folgen keinem bestimmten Muster. Außerdem sind die P-Wellen nicht erkennbar, da sie durch Flimmerwellen ersetzt wurden. Desweiteren ist die atriale Zykluslänge kürzer als 200 Millisekunden. Daraus resultieren mehr als 300 Schläge pro Minute (25, 64).

Als weitere sinnvolle Untersuchungen stehen die Echokardiographie, das TEE, der Röntgen Thorax und Bluttests zur Verfügung.

Mithilfe der Echokardiographie kann die Größe des linken Vorhofs und Ventrikels, einschließlich der Funktion und der Wanddicke des Ventrikels, beurteilt werden. Damit können bestehende Klappen- oder Perikarderkrankungen und eine hypertrophe Kardiomyopathie ausgeschlossen werden.

Thromben, die sich am häufigsten im linken Atrium befinden, werden mittels TEE erfasst.

Anhand eines Röntgenbildes des Thorax können Erweiterungen der Herzkammern und eine Herzinsuffizienz erkannt werden (12, 45, 64, 131).

Routinebluttests können zum Ausschluss thyroïdaler, renaler oder hepatischer Dysfunktionen durchgeführt werden (64, 114).

1.10. Therapie

Das Ziel der Therapie von Vorhofflimmern ist es, Symptome zu reduzieren und schwere Komplikationen zu verhindern. Dies wird durch eine adäquate antithrombotische Therapie und durch eine Kontrolle der Herzfrequenz und des Herzrhythmus erreicht. Um sich jedoch gänzlich von den Symptomen zu befreien, stehen medikamentöse und chirurgische Maßnahmen, sowie die elektrische Kardioversion und die interventionelle Katheterablation zur Verfügung (25).

1.10.1. Thromboembolieprophylaxe

Da Vorhofflimmern ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Apoplexes ist, stellt die Thromboembolieprophylaxe einen grundlegenden Faktor in der Therapie des Vorhofflimmerns dar.

Mehrere Studien lieferten den Beweis für den Nutzen einer antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern. Dies bezieht sich sowohl auf die Primär- als auch auf die Sekundärprävention eines Schlaganfalles und thromboembolischer Ereignisse (99). Zu den verwendeten Medikamenten zählen Aspirin, Vitamin K Antagonisten und neue orale Antikoagulantien, wie beispielsweise der direkte Faktor Xa Inhibitor Rivaroxaban oder der direkte Thrombininhibitor Dabigatran (25, 175, 213).

Je nach Schlaganfallrisiko werden die verschiedenen Medikamente eingesetzt. Infolge dessen wurden mehrere Risiko Schemata zur Beurteilung des Schlaganfallrisikos entwickelt. Das einfachste und bekannteste ist der CHADS₂ Score. Dieses Akronym beschreibt die Risikofaktoren „cardiac failure, hypertension, age, diabetes und stroke“. Diese Einteilung basiert auf einem Punktesystem, wobei für die Anamnese eines Schlaganfalls oder einer TIA 2 Punkte verteilt werden und für die weiteren Risikofaktoren jeweils 1 Punkt. Alter zählt ab 75 Jahren als ein prädisponierender Faktor (65). Ein CHADS₂ Score von 0 steht hierbei für ein niedriges, von 1-2 für ein moderates und von über 2 für ein hohes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (25).

Dieses System beruht jedoch auf einer sehr einfachen Einteilung und sollte nur zur initialen Beurteilung des Apoplex Risikos verwendet werden.

Bei Patienten mit einem CHADS₂ Score von ≥ 2 ist eine dauerhafte Antikoagulationstherapie mit Vitamin K Antagonisten, mit einem Ziel INR-Wert zwischen 2,0-3,0, oder neuen oralen Antikoagulantien angezeigt (25).

Dahingegen sollte bei Patienten mit einem CHADS₂ Score von 0-1 zusätzlich ein ausführlicheres Risikostratifizierungssystem angewendet werden, welches zusätzliche Thromboembolierisikofaktoren mit einbezieht. Dies dient insbesondere dazu, Patienten mit einem niedrigen Risiko für thromboembolische Ereignisse heraus zu filtern, um zu entscheiden, ob genau diese Patienten von einer Antikoagulation profitieren. Ein Beispiel hierfür ist der CHA₂DS₂ –VASc Score (26, 125) (Abb.16).

Risikofaktor	Score
Kongestive Herzinsuffizienz/Linksventrikuläre Dysfunktion	1
Bluthochdruck	1
Alter ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Apoplex/TIA/Thromboembolie	2
Vaskuläre Erkrankungen	1
Alter 65-74	1
Geschlecht (z.B. weiblich)	1

Abbildung 16: CHA₂DS₂ –VASc Score aus Camm, A.J., Guidelines for the Management of atrial fibrillation (25)

Erreichen Patienten bei diesem System einen Punkt, kann zwischen der oralen Antikoagulation, mit z.B. Vitamin-K-Antagonisten, und 75-325 mg Aspirin entschieden werden. Die Therapie mit Aspirin rückt, bei geringem Nutzen, dabei immer mehr in den Hintergrund und gilt nur noch als 2. Wahl bei Patienten mit Kontraindikationen für orale Antikoagulantien oder bei Patienten die eine Therapie mit diesen ablehnen. Eine Ausnahme macht die ESC in ihrem Update der Leitlinien vom Jahr 2012 bei Frauen unter 65 Jahren, die ansonsten keine Risikofaktoren besitzen. Trotz einem Risikoscore von 1 müssen diese keine Antikoagulation durchführen.

Bei 0 Punkten muss keine Antikoagulation durchgeführt werden.

In allen Fällen müssen jedoch unbedingt alle Vor- und Nachteile der Thromboseprophylaxe gegeneinander abgewägt werden. Vor allem das Blutungsrisiko muss berücksichtigt werden. Jedoch ging die Rate intrazerebraler Blutungen, trotz steigender Antikoagulationsrate, in letzter Zeit zurück. Dies ist wahrscheinlich auf eine verstärkte Überwachung der Therapie und auf eine verbesserte Blutdruckkontrolle zurückzuführen. Hierbei ist festzuhalten, dass das Risiko intrazerebraler Blutungen erst bei INR-Werten über 3,5 bis 4 ansteigt. Bei INR-Werten zwischen 2 und 3, wie diese bei der

Antikoagulation erreicht werden, ist das Blutungsrisiko mit dem von niedrigeren Werten vergleichbar (25, 26).

Außerdem ist festzuhalten, dass vor allem bei älteren Menschen, das Blutungsrisiko von Aspirin ähnlich dem von Vitamin-K-Antagonisten ist (133). Die Angst vor einem Sturz wird oftmals überbewertet, wenn man bedenkt, dass ein Patient ca. 300mal im Jahr fallen muss, damit das intrakranielle Blutungsrisiko dem Nutzen der oralen Antikoagulation überwiegt (25).

Um das jeweilige Risiko von Blutungen bei Vorhofflimmerpatienten unter Antikoagulation einschätzen zu können, entwickelte die „Euro Heart Survey“ einen neuen Risikoscore, den HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly) Score (176) (Abb.17).

Dabei bedeutet ein Score ≥ 3 ein hohes Blutungsrisiko und indiziert ein regelmäßiges Überwachen des Patienten (25).

	Klinische Befunde	Punkte
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (jedes 1 Punkt)	1 oder 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (>65 Jahre)	1
D	Drugs or alcohol (jedes 1 Punkt)	1 oder 2
		Max. 9 Punkte

Abbildung 17: Der HAS-BLED Score, eine Einschätzung des Blutungsrisikos, angelehnt an Camm A.J. Guidelines for the management of atrial fibrillation (25)

1.10.2. Frequenzkontrolle

Ist die Überleitung des AV-Knotens intakt, führt Vorhofflimmern zu schnellen ventrikulären Frequenzen (13). Palpitationen, Dyspnoe und Müdigkeit sind Symptome, die daraus resultieren. Eine adäquate Kontrolle der Kammerfrequenz ermöglicht eine Reduktion dieser Symptome und eine Verbesserung der Hämodynamik (25).

1.10.2.1. Pharmakologische Frequenzkontrolle

Die ausschlaggebenden Faktoren der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern sind die Leitungseigenschaften und die Refraktärzeit des AV-Knotens und die sympathische und parasympathische Aktivität. Medikamente, die verwendet werden um dies zu beeinflussen, sind β -Blocker, Kalzium-Kanal Antagonisten und Digitalis.

β -Blocker sind vor allem bei hohem Sympathikotonus und symptomatischer Myokardischämie, die infolge des Vorhofflimmerns entstanden ist, anzuwenden.

Die Kalzium-Kanal Antagonisten Verapamil und Diltiazem sind für die akute und chronische Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern nützlich. Vermieden werden sollten sie jedoch bei Herzinsuffizienz mit systolischem Pumpversagen, aufgrund ihres negativ inotropen Effektes.

Digitalis kann zur Kontrolle der Herzfrequenz in Ruhe, aber nicht bei körperlicher Aktivität, eingesetzt werden. Allerdings kann Digitalis oft lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen. Deshalb muss die Anwendung dieser Substanz streng überwacht werden. Die Kombination von Digitalis mit β -Blockern kann vor allem bei Patienten mit begleitender Herzinsuffizienz von Vorteil sein.

Die RACE II Studie (215) empfiehlt anfänglich eine milde Frequenzkontrolle mit Ruhefrequenzen < 110 Schläge pro Minute. Um diese Vorgabe zu erreichen, können die Dosierungen gesteigert werden und Medikamente miteinander

kombiniert werden. Bleiben Patienten jedoch symptomatisch, ist eine strengere Frequenzkontrolle indiziert. Dabei sollte die Herzfrequenz solange gesenkt werden, bis die Patienten symptomfrei sind oder die Symptome erträglich werden. Wird diese strenge Pulskontrolle, mit Frequenzen in Ruhe <80 und während körperlicher Aktivität < 110 Schläge pro Minute angestrebt, so ist eine 24 Stunden EKG angezeigt, um mögliche Pausen und Bradykardien zu identifizieren.

Welches Medikament zur Frequenzkontrolle gegeben wird ist vom Alter des Patienten, einer begleitenden Herzerkrankung und dem Ziel der Behandlung abhängig. Bleiben Patienten trotz der strikten Frequenzkontrolle symptomatisch, ist eine Rhythmuskontrolle angezeigt (25).

1.10.2.2. Frequenzkontrolle durch Atrioventrikularknoten Ablation

Eine sehr effektive Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern wird durch Ablation des Atrioventrikularknotens erreicht. Dabei wird durch eine selektive Zerstörung des AV-Knotens oder des His-Bündels mithilfe einer kathetergestützten Radiofrequenzablation, ein kompletter Herzblock erreicht. Gleichzeitig wird ein Schrittmachersystem implantiert, um eine adäquate Erregung des Herzens zu gewährleisten.

Diese Methode ist palliativ und irreversibel und ist daher nur bei älteren Patienten mit fehlgeschlagener Frequenz- oder Rhythmuskontrolle und bei Patienten mit einer schon vorher vorhandenen Indikation für eine Schrittmacherimplantation vertretbar. Dann jedoch kann die AV-Knoten Ablation bei genau diesen Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen (25).

1.10.3. Rhythmuskontrolle

1.10.3.1. Medikamentöse Maßnahmen

Schlagwörter für die medikamentöse Rhythmuskontrolle von Vorhofflimmern sind laut neuester, im Jahr 2012 veröffentlichter, Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (26):

- Das Ziel der Behandlung ist die Reduktion der Symptome von Vorhofflimmern.
- Eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie sollte nur veranlasst werden, um hartnäckige Symptome bei rezidivierendem Vorhofflimmern zu kontrollieren.
- Antiarrhythmische Medikamente sollten nicht zur Frequenzkontrolle verwendet werden, es sei denn, entsprechende Medikamente zur Frequenzkontrolle schlagen fehl.
- Bei einigen Patienten hilft eine kurzzeitige medikamentöse Rhythmuskontrolle für vier Wochen, um die Erfolgsaussichten nach einer Kardioversion zu erhöhen.
- Bei der Entscheidung für ein antiarrhythmisches Medikament steht die Sicherheit immer über der Effizienz.

Das Hauptziel der medikamentösen Rhythmuskontrolle ist die Linderung der Symptome von Vorhofflimmern. Vor allem bei Patienten mit häufigen Episoden oder lang andauerndem Flimmern ist eine antiarrhythmische Therapie sinnvoll. Im Gegenzug sollten Erkrankte, die durch eine ausreichende Frequenzkontrolle asymptomatisch geworden sind, grundsätzlich nicht mit Antiarrhythmika behandelt werden (23, 25).

Die Voraussetzung für eine antiarrhythmische Therapie ist eine adäquate Antikoagulation von mindestens 3 Wochen oder der Ausschluss eines Thrombus im linken Vorhof mittels transösophagealer Echokardiographie (23).

Das jeweilige Antiarrhythmikum muss spezifisch für jeden Patienten, je nach Begleiterkrankung, ausgewählt werden (23) (Abb.18). In Europa werden am

häufigsten die Medikamente Flecainid, Propafenon, Sotalol, Amiodaron und Dronedaron verwendet. Chinidin, der erste verfügbare Natriumkanalblocker, wird dagegen aufgrund seines QT-Zeit verlängernden Effektes und des Risikos einer medikamenteninduzierten Torsade-de-pointes-Tachykardie, kaum mehr eingesetzt (25).

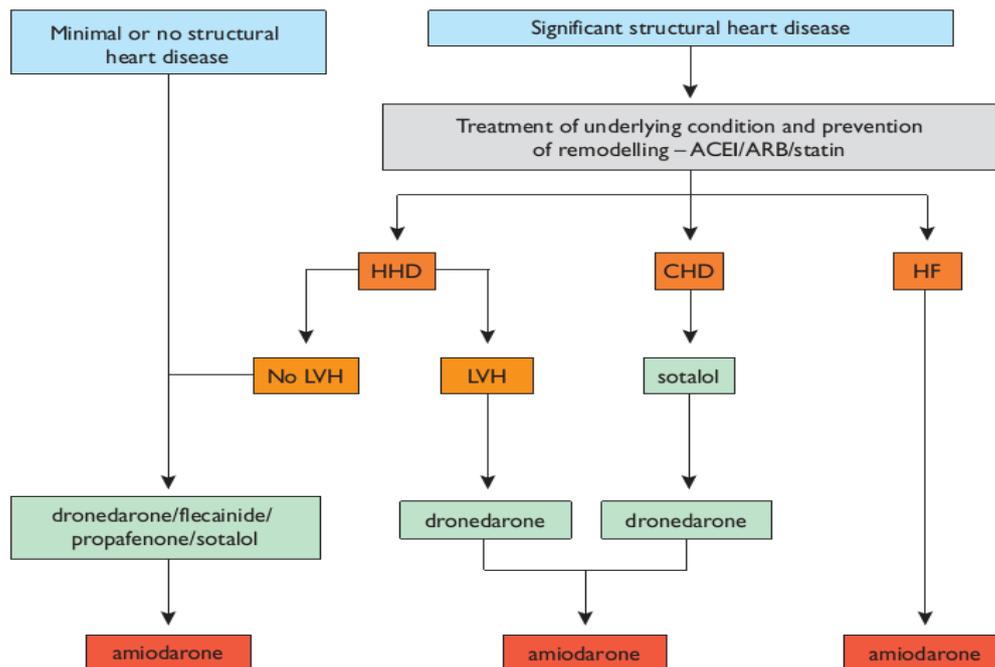


Abbildung 18: Auswahl des richtigen Antiarrhythmikums entsprechend der zugrundeliegenden Pathologie, aus Camm, A.J., 2012 focused update of the Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (26)

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin-receptor blocker; HHD: hypertensive heart disease; CHD: coronary heart disease; HF: heart failure, LVH: left ventricular hypertrophy; NYHA: New York Heart Association

Flecainid und Propafenon sind Natriumkanalblocker und werden der Klasse IC der Antiarrhythmika, nach Vaughan Williams, zugeordnet (94). Durch die Anwendung von Flecainid wird die Wahrscheinlichkeit im Sinusrhythmus zu bleiben annähernd verdoppelt. Es kommt besonders in der Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern zum Einsatz.

Propafenon hingegen wird vor allem zur Vorbeugung von rezidivierendem Vorhofflimmern genutzt. Kontraindikationen für diese beiden Medikamente sind eine koronare Herzerkrankung oder eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Desweiteren muss die Therapie mit diesen IC Antiarrhythmika regelmäßig durch eine EKG-Kontrolle überwacht werden. Es soll dabei vorwiegend auf eine Verlängerung der QRS Dauer geachtet werden. Steigt diese auf >25% an, so erhöht sich das Risiko einer Proarrhythmie und die Gabe der Medikamente muss beendet oder die Dosis reduziert werden (23, 25).

Die beiden Kaliumkanalblocker Amiodaron und Sotalol sind Antiarrhythmika der Klasse III und dienen vorzugsweise der Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern, wobei Amiodaron besser wirksam ist (25, 94). Daher wird Amiodaron insbesondere bei häufig wiederkehrendem, symptomatischem Vorhofflimmern eingesetzt. Im Gegensatz zu anderen Medikamenten kann es auch bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung, einschließlich Herzinsuffizienz, angewandt werden (32). Jedoch besitzt Amiodaron zahlreiche, oft schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Schilddrüsenfunktionsstörungen oder die Entwicklung einer Lungenfibrose. 25% der Patienten beenden die Therapie aufgrund der unerwünschten Wirkungen (87). Außerdem macht seine lange Halbwertszeit und die damit verbundene Toxizität eine Langzeitanwendung oft schwierig. Dabei steigt die Toxizität mit der kumulativen Dosis. Darum sollte eine dauerhafte Einnahme, vor allem bei jüngeren Patienten, vermieden werden (23).

Sotalol kann zwar bei KHK Patienten verabreicht werden, ist jedoch bei einer Herzinsuffizienz kontraindiziert. Außerdem verursacht es viele Interaktionen mit anderen Medikamenten und wirkt besonders bei Frauen und Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie, schwerer Bradykardie, ventrikulären Arrhythmien, renalen Funktionsstörungen oder mit Hypokaliämie proarrhythmisch(23, 25). Sowohl bei Sotalol als auch bei Amiodaron müssen strikt die QT-Intervalle, wegen der Gefahr einer Proarrhythmie, überwacht werden (25, 102, 107).

Das neue antiarrhythmisch wirkende Medikament Dronedaron blockiert Natrium-, Kalium- und Kalziumkanäle und besitzt außerdem antiadrenerge

Eigenschaften (25, 120). Laut den neuesten ESC-Leitlinien im Jahr 2012 (26), eignet es sich, um bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern den Sinusrhythmus aufrechtzuerhalten. Es sollte jedoch nicht bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz verabreicht werden. Außerdem ist Dronedaron hepatotoxisch und hemmt das Glykoprotein-P und erhöht beispielsweise somit die Plasmakonzentration von Dabigatran. Eine gleichzeitige Gabe dieser beiden Substanzen sollte deswegen vermieden werden (26).

Die AFFIRM Studie (231) verglich im Jahr 2002 die Frequenz- mit der Rhythmuskontrolle in der medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns. Das Ergebnis war, dass eine Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus keinen Vorteil, gegenüber einer Kontrolle der Herzfrequenz, bei der ein Fortbestehen des Vorhofflimmerns in Kauf genommen wird, liefert. Es war vielmehr so, dass Patienten mit einer antiarrhythmischen Therapie eine erhöhte Mortalität aufwiesen ($P=0,08$). Grund für diese höhere Mortalitätsrate ist das proarrhythmogene Potential der Antiarrhythmika. Torsades-de-pointes Tachykardien und bradykarde Pausen traten beispielsweise unter einer Rhythmuskontrolltherapie häufiger auf als bei der Frequenzkontrolle (231).

In einer Follow Up Studie (33) wurden desweiteren die Gruppen Sinusrhythmus und kein Sinusrhythmus miteinander verglichen, mit dem Resultat, dass Patienten, die mit oder ohne antiarrhythmische Therapie im Sinusrhythmus sind, ein besseres Überleben aufweisen.

Dieses Ergebnis lieferte unter anderem einen weiteren Ansporn dafür, eine Therapiemöglichkeit zu entwickeln, um Patienten mit Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus zu bringen, ohne die proarrhythmogenen Potentiale der Antiarrhythmika hinnehmen zu müssen (33).

1.10.3.2. Elektrische Kardioversion

Eine elektrische Kardioversion kann elektiv durchgeführt werden, um Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus zurückzuführen. Jedoch kann sich auch notfallmäßig die Indikation einer Kardioversion ergeben. So macht beispielsweise eine durch die Arrhythmie bedingte akute Herzinsuffizienz, eine Hypotension oder eine Verschlechterung einer Angina Pectoris, eine sofortige Kardioversion notwendig (64).

Bei der Kardioversion erfolgt die Schockabgabe synchron zur R-Zacke (94), um zu vermeiden, dass die elektrische Stimulation in die vulnerable Phase der Herzerregung fällt. Da die Kardioversion nur bei Patienten ohne Bewusstsein durchgeführt werden soll, ist meistens eine Kurznarkose notwendig (127).

Wegen des erhöhten Risikos einer Thromboembolie, ist bei einer elektiven Kardioversion von Vorhofflimmern, welches länger als 48 Stunden besteht, eine Antikoagulation von mindestens 3 Wochen, mit Marcumar mit einem Ziel INR-Wert zwischen 2,0-3,0, oder mit neuen oralen Antikoagulantien, angezeigt. Aufgrund der sich eventuell aus der Kardioversion ergebenden Funktionsstörung des linken Vorhofs und dem damit verbundenen Thromboembolierisiko ist eine Fortführung der Antikoagulation von mindestens 4 Wochen erforderlich (25).

Umgangen werden können diese 3 Wochen unter Antikoagulation, indem ein transösophageales Echokardiogramm, zum Ausschluss eines Thrombus im linken Atrium oder im linken Herzohr, durchgeführt wird (109).

Wird kein Thrombus diagnostiziert, so kann kardiovertiert werden. Es sollte jedoch vor der Kardioversion unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin verabreicht werden und danach solange weitergegeben werden, bis der Ziel INR-Wert mit oralen Antikoagulantien erreicht wurde.

Wird in der TEE dagegen ein Thrombus entdeckt, muss der Patient 3 Wochen antikoaguliert und die TEE vor der geplanten Kardioversion wiederholt werden (25).

Bei Dauer des Vorhofflimmerns über 48 Stunden und aufgetretener hämodynamischer Instabilität sollte Heparin verabreicht und danach unverzüglich kardiovertiert werden (25).

Bei Patienten mit einem definitiven Beginn des Vorhofflimmerns unter 48 Stunden, kann eine sofortige Kardioversion, unter dem Schutz von Heparin, veranlasst werden (25).

1.10.3.3. Chirurgische Maßnahmen

Im Jahr 1987 entwickelte Dr. James Cox die erste erfolgreiche chirurgische und zugleich kurative Behandlungsmethode gegen Vorhofflimmern (36, 37, 39). Seine Idee beruhte auf der Hypothese, dass Reentry-Mechanismen die Hauptursache für das Entstehen und Aufrechterhalten von Vorhofflimmern darstellen (40). Basierend auf diesem Wissen, entwickelte er eine Methode, die heutzutage als „Maze-Procedure“ bekannt ist. Er setzte lineare Läsionen in den betroffenen Vorhofgebieten. Durch diese Barrieren konnte er die Überleitung der Reentry-Kreisläufe unterbrechen und somit das Flimmern beseitigen (35).

Durch den Gebrauch einer „Cut and Sew“ Technik konnten Erfolgsquoten um die 95% erreicht werden (37, 38). Jedoch war dieses Operationsverfahren sehr risikoreich, da es am offenen Herzen durchgeführt wurde und den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine notwendig machte (38, 64, 68).

Seit dieser Erfindung, durchlief die Methode 4 verschiedene Erneuerungsprozesse: Maze I, II, III und IV (38, 44). In den letzten Jahren wurde die traditionelle „Cut and Sew“ Technik durch neuere Ablationstechnologien abgelöst. Anstelle dieser wird Radiofrequenzenergie, Mikrowellen, Kryoablation, Laser oder Hochintensivierter Fokussierter Ultraschall (HIFU) intraoperativ genutzt, um diese linearen Inzisionen zu platzieren (202).

1.11. Die Katheterablation als interventionelle Maßnahme

Die bereits oben erwähnten Ergebnisse der AFFIRM Studie (231) lieferten unter anderem neue Motivationen eine Therapiemöglichkeit zu entwickeln, um Patienten von Vorhofflimmern zu befreien, ohne dabei die proarrhythmogenen Potentiale und vielen Nebenwirkungen der Antiarrhythmika in Kauf nehmen zu müssen: die Katheterablation von Vorhofflimmern (33, 231).

Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entwicklung von Vorhofflimmern sowohl ein Auslöser als auch eine Substrat notwendig ist. Aufgrund dessen ist die Intention der Katheterablation, entweder durch Beseitigung des Triggers, der das Flimmern auslöst, oder durch Veränderung des arrhythmogenen Substrats, Vorhofflimmern zu vermeiden (21, 134, 158, 165).

Seit Haissaguerre und Kollegen im Jahr 1998 die Pulmonalvenen als Trigger von Vorhofflimmern identifiziert haben (76), hat sich die Technik der Katheterablation, zur Eliminierung dieser Auslösemechanismen, vielen Veränderungen unterzogen. Angefangen von linearen Ablationskonzepten, über segmentale und zirkumferentielle Pulmonalvenenisolationen, hin zur potentialorientierten Substratmodifikation (66).

Der wichtigste klinische Profit von Katheterablationen, ist die Verbesserung der Lebensqualität durch Beseitigung arrhythmieassoziierter Symptome, wie Palpationen oder Müdigkeit. Dementsprechend sind Auswahlkriterien für eine Katheterablation bei Vorhofflimmern vor allem symptomatische Patienten, bei denen keine Verbesserung durch mindestens ein Klasse I oder III Antiarrhythmikum erzielt werden konnte (21).

Darüber hinaus empfiehlt die European Society of Cardiology (ESC) in ihren neuesten Leitlinien des Jahres 2012 eine Katheterablation bei einigen ausgewählten Vorhofflimmerpatienten als Erstlinientherapie. Vor allem bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, ohne signifikante strukturelle Herzerkrankung oder niedrigem CHAD₂DS₂-VAsC-Score, ist die Katheterablation einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie überlegen. Bei persistierendem Vorhofflimmern dagegen sollte zunächst eine

Therapie mit antiarrhythmischen Medikamenten gestartet werden. Erzielt diese keinen Erfolg, so wird auch diesen Patienten zu einer Vorhofflimmerablation geraten (26) (Abb.19).

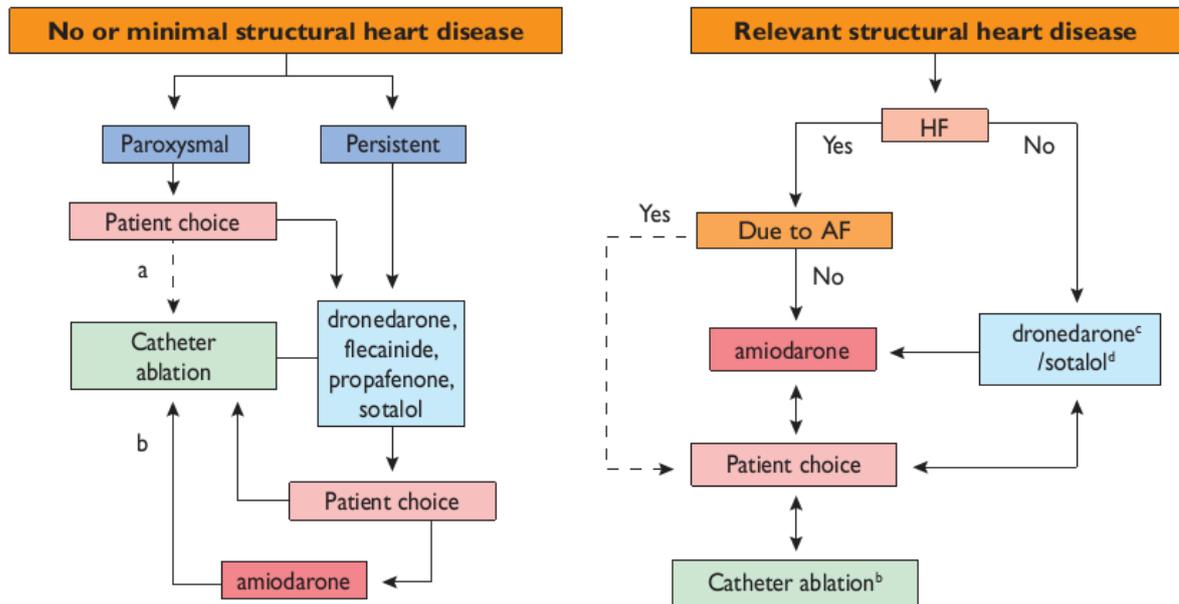


Abbildung 19: Antiarrhythmische Medikamente und/oder Katheterablation als Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern, aus Camm, A.J., 2012 focused update of the Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (26)

AF: atrial fibrillation; HF: heart failure

a: Eine Pulmonalvenenisolation ist normalerweise ausreichend

b: Zusätzliche linksatriale Ablationen können notwendig sein

c: Achtung bei einer koronaren Herzerkrankung

d: Nicht empfohlen bei linksventrikulärer Hypertrophie

1.11.1. Lineare Ablationskonzepte

Die hohe Erfolgsquote der Maze Operation brachte Elektrophysiologen, unter anderem Swartz et al., Anfang der 1990er Jahre dazu, dieses Verfahren durch transvenöse Katheterverfahren durchzuführen (207).

Anfangs war die lineare Ablationsstrategie auf den rechten Vorhof begrenzt. Dies war jedoch nicht sehr erfolgreich und so wurde die Technik auf den linken

Vorhof ausgeweitet. Dabei werden die Linien beispielsweise am Dach oder der hinteren Wand des linken Atriums oder am mitralen Isthmus gezogen (41, 73, 154).

1999 gelang es Pappone et al. die lineare Ablationsstrategie mithilfe eines 3D-Mapping Systems zu realisieren (163). Durch Integration anatomischer und elektrophysiologischer Informationen können damit bessere Ergebnisse erzielt werden. So wird die Menge des Gewebes, welches für das Auftreten der Reentry-Kreisläufe verantwortlich ist reduziert, die Anzahl der Ablationslücken und die damit verbundenen Komplikationen vermindert und die Behandlungszeit durch schnelle Identifikation der betroffenen Gebiete verkürzt (119, 160, 161, 164-168, 170). Daraus ergibt sich eine deutliche Reduktion der Strahlenbelastung für Patient und Untersucher (230).

Die lineare Katheterablation kann dabei als alleinige Strategie oder zusätzlich zu anderen Ablationskonzepten, beispielsweise der Pulmonalvenenisolation, angewandt werden (73, 154).

Eine ideale Läsionslinie sollte benachbarte anatomische Gebiete, die als Ursprungsorte des Flimmerns detektiert werden, miteinander verbinden, sie sollte so kurz wie möglich sein, um das Risiko einer Unvollständigkeit zu verhindern und sie sollte einfach durchzuführen sein. Außerdem sollten die linearen Läsionen komplikationsarm und leicht zugänglich sein, um den bidirektionalen Block entlang der Linie zu überprüfen (214).

Ein Beispiel dafür ist die „modifizierte anteriore Linie“, nach Tzeis et al., eine Verbindung des oberen Anteils des Mitralrings mit der linken superioren Pulmonalvene (Abb.20). Diese Linie ist zuverlässig und effektiv in der Behandlung eines perimitralen Flatterns. Sie vermeidet eine Ablation tief im Koronarsinus und reduziert so die damit verbundenen Komplikationen, wie eine Perforation oder Stenose des Koronarsinus (214).

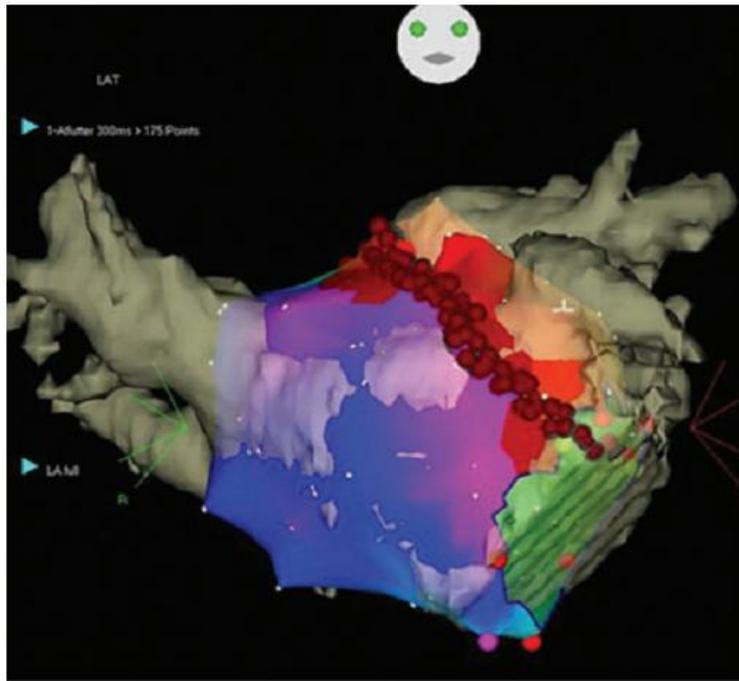


Abbildung 20: Die „modifizierte anteriore Linie“, aus Tzeis, S., *The Modified Anterior Line: An Alternative Linear Lesion in Perimitral Flutter* (214)

1.11.2. Pulmonalvenenisolation

Die bahnbrechende Entdeckung von Michel Haissaguerre im Jahr 1998, dass fokale Trigger in den Pulmonalvenen für die Auslösung von Vorhofflimmern verantwortlich sind, führte zu einem Paradigmenwechsel in der Katheterablation (75, 76, 78, 97). M. Haissaguerre aus Bordeaux in Frankreich und seinen Kollegen gelang es, mithilfe einer Radiofrequenzablation, genau diese Trigger zu eliminieren (31, 76, 82, 89, 186). Die ursprüngliche Ablationstechnik bestand darin, diese initiierenden Trigger in den Pulmonalvenen direkt zu abladieren. Aufgrund häufiger Rezidive und lokaler Probleme, wie der Pulmonalvenenstenose, stellte sich diese Ablationsmethode jedoch als ineffektiv heraus (49, 235).

1.11.2.1. Segmentale Pulmonalvenenisolation

Nach der Einführung eines multipolaren, zirkulären Katheters, der im Ostium der Pulmonalvenen platziert werden kann, war es erneut die Bordeaux Gruppe um M. Haissaguerre, die eine neue Ablationstechnik beschrieb. Diese hat eine elektrische Trennung der Muskelzüge zwischen den Pulmonalvenen und dem Vorhof zum Ziel (74). Durch punkt- oder segmentförmige Ablationen kommt es zur Isolation der Pulmonalvenen (74, 82, 155).

Mithilfe des zirkulären Katheters können Pulmonalvenen-Potentiale rund um die Pulmonalvenen aufgezeichnet werden und somit Orte mit der frühesten Aktivierung, auch ohne die Anwesenheit aktiver Trigger, ablatiert werden (9, 28, 49, 108, 155, 157, 196).

1.11.2.2. Zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation

Die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation mittels dreidimensionalen elektroanatomischen Mappings, wurde erstmals durch Pappone et al. beschrieben. Mithilfe von Radiofrequenzenergie werden zirkumferentielle Läsionen rund um die Ostien jeder Pulmonalvene gesetzt, mit dem Ziel, diese Venen vom linken Vorhof zu isolieren. Anhand eines nicht fluoroskopischen elektroanatomischen 3D Steuerungssystems wird die Kontinuität der zirkulären Linien überprüft. Die Vollständigkeit der Isolation sollte mit einem multipolaren Katheter in den Pulmonalvenen bestätigt werden (166).

Die zwei meist verwendeten dreidimensionalen Mapping Methoden sind das CARTO und das Navx System. Diese besitzen einen Sender und Empfänger für magnetische Felder und können somit eine Nachbildung der Anatomie des Vorhofs erschaffen (163, 199, 212). Dies funktioniert, indem ein Niederfrequenzsender, welcher normalerweise unter der Patientenliege platziert ist, ein externes magnetisches Feld erzeugt. Ein Sensor, an der Katheterspitze legt die Position (x, y, z Koordinate) und die Orientierung des Katheters fest. Der Katheter erzeugt dann daraus, zusätzlich zu den gemessenen

Elektrogrammen, eine individuelle und präzise dreidimensionale Rekonstruktion des Vorhofs (14).

Die vielen Pulmonalstenosen, als Komplikation der Radiofrequenzenergieabgabe in den Pulmonalvenen, und die Erkenntnis, dass sich die Auslöser von Vorhofflimmern eher im Antrum, als in den Ostien der Pulmonalvenen befinden, verursachten einen erneuten Wandel der Ablationsstrategie. Es soll nun das Vorhofgewebe, welches sich im Antrum befindet, kontinuierlich ablatiert werden, und nicht die Pulmonalvenen selbst (134, 181).

Gesteuert werden kann die Ablation fluoroskopisch (208), durch ein 3D Mapping System (158, 164, 166) oder durch intrakardiale Echokardiographie (24, 134).

Obwohl die Pulmonalvenenisolation einen Meilenstein in den Ablationstechniken für paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern darstellt, werden weiter neue Methoden entwickelt um die Ergebnisse von Vorhofflimmerablationen zu verbessern. Eine dieser Strategien ist beispielsweise, zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation, lineare Läsionen im linken Vorhof zu setzen, ähnlich denen der Maze III Operation, der Swartz-Methode und vielen anderen (21, 55, 91, 98, 161).

Am häufigsten werden diese zusätzlichen Linien am Dach des linken Vorhofs (zwischen der linken und rechten oberen Pulmonalvenenisolation), am mitralen Isthmus (Gebiet zwischen der Mitralklappe und der linken unteren Pulmonalvene) und zwischen der Dachlinie und dem Mitralling, gezogen (21, 55). Außerdem ist, wie bereits oben erwähnt, eine gute Alternative dafür, die „modifizierte anteriore Linie“ nach Tzeis et al. (214).

1.11.3. Potential orientierte Substratmodifikation

Eine alleinige Pulmonalvenenisolation ist in der Behandlung von paroxysmale Vorhofflimmern sehr erfolgversprechend, für die Heilung von persistierendem oder langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern ist diese jedoch, in den meisten Fällen, nicht ausreichend (20, 117).

Um für diese Patienten die Erfolgsaussichten zu erhöhen, muss die Ablation ausgeweitet werden. So werden, wie bereits oben erwähnt, zusätzliche Linien gezogen. Neben der linearen Ablation kann die Substratmodifikation durch eine Ablation von sogenannten CFAEs (complex fractionated atrial electrograms) erfolgen (73, 79, 80, 143, 153).

Konings und Kollegen konnten belegen, dass CFAEs vor allem in Zonen der langsamen Leitung und/oder an Wendepunkten, an denen sich die Erregungsausbreitung dreht, auftreten. Bereits zuvor wurden CFAEs während Operationen von Vorhofflimmern beobachtet (111, 112).

Die bedeutendste Theorie, die das Auftreten von CFAEs beschreibt, beinhaltet die komplexe Wirkung des intrinsischen kardialen Nervensystems auf das Vorhofgewebe. Die ganglionären Plexi sind Ansammlungen von autonomem Nervengewebe mit afferenten und efferenten sympathischen und parasympathischen Fasern (10, 126, 142, 172, 191).

In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass durch eine Stimulation der parasympathischen Fasern die Refraktärzeit verkürzt und das Vorhofflimmern aufrechterhalten wird (171). Daneben tritt gleichzeitig, in ähnlichen Gebieten, eine Stimulation von sympathischen Fasern auf, was für das Auftreten pulmonalvenöser Ektopien verantwortlich sein kann (190). Leider ist eine Lokalisation und Ablation dieser Gebiete zeitaufwändig und schwierig (142).

Jedoch konnte dank fortlaufender Forschungen eine enge Beziehung dieser ganglionären Plexi und der Lokalisation von CFAEs festgestellt werden (169, 171, 190). Demzufolge könnte eine Ablation der komplexen, fraktionierten atrialen Elektrogramme ein Ersatz für die Modifikation der ganglionären Plexi beim Menschen darstellen (142).

Im Jahr 2004 entwickelte Nademanee et al. eine neue Methode, bei der CFAEs gefunden und ablatiert werden können (116, 143). Nicht wie bei anderen Ablationstechniken, bei denen die Eliminierung der auslösenden Trigger das Ziel ist, steht bei Nademanee vielmehr die Beseitigung des Substrates, welches das Vorhofflimmern aufrechterhält, im Mittelpunkt (27, 76, 143, 163).

Dabei werden CFAEs laut Nademanee als fraktionierte Elektrogramme mit mindestens zwei Deflektionen und einer durchschnittlichen Zykluslänge ≤ 120 ms definiert (143) (Abb. 21).



Abbildung 21: Komplex, fraktionierte atriale Elektrogramme: sie bestehen aus mindestens 2 Deflektionen und haben eine sehr kurze Zykluslänge (≤ 120 ms) aus Nademanee, K., Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate (142)

CS: Koronarsinus; LA: linkes Atrium; LIPV: linke inferiore Pulmonalvene; RSPV: rechte superiore Pulmonalvene

Lokalisationen von CFAEs sind von Patient zu Patient verschieden. Die häufigsten Gebiete sind jedoch der proximale Koronarsinus, die Verbindung zwischen der superioren Vena Cava und dem rechten Vorhof, die Septumwand vor der rechten superioren und inferioren Pulmonalvene, die vordere Wand,

medial des linken Herzohrs, das Gebiet zwischen dem linken Herzohr und der linken superioren Pulmonalvene und die hintere, obere Wand, medial der linken superioren Pulmonalvene. Patienten mit persistierendem oder langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern weisen typischerweise eine größere Anzahl dieser Gebiete mit CFAEs auf als Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (142, 143).

Eine Studie des Deutschen Herzzentrum Münchens, von Wu, J. et al., untersuchte im Jahr 2008 die häufigsten Lokalisationen der CFAEs. Bei paroxysmalem Vorhofflimmern befinden sich diese bevorzugt an den Pulmonalvenen, bei persistierendem Flimmern dagegen sind sie im gesamten linken Vorhof verteilt (230).

Obwohl die Verteilung von CFAEs im rechten und linken Vorhof sehr unterschiedlich ist, treten sie zeitlich und räumlich gesehen äußerst stabil auf. Dies erlaubt eine präzise Lokalisation der Elektrogramme. Demzufolge können sie Punkt für Punkt aufgesucht und in eine „elektroanatomische Karte“ eingetragen werden (142) (Abb. 22).

Die komplexen, fraktionierten atrialen Elektrogramme werden somit identifiziert und markiert und dienen später als Zielpunkte für die Ablation (142).

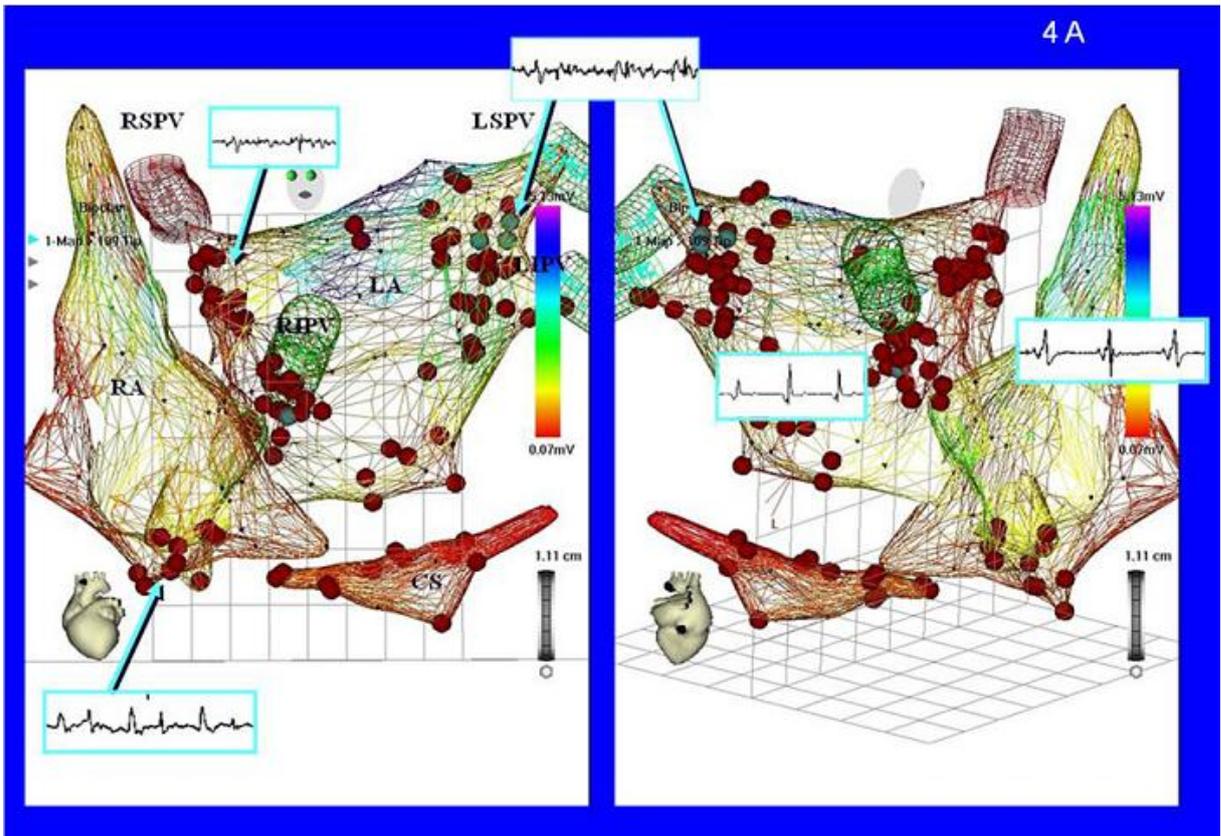


Abbildung 22: Beispiel einer „elektroanatomischen Karte“ eines Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, aus Nademanee, K., Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate (142)

Abbildung 23 zeigt zusammenfassend häufig gesetzte Läsionen während einer Katheterablation von Vorhofflimmern.

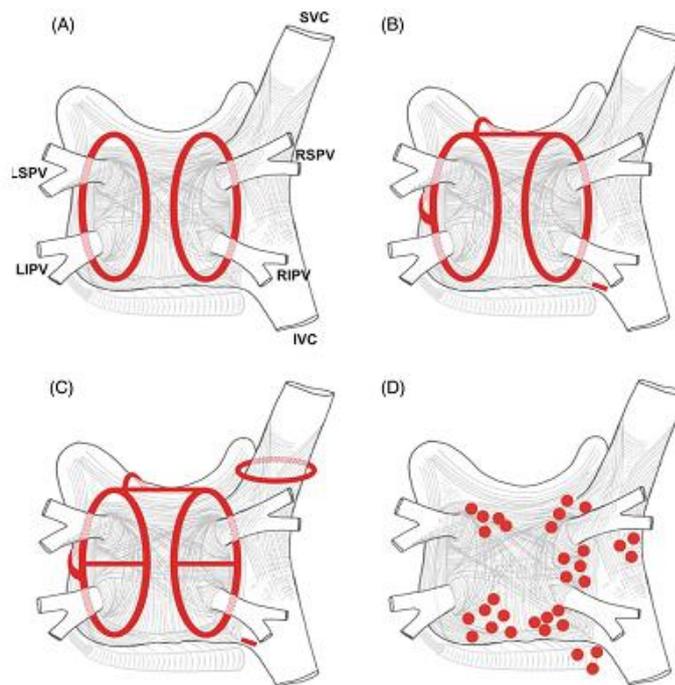


Abbildung 23: Häufig gesetzte Läsionen während einer Katheterablation von Vorhofflimmern, aus Calkins, H., HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation (21)

- (A) Läsionen, die bei einer zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation um die rechte und linke Pulmonalvene gezogen werden.
- (B) Übliche lineare Läsionen, einschließlich einer Dachlinie, die die Läsionen um die rechte und linke Pulmonalvene verbindet, eine Linie am mitralen Isthmus, die die Mitralklappe und die Läsion um die linke Pulmonalvene verbindet und eine „anteriore Linie“, die entweder die Dachlinie oder die linke oder rechte zirkumferentielle Läsion mit dem Mitralling verbindet. Außerdem ist eine lineare Läsion um den cavotrikuspidalen Isthmus zu erkennen, die meistens im Falle eines Vorhofflatterns gezogen wird.
- (C) Ähnlich zu B, jedoch mit zusätzlichen Ablationslinien zwischen den oberen und unteren Pulmonalvenen. Desweiteren ist eine Läsion um die superiore Vena Cava zu sehen.
- (D) Einige der meist gesetzten Ablationsläsionen im Falle einer CFAE Ablation

1.11.4. „Stepwise Ablation Approach“ bei persistierendem Vorhofflimmern

Wie bereits erwähnt sind bei persistierendem im Gegensatz zu paroxysmalem Vorhofflimmern mehrere Ablationsschritte als die alleinige Pulmonalvenenisolation nötig, um vielversprechende Ergebnisse zu erzielen.

Dies regte dazu an, neue Regionen, die für das Auslösen und Aufrechterhalten des Flimmerns verantwortlich sind, zu entdecken. Dazu zählen, zusätzlich zur elektrischen Isolation der Pulmonalvenen, die komplexen, fraktionierten atrialen Elektrogramme (143), Gebiete mit kurzen Zykluslängen (80) und linksatriale Linien (98, 113), um Reentry-Kreisläufe zu unterbrechen (169, 189).

Die „Stepwise Ablation“ nach Mark O’Neill et al. umfasst all diese Mechanismen, indem diese Schritt für Schritt per Radiofrequenzablation eliminiert werden. Identifiziert werden diese Bezirke dabei durch die Auswirkungen ihrer Ablation auf die Zykluslänge des Vorhofflimmerns (150) (Abb.24).

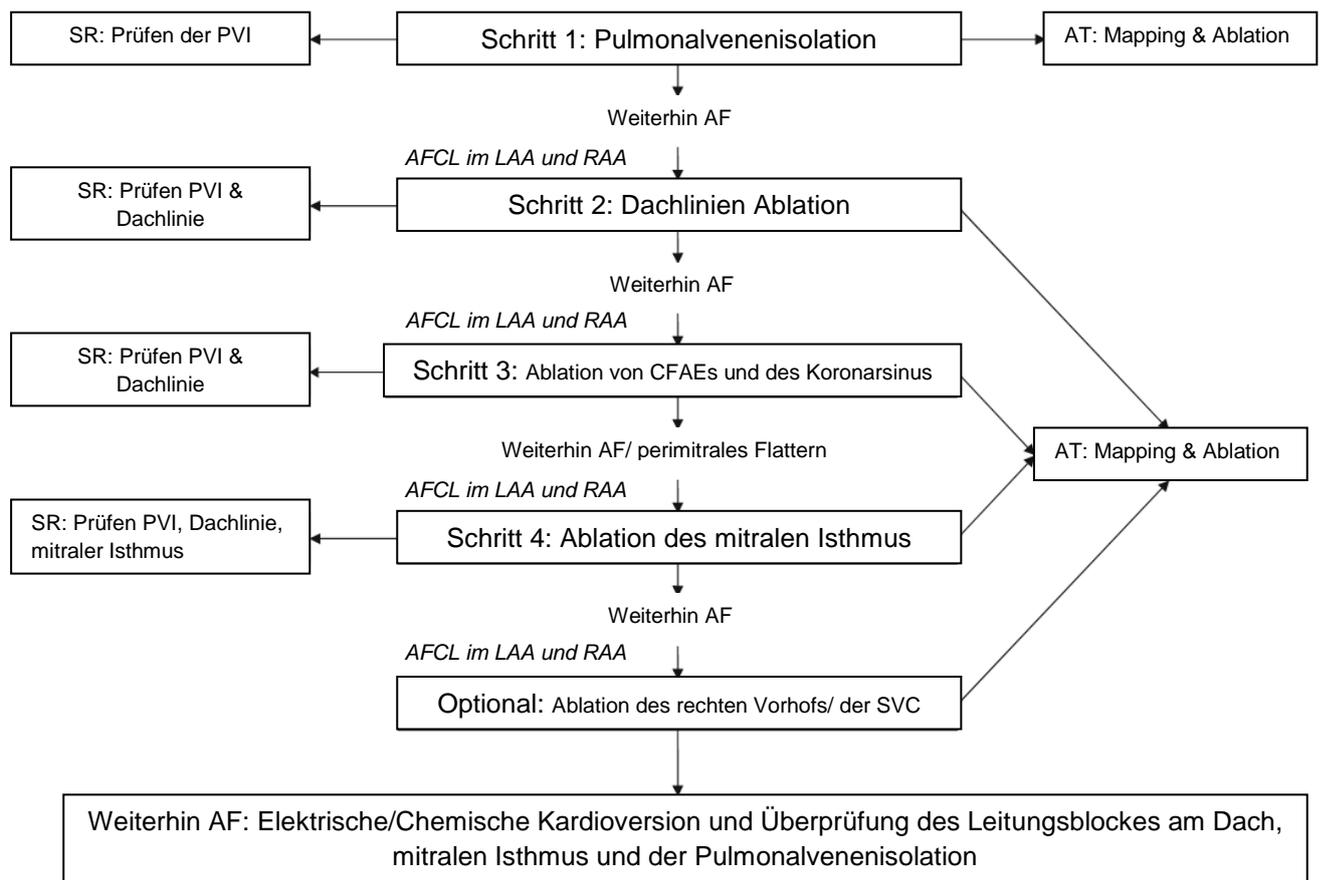


Abbildung 24: Algorithmus der „Stepwise Ablation“ bei persistierendem Vorhofflimmern aus O'Neill M.D., The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation – Evidence for a cumulative effect (150)

AF: Vorhofflimmern; AFCL: atrial fibrillation cycle length; AT: atriale Tachykardien; SR: Sinusrhythmus; PVI: Pulmonalvenenisolation; CFAE: Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme; LAA: left atrial appendage; RAA: right atrial appendage

Schritt 1: Pulmonalvenenisolation

Der erste Schritt der Ablation ist bei allen Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern die Pulmonalvenenisolation. Es werden dabei alle Pulmonalvenen elektrisch isoliert, ohne zuvor nach arrhythmogenen Potentialen zu suchen. Gesteuert wird die Ablation durch einen zirkumferentiellen Mapping Katheter (Lasso, Biosense Webster, Orbiter von Bard), der in den Ostien der Pulmonalvenen platziert wird.

Die Venen werden entweder einzeln oder die ipsilateralen Venen paarweise, je nach anatomischer Ausprägung, isoliert. Wurde die elektrische Isolation aller 4

Pulmonalvenen erreicht, so wird der erste Teil der Ablation mit der Messung der Zykluslängen des Flimmerns im linken und rechten Herzohr abgeschlossen (150) (Abb.25 und 26).

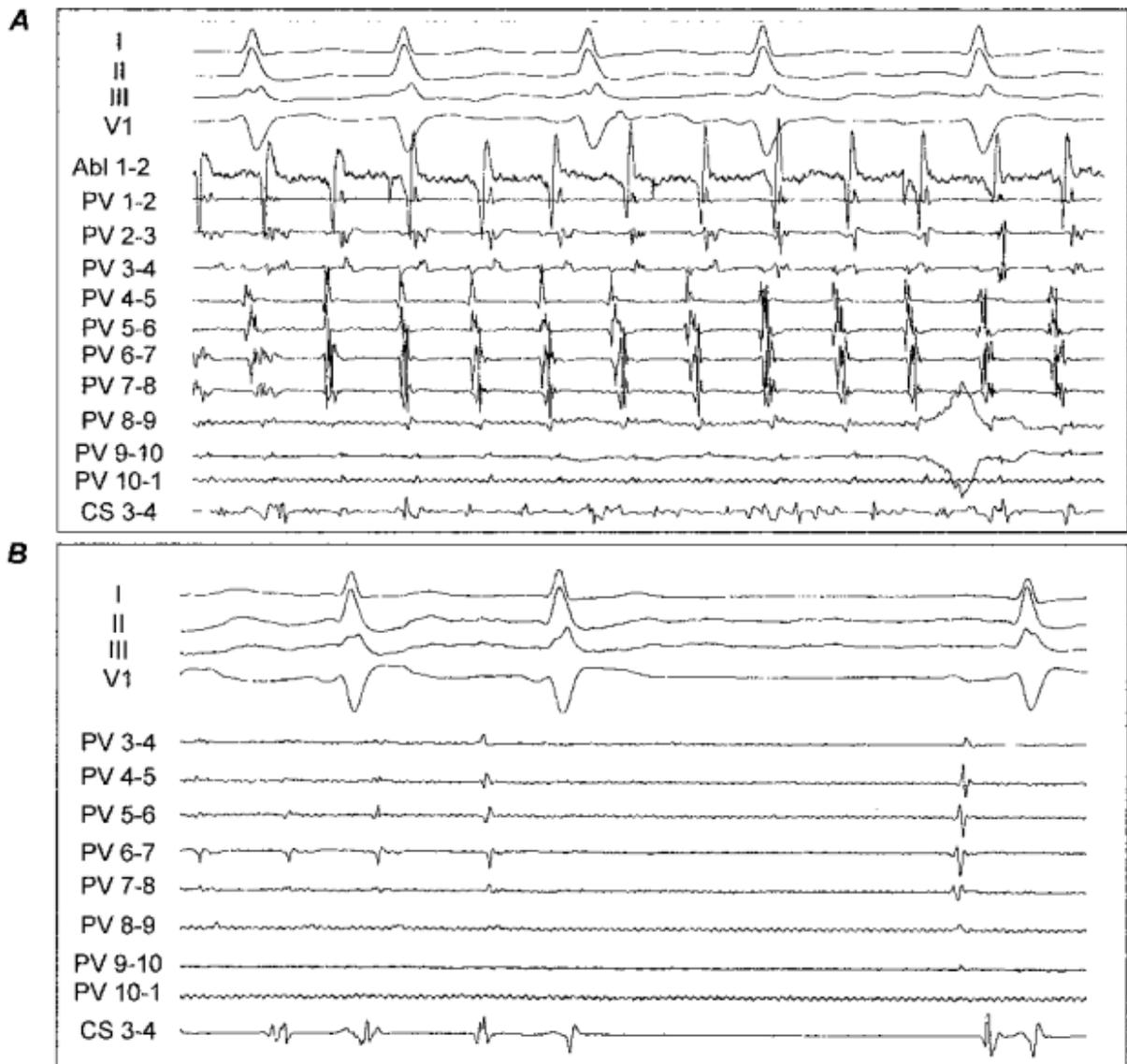


Abbildung 25: Intrakardiale Elektrogramme und Oberflächen-EKGs während der Pulmonalvenenisolation, aus Haissaguerre M., *Changes in Atrial Fibrillation Cycle Length and Inducibility During Catheter Ablation* (79)

- A) Ablation der rechten superioren Pulmonalvene mit kurzen Zykluslängen (vor allem zu sehen im CS)
- B) Terminierung des Vorhofflimmerns nach einer Verlängerung der Zykluslänge des Vorhofflimmerns im Koronarsinus (von 160 ms auf 215 ms)

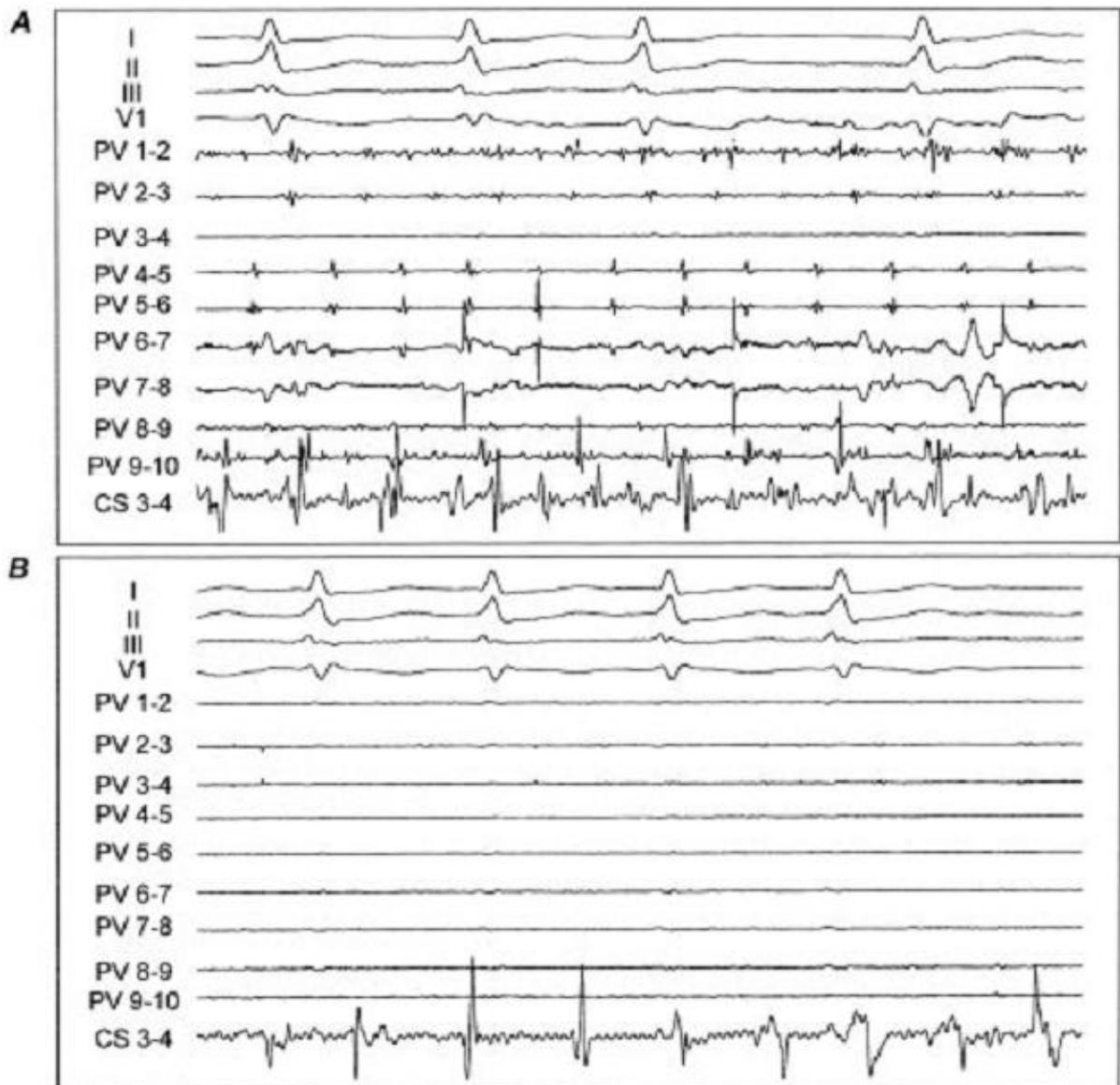


Abbildung 26: Ablation der rechten superioren Pulmonalvene, aus Haissaguerre M., *Changes in Atrial Fibrillation Cycle Length and Inducibility During Catheter Ablation* (79)

A) Pulmonalvenenpotentiale vor der Ablation mit einer schnellen Vorhofaktivität (AFCL: 164 ms)

B) Nach der Isolation: Verlängerung der Zykluslänge des Vorhofflimmerns (AFCL: 208 ms)

AFCL: atrial fibrillation cycle length

Schritt 2: Ablation der Dachlinie

Der zweite Schritt der „Stepwise Ablation“ besteht darin, eine Dachlinie, d.h. eine kontinuierliche Linie zwischen der bereits isolierten rechten und linken oberen Pulmonalvene, zu ziehen (150).

Dabei wird die Linie soweit kranial wie möglich gesetzt, um eine Ablation des posterioren linken Vorhofs und die damit verbundenen Komplikationen, wie eine atrio-ösophageale Fistel, zu vermeiden (150, 162).

Der elektrophysiologische Endpunkt der Dachlinien Ablation ist die Schaffung einer kompletten Linie mit Leitungsblock, die die superioren Pulmonalvenen verbindet.

Schließlich wird auch dieser Schritt der Ablation mit der Messung der Zykluslängen im linken und rechten Herzohr abgeschlossen (150).

Schritt 3: Ablation des Koronarsinus und des linken Vorhofs

Elektrophysiologische Angriffspunkte dieses dritten Schrittes der Ablation sind linksatriale Gebiete mit kontinuierlicher elektrischer Aktivität, komplex fraktionierten Elektrogrammen, lokalen kurzen Zykluslängen und kreisenden Erregungen (81, 150).

Dabei werden alle Teile des linken Vorhofs angestrebt: das interatriale Septum rund um das Foramen Ovale, die posterioren, anterioren und inferioren Anteile des Vorhofs, das Herzohr und der Koronarsinus.

O'Neill et al. konnte zeigen, dass einige Gebiete bedeutender sind als andere (81, 150). So hat beispielsweise eine Ablation an der Basis des linken Herzohrs und am Übergang vom inferioren linken Vorhof zum Koronarsinus einen wesentlichen Einfluss auf die Zykluslänge, gemessen im linken Herzohr (92, 209).

Auch Haissaguerre et al. beschreibt vor allem das linke Herzohr, den Koronarsinus und die Pulmonalvenen als wichtige Strukturen für die Terminierung des Flimmerns (81).

Durch Ablation dieser Regionen sollen lokale endokardiale elektrische Aktivitäten beseitigt und komplex, fraktionierte atriale Elektrogramme in regelmäßigeren und besser organisierten Aktivitäten umgewandelt werden (Abb.27 und 28). Dadurch wird eine Überleitung des Flimmerns verhindert und eine Umwandlung in eine atriale Tachykardie erleichtert (150).

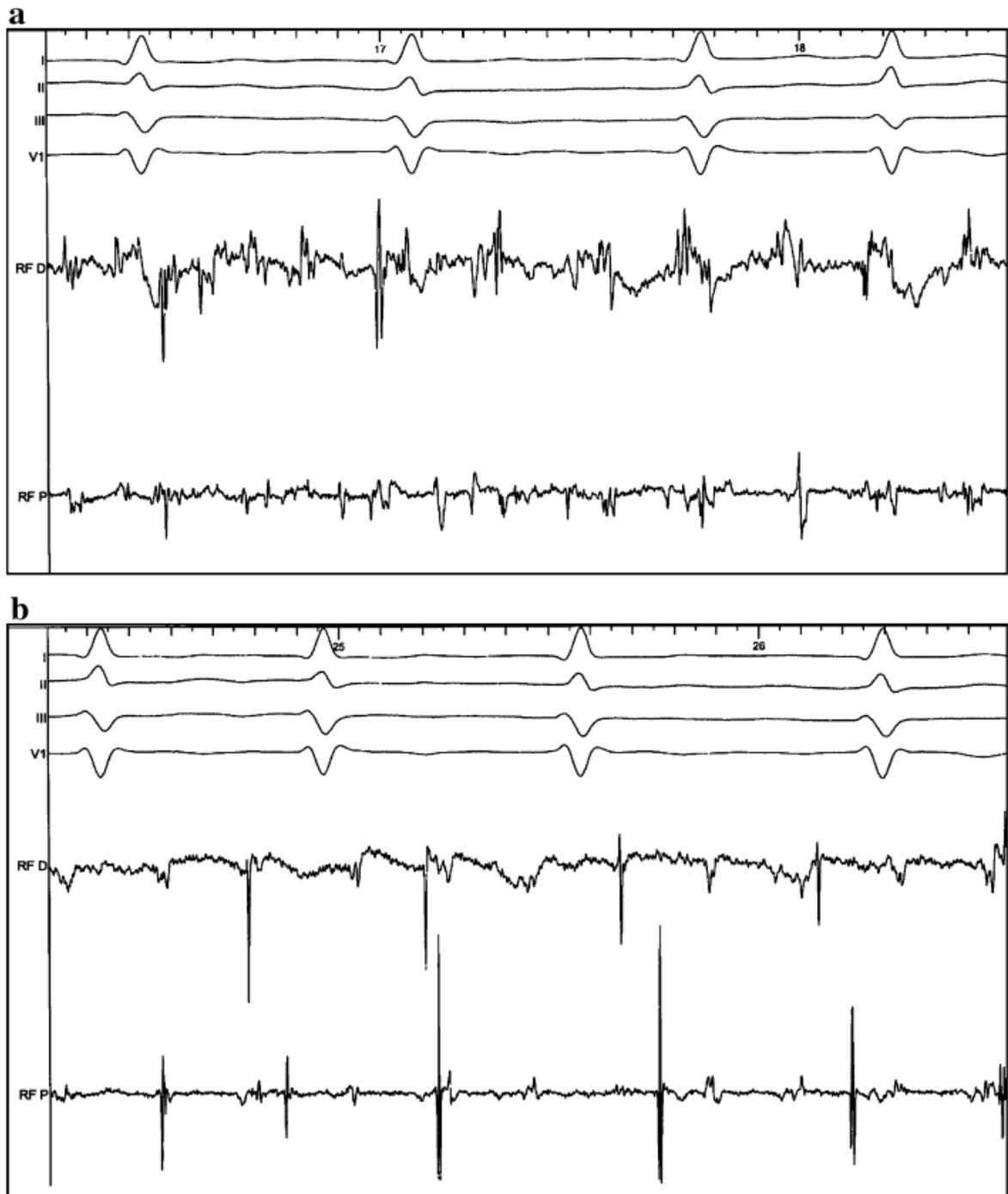


Abbildung 27: Ableitungen I, II, III und V1 des Oberflächen EKGs, die distale (RF D) und proximale (RF P) Elektrode des „Irrigated Tip Katheters“ vor (a) und nach (b) der Ablation des linken inferioren Anteils des interatrialen Septums. Die fragmentierten Elektrogramme wurden durch eine lokale Ablation organisiert. aus O'Neill, M.D., The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation – Evidence for a cumulative effect (150)



Abbildung 28: Die distalen (CS 1-2) und proximalen (CS3-4) Elektroden des Quadripolaren Katheters, welcher im Koronarsinus platziert ist vor (a) und nach (b) der Ablation im Koronarsinus. Die lokale Zykluslänge hat sich durch die Ablation deutlich verlängert und die komplexe Aktivität, die in CS 3-4 vor der Ablation aufgenommen wurde, ordnet sich. Aus O'Neill, M.D., *The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation – Evidence for a cumulative effect* (150)

Letztendlich wird auch nach diesem Schritt wieder die Zykluslänge im linken Herzohr gemessen, wobei normalerweise eine Verlängerung dieser zu erkennen ist (150).

Schritt 4: Ablation des mitralen Isthmus

Die Ablation des mitralen Isthmus, mit dem Ziel eines bidirektionalen Leitungsblockes, erbrachte in der Katheterablation von medikamentenrefraktärem paroxysmale Vorhofflimmern gute Ergebnisse (98).

O'Neill et al. führt die Ablation des mitralen Isthmus bei persistierendem Vorhofflimmern jedoch nur im Falle einer erfolglosen Terminierung des Vorhofflimmerns oder bei Patienten mit perimitralem Flattern, das auf die Beendigung des Flimmerns folgte, durch.

Grund dafür ist die lange Dauer und Schwere der Ablation des mitralen Isthmus und die damit verbundenen Komplikationen, wie eine periprozedurale Tamponade.

Die mitrale Isthmuslinie ist kurz (2-4cm lang) und durch den Mitralring, das linke inferiore Pulmonalvenenostium und das linke Herzohr begrenzt (150).

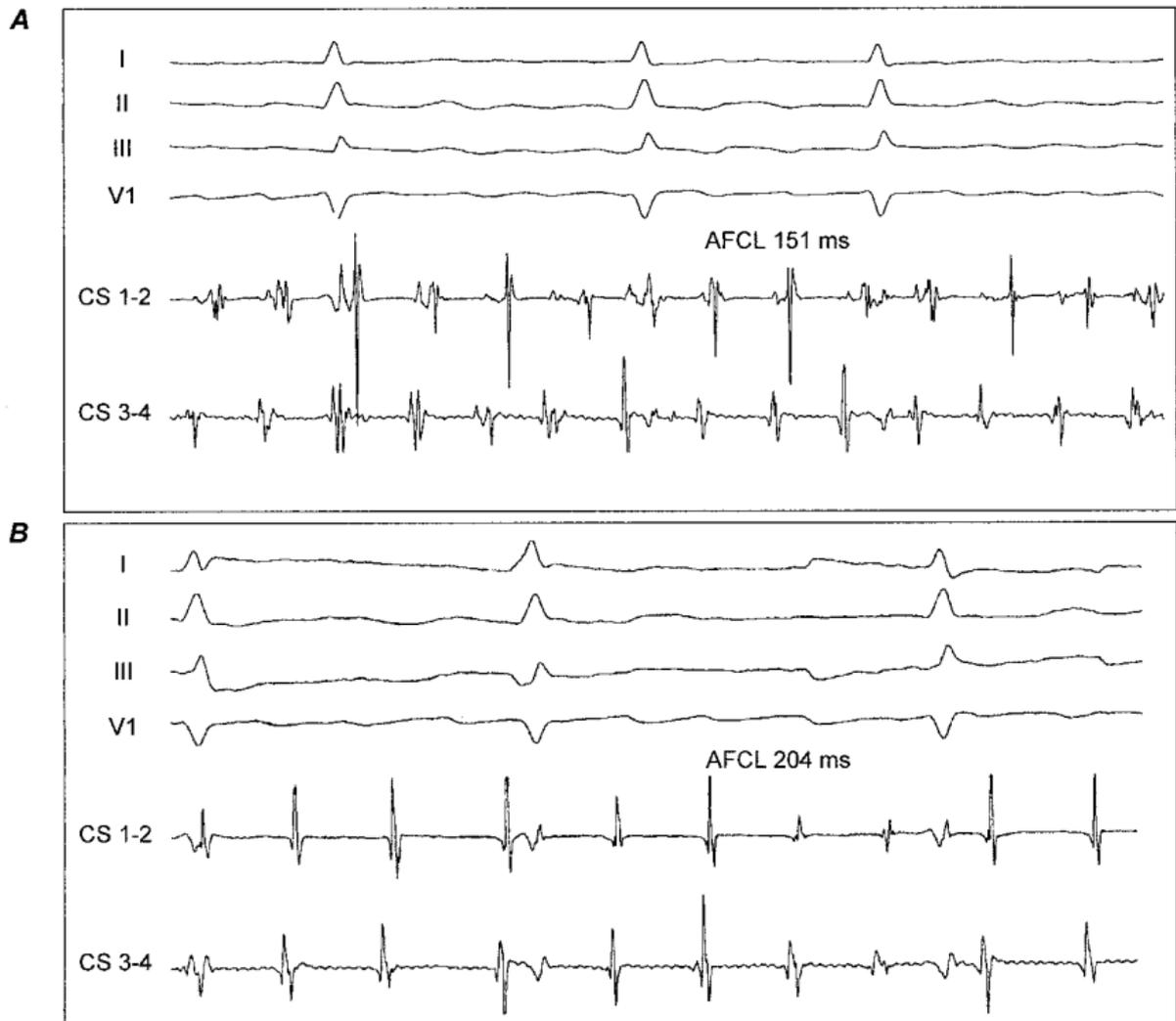


Abbildung 29: Zykluslänge des Vorhofflimmerns gemessen im Koronarsinus vor und nach der Ablation des mitralen Isthmus, aus Haissaguerre M., *Changes in Atrial Fibrillation Cycle Length and Inducibility During Catheter Ablation* (79)

- A) Kurze Zykluslänge (151 ms) trotz Isolation aller 4 Pulmonalvenen
- B) Verlängerung der Zykluslänge (Anstieg: 53 ms) nach linearer Ablation

1.11.5. Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern mittels „sequential ablation approach“

Solche zusätzlich gezogenen linearen Läsionen können jedoch auch proarrhythmisch wirken. Deswegen wurde, die oben erwähnte „stepwise ablation“ etwas abgewandelt, was in dieser Arbeit beschrieben wird. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern wurden mittels „sequential ablation approach“ behandelt, welche eine Pulmonalvenenisolation mit nachfolgender Defragmentierung des Vorhofs beinhaltet. Hierbei werden die zusätzlichen Linien nur durchgeführt, wenn es nach der Pulmonalvenenisolation und CFAE Ablation zu einer atrialen Tachykardie kommt (6). Auch Rostock, T. et al. beschrieb im Jahr 2008 diese Methode als „sequential ablation approach“ (183).

1.12. Fragestellung der Arbeit

Obwohl sich die Katheterablation bei Vorhofflimmern im letzten Jahrzehnt von einem experimentellen zu einem häufig durchgeführten Eingriff entwickelt hat, sind die Ergebnisse der Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern, mit einer Rezidivrate von bis zu 70%, noch immer unbefriedigend. (5, 21, 110, 151, 183).

Kurz- und Langzeitergebnisse sind abhängig von klinischen, elektrophysiologischen und verfahrenstechnischen Faktoren (43, 50, 137, 141). Einer dieser Parameter ist die basale Zykluslänge des Vorhofflimmerns. Es wird davon ausgegangen, dass diese Zykluslänge, die Ausdehnung der elektrischen Umbauvorgänge widerspiegelt (106, 146). Desweiteren können während einer Katheterablation, anhand der Zykluslänge, die Veränderungen des Substrates überwacht werden. Es scheint, als sei eine sehr kurze Zykluslänge des Vorhofflimmerns mit einem schlechteren Ergebnis der Ablationen von persistierendem Vorhofflimmern vergesellschaftet. (79). Dieses Wissen basiert jedoch zum Großteil auf experimentellen Daten und wenigen klinischen Studien.

Deswegen ist das Ziel bzw. die Fragestellung dieser Arbeit, den Einfluss der basalen Zykluslänge des Vorhofflimmerns auf den kurz- und langfristigen Erfolg einer Katheterablation mittels „sequential ablation approach“ zu ermitteln (5, 183).

2. Methoden

2.1. Patientenrekrutierung und klinische Charakteristika

Es wurde bei 177 Patienten (Durchschnittsalter: 62 ± 10 , 76% Männer) eine Katheterablation mittels „sequential ablation approach“ bei symptomatischem medikamentenrefraktärem persistierendem (71%) und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern (29%) durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum liegt zwischen Januar 2008 und Februar 2011 (4).

Die durchschnittliche Dauer des Vorhofflimmerns betrug 37 Monate (Median 14,5, Range 0,25-288 Monate) und die durchschnittliche Zeit seit der letzten Kardioversion lag bei 13 Monaten (Median 5,5, Range 1-120 Monate) (Abb.30) (4).

Ausschlusskriterien waren eine Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion $< 35\%$, Anamnese eines Myokardinfarktes oder einer Herzoperation in den letzten 3 Monaten, eine hochgradige Mitralinsuffizienz, Hyperthyreose und jegliche vorangegangene Ablationsprozeduren für Vorhofflimmern (4).

Nur Patienten bei denen die gleiche standardisierte Ablationsmethode durchgeführt wurde, wurden in die Studie eingeschlossen (4).

Gesamtzahl der Patienten (n)	177
Persistierendes Vorhofflimmern (n, %)	126 (71%)
Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern (n, %)	51 (29%)
Alter (Jahre)	62 ± 10
Anteil der Männer (n, %)	137 (76%)
Arterielle Hypertension (n, %)	127 (72%)
Diabetes mellitus (n, %)	18 (10%)
KHK (n, %)	31 (17,5%)
Strukturelle Herzerkrankung (n, %)	6 (3%)
Durchmesser linker Vorhof (mm)	48 ± 6
Durchschnittliche Dauer des Vorhofflimmerns (Monate)	37
Durchschnittliche Zeit seit der letzten Kardioversion (Monate)	13

Abbildung 30: Klinische Charakteristika der Patienten

2.2. Definitionen

Vorhofflimmern wurde definiert als eine Variabilität in der Zykluslänge und in der Morphologie zwischen den einzelnen Schlägen mit unregelmäßigen Flimmerwellen im Oberflächen-EKG (5).

Atriale Tachykardien wurden definiert als stabile und regelmäßige Erregungen des Vorhofs mit einer Zykluslänge von mehr als 180 ms, einer monomorphen P-Welle im Oberflächen-EKG und einer gleichmäßigen endokardialen Aktivierungssequenz (5).

Paroxysmales Vorhofflimmern wurde definiert als ein rezidivierendes Vorhofflimmern welches spontan innerhalb von 7 Tagen terminiert (5).

Persistierendes Vorhofflimmern wurde definiert als ein länger als 7 Tage anhaltendes Vorhofflimmern und/oder als ein Vorhofflimmern, das durch eine Kardioversion terminiert wurde (5).

Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern wurde definiert als ein Vorhofflimmern mit einer Dauer ≥ 1 Jahr (5).

Die Zykluslänge des Vorhofflimmerns beschreibt die atriale Frequenz des Flimmerns (77). Die basale Zykluslänge, oder Ausgangszykluslänge, ist dabei diejenige Zykluslänge, die vor dem ersten Ablationsschritt im linken Herzhohr gemessen wurde.

2.3. Prä-interventionelle Phase

Die Patienten wurden mindestens 4 Wochen vor der Ablation oral antikoaguliert. Der Ziel-INR-Wert, welcher wöchentlich kontrolliert wurde, lag zwischen 2,0 und 3,0. Desweiteren wurden alle antiarrhythmischen Medikamente, bis auf β -Blocker, mindestens 5 Halbwertszeiten bzw. mindestens 4 Wochen (Amiodarone), vor dem Eingriff abgesetzt.

Vor der Ablation wurde außerdem noch ein CT oder MRT durchgeführt, um die Anatomie des linken Vorhofs zu veranschaulichen und einen Thrombus im linken Atrium auszuschließen. Konnte ein intrakardialer Thrombus mittels CT nicht ausgeschlossen werden, so wurde zusätzlich eine transösophageale Echokardiographie veranlasst (4).

2.4. Interventionelles Vorgehen

Die Ablation wurde an sedierten, antikoagulierten Patienten (intraprozeduraler INR-Wert: 2,0-2,7) mithilfe eines 3D Mapping Systems (NavX, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA oder Carto, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA), für die Erkennung der Anatomie der Vorhöfe sowie die Visualisierung des Katheters, durchgeführt. Die individuelle Anatomie des linken Vorhofs, wie sie im CT dargestellt ist, wurde während der Prozedur veranschaulicht und mit der rekonstruierten Anatomie des 3D Mapping Systems ergänzt (Abb.31) (4).

a)

b)

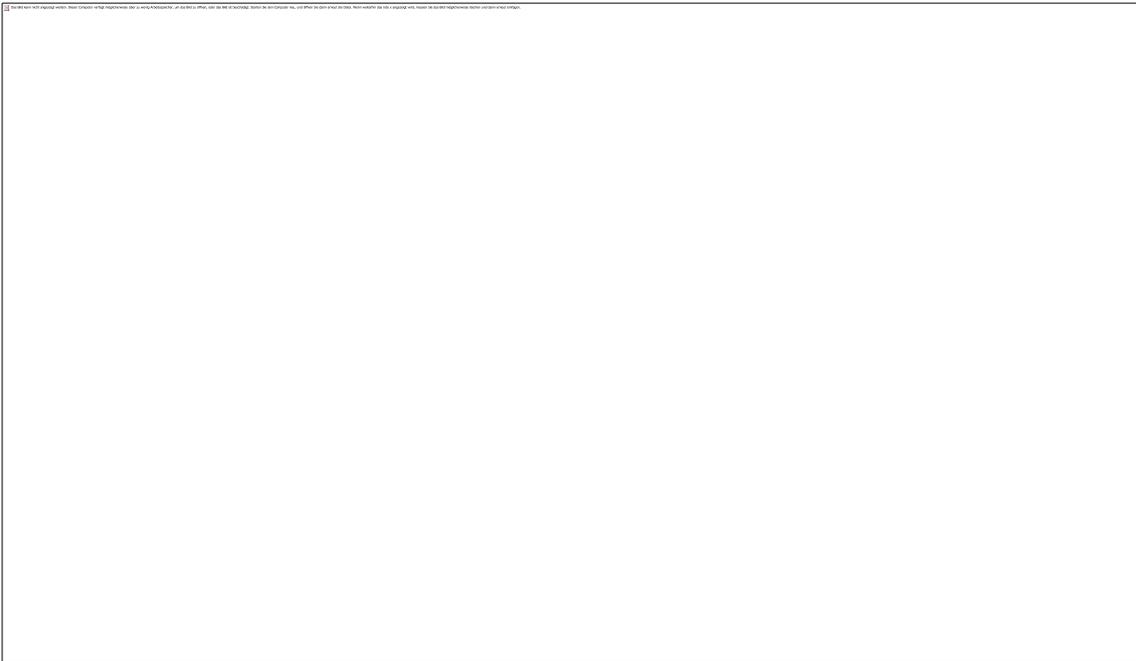


Abbildung 31: 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs aus dem EPU Labor des Deutschen Herzzentrums München

CFAE Karte des linken Vorhofs in p.a. (a)) und a.p. (b)) Aufnahme durch ein 3D-Mapping System (NavX, St. Jude medical, St. Paul Minnesota). CFAE Areale werden durch den automatischen Algorithmus des Systems identifiziert. Anhand des Algorithmus werden die CFAE Areale als mittlere Vorhof Intervalle < 120 ms erkannt. Die CFAEs (< 120 ms) werden dabei als Farbskala von blau bis rot/weiß repräsentiert (weiße Regionen stellen kontinuierliche CFAEs mit einer Zykluslänge < 60 ms dar. Lila Areale stehen für Nicht-CFAE Regionen mit einer Zykluslänge > 120 ms).

Ein 8-poliger Katheter (XPT, C.R. Bard, Lowell, MA, USA) wurde im Koronarsinus platziert (4).

Der linke Vorhof wurde entweder durch eine einfache oder zweifache transseptale Punktion oder via ein offenes Foramen Ovale erreicht. Danach wurde Heparin verabreicht, um eine „activated clotting time“ von ≥ 270 Sekunden zu erhalten (4).

Zu Beginn der Ablation hatten alle Patienten Vorhofflimmern. Die Ablation wurde mittels „sequential ablation approach“, welche, wie bereits oben

beschrieben, eine Pulmonalvenenisolation mit nachfolgender Defragmentierung des Vorhofs beinhaltet, durchgeführt (4).

Als Erstes wurde die basale Zykluslänge des Vorhofflimmerns im linken Herzhohr gemessen. Dies wurde nach jedem weiteren Ablationsschritt wiederholt (4).

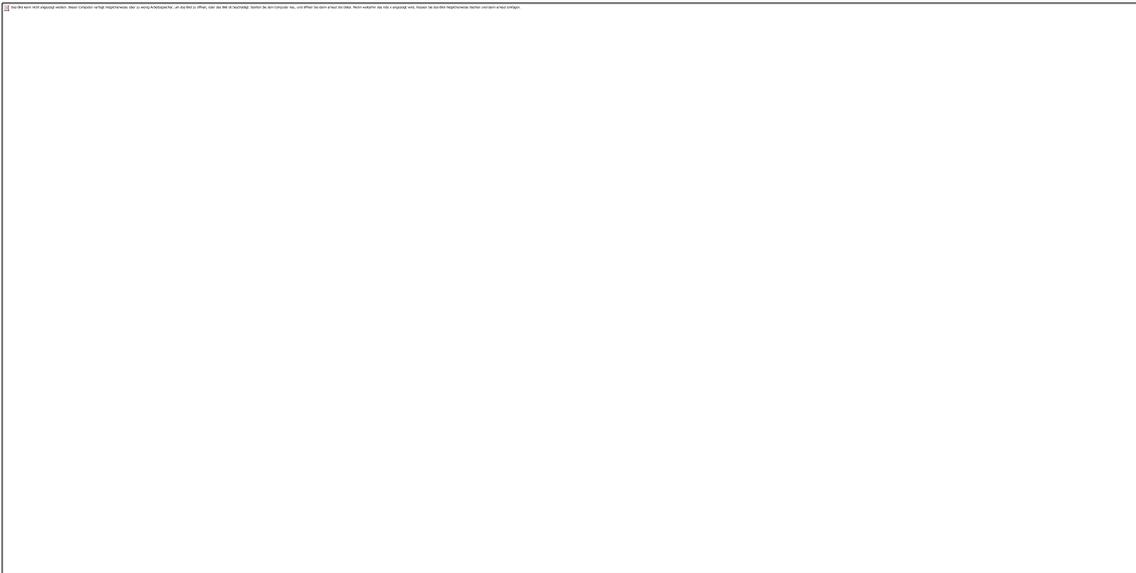
Die Zykluslänge wurde dabei während 30 aufeinanderfolgenden Zyklen mithilfe einer automatischen „Monitoring Software“ (Labsystem Pro, Bard Electrophysiology) gemessen. Falls nötig, wurden die Messungen manuell korrigiert. Für die statistische Analyse wurde die mittlere Zykluslänge verwendet (4).

Danach wurde eine Pulmonalvenenisolation mithilfe eines zirkulären steuerbaren Mapping Katheters (Orbiter PVTM, C.R. Bard, Lowell, MA, USA oder LassoTM, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA) und eines gespülten Katheters (Therapy Cool PathTM, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA oder Celsius ThermocoolTM, Biosense Webster) durchgeführt. Mittels Radiofrequenzenergie, mit einer Flussrate von 30 ml pro Minute, einer Maximaltemperatur von 43°C und einer maximalen Leistung von 25-30 Watt, wurde die elektrische Isolation der Pulmonalvenen erreicht. Dies konnte anhand des zirkulären Mapping Katheters überprüft werden (Abb.32) (4).

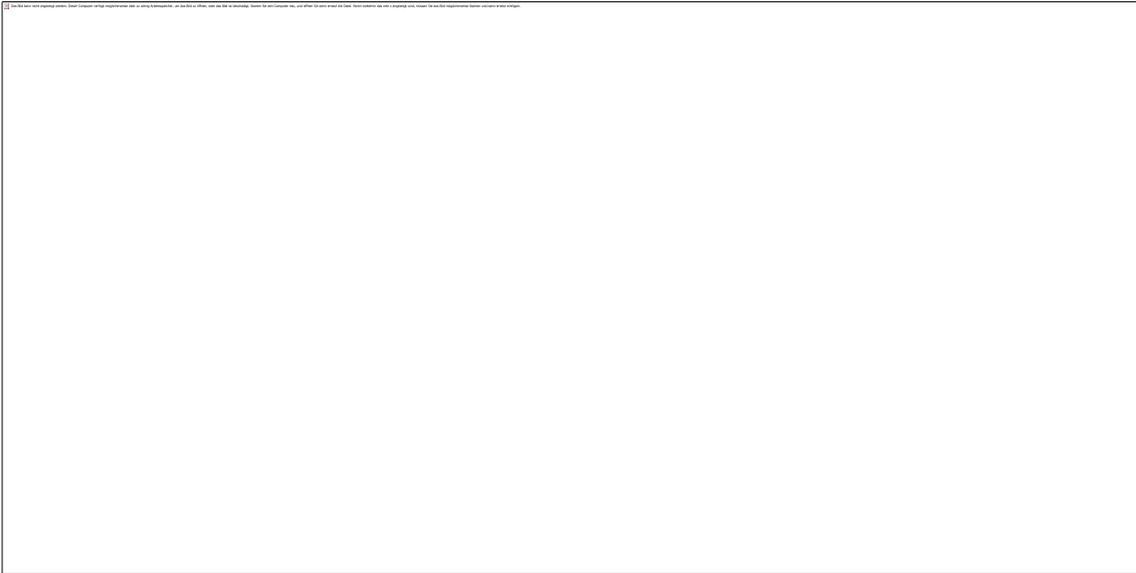
1



2



3



4

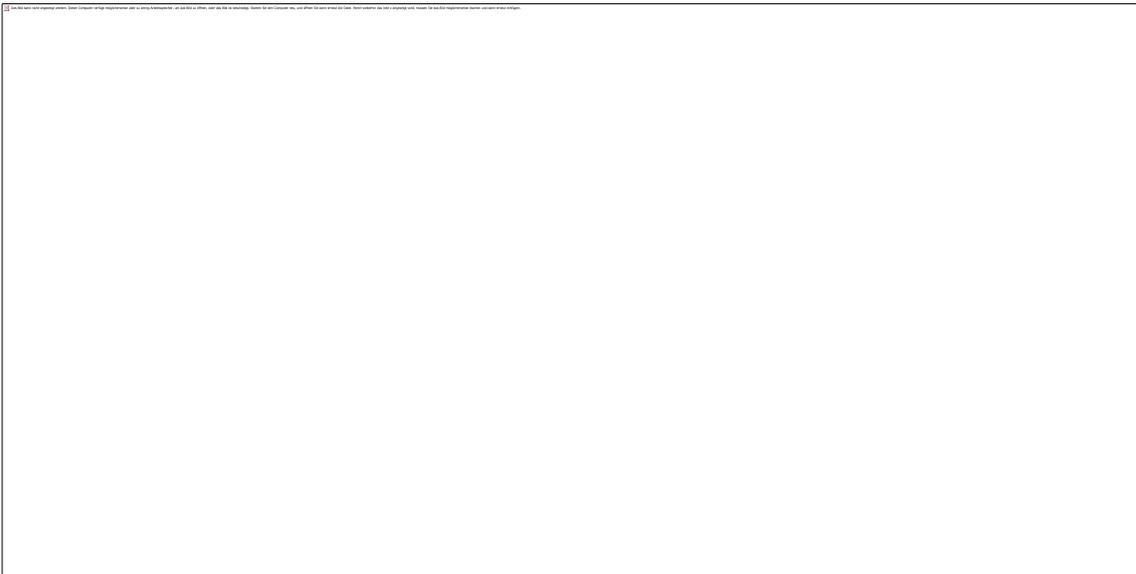
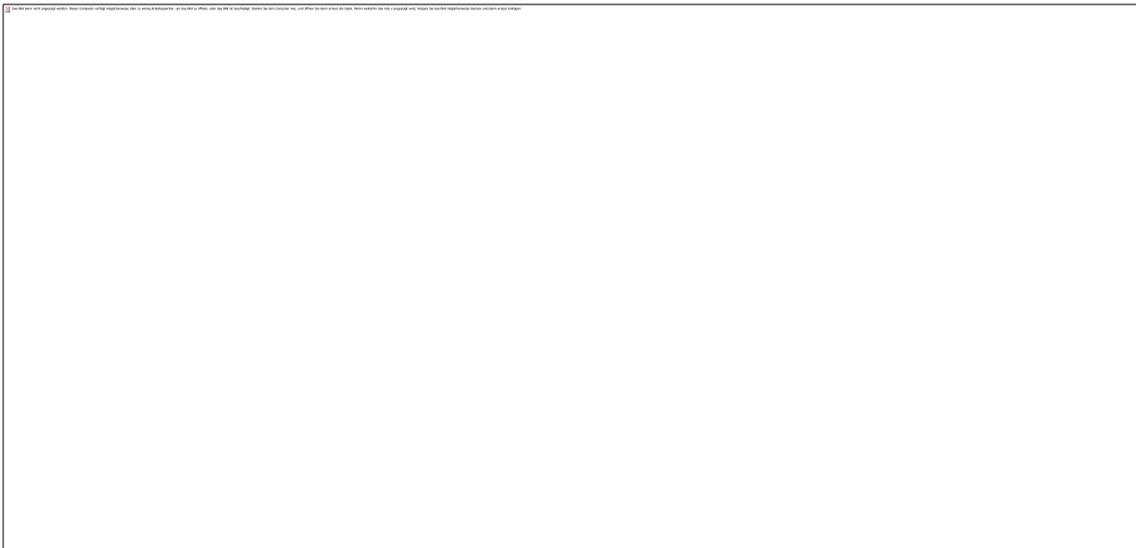


Abbildung 32: Lasso Katheter in der LSPV zu Beginn (1) und im Laufe der Pulmonalvenenisolation (2-4), die PVPs (pulmonalvenöse Potentiale) verzögern sich im Laufe der Isolation immer mehr, bis die Pulmonalvenen schließlich vollkommen isoliert sind (4), aus dem EPU Labor des Deutschen Herzzentrums München

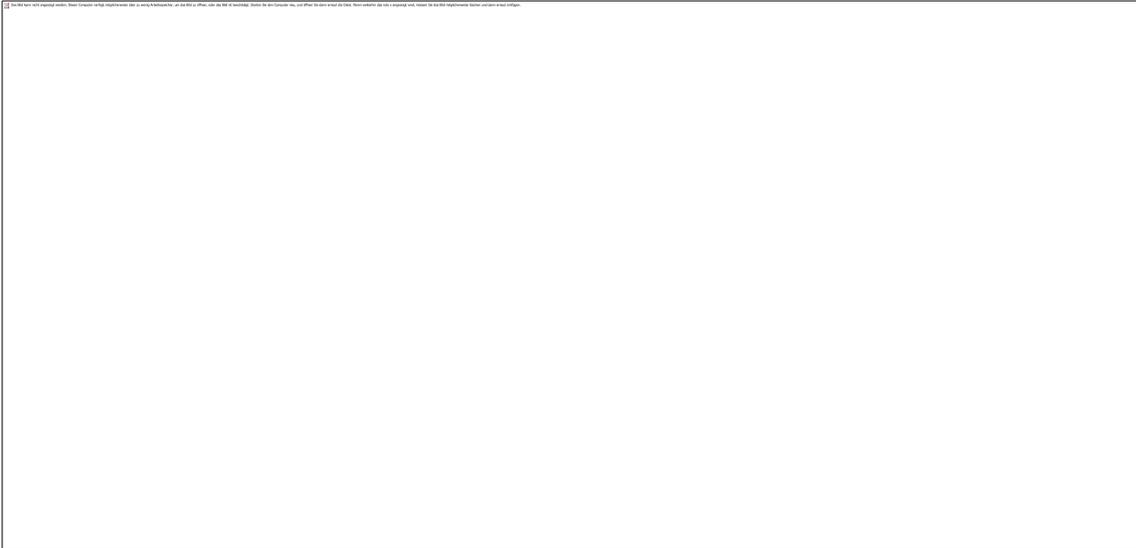
Nach der Pulmonalvenenisolation wurde der zirkuläre Mapping Katheter in das linke Herzhorn vorgeschoben, um dort erneut die Zykluslänge des Vorhofflimmerns zu messen (4).

Konnte mit der Pulmonalvenenisolation kein Sinusrhythmus erreicht werden, so wurde mit dem zweiten Ablationsschritt, nämlich der potentialorientierten Substratmodifikation, fortgefahren. Die CFAE Ablation wurde nacheinander im linken und rechten Vorhof und im Koronarsinus durchgeführt (22, 142) (Abb.33). Der Endpunkt dieses Ablationsschrittes war die Eliminierung aller CFAEs und die Umwandlung des Vorhofflimmerns in eine atriale Tachykardie oder in den Sinusrhythmus (Abb.34). Der Erfolg der Ablation wurde durch erneute Messung der Zykluslänge überprüft (4).

1



2

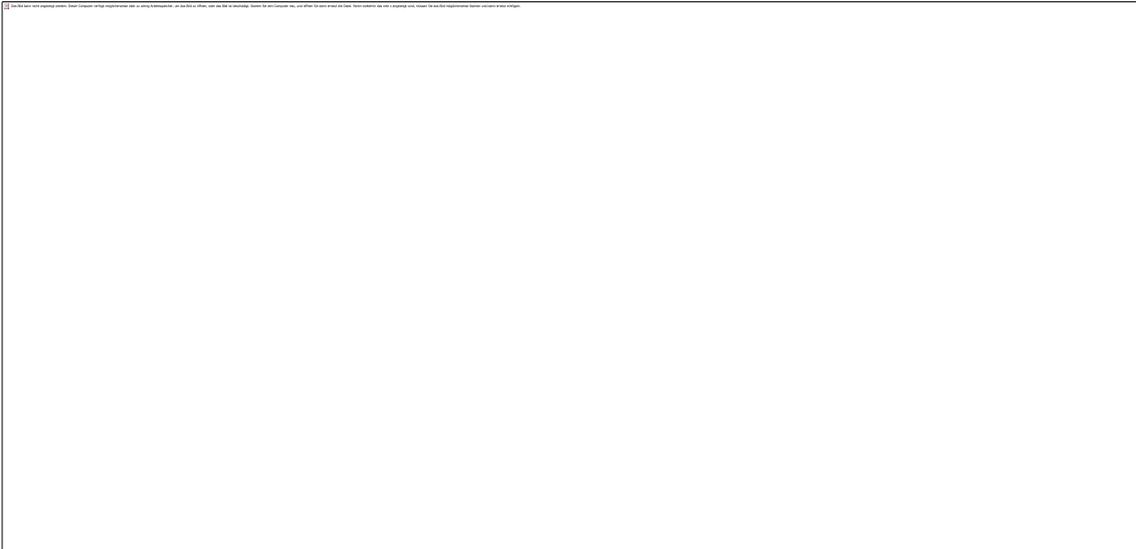


3



Abbildung 33: CFAE Ablation: Verlängerung der Zykluslänge von 162 ms (1), über 172 ms (2) bis hin zu 182 ms (3) , aus dem EPU Labor des Deutschen Herzzentrums München

1



2



Abbildung 34: Umwandlung des Vorhofflimmerns in eine atriale Tachykardie (1) und letztendlich in den Sinusrhythmus (2), aus dem EPU Labor des Deutschen Herzzentrums München

Atriale Tachykardien, welche während des Verfahrens entstanden sind, wurden mittels Stimulationsmanöver und Aktivierungsmapping detektiert. Daraufhin wurden lineare Läsionen gesetzt, um auftretende Macroreentries zu beseitigen: eine Dachlinie (zwischen beiden superioren Pulmonalvenen) im Falle eines dachabhängigen Macroreentries, eine modifizierte anteriore Linie (zwischen

linker oberer Pulmonalvene und anterolateralem Mitralling) oder eine Linie um den mitralen Isthmus (zwischen linker inferiorer Pulmonalvene und lateralem Mitralling) bei einem perimitralen Reentry sowie eine cavotrikuspidale Isthmuslinie bei typischem Vorhofflattern. Lokalisierte Reentries und Foci wurden lokal ablatiert (4).

Die Dauer der Prozedur im linken Vorhof war auf 4 Stunden limitiert. Konnte nach dieser Zeit kein Sinusrhythmus erreicht werden, so wurde am Ende des Verfahrens eine elektrische Kardioversion durchgeführt (4).

Abschließend wurde im linken Herzohr die terminale Zykluslänge gemessen (4).

2.5. Follow-Up und Endpunkte der Ablation

Die Patienten wurden nach 1, 3, 6 und 12 Monaten nach der Ablation einbestellt. Mithilfe von Anamnese und Langzeit-EKGs wurde der Ablationserfolg in den 12 Monaten nach dem Eingriff beurteilt (4).

Als primärer Endpunkt wurde die Freiheit von jeglicher atrialen Tachyarrhythmie (>30 Sekunden) nach einer Ablation (ohne Reablation), ohne antiarrhythmische Medikation während einer Verlaufskontrolle von 12 Monaten. Eine Blanking-Periode von 3 Monaten, in der Frührezidive nicht als Therapieversagen betrachtet wurden, wurde definiert (4).

Als sekundärer Endpunkt wurde die Abwesenheit jeglicher atrialer Tachyarrhythmie (>30 Sekunden) nach 12 Monaten, ohne antiarrhythmischer Medikation, nach wiederholten Ablationen festgesetzt (4).

2.6. Statistische Analyse

Für normalverteilte Daten werden Mittelwert \pm Standardabweichung, für schief verteilte Daten Median mit Minimum und Maximum angegeben. Qualitative Merkmale werden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben.

Vergleiche zwischen Gruppen wurden für kategoriale Variablen mithilfe des Chi^2 -Tests oder des exakten Tests nach Fisher, für normalverteilte Merkmale anhand des t-Tests für unverbundene Stichproben oder der Varianzanalyse durchgeführt.

Ereigniszeitverteilungen wurden mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt.

Der Logrank Test wurde angewandt, um Verteilungen der Ereigniszeiten zwischen den Gruppen zu vergleichen.

Alle Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ durchgeführt (4).

3. Ergebnisse

3.1. Zusammenhang der basalen Zykluslänge mit der klinischen Vorgeschichte der Patienten

Eine kürzere basale Zykluslänge des Vorhofflimmerns zu Beginn des Verfahrens war statistisch signifikant mit einer längeren Gesamtdauer des Vorhofflimmerns ($r = -0,19$, $p = 0,01$) und einem größeren Zeitabstand seit der letzten Kardioversion ($r = -0,20$, $p = 0,02$) assoziiert (4).

Ferner war eine kürzere Zykluslänge mit einem größeren Durchmesser des linken Vorhofs ($r = -0,19$, $p = 0,01$) und einem höheren Body Mass Index (BMI) ($r = -0,15$, $p = 0,04$) vergesellschaftet, wohingegen die Zykluslänge mit dem Alter ($r = 0,36$, $p = p < 0,001$) anstieg (4).

Betrachtet man den Zusammenhang der Zykluslänge von Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus (168 ± 23 vs. 164 ± 24 , $p=0.5$), mit oder ohne arterieller Hypertonie (166 ± 23 vs. 160 ± 25 , $p=0.12$) bzw. mit oder ohne struktureller Herzerkrankung (156 ± 25 vs. 164 ± 24 , $p=0.5$), so ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (4).

3.2. Unmittelbare Ergebnisse der Ablation

3.2.1. Allgemeine Resultate des Verfahrens

Bei 56% der Patienten konnte das Vorhofflimmern durch die Ablation terminiert werden. Dabei wurden 32% in den Sinusrhythmus und 24% in eine atriale Tachykardie umgewandelt (4).

Eine Terminierung des Vorhofflimmerns, direkt in den Sinusrhythmus, wurde bei 57 (32%) Patienten erreicht. Bei Patienten, bei denen keine Umwandlung in den Sinusrhythmus möglich war, konnte die Zykluslänge bei 82% der Fälle mindestens um 20 ms verlängert werden. Am Ende der Ablation war bei 42

Patienten (24%) mit einer atrialen Tachykardie und bei 78 Patienten (44%) mit Vorhofflimmern eine elektrische Kardioversion notwendig (4).

Mit alleiniger Pulmonalvenenisolation konnte nur bei 4 Patienten (2%) eine direkte Terminierung in den Sinusrhythmus erreicht werden. Bei den verbleibenden 173 Patienten folgte auf die Pulmonalvenenisolation eine CFAE Ablation, wonach weitere 24 Patienten (14%) in den Sinusrhythmus konvertierten. Bei 51 von 177 Patienten (29%) wurden nach der CFAE Ablation noch zusätzlich lineare Läsionen gezogen, welche die auftretenden atrialen Tachykardien beenden sollten. Mithilfe dessen konnte zusätzlich bei 29 Patienten (16%) ein Sinusrhythmus erzielt werden (Abb.35) (4).

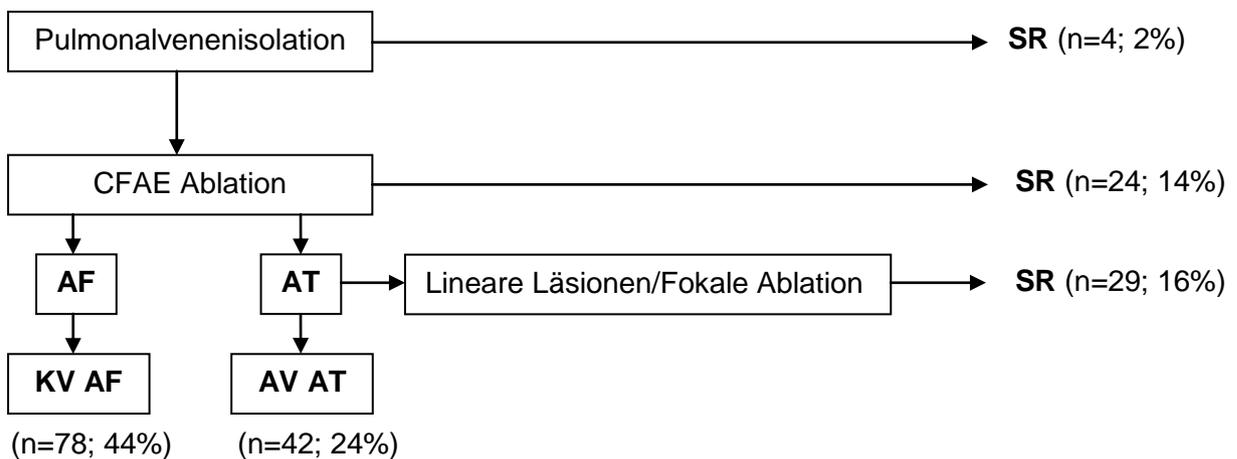


Abbildung 35: Unmittelbare Ergebnisse der Ablation

SR: Sinusrhythmus; CFAE: komplex fraktionierte atriale Elektrogramme; AF: atrial fibrillation; AT: atrial tachycardia; KV: Kardioversion

3.2.2. Einfluss der basalen Zykluslänge des Vorhofflimmerns auf den kurzfristigen Ablationserfolg

Statistisch signifikant bewiesen werden konnte, dass Patienten, bei denen das Vorhofflimmern durch die Ablation nicht terminiert werden konnte, eine kürzere basale Zykluslänge hatten als Patienten bei denen das Flimmern erfolgreich durch die Ablation beseitigt wurde (161 ± 24 ms vs. 169 ± 23 ms, $p=0.03$). Kein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich dagegen bezüglich der basalen

Zykluslänge, zwischen Patienten, die sich einer elektrischen Kardioversion am Ende der Ablation wegen einer atrialen Tachykardie bzw. Vorhofflimmern unterzogen (164 ± 23 ms vs. 160 ± 24 ms, $p=n.s.$) (4).

3.2.3. Prozedurdaten und Komplikationen

3.2.3.1. Prozedurdaten

Die durchschnittliche Dauer einer Ablation betrug 222 ± 73 min. mit einer mittleren Radiofrequenz Zeit von 83 ± 36 min. Eine kürzere basale Zykluslänge war dabei mit einer längeren Dauer der Ablation assoziiert ($r = -0,18$, $p = 0,01$) (Abb. 36) (5).

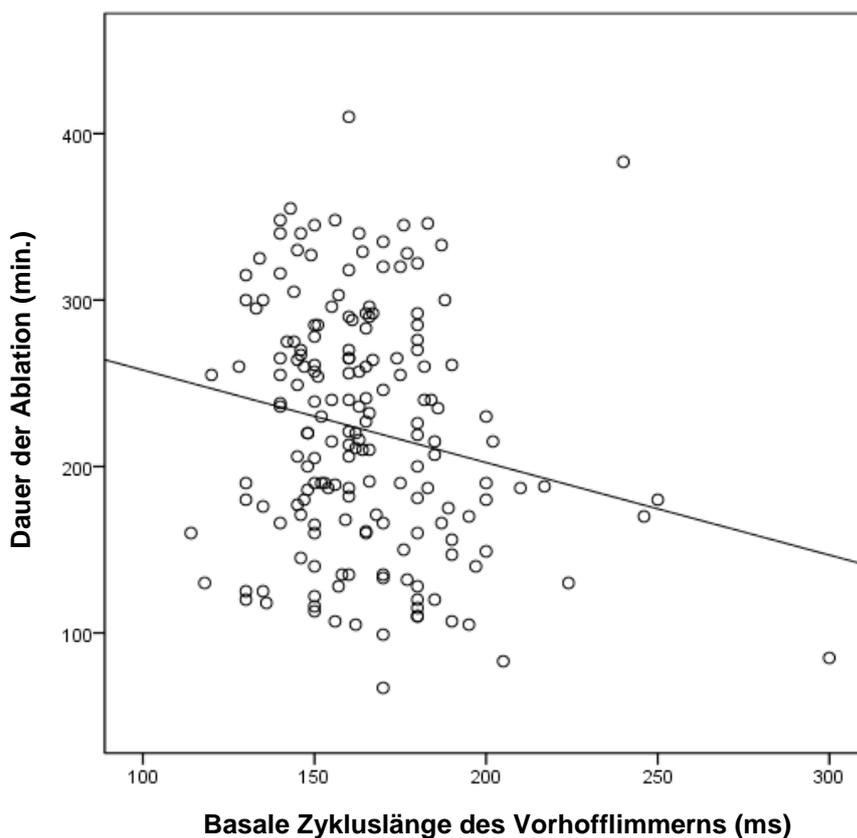


Abbildung 36:
Zusammenhang der
basalen Zykluslänge
und der Dauer der
Prozedur

3.2.3.2. Komplikationen

Bei 3 Patienten trat nach der Ablation eine Herzbeutelamponade mit hämodynamischer Instabilität auf, die eine Drainage notwendig machte. Bei 8 Patienten kam es zu Komplikationen am Punktionsort in der Leiste, wie AV-Fisteln, Hämatome oder Pseudoaneurysmen. Bei 1 Patienten kam es zu einer Isolation des linken Herzhohrs und bei 3 Patienten kam es zu einer Schrittmacherimplantation aufgrund eines Sick-Sinus Syndroms (Abb.37) (5).

Gesamtzahl der Komplikationen	15
Herzbeutelamponade mit notwendiger Drainage	3
Komplikationen am Punktionsort in der Leiste (AV-Fistel, Hämatom, Pseudoaneurysma)	8
Isolation des linken Herzhohrs	1
Schrittmacherimplantation aufgrund eines Sick-Sinus Syndroms	3

Abbildung 37: Komplikationen der Ablation

3.3. Langfristige Ergebnisse der Ablation

3.3.1. Allgemeine Ergebnisse

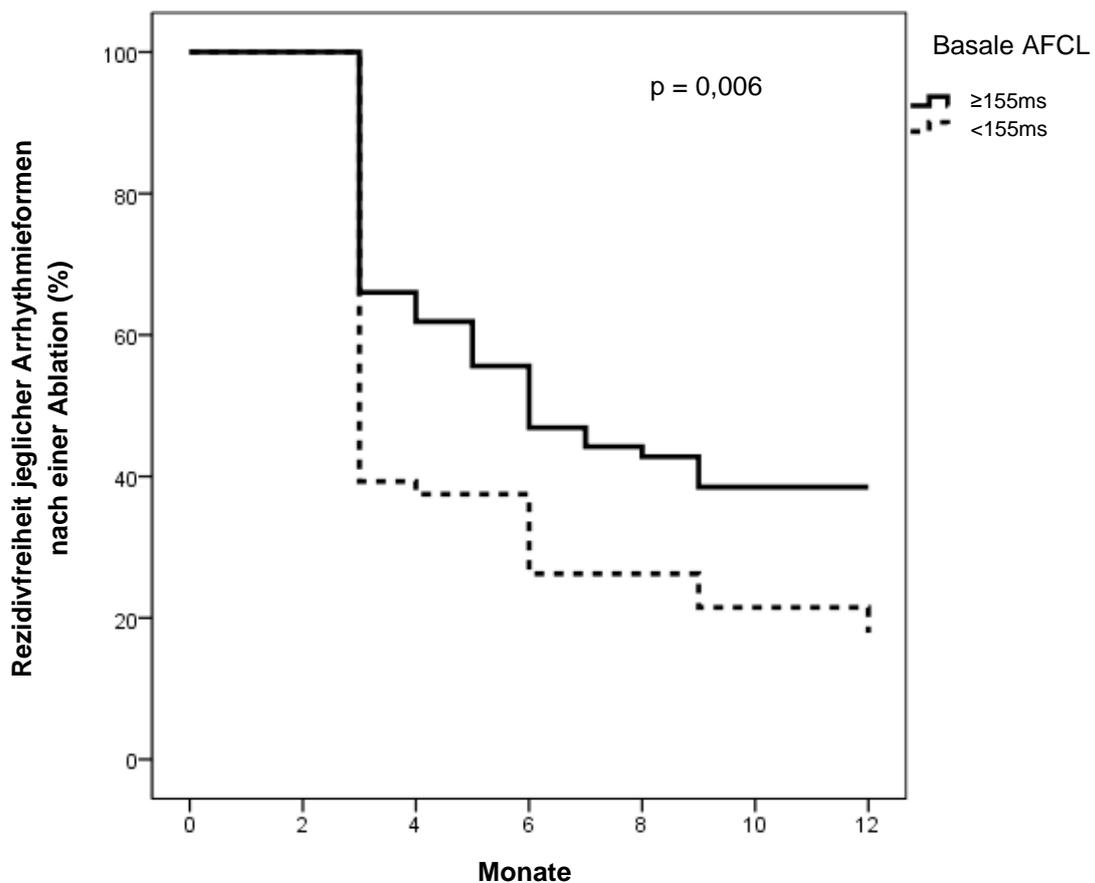
Nach 12 Monaten, ohne antiarrhythmische Medikation, waren 31% der Patienten mit nur einer Ablation und 49% der Patienten mit wiederholten Ablationen rezidivfrei. Auftretende Rezidivformen waren hierbei persistierendes Vorhofflimmern (43%), atriale Tachykardien (40%), sowie paroxysmales Vorhofflimmern (17%) (4).

Hinsichtlich der Prognose ergaben sich 3 Faktoren als statistisch signifikant: die basale Zykluslänge des Vorhofflimmerns, der Durchmesser des linken Vorhofs und die Dauer des persistierenden Vorhofflimmerns (4).

3.3.2. Einfluss der basalen Zykluslänge auf den langfristigen Ablationserfolg

Um herauszufinden, ob die basale Zykluslänge prädiktiv für den mittel- und langfristigen Ablationserfolg ist, wurden 2 Gruppen gebildet. Zum einen sind dies Patienten mit einer basalen Zykluslänge $< 155\text{ms}$ und zum anderen Patienten, bei denen die basale Zykluslänge $\geq 155\text{ms}$ beträgt (4).

Werden diese 2 Gruppen bezüglich ihrer Freiheit jeglicher Arrhythmien in einer Follow-Up Periode von bis zu 12 Monaten verglichen, so lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen: bei 38,5 % der Patienten mit einer basalen Zykluslänge $\geq 155\text{ ms}$ vs. 18,5% der Fälle mit einer Zykluslänge $< 155\text{ ms}$ konnte eine Arrhythmiefreiheit erzielt werden ($p = 0,006$) (Abb.38) (4).

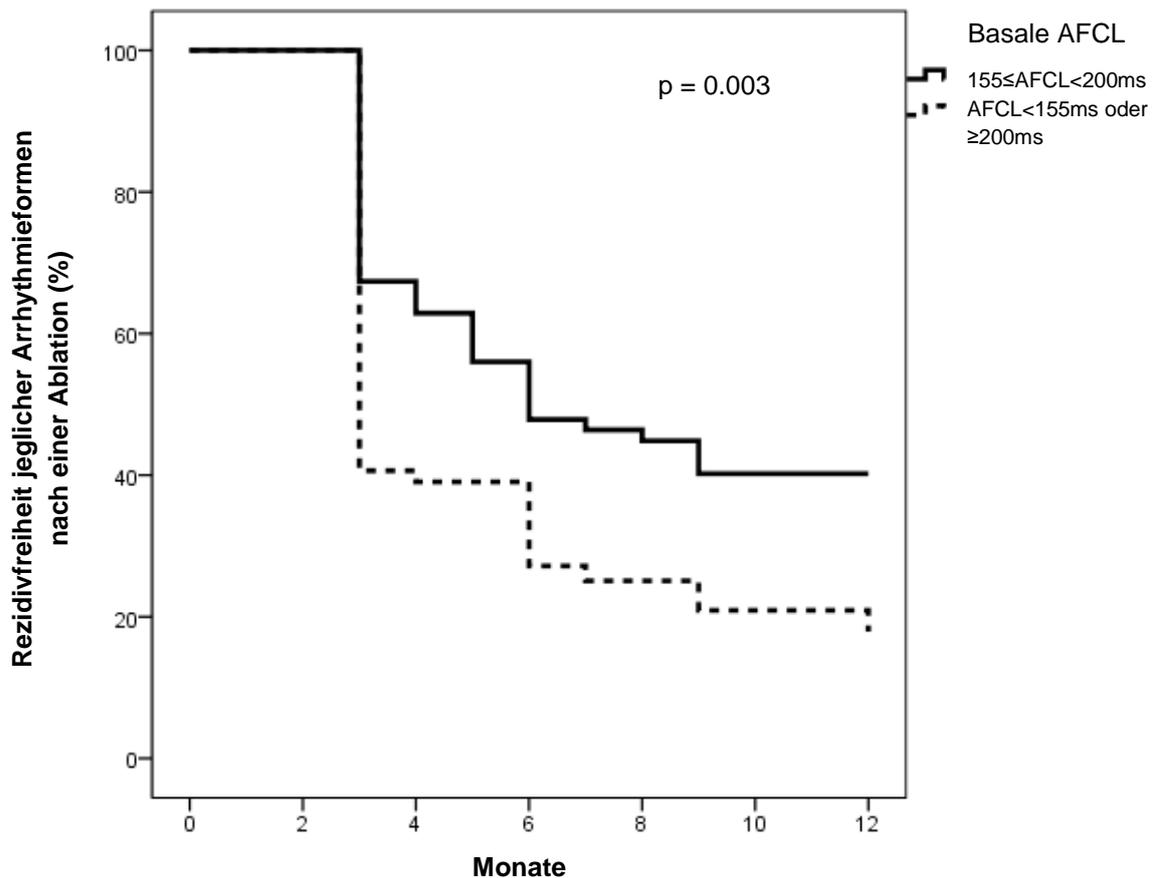


	Zeit			
	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate
Anzahl der Patienten				
AFCL ≥ 155 ms	102	50	29	22
AFCL < 155 ms	55	19	10	5

Abbildung 38: Zusammenhang der basalen Zykluslänge (≥ 155 ms oder < 155 ms) und der Freiheit von Arrhythmien nach 1 Ablation (4)

Betrachtet man jedoch Patienten mit einer sehr langen basalen Zykluslänge (≥ 200 ms), so neigten diese zu einem schlechteren Ergebnis als Patienten mit einer Zykluslänge < 200 ms (14% vs. 32,5%, p = 0,29) (4).

Als Ergebnis kann zusammenfassend gesagt werden, dass Patienten mit einer basalen Zykluslänge zwischen 155 und 200 ms am meisten von einer Ablation profitieren. Verglichen mit Patienten, mit einer Zykluslänge < 155 ms oder ≥ 200 ms konnte bei dieser Gruppe statistisch signifikant öfter der primäre Endpunkt erreicht werden (40% vs. 18%, $p = 0,003$) (Abb. 39) (4).



	Zeit			
	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate
Anzahl der Patienten				
AFCL ≥ 155 ms	94	64	47	21
AFCL < 155 ms	63	22	11	6

Abbildung 39: Zusammenhang der basalen Zykluslänge (155-200 ms und < 155 ms oder ≥ 200 ms) und der Freiheit von Arrhythmien nach 1 Ablation (4)

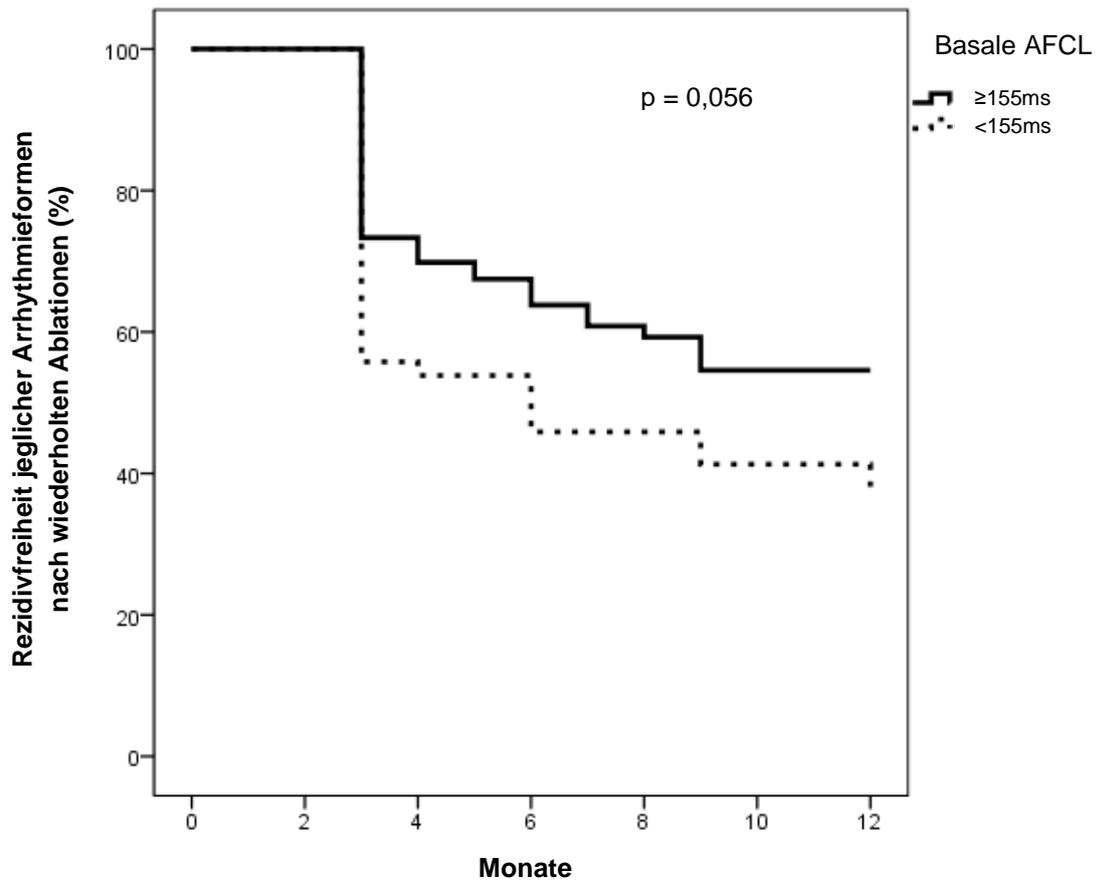
3.3.3. Einfluss des Durchmessers des linken Vorhofs auf den langfristigen Ablationserfolg

Bezüglich des primären Endpunkts ergab sich folgender Einfluss des linken Vorhofdurchmessers: 39% der Patienten mit einem Durchmesser des linken Vorhofs < 50 mm und nur 18% der Patienten mit einem Vorhofdurchmesser von ≥ 50 mm waren in der Verlaufskontrolle von 12 Monaten frei von jeglichen Tachyarrhythmieformen ($p = 0,001$) (4).

3.3.4. Einfluss der Gesamtdauer des persistierenden Vorhofflimmerns auf den langfristigen Ablationserfolg

Die Gesamtdauer des persistierenden Vorhofflimmerns hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf den langfristigen Ablationserfolg. 39% der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (Dauer < 12 Monate) und nur 25% der Patienten mit langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern (Dauer > 12 Monate) waren nach 12 Monaten frei von jeglichen Arrhythmien ($p = 0,054$) (4).

Auch nach wiederholten Ablationen blieben der Durchmesser des linken Vorhofs und die Dauer des Vorhofflimmerns als statistisch signifikante prognostische Faktoren bestehen. Es konnte bei 58% der Patienten mit einer Dauer des Vorhofflimmerns < 12 Monate vs. 40% der Patienten mit einer Dauer der Rhythmusstörung > 12 Monate ($p = 0,04$) und in 56% der Fälle mit einem Durchmesser des linken Vorhofs < 50 mm vs. 31% der Fälle mit einem Vorhofdurchmesser von ≥ 50 mm ($p = 0,002$) eine Arrhythmiefreiheit erreicht werden. Im Gegensatz dazu verlor die Zykluslänge im Verlauf an Wichtigkeit, mit einem sekundären Endpunkt von 55% vs. 38% der Patienten ($p = 0,056$) (Abb.40) (4).



	Zeit			
	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate
Anzahl der Patienten				
AFCL ≥ 155 ms	89	54	37	29
AFCL < 155 ms	51	26	19	12

Abbildung 40: Zusammenhang der basalen Zykluslänge und der Freiheit von Arrhythmien nach wiederholten Ablationen (4)

4. Diskussion

4.1. Allgemeine Bemerkungen

Obwohl die Pulmonalvenenisolation ein Meilenstein in der Entwicklung der Katheterablation von Vorhofflimmern ist, so reicht diese, vor allem bei persistierendem Vorhofflimmern, allein oft nicht aus, das Vorhofflimmern zu terminieren. Aufgrund dessen wurden neue und ergänzende Ablationstechniken entwickelt, um diese Ergebnisse zu verbessern.

Diese Erkenntnisse konnten auch in dieser Arbeit bestätigt werden. Mit alleiniger Pulmonalvenenisolation gelang nur bei 4 Patienten (2%) eine direkte Umwandlung in den Sinusrhythmus. Mit zusätzlichen Ablationsstrategien, wie der CFAE Ablation und dem Ziehen linearer Läsionen, um auftretende atriale Tachykardien zu beseitigen, konnte bei 56% der Patienten das Vorhofflimmern beendet werden. Dabei wurden 32% direkt in den Sinusrhythmus und 24% in eine atriale Tachykardie umgewandelt (4).

Gibt es jedoch einen Faktor, wie etwa die basale Zykluslänge, mit dem schon vor der Ablation gesagt werden kann, ob es sinnvoll ist, das Verfahren durchzuführen? Es wäre sinnvoll schon vor der Ablation, mit gewisser Wahrscheinlichkeit, zu wissen, bei welchen Patienten das Vorhofflimmern durch die Ablation terminiert werden kann und bei welchen Patienten die Ablation zufriedenstellende Langzeitergebnisse liefert? Genau das wurde mithilfe dieser Arbeit versucht herauszufinden. Ist die basale Zykluslänge, welche ja schon vor der Ablation, zum Beispiel mithilfe eines Oberflächen-EKGs gemessen werden kann, prädiktiv für den kurz- und langfristigen Ablationserfolg? Ist es demnach sinnvoll, genau bei demjenigen Patienten die Ablation durchzuführen oder überwiegen mögliche Komplikationsrisiken?

4.2. Die basale Zykluslänge und die klinische Vorgeschichte der Patienten

Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der basalen Zykluslänge und der Gesamtdauer des Vorhofflimmerns (p-Wert: 0,01). Patienten mit lang bestehendem Vorhofflimmern (>12 Monate) haben eine kürzere basale Zykluslänge als Patienten, die noch nicht so lang unter dieser Rhythmusstörung leiden (4).

Ähnliche Ergebnisse lieferten hierbei M. Haissaguerre (77) und I. Drewitz (52). Außerdem stimmen diese Resultate mit experimentellen Studien überein. In der Studie von Gaspo et al., zum Beispiel, waren die Zykluslänge des Vorhofflimmerns und die Variabilität der Zykluslänge hochsignifikante Determinanten der Dauer des Vorhofflimmerns (67). Wijffels et al. konnte bei Ziegen mit Vorhofflimmern nachweisen, dass bereits nach 2 Tagen ein elektrisches Remodeling auftrat, welches durch eine sehr kurze Refraktärzeit des Vorhofs und die Zykluslänge des Vorhofflimmerns wiedergespiegelt wurde (224).

Bedeutet dies, dass im Laufe dieser Erkrankung und mit fortschreitender Zeit, die Zykluslänge des Vorhofflimmerns kürzer wird? Wäre es dann nicht sinnvoll, so bald wie möglich nach der Diagnosestellung eine Katheterablation durchzuführen, um die Chancen eines Ablationserfolges zu erhöhen? Bei den Ergebnissen dieser Arbeit, sowie beispielsweise bei denen von Haissaguerre und Gaspo et al. wäre diese Überlegung empfehlenswert, da ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ablationserfolg und der basalen Zykluslänge, und somit auch der Gesamtdauer des Vorhofflimmerns belegt werden konnte. Den Patienten sollte dementsprechend möglichst früh zu einer Ablation des Vorhofflimmerns geraten werden.

Das gleiche gilt für den Zeitabstand zwischen der letzten Kardioversion und der Katheterablation. Auch hier wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich einer kürzeren basalen Zykluslänge und einem größeren Zeitabstand seit der letzten Kardioversion nachgewiesen (p-Wert: 0,02) (4). Manche Arbeitsgruppen empfehlen deshalb die Durchführung einer elektrischen

Kardioversion vor der Ablation, um das „Reverse-Remodeling“ zu unterstützen (180).

Außerdem wird die Zykluslänge des Vorhofflimmerns noch durch andere Faktoren beeinflusst. So sind ein vergrößerter linker Vorhof (p-Wert: 0,01) und ein erhöhter BMI (p-Wert: 0,04) mit einer kürzeren basalen Zykluslänge vergesellschaftet und gelten damit als negativ prognostische Faktoren für das Outcome der Ablation (4).

Anders ist das bei der Relation zwischen der Zykluslänge und dem Alter der Patienten. Es scheint, als existiere eine direkte Beziehung zwischen der Zykluslänge und dem Alter und zwischen der Zykluslänge und der Vernarbung des Vorhofs (234). In dieser Arbeit wurden übereinstimmende Ergebnisse erzielt. Eine längere Zykluslänge korreliert mit dem Alter der Patienten (p-Wert < 0,001), d.h. ältere Patienten haben eine längere Zykluslänge (4). Dies könnte durch eine zunehmende Vernarbung des Vorhofs mit steigendem Alter erklärbar sein (118).

Ferner kann die Zykluslänge durch externe Faktoren wie Antiarrhythmika oder Katheterablation verlängert werden (77, 218, 221).

4.3. Die basale Zykluslänge und die Dauer der Prozedur

Es konnte in dieser Arbeit statistisch signifikant belegt werden, dass eine längere basale Zykluslänge (>150 ms) des Vorhofflimmerns mit einer kürzeren Dauer der Prozedur korreliert ($r = - 0,18$, $p = 0,012$) (4). Zu den gleichen Ergebnissen kam auch unter anderem M. Haissaguerre (77).

Daraus kann abgeleitet werden, dass bei Patienten mit längeren basalen Zykluslängen nicht so viel Zeit benötigt wird, das Vorhofflimmern durch die Ablation zu beenden als bei Patienten mit kurzen Zykluslängen (≤ 150 ms). Vielleicht wäre es deswegen sinnvoll, bei Patienten mit einer kurzen basalen Zykluslänge, die Prozedurdauer, bei ausbleibendem Erfolg, auf über 4 Stunden auszuweiten. Da bei diesen Patienten mehr Zeit benötigt wird, um das

Vorhofflimmern zu terminieren, könnte ihnen eine längere Ablationsdauer zu Gute kommen.

4.4. Die basale Zykluslänge und der kurzfristige Ablationserfolg

Patienten, bei denen eine Terminierung des Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus erreicht werden konnte, hatten eine längere basale Zykluslänge als Patienten, bei denen eine Beendigung des Flimmerns nicht möglich war (4).

Auch andere Autoren, wie beispielsweise Haissaguerre et al. konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der basalen Zykluslänge und der Terminierung von Vorhofflimmern aufzeigen. Es wurden dabei ähnliche bzw. vergleichbare Ablationsmethoden verwendet und nur Ergebnisse von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern gewertet. Haissaguerre konnte in einer 2007 durchgeführten Studie belegen, dass Patienten, bei denen es mithilfe der Ablation nicht gelang, das Vorhofflimmern zu beenden, eine wesentlich kürzere basale Zykluslänge (141 ± 20 ms vs. 156 ± 22 ms, p-Wert: $< 0,001$) haben, als Patienten bei denen das Flimmern terminiert werden konnte (77). Matsuo et al. beschreibt die basale Zykluslänge 2009 sogar als einzig unabhängigen Faktor für die Terminierung von Vorhofflimmern (p-Wert $< 0,01$). Zu erwähnen ist hierbei jedoch, dass die Zykluslänge in der Studie von Matsuo im Oberflächen-EKG und nicht intrakardial, wie das bei dieser Arbeit der Fall ist, gemessen wurde. Allerdings konnte Matsuo belegen, dass die Zykluslänge, welche mithilfe des Oberflächen-EKGs ermittelt wurde und die intrakardiale Zykluslänge, gemessen im linken Herzohr, keine nennenswerten Unterschiede aufweisen (7 ± 6 ms) (136).

Außerdem fand Haissaguerre heraus, dass die basale Zykluslänge eine sehr große Rolle für die Terminierung des Vorhofflimmerns bei Patienten mit langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern < 5 Jahre spielt. Bei Patienten die schon > 5 Jahre an Vorhofflimmern leiden sind die Ergebnisse dagegen bescheiden und die basale Zykluslänge hat keinen großen Einfluss auf den kurzfristigen Ablationserfolg (77).

Demgegenüber steht beispielsweise die Aussage von Andrei Forclaz vom Jahr 2011. Er konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang bezüglich der basalen Zykluslänge und den Gruppen „Terminierung des Vorhofflimmerns“ und „Keine Terminierung des Vorhofflimmerns“ (169 ± 23 ms vs. 167 ± 25 ms, p-Wert: 0,76) nachweisen (62).

Nicht bewiesen werden konnte in dieser Arbeit, dass die Zykluslänge bei Patienten, die sich am Ende der Ablation einer elektrischen Kardioversion aufgrund eines Vorhofflimmerns bzw. einer atrialen Tachykardie unterziehen mussten, differierte. Dies könnte auf die hier verwendete Ablationsmethode zurückzuführen sein. Die Dauer des Verfahrens war auf 4 Stunden, nach der transeptalen Punktion, begrenzt. Konnte nach dieser Zeit keine Terminierung des Vorhofflimmerns erreicht werden, so wurden die Patienten kardiovertiert. Es ist nicht auszuschließen, dass einige Patienten bei einer längeren Ablationsdauer vom Vorhofflimmern in eine atriale Tachykardie konvertiert wären. Allerdings konnte festgestellt werden, dass bei der Mehrheit der Patienten, bei denen das Vorhofflimmern kardiovertiert wurde, eine statistisch signifikante Verlängerung der Zykluslänge erzielt werden konnte (4).

Auch die Bordeaux Gruppe konnte bestätigen, dass jeder Ablationsschritt, von der Pulmonalvenenisolation, über die CFAE Ablation, hin zur linearen Ablation, zu einer Verlängerung der Zykluslänge führt (79, 150). Desweiteren scheint der Ort der Ablation einen Einfluss auf die Zykluslänge des Vorhofflimmerns zu haben. Die größte Verlängerung der Zykluslänge kann dabei im anterioren linken Vorhof, im Koronarsinus und in den Pulmonalvenen erreicht werden (80).

Drewitz et al. ermittelte bei 95 Patienten die durchschnittliche Zykluslänge des Vorhofflimmerns im Koronarsinus und in beiden Herzohren. Dabei war die basale Zykluslänge bei Patienten, die direkt in den Sinusrhythmus konvertierten länger, als bei Patienten, bei denen das Vorhofflimmern in eine atriale Tachykardie umgewandelt wurde (178 ± 23 ms vs. 159 ± 31 ms, p-Wert: 0.005) (52). Außerdem konnte in der Studie von Drewitz bei 53% der Patienten das Vorhofflimmern durch alleinige Pulmonalvenenisolation terminiert werden, was in Kontrast zu den Ergebnissen dieser Arbeit steht. Das könnte dadurch bedingt sein, dass bei der Studie von Drewitz, das Antiarrhythmikum Amiodaron vor der

Ablation nicht abgesetzt wurde, was möglicherweise zu längeren basalen Zykluslängen führte.

In einer Studie von O'Neill et al. galt bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, welches weniger als 48 Monate andauerte, eine längere Zykluslänge als Prädiktor für eine Terminierung des Vorhofflimmerns (151). Auch in dieser Publikation nahmen 28% der Patienten, bei denen das Vorhofflimmern beseitigt werden konnte vs. nur 9% der Teilnehmer, bei denen das Vorhofflimmern andauerte, Amiodaron ein.

Die Ergebnisse dieser Arbeit dagegen reflektieren den Einfluss der basalen Zykluslänge in einer großen Patientenpopulation ohne die Behandlung mit Amiodaron (4).

4.5. Die basale Zykluslänge und der langfristige Ablationserfolg

Diese Arbeit zeigt innerhalb eines Follow-Ups von 12 Monaten die Ergebnisse der Katheterablation von Vorhofflimmern mittels „sequential ablation approach“ in einer Patientenpopulation mit einer langen Dauer dieser Rhythmusstörung (Median: 14,5 Monate) und einem großen Durchmesser des linken Vorhofs (Median: 48 ± 6 mm). Eine Freiheit jeglicher Arrhythmie-Rezidivformen ohne die Einnahme antiarrhythmischer Medikamente konnte in 31% der Patienten mit einer einzigen Ablation erreicht werden (4). Diese Ergebnisse sprechen mit der neuesten europäischen Studie überein, in welcher, auch nach einem Follow-Up von 1 Jahr, ein Erfolg von 30,2% bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, ohne Behandlung mit Antiarrhythmika, erzielt werden konnte (8).

Es stellt sich jedoch die Frage, welche Patienten langfristig von einer Katheterablation profitieren. Wie Rostock et al., der die basale Zykluslänge als starke Einflussgröße für einen langfristigen Ablationserfolg bezeichnet (182), konnte auch diese Arbeit aufzeigen, dass Betroffene mit einer basalen Zykluslänge ≥ 155 ms statistisch signifikant besser abschneiden. Ein tendenziell schlechteres Outcome, ohne statistisch signifikante Relevanz, hatten jedoch

Patienten mit einer sehr langen Zykluslänge (≥ 200 ms). Da das Ausmaß der Vernarbung der Vorhöfe weder mittels MRT noch mit „voltage mapping“ beurteilt wurde, kann nur spekuliert werden, dass sehr lange Zykluslängen durch eine extensive Fibrose der Vorhöfe bedingt sind, was wiederum mit schlechteren klinischen Resultaten vergesellschaftet ist (4, 130).

Aufgrund dessen ist es nicht überraschend, dass die besten Ergebnisse Patienten mit einer mittleren basalen Zykluslänge zwischen 155 und 200 ms (p-Wert: 0,003) erzielten (4).

Nach wiederholten Ablationen verlor die basale Zykluslänge zu Beginn der ersten Ablation, wahrscheinlich aufgrund der stattgefundenen Substratmodifikation, an Bedeutung (4).

Zusammenfassend waren die Dauer des Vorhofflimmerns > 12 Monate und der Durchmesser des linken Vorhofs > 50 mm die am stärksten signifikanten prognostischen Faktoren für das Ergebnis der Katheterablation von Vorhofflimmern. Trotzdem kann die basale Zykluslänge des Vorhofflimmerns, neben den genannten klinischen Parametern, als zusätzlicher Erfolgsparameter von Katheterablationen gewertet werden (4).

4.6. Limitationen

Da die Ablationsdauer auf 4 Stunden nach der transseptalen Punktion begrenzt war, kann nicht vorausgesagt werden, bei wie vielen Patienten noch nach dieser Zeit die Terminierung von Vorhofflimmern erreicht worden wäre (5).

Als weitere Limitation gilt die mangelnde Quantifizierung der Fibrose als prognostischer Faktor, der die basale Zykluslänge beeinflusst (4).

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Katheterablation stellt einen wesentlichen Bestandteil in der Behandlung von Vorhofflimmern dar. Für viele Patienten ist dies die einzige Möglichkeit, dauerhaft von dieser Rhythmusstörung befreit zu werden.

Seit Haissaguerre im Jahre 1998 die Pulmonalvenen als Trigger für Vorhofflimmern identifizieren konnte, unterzog sich die Katheterablation immer wieder neuen Entwicklungen. Angefangen von linearen Ablationskonzepten, über segmentale und zirkumferentielle Pulmonalvenenisolationen, hin zur Ablation von komplexen, fraktionierten atrialen Elektrogrammen.

Eine alleinige Pulmonalvenenisolation ist bei der Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern sehr erfolgversprechend, in der Therapie von persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern dagegen ist diese in den meisten Fällen nicht ausreichend.

Um die Erfolgsaussichten auch bei persistierendem Vorhofflimmern zu verbessern, werden immer wieder neue Ablationstechniken entwickelt. Eine davon ist der „sequential ablation approach“. Bei dieser Methode werden die oben genannten Ablationstechniken miteinander kombiniert und diese sequentiell, der Reihe nach, durchgeführt. Begonnen wird mit der Pulmonalvenenisolation. Gelingt damit keine Umwandlung in den Sinusrhythmus, so wird mit der CFAE-Ablation fortgefahren. Anschließend werden eventuell auftretende atriale Tachykardien mittels linearer Läsionen eliminiert. Um den Ablationserfolg zu überprüfen, wird nach jedem Schritt die Zykluslänge des Vorhofflimmerns gemessen.

Trotz all der neuen Innovationen, gelingt die dauerhafte Heilung von Vorhofflimmern nicht bei jedem Patienten. In dieser Arbeit wurde eine langfristige Terminierung des Vorhofflimmerns durch die Katheterablation mittels „sequential ablation approach“ bei 31% mit einer einzigen Ablation, bei 49% bei wiederholten Ablationen erreicht.

Um herauszufiltern, bei welchen Patienten die Katheterablation von Vorhofflimmern eine sinnvolle Therapieoption ist, wurde mithilfe dieser Arbeit

versucht, Prognosefaktoren für ein positives Ablationsergebnis zu finden. Ist die basale Zykluslänge demnach prädiktiv für den kurz- und langfristigen Ablationserfolg?

Statistisch signifikant bewiesen werden konnte, dass bei Patienten mit längeren basalen Zykluslängen häufiger eine Terminierung des Vorhofflimmerns durch die Ablation erreicht werden konnte.

Und auch für das langfristige Follow-Up ergibt sich die basale Zykluslänge, neben klinischen Charakteristika, wie einer Gesamtdauer des Vorhofflimmerns > 12 Monate oder einem Durchmesser des linken Vorhofs > 50 mm als statistisch signifikanter Prognosefaktor. Das beste Ergebnis, und damit den größten Ablationserfolg, erzielten Patienten mit einer Zykluslänge zwischen 155 und 200 ms.

Summa summarum stellt sich die basale Zykluslänge als wichtiger prognostischer Faktor von Katheterablationen bei persistierendem Vorhofflimmern mittels „sequential ablation approach“, sowohl für den kurz- als auch für den langfristigen Ablationserfolg dar (4).

6. Anhang

I Abkürzungsverzeichnis

ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
AF	Atrial fibrillation
AFCL	Atrial fibrillation cycle length
AO	Aorta
ARB	Angiotensin-receptor blocker
AT	Atrial Tachycardia
AV-Fistel	Arteriovenöse Fistel
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BMI	Body mass index
bzw	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
Ca ²⁺	Kalzium
CHD	Coronary heart disease
CL	Zykluslänge
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CS	Koronarsinus
Cso	Coronary sinus orifice
CT	Computertomographie
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Heart failure
HHD	Hypertensive heart disease
HIFU	Hochintensivierter Fokussierter Ultraschall
INR-Wert	International Normalized Ratio
ICV	Inferior caval vein
IVC	Inferior Vena Cava
kg/m ²	Kilogramm/Meter ²

KHK	Koronare Herzkrankheit
KV	Kardioversion
KV AF	Kardioversion von Vorhofflimmern
KV AT	Kardioversion einer atrialen Tachykardie
LA	Linkes Atrium
LAA	Left atrial appendage
LI	Linke inferiore Pulmonalvene
LIPV	Left Inferior Pulmonary Vein
LS	Linke superiore Pulmonalvene
LSPV	Left Superior Pulmonary Vein
LVH	Left ventricular hypertrophy
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MV	Mitral valve
NYHA	New York Heart Association
PA	Pulmonary artery
PT	Pulmonary trunk
PVI	Pulmonalvenenisolation
P-Zellen	Pacemaker Zellen
RAA	Right atrial appendage
RI	Right Inferior Pulmonary Vein
RIPV	Right Inferior Pulmonary Vein
RS	Right Superior Pulmonary Vein
RSPV	Right Superior Pulmonary Vein
SCV	Superior caval vein
SR	Sinusrhythmus

SVC	Superior Vena Cava
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TV	Tricuspid valve
vs	versus
3D	3 dimensional

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erstmals veröffentlichte elektrokardiographische Registrierung von Vorhofflimmern aus Einthoven, W., Le Télécardiogramme (53)	7
Abbildung 2: Rechter und linker Vorhof von vorne (a) und oben (b) aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)	10
Abbildung 3: a) Vierkammerblick durch das Herz und b) Herzbasis aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)	11
Abbildung 4: a) Posteriore Vorhofwand und b) Die Mündungen der rechten superioren und inferioren Pulmonalvenen aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)	12
Abbildung 5: Longitudinalschnitte des linken Vorhofs aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)	13
Abbildung 6: Die Anatomie des linken Vorhofs dargestellt anhand axialer Bilder und einer dreidimensionalen Rekonstruktion des linken Atriums (LA) und der Pulmonalvenen (PV) mithilfe des NavX Systems aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)	15
Abbildung 7: a), b) Die rechte superiore Pulmonalvene (RSPV) steht in enger Beziehung zur rechten Pulmonalarterie (RPA), welche nahe am Dach des linken Atriums verläuft aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)	16
Abbildung 8: Longitudinalschnitt: Mündungen der Pulmonalvenen in den linken Vorhof. Die linken Pulmonalvenen befinden sich über und hinter der Öffnung des linken Herzohrs (LAA) aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)	16
Abbildung 9: Longitudinaler Schnitt durch das linke Herzohr (LAA) mit den Mündungen der linken Pulmonalvenen aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19)	17

Abbildung 10: a), b) Die Marshall-Vene und ihre Beziehung zum Koronarsinus aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19).....	18
Abbildung 11: Longitudinalschnitt linker Vorhof: die linksatriale Isthmuslinie verbindet das Ostium der linken inferioren Pulmonalvene mit dem Mitralring aus Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W.M., Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (19).....	19
Abbildung 12: Pathophysiologische Grundlagen der Reentry-Kreisläufe	21
Abbildung 13: Pathomechanismen des Vorhofflimmerns aus Europace (21).	22
Abbildung 14: Risiko Score der Framingham Studie (195).....	26
Abbildung 15: Klassifizierung der Vorhofflimmer Symptome der European Heart Rhythm Association (EHRA) (25)	28
Abbildung 16: CHA ₂ DS ₂ –VASc Score aus Camm, A.J., Guidelines for the Management of atrial fibrillation (25)	31
Abbildung 17: Der HAS-BLED Score, eine Einschätzung des Blutungsrisikos, angelehnt an Camm A.J. Guidelines for the management of atrial fibrillation (25)	32
Abbildung 18: Auswahl des richtigen Antiarrhythmikums entsprechend der zugrundeliegenden Pathologie, aus Camm, A.J., 2012 focused update of the Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (26).....	36
Abbildung 19: Antiarrhythmische Medikamente und/oder Katheterablation als Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern, aus Camm, A.J., 2012 focused update of the Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (26).....	42
Abbildung 20: Die „modifizierte anteriore Linie“, aus Tzeis, S., The Modified Anterior Line: An Alternative Linear Lesion in Perimitral Flutter (214)	44

Abbildung 21: Komplex, fraktionierte atriale Elektrogramme: sie bestehen aus mindestens 2 Deflektionen und haben eine sehr kurze Zykluslänge (≤ 120 ms) aus Nademanee, K., Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate (142)	48
Abbildung 22: Beispiel einer „elektroanatomischen Karte“ eines Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, aus Nademanee, K., Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate (142)	50
Abbildung 23: Häufig gesetzte Läsionen während einer Katheterablation von Vorhofflimmern, aus Calkins, H., HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation (21)	51
Abbildung 24: Algorithmus der „Stepwise Ablation“ bei persistierendem Vorhofflimmern aus O’Neill M.D., The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation – Evidence for a cumulative effect (150)	53
Abbildung 25: Intrakardiale Elektrogramme und Oberflächen-EKGs während der Pulmonalvenenisolation, aus Haissaguerre M., Changes in Atrial Fibrillation Cycle Length and Inducibility During Catheter Ablation (79)	54
Abbildung 26: Ablation der rechten superioren Pulmonalvene, aus Haissaguerre M., Changes in Atrial Fibrillation Cycle Length and Inducibility During Catheter Ablation (79)	55
Abbildung 27: Ableitungen I, II, III und V1 des Oberflächen EKGs, die distale (RF D) und proximale (RF P) Elektrode des „Irrigated Tip Katheters“ vor (a) und nach (b) der Ablation des linken inferioren Anteils des interatrialen Septums. Die fragmentierten Elektrogramme wurden durch eine lokale Ablation organisiert. aus O’Neill, M.D., The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation – Evidence for a cumulative effect (150)	58
Abbildung 28: Die distalen (CS 1-2) und proximalen (CS3-4) Elektroden des Quadripolaren Katheters, welcher im Koronarsinus platziert ist vor (a) und nach (b) der Ablation im Koronarsinus. Die lokale Zykluslänge hat sich durch die Ablation deutlich verlängert und die komplexe Aktivität, die in CS 3-4 vor der Ablation aufgenommen wurde, ordnet sich. Aus O’Neill, M.D., The stepwise	

ablation approach for chronic atrial fibrillation – Evidence for a cumulative effect (150).....	59
Abbildung 29: Zykluslänge des Vorhofflimmerns gemessen im Koronarsinus vor und nach der Ablation des mitralen Isthmus, aus Haissaguerre M., Changes in Atrial Fibrillation Cycle Length and Inducibility During Catheter Ablation (79)	60
Abbildung 30: Klinische Charakteristika der Patienten	63
Abbildung 31: 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs aus dem EPU Labor des Deutschen Herzzentrums München	66
Abbildung 32: Lasso Katheter in der LSPV zu Beginn (1) und im Laufe der Pulmonalvenenisolation (2-4), die PVPs (pulmonalvenöse Potentiale) verzögern sich im Laufe der Isolation immer mehr, bis die Pulmonalvenen schließlich vollkommen isoliert sind (4), aus dem EPU Labor des Deutschen Herzzentrums München.....	69
Abbildung 33: CFAE Ablation: Verlängerung der Zykluslänge von 162 ms (1), über 172 ms (2) bis hin zu 182 ms (3) , aus dem EPU Labor des Deutschen Herzzentrums München	71
Abbildung 34: Umwandlung des Vorhofflimmerns in eine atriale Tachykardie (1) und letztendlich in den Sinusrhythmus (2), aus dem EPU Labor des Deutschen Herzzentrums München	72
Abbildung 35: Unmittelbare Ergebnisse der Ablation	76
Abbildung 36: Zusammenhang der basalen Zykluslänge und der Dauer der Prozedur.....	77
Abbildung 37: Komplikationen der Ablation.....	78
Abbildung 38: Zusammenhang der basalen Zykluslänge (≥ 155 ms oder < 155 ms) und der Freiheit von Arrhythmien nach 1 Ablation (4)	80
Abbildung 39: Zusammenhang der basalen Zykluslänge (155-200 ms und < 155 ms oder ≥ 200 ms) und der Freiheit von Arrhythmien nach 1 Ablation (4). 81	
Abbildung 40: Zusammenhang der basalen Zykluslänge und der Freiheit von Arrhythmien nach wiederholten Ablationen (4).....	83

III Literaturverzeichnis

- 1 Allesie, M., Ausma, J., Schotten, U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 54 (2002) 230-246
- 2 Allesie, M.A., Bonke, F.I., Schopman, F.J. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res.* 41 (1977) 9-18
- 3 Allesie, M.A., Boyden, P.A., Camm, A.J., Kle´ber, A.G., Lab, M.J., Legato, M.J., Rosen, M.R., Schwartz, P.J., Spooner, P.M., Van Wagoner, D.R., Waldo, A.L. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *circulation.* 103 (2001) 769-777
- 4 Ammar, S., Hessling, G., Paulik, M., Reents, T., Dillier, R., Buiatti, A., Semmler, V., Kolb, C., Haller, B., Deisenhofer, I. Impact of baseline atrial fibrillation cycle length on acute and long-term outcome of persistent atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 41 (2014) 253-259
- 5 Ammar, S., Hessling, G., Reents, T., Paulik, M., Fichtner, S., Schon, P., Dillier, R., Kathan, S., Jilek, C., Kolb, C., Haller, B., Deisenhofer, I. Importance of sinus rhythm as endpoint of persistent atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 24 (2013) 388-395
- 6 Ammar, S., Hessling, G., Reents, T., Paulik, M., Fichtner, S., Schön, P., Dillier, R., Kathan, S., Jilek, C., Kolb, C., Haller, B., Deisenhofer, I. Importance of Sinus Rhythm as Endpoint of Persistent Atrial Fibrillation Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* (2012) 1-8
- 7 Anderson, R.H., Webb, S., Brown, N.A. Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its developmental components. *Clin Anat.* 12 (1999) 362-374
- 8 Arbelo, E., Brugada, J., Hindricks, G., Maggioni, A.P., Tavazzi, L., Vardas, P., Laroche, C., Anselme, F., Inama, G., Jais, P., Kalarus, Z., Kautzner, J., Lewalter, T., Mairesse, G.H., Perez-Villacastin, J., Riahi, S., Taborsky, M., Theodorakis, G., Trines, S.A. The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: an European Survey on Methodology and * Results of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 31 (2014) 31
- 9 Arentz, T., von Rosenthal, J., Blum, T., Stockinger, J., Bürkle, G., Weber, R., Jander, N., Neumann, F., Kalusche, D. Feasibility and safety of

- pulmonary vein isolation using a new mapping and navigation system in patients with refractory atrial fibrillation. *Circulation*. 108 (2003) 2484-2490
- 10 Armour, J.A., Murphy, D.A., Yuan, B.X., Macdonald, S., Hopkins, D.A. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 247 (1997) 289-298
 - 11 Aronson, J.K. One hundred years of atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 60 (2005) 345-346
 - 12 Aschenberg, W., Schluter, M., Kremer, P. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol*. 7 (1986) 163-166
 - 13 Bellet, S. Clinical Disorders of the Heart Beat. In: (Ed.), Lea & Febiger, Philadelphia, 1971, third edition,
 - 14 Ben-Haim, S.A., Osadchy, D., Schuster, I., Gepstein, L., Hayam, G., Josephson, M.E. Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology. *Nat Med*. 2 (1996) 1393-1395
 - 15 Benjamin, E.J., Levy, D., Vaziri, S.M., D'Agostino, R.B., Belanger, A.J., Wolf, P.A. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 271 (1994) 840-844
 - 16 Benjamin, E.J., Rice, K.M., Arking, D.E., Pfeufer, A., van Noord, C., Smith, A.V., Schnabel, R.B., Bis, J.C., Boerwinkle, E., Sinner, M.F., Dehghan, A., Lubitz, S.A., D'Agostino, R.B., Sr, L., T., Ehret, G.B., Heeringa, J., Aspelund, T., Newton-Cheh, C., Larson, M.G., Marcianti, K.D., Soliman, E.Z., Rivadeneira, F., Wang, T.J., Eiriksdottir, G., Levy, D., Psaty, B.M., Li, M., Chamberlain, A.M., Hofman, A., Vasan, R.S., Harris, T.B., Rotter, J.I., Kao, W.H., Agarwal, S.K., Stricker, B.H., Wang, K., Launer, L.J., Smith, N.L., Chakravarti, A., Uitterlinden, A.G., Wolf, P.A., Sotoodehnia, N., Köttgen, A., van Duijn, C.M., Meitinger, T., Mueller, M., Perz, S., Steinbeck, G., Wichmann, H.E., Lunetta, K.L., Heckbert, S.R., Gudnason, V., Alonso, A., Kääb, S., Ellinor, P.T., Witteman, J.C. Variants in ZFX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet*. 41 (2009) 879-881
 - 17 Bouilland, J. *Traité Clinique des Maladies du Coeur*. JB Baillière. (1835) 141-142
 - 18 Brugada, R., Tapscott, T., Czernuszewicz, G.Z. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 336 (1997) 905-911

- 19 Cabrera, J.A., Farré, J., Ho, S.Y., Sánchez-Quintana, D. Anatomy of the left atrium relevant to atrial fibrillation ablation. In: "Catheter Ablation of Atrial Fibrillation", Aliot, E., Haissaguerre, M., Jackman, W. M. (Ed.), Blackwell Futura, Singapore, 2008, first edition, 3-31
- 20 Calkins, H., Brugada, J., Packer, D.L., Cappato, R., Chen, S.A., Crijns, H.J. 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. *Heart Rhythm*. 4 (2007) 816-861
- 21 Calkins, H., Brugada, J., Packer, D.L., Cappato, R., Chen, S.A., Crijns, H.J., Damiano, R.J., Jr., Davies, D.W., Haines, D.E., Haissaguerre, M., Iesaka, Y., Jackman, W., Jais, P., Kottkamp, H., Kuck, K.H., Lindsay, B.D., Marchlinski, F.E., McCarthy, P.M., Mont, J.L., Morady, F., Nademanee, K., Natale, A., Pappone, C., Prystowsky, E., Raviele, A., Ruskin, J.N., Shemin, R.J. 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*. 9 (2007) 335-379
- 22 Calkins, H., Kuck, K.H., Cappato, R., Brugada, J., Camm, A.J., Chen, S.A., Crijns, H.J., Damiano, R.J., Jr., Davies, D.W., DiMarco, J., Edgerton, J., Ellenbogen, K., Ezekowitz, M.D., Haines, D.E., Haissaguerre, M., Hindricks, G., Iesaka, Y., Jackman, W., Jalife, J., Jais, P., Kalman, J., Keane, D., Kim, Y.H., Kirchhof, P., Klein, G., Kottkamp, H., Kumagai, K., Lindsay, B.D., Mansour, M., Marchlinski, F.E., McCarthy, P.M., Mont, J.L., Morady, F., Nademanee, K., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Packer, D.L., Pappone, C., Prystowsky, E., Raviele, A., Reddy, V., Ruskin, J.N., Shemin, R.J., Tsao, H.M., 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: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of

- Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 9 (2012) 632-696
- 23 Callahan, T., Baranowski, B. Managing newly diagnosed atrial fibrillation: rate, rhythm, and risk. *Cleve Clin J Med*. 78 (2011) 258-264
- 24 Callans, D.J., Gerstenfeld, E.P., Dixit, S., Zado, E., Vanderhoff, M., Ren, J.F., Marchlinski, F.E. Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 15 (2004) 1050-1055
- 25 Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I.C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Haldal, M., Hohloser, S.H., Kolh, P., Le Heuzey, J.Y., Ponikowski, P., Rutten, F.H. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 31 (2010) 2369-2429
- 26 Camm, A.J., Lip, G.Y., Savelieva, I., Atar, D., Hohloser, S.H., Hindricks, G., Kirchhof, P. 2012 focused update of the Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 14 (2012) 1385-1413
- 27 Chen, S.A., Hsieh, M.H., Tai, C.T., Tsai, C.F., Prakash, V.S., Yu, W.C., Hsu, T.L., Ding, Y.A., Chang, M.S. Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating From the Pulmonary Veins. *Circulation*. 100 (1999) 1879-1886
- 28 Chen, S.A., Tai, C.T., Tsai, C.F., Hsieh, M.H., Ding, Y.A., Chang, M.S. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation initiated by pulmonary vein ectopic beats. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 11 (2000) 218-227
- 29 Chen, S.A., Tai, C.T., Yu, W.C., Chen, Y.J., Tsai, C.F., Hsieh, M.H., Chen, C.C., Prakash, V.S., Ding, Y.A., Chang, M.S. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 10 (1999) 328-335

- 30 Chen, Y.H., Xu, S.J., Bendahhou, S., Wang, X.L., Wang, Y., Xu, W.Y., Jin, H.W., Sun, H., Su, X.Y., Zhuang, Q.N., Yang, Y.Q., Li, Y.B., Liu, Y., Xu, H.J., Li, X.F., Ma, N., Mou, C.P., Chen, Z., Barhanin, J., Huang, W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 299 (2003) 251-254
- 31 Cheung, D.W. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature*. 294 (1981) 582-584
- 32 Connolly, S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*. 100 (1999) 2025-2034
- 33 Corley, S.D., Epstein, A.E., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Geller, N., Greene, H.L., Josephson, R.A., Kellen, J.C., Klein, R.C., Krahn, A.D., Mickel, M., Mitchell, L.B., Nelson, J.D., Rosenberg, Y., Schron, E., Shemanski, L., Waldo, A.L., Wyse, D.G. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 109 (2004) 1509-1513
- 34 Cosio, F.G., Anderson, R.H., Kuck, K.H., Becker, A., Borggrefe, M., Campbell, R.W., Gaita, F., Guiraudon, G.M., Haïssaguerre, M., Ruffilanchas, J.J., Thiene, G., Wellens, H.J., Langberg, J., Benditt, D.G., Bharati, S., Klein, G., Marchlinski, F., Saksena, S. Living anatomy of the atrioventricular junctions: a guide to electrophysiologic mapping. A consensus from the Cardiac Nomenclature Study Group, Working Group of Arrhythmias, European Society of Cardiology, and the Task Force on Cardiac Nomenclature from NASPE. *Circulation*. 100 (1999) e31
- 35 Cox, J.L. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 15 (2004) 250-262
- 36 Cox, J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 101 (1991) 584-592
- 37 Cox, J.L., Ad, N., Palazzo, T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 118 (1999) 833-840
- 38 Cox, J.L., Boineau, J.P., Schuessler, R.B. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 110 (1995) 473-484
- 39 Cox, J.L., Canavan, T.E., Schuessler, R.B., Cain, M.E., Lindsay, B.D., Stone, C., Smith, P.K., Corr, P.B., Boineau, J.P. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and

- description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 101 (1991) 406-426
- 40 Cox, J.L., Schuessler, R.B., Lappas, D.G., Boineau, J.P. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg.* 224 (1996) 267-273
- 41 Crawford, T., Wood, M.A., Oral, H. Substrate-Based Ablation for Atrial Fibrillation. In: "Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias", Huang, S. K. S., Wood, M. A. (Ed.), Elsevier, 2011, second edition, 280-303
- 42 Cushny, A.R., Edmunds, C.W. Paroxysmal irregularity of the heart and auricular fibrillation. *Am J Med Sci.* 133 (1907) 66-77
- 43 D'Ascenzo, F., Corleto, A., Biondi-Zoccai, G., Anselmino, M., Ferraris, F., di Biase, L., Natale, A., Hunter, R.J., Schilling, R.J., Miyazaki, S., Tada, H., Aonuma, K., Yenn-Jiang, L., Tao, H., Ma, C., Packer, D., Hammill, S., Gaita, F. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 167 (2013) 1984-1989
- 44 Damiano, R.J.J., Gaynor, S.L., Bailey, M. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 126 (2003) 2016-2021
- 45 Daniel, W.G., Nellessen, U., Schroder, E., Nonnast-Daniel, B., Bednarski, P., Nikutta, P., Lichtlen, P.R. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol.* 11 (1988) 1204-1211
- 46 Davidenko, J.M., Pertsov, A.V., Salomonsz, R., Baxter, W., Jalife, J. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature.* 355 (1992) 349-351
- 47 De Ponti, R., Zardini, M., Storti, C., Longobardi, M., Salerno-Uriarte, J.A. Transseptal catheterization for radiofrequency catheter ablation of cardiac arrhythmias. Results and safety of a simplified method. *Eur Heart J.* 19 (1998) 943-950
- 48 De Sénac, J.B. *Traité de la structure du cœur, de son action et de ses maladies.* (1749)
- 49 Deisenhofer, I., Schneider, M.A., Bohlen-Knauf, M., Zrenner, B., Ndrepepa, G., Schmieder, S., Weber, S., Schreieck, J.J., Weyerbrock, S., Schmitt, C. Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 91 (2003) 159-163

- 50 den Uijl, D.W., Tops, L.F., Delgado, V., Schuijff, J.D., Kroft, L.J., de Roos, A., Boersma, E., Trines, S.A., Zeppenfeld, K., Schalij, M.J., Bax, J.J. Effect of pulmonary vein anatomy and left atrial dimensions on outcome of circumferential radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 107 (2011) 243-249
- 51 Dobrev, D., Nattel, S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atria fibrillation. *Lancet.* 375 (2010) 1212-1223
- 52 Drewitz, I., Willems, S., Salukhe, T.V., Steven, D., Hoffmann, B.A., Servatius, H., Bock, K., Aydin, M.A., Wegscheider, K., Meinertz, T., Rostock, T. Atrial fibrillation cycle length is a sole independent predictor of a substrate for consecutive arrhythmias in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 3 (2010) 351-360
- 53 Einthoven, W. Le Télécardiogramme. *Arch Internat Physiol.* 4 (1906) 132-164
- 54 Ellinor, P.T., Lunetta, K.L., Glazer, N.L., Pfeufer, A., Alonso, A., Chung, M.K., Sinner, M.F., de Bakker, P.I., Mueller, M., Lubitz, S.A., Fox, E., Darbar, D., Smith, N.L., Smith, J.D., Schnabel, R.B., Soliman, E.Z., Rice, K.M., Van Wagoner, D.R., Beckmann, B.M., van Noord, C., Wang, K., Ehret, G.B., Rotter, J.I., Hazen, S.L., Steinbeck, G., Smith, A.V., Launer, L.J., Harris, T.B., Makino, S., Nelis, M., Milan, D.J., Perz, S., Esko, T., Köttgen, A., Moebus, S., Newton-Cheh, C., Li, M., Möhlenkamp, S., Wang, T.J., Kao, W.H., Vasan, R.S., Nöthen, M.M., MacRae, C.A., Stricker, B.H., Hofman, A., Uitterlinden, A.G., Levy, D., Boerwinkle, E., Metspalu, A., Topol, E.J., Chakravarti, A., Gudnason, V., Psaty, B.M., Roden, D.M., Meitinger, T., Wichmann, H.E., Witteman, J.C., Barnard, J., Arking, D.E., Benjamin, E.J., Heckbert, S.R., Kääh, S. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet.* 42 (2010) 240-244
- 55 Ernst, S., Ouyang, F., Lober, F., Antz, M., Kuck, K.H. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electro-anatomic study. *J Am Coll Cardiol.* 42 (2003) 1271-1282
- 56 Farré, J., Anderson, R.H., Cabrera, J.A. Fluoroscopic cardiac anatomy for catheter ablation of tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 25 (2002) 79-94
- 57 Farré, J., Cabrera, J.A., Sánchez-Quintana, D., Rubio, J.M., Romero, J., Cabestrero, F. Fluoroscopic and angiographic heart anatomy for catheter mapping and ablation of arrhythmias. In: "Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias", Huan, S. T., Wood, M. A. (Ed.), Saunder Elsevier, Philadelphia, 2006, 85-106

- 58 Fazekas, T., Liskai, G., Bielik, H., Luderitz, B. Zur Geschichte des Vorhofflimmerns. *Z Kardiol.* 92 (2003) 122-127
- 59 Feinberg, W.M., Blackshear, J.L., Laupacis, A. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med.* 155 (1995) 469-473
- 60 Feinberg, W.M., Cornell, E.S., Nightingale, S.D. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke.* 28 (1997) 1101-1106
- 61 Flegel, K.M., Shipley, M.J., Rose, G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation *Lancet.* 1 (1987) 526-529
- 62 Forclaz, A., Narayan, S.M., Scherr, D., Linton, N., Jadidi, A.S., Nault, I., Rivard, L., Miyazaki, S., Uldry, L., Wright, M., Shah, A.J., Liu, X., Xhaet, O., Derval, N., Knecht, S., Sacher, F., Jais, P., Hocini, M., Haissaguerre, M. Early temporal and spatial regularization of persistent atrial fibrillation predicts termination and arrhythmia-free outcome. *Heart Rhythm.* 8 (2011) 1374-1382
- 63 Furberg, C.D., Psaty, B.M., Manolio, T.A. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 74 (1994) 236-241
- 64 Fuster, V., Rydén, L.E., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A., Halperin, J.L., Kay, G.N., Le Huezey, J.-Y., Lowe, J.E., Olsson, S.B., Prystowsky, E.N., Tamarago, J.L., Wann, L.S. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 123 (2011) 269-367
- 65 Gage, B.F., Waterman, A.D., Shannon, W., Boechler, M., Rich, M.W., Radford, M.J. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 285 (2001) 2864-2870
- 66 Ganjehei, L., Razavi, M., Rasekh, A. Catheter-based ablation of atrial fibrillation: a brief overview. *Tex Heart Inst J.* 38 (2011) 361-363
- 67 Gaspo, R., Bosch, R.F., Talajic, M., Nattel, S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation.* 96 (1997) 4027-4035

- 68 Gillinov, A.M., McCarthy, P.M. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 22 (2004) 147-157
- 69 Gittenberger-de Groot, A.C., Blom, N.M., Aoyama, N., Sucov, H., Wenink, A.C., Poelmann, R.E. The role of neural crest and epicardium derived cells in conduction system formation. *Novartis Found Symp.* 250 (2003) 125-134
- 70 Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation(ATRIA) Study. *JAMA.* 285 (2001) 2370-2375
- 71 Gregory, Y.H.L., Hung, F.T., Deirdre, A.L. Atrial fibrillation. *Lancet.* 379 (2012) 648-661
- 72 Gudbjartsson, D.F., Holm, H., Gretarsdottir, S., Thorleifsson, G., Walters, G.B., Thorgeirsson, G., Gulcher, J., Mathiesen, E.B., Njølstad, I., Nyren, A., Wilsgaard, T., Hald, E.M., Hveem, K., Stoltenberg, C., Kucera, G., Stubblefield, T., Carter, S., Roden, D., Ng, M.C., Baum, L., So, W.Y., Wong, K.S., Chan, J.C., Gieger, C., Wichmann, H.E., Gschwendtner, A., Dichgans, M., Kuhlenbäumer, G., Berger, K., Ringelstein, E.B., Bevan, S., Markus, H.S., Kostulas, K., Hillert, J., Sveinbjörnsdóttir, S., Valdimarsson, E.M., Løchen, M.L., Ma, R.C., Darbar, D., Kong, A., Arnar, D.O., Thorsteinsdottir, U., Stefansson, K. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet.* 41 (2009) 876-878
- 73 Haissaguerre, M., Hocini, M., Sanders, P., Sacher, F., Rotter, M., Takahashi, Y. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 16 (2005) 1138-1147
- 74 Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Garrigue, S., Takahashi, A., Lavergne, T., Hocini, M., Peng, J.T., Roudaut, R., Clementy, J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation.* 101 (2000) 1409-1417
- 75 Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Garrigue, S., Takahashi, A., Lavergne, T., Hocini, M., Peng, J.T., Roudaut, R., Clementy, J. Electrophysiological endpoint for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation.* 101 (2000) 1409-1417
- 76 Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Clementy, J. Spontaneous initiation of atrial

- fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 339 (1998) 659-666
- 77 Haissaguerre, M., Lim, K.T., Jacquemet, V., Rotter, M., Dang, L., Hocini, M., Matsuo, S., Knecht, S., Jais, P., Virag, N. Atrial fibrillatory cycle length: computer simulation and potential clinical importance. *Europace.* 9 (2007) vi64-70
- 78 Haissaguerre, M., Marcus, F.I., Fischer, B., Clementy, J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7(1994)
- 79 Haissaguerre, M., Sanders, P., Hocini, M., Hsu, L.F., Shah, D.C., Scavée, C. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation.* 109 (2004) 3007-3013
- 80 Haissaguerre, M., Sanders, P., Hocini, M., Takahashi, Y., Rotter, M., Sacher, F., Rostock, T., Hsu, L.F., Bordachar, P., Reuter, S., Roudaut, R., Clementy, J., Jais, P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 16 (2005) 1125-1137
- 81 Haissaguerre, M., Sanders, P., Hocini, M., Takahashi, Y., Rotter, M., Sacher, F., Rostock, T., Hsu, L.F., Bordachar, P., Reuter, S., Roudaut, R., Clementy, J., Jais, P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 16 (2005) 1125-1137
- 82 Haissaguerre, M., Shah, D.C., Jais, P., Hocini, M., Yamane, T., Deisenhofer, I., Chauvin, M., Garrigue, S., Clementy, J. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation.* 102 (2000) 2463-2465
- 83 Hart, R.G., Halperin, J.L. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med.* 131 (1999) 688-695
- 84 Hering, H.E. Analyse des pulsus irregularis perpetuus. *Prager Med Wochenschr.* 28 (1903) 377-381
- 85 Hering, H.E. Das Elektrokardiogramm des Irregularis perpetuus. *Deutsch Archiv für Klin Med.* 94 (1908) 185-204
- 86 Hering, H.E. Über das Fehlen der Vorhofzacke (P) im Elektrokardiogramm beim Irregularis perpetuus. *Münch Med Wschr* 57 (1909) 2483-2485

- 87 Herold, G., Hebe, J. Herzrhythmusstörungen. In: "Innere Medizin", Herold, G. (Ed.), Köln, 2011, 262
- 88 Ho, S.Y., Cabrera, J.A., Sánchez-Quintana, D. Anatomy of the pulmonary vein-atrium junction. In: "Thoracic Vein Arrhythmias Mechanism and Treatment", Chen, S. A., Haissaguerre, M., Zipes, D. (Ed.), Blackwell Futura, Massachusetts, 2004, 42-53
- 89 Ho, S.Y., Cabrera, J.A., Tran, V.H., Farre, J., Anderson, R.H., Sanchez-Quintana, D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*. 86 (2001) 265-270
- 90 Ho, S.Y., Sanchez -Quintana, D., Cabrera, J.A., Anderson, R.H. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 10 (1999) 1525-1533
- 91 Hocini, M., Jais, P., Sanders, P., Takahashi, Y., Rotter, M., Rostock, T., Hsu, L.F., Sacher, F., Reuter, S., Clementy, J. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *circulation*. 112 (2005) 3688-3696
- 92 Hocini, M., Takahashi, Y., Sanders, P., Jais, P., O'Neill, M., Jonsson, A. Multifocal arrhythmogenicity of the coronary sinus in chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 3 (2006) 329
- 93 Hodgson-Zingman, D.M., Karst, M.L., Zingman, L.V., Heublein, D.M., Darbar, D., Herron, K.J., Ballew, J.D., de Andrade, M., Burnett, J.C., Jr Olson, T.M. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 359 (2008) 158-165
- 94 Hoppe, U.C. Rhythmusstörungen des Herzens. In: "Klinische Kardiologie, Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße", Erdmann, E. (Ed.), Springer, Heidelberg, 2011, 8. Auflage, 77-78
- 95 Hsu, L.F., Jais, P., Keane, D., Wharton, J.M., Deisenhofer, I., Hocini, M., Shah, D.C., Sanders, P., Scavée, C., Weerasooriya, R., Clémenty, J., Haïssaguerre, M. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation*. 109 (2004) 828-832
- 96 Iwasaki, Y.K., Nishida, K., Kato, T., Nattel, S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 124 (2011) 2264-2274

- 97 Jais, P., Haissaguerre, M., Shah, D.C., Chouairi, S., Gencel, L., Hocini, M., Clementy, J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 57 (1997) 2-576
- 98 Jais, P., Hocini, M., Hsu, L.F., Sanders, P., Scavee, C., Weerasooriya, R., MacLe, L., Raybaud, F., Garrigue, S., Shah, D.C. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation*. 110 (2004) 2996-3002
- 99 Jhawar, M.B., Flaker, G. Preventing stroke in atrial fibrillation patients - clinical utility of oral anticoagulants. *J Blood Med*. 3 (2012) 1-13
- 100 Jongbloed, M.R., Schaliij, M.J., Poelmann, R.E., Blom, N.A., Fekkes, M.L., Wang, Z., Fishman, G.I., Gittenberger-de Groot, A.C. Embryonic conduction tissue : a spatial correlation with adult arrhythmogenic areas. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 15 (2004) 349-355
- 101 Jons, C., Raatikainen, P., Gang, U.J., Huikuri, H.V., Joergensen, R.M., Johannesen, A., Dixen, U., Messier, M., McNitt, S., Thomsen, P.E. Autonomic dysfunction and new-onset atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a CARISMA substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 21 (2010) 983-990
- 102 Kääb, S., Hinterseer, M., Näbauer, M., Steinbeck, G.I. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome-a case-control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J*. 24 (2003) 649-657
- 103 Kannel, W.B., R.D., A., Savage, D.D., McNamara, P.M. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J*. 106 (1983) 389-396
- 104 Kato, R., Lickfett, L., G., M., Dickfeld, T., Wu, R., Juang, G., Angkeow, P., LaCorte, J., Bluemke, D., Berger, R., Halperin, H.R., Calkins, H. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation*. 107 (2003) 2004-2010
- 105 Kim, D.T., Lai, A.C., Hwang, C., Fan, L.-T., Karagueuzian, H.S., Chen, P.-S., Fishbein, M.C. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 36 (2000) 1324-1327
- 106 Kim, K.B., Rodefeld, M.D., Schuessler, R.B., Cox, J.L., Boineau, J.P. Relationship between local atrial fibrillation interval and refractory period in the isolated canine atrium. *Circulation*. 94 (1996) 2961-2967

- 107 Kirchhof, P., Franz, M.R., Bardai, A., Wilde, A.M. Giant T – U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol.* 54 (2009) 143-149
- 108 Kistler, P.M., Sanders, P., Fynn, S.P., Stevenson, I.H., Hussin, A., Vohra, J.K., Sparks, P.B., Kalman, J.M. Electrophysiological and electrocardiographic characteristics of focal atrial tachycardia originating from the pulmonary veins: acute and long-term outcomes of radiofrequency ablation. *Circulation.* 108 (2003) 1968-1975
- 109 Klein, A.L., Grimm, R.A., Murray, R.D., Apperson-Hansen, C., Asinger, R.W., Black, I.W., Davidoff, R., Erbel, R., Halperin, J.L., Orsinelli, D.A., Porter, T.R., Stoddard, M.F. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 344 (2011) 1411-1420
- 110 Knecht, S., Hocini, M., Wright, M., Lellouche, N., O'Neill, M.D., Matsuo, S., Nault, I., Chauhan, V.S., Makati, K.J., Bevilacqua, M., Lim, K.T., Sacher, F., Deplagne, A., Derval, N., Bordachar, P., Jais, P., Clementy, J., Haissaguerre, M. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 29 (2008) 2359-2366
- 111 Konings, K.T.S., Kirchhof, C.J.H.J., Smeets, J.R.L.M., Wellens, H.J., Penn, O.C., Allessie, M.A. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 89 (1994) 1665-1680
- 112 Konings, K.T.S., Smeets, J.L.R.M., Penn, O.C., Wellens, H.J.J., Allessie, M.A. Configuration of Unipolar Atrial Electrograms During Electrically Induced Atrial Fibrillation in Humans. *Circulation.* 95 (1997) 1231-1241
- 113 Kottkamp, H., Hindricks, G., Autschbach, R., Krauss, B., Strasser, B., Schirdewahn, P. Specific linear left atrial lesions in atrial fibrillation: Intraoperative radiofrequency ablation using minimally invasive surgical techniques. *J Am Coll Cardiol.* 40 (2002) 475-480
- 114 Krahn, A.D., Klein, G.J., Kerr, C.R., Boone, J., Sheldon, R., Green, M., Talajic, M., Wang, X., Connolly, S. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med.* 156 (1996) 2221-2224
- 115 Krahn, A.D., Manfreda, J., Tate, R.B., Mathewson, F.A., Cuddy, T.E. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* 98 (1995) 476-484
- 116 Kumagai, K. Catheter ablation of atrial fibrillation. -State of the Art. *Circ J.* 75 (2011) 2305-2311

- 117 Kumagai, K., Nakashima, H. Noncontact mapping-guided catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J.* 73 (2009) 233-241
- 118 Kuppahally, S.S., Akoum, N., Badger, T.J., Burgon, N.S., Haslam, T., Kholmovski, E., Macleod, R., McGann, C., Marrouche, N.F. Echocardiographic left atrial reverse remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation is predicted by preablation delayed enhancement of left atrium by magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 160 (2010) 877-884
- 119 Lang, C.C., Santinelli, V., Augello, G., Ferro, A., Gugliotta, F., Gulletta, S. Trans-catheter radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mitral valve prostheses and enlarged atria: safety, feasibility, and efficacy. *J Am Coll Cardiol.* 45 (2005) 868-872
- 120 Le Heuzey, J., De Ferrari, G.M., Radzik, D., Santini, M., Zhu, J., Davy, J.M. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 21 (2010) 597-605
- 121 Levy, S., Maarek, M., Coumel, P., Guize, L., Lekieffre, J., Medvedowsky, J.L., Sebaoun, A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation.* 99 (1999) 3028-3035
- 122 Lewis, T. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *Br Med J.* 2 (1909) 1528
- 123 Lin, W.S., Prakash, V.S., Tai, C.T., Hsieh, M.H., Tsai, C.F., Yu, W.C., Lin, Y.K., Ding, Y.A., Chang, M.S., Chen, S.A. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation. *Circulation.* 101 (2000) 1274-1281
- 124 Lin, W.S., Tai, C.T., Hsieh, M.H., Tsai, C.F., Lin, Y.K., Tsao, H.M., Huang, J.L., Yu, W.C., Yang, S.P., Ding, Y.A., Chang, M.S., Chen, S.A. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 107 (2003) 3176-3183
- 125 Lip, G.Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D.A., Crijns, H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 137 (2010) 263-272
- 126 Lockwood, E., Nademanee, K. Electrogram-guided ablation. In: "A practical approach to catheter ablation of atrial fibrillation", Calkins, H., Jais, P., Steinberg, J. (Ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2008,

- 127 Lown, B., Amarasingham, R., Neuman, J. New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge. *JAMA*. 182 (1962) 548-555
- 128 Luis, S.A., Roper, D., Incani, A., Poon, K., Haqqani, H., Walters, D.L. Non-pharmacological therapy for atrial fibrillation: managing the left atrial appendage. *Cardiol Res Pract*. 304626 (2012) 15
- 129 MacKenzie, J. New methods of studying affections of the heart. V. The inception of the rhythm of the heart by the ventricle. *Br Med J*. 1 (1905) 812-815
- 130 Mahnkopf, C., Badger, T.J., Burgon, N.S., Daccarett, M., Haslam, T.S., Badger, C.T., McGann, C.J., Akoum, N., Kholmovski, E., Macleod, R.S., Marrouche, N.F. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 7 (2010) 1475-1481
- 131 Manning, W.J., Silverman, D.I., Gordon, S.P. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of trans-esophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med*. 328 (1993) 750-755
- 132 Mansour, M., Refaat, M., Heist, E.K., Mela, T., Cury, R., Holmvang, G., Ruskin, J.N. Three-dimensional anatomy of the left atrium by magnetic resonance angiography: implication for catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 17 (2006) 719-723
- 133 Mant, J., Hobbs, F.D., Fletcher, K., Roalfe, A., Fitzmaurice, D., Lip, G.Y., Murray, E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 370 (2007) 493-503
- 134 Marrouche, N.F., Martin, D.O., Wazni, O., Gillinov, A.M., Klein, A., Bhargava, M., Saad, E., Bash, D., Yamada, H., Jaber, W. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation*. 107 (2003) 2710-2716
- 135 Marshall, J. On the development of the great anterior veins in man and mammalia. including an account of certain remnants of foetal structure found in the adult, a comparative view of these great veins in the different mammalia, and an analysis of their occasional peculiarities in the human subject. *Phil Trans Roy Soc Lond*. 140 (1850) 133-169

- 136 Matsuo, S., Lellouche, N., Wright, M., Bevilacqua, M., Knecht, S., Nault, I., Lim, K.T., Arantes, L., O'Neill, M.D., Platonov, P.G., Carlson, J., Sacher, F., Hocini, M., Jais, P., Haissaguerre, M. Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 54 (2009) 788-795
- 137 McCready, J.W., Smedley, T., Lambiase, P.D., Ahsan, S.Y., Segal, O.R., Rowland, E., Lowe, M.D., Chow, A.W. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace.* 13 (2011) 355-361
- 138 McMichael, J. History of Atrial Fibrillation 1628-1819 Harvey-de Senac-Laennec. *Br Heart J.* 48 (1982) 193-197
- 139 Mestroni, L. Genomic medicine and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 41 (2003) 2193-2196
- 140 Moe, G.K., Rheinboldt, W.D., Abildskov, J.A. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J.* (1964) 200-220
- 141 Mohanty, S., Mohanty, P., Di Biase, L., Bai, R., Pump, A., Santangeli, P., Burkhardt, D., Gallinghouse, J.G., Horton, R., Sanchez, J.E., Bailey, S., Zagrodzky, J., Natale, A. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 59 (2012) 1295-1301
- 142 Nademanee, K., Lockwood, E., Oketani, N., Gidney, B. Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *J Cardiol.* 55 (2010) 1-12
- 143 Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 43 (2004) 2054-2056
- 144 Nathan, H., Eliakim, M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins . An anatomic study of human hearts. *Circulation.* 34 (1966) 412-422
- 145 Nattel, S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 415 (2002) 219-226
- 146 Nattel, S., Burstein, B., Dobrev, D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 1 (2008) 62-73

- 147 Nattel, S., Maguy, A., Le Bouter, S., Yeh, Y.H. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev.* 87 (2007) 425-456
- 148 Nattel, S., Opie, L.H. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet.* 367 (2006) 262-272
- 149 Nothnagel, H. Über arrhythmische Herztätigkeit. *Dtsch Arch Klin Med.* 17 (1876) 190-220
- 150 O'Neill, M.D., Jais, P., Takahashi, Y., Jonsson, A., Sacher, F., Hocini, M., Sanders, P., Rostock, T., Rotter, M., Pernat, A., Clementy, J., Haissaguerre, M. The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation--evidence for a cumulative effect. *J Interv Card Electrophysiol.* 16 (2006) 153-167
- 151 O'Neill, M.D., Wright, M., Knecht, S., Jais, P., Hocini, M., Takahashi, Y., Jonsson, A., Sacher, F., Matsuo, S., Lim, K.T., Arantes, L., Derval, N., Lellouche, N., Nault, I., Bordachar, P., Clementy, J., Haissaguerre, M. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J.* 30 (2009) 1105-1112
- 152 Olson, T.M., Michels, V.V., Ballew, J.D., Reyna, S.P., Karst, M.L., Herron, K.J., Horton, S.C., Rodeheffer, R.J., Anderson, J.L. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA.* 293 (2005) 447-454
- 153 Oral, H., Chugh, A., Good, E., Wimmer, A., Dey, S., Gadeela, N. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation.* 115 (2007) 2606-2612
- 154 Oral, H., Chugh, A., Lemola, K., Cheung, P., Hall, B., Good, E., Han, J., Tamirisa, K., Bogun, F., Pelosi, F.J., Morady, F. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study. *Circulation.* 110 (2004) 2797-2801
- 155 Oral, H., Knight, B.P., Ozaydin, M., Chugh, A., Lai, S.W., Scharf, C., Hassan, S., Greenstein, R., Han, J.D., Pelosi, F.J. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation.* 106 (2002) 1256-1262
- 156 Oral, H., Ozaydin, M., Chugh, A., Scharf, C., Tada, H., Hall, B., Cheung, P., Pelosi, F., Knight, B.P., Morady, F. Role of the coronary sinus in maintenance of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 14 (2003)

- 157 Oral, H., Scharf, C., Chugh, A., Hall, B., Cheung, P., Good, E., Veerareddy, S., Pelosi, F.J., Morady, F. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*. 108 (2003) 2355-2360
- 158 Ouyang, F., Bansch, D., Ernst, S., Schaumann, A., Hachiya, H., Chen, M., Chun, J., Falk, P., Khanedani, A., Antz, M. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double - Lassotechnique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 110 (2004) 2090-2096
- 159 Pandit, S.V., Berenfeld, O., Anumonwo, J.M., Zaritski, R.M., Kneller, J., Nattel, S., Jalife, J. Ionic determinants of functional reentry in a 2-D model of human atrial cells during simulated chronic atrial fibrillation. *Biophys J*. 88 (2005) 3806-3821
- 160 Pappone, C., Augello, G., Sala, S., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Gulletta, S. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF study. *J Am Coll Cardiol*. 48 (2006) 2340-2347
- 161 Pappone, C., Manguso, F., Vicedomini, G., Gugliotta, F., Santinelli, O., Ferro, A. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation*. 110 (2004) 3036-3042
- 162 Pappone, C., Oral, H., Santinelli, V., Vicedomini, G., Lang, C., Manguso, F. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 109 (2004) 2724-2726
- 163 Pappone, C., Oreto, G., Lamberti, F., Vicedomini, G., Loricchio, M.L., Shpun, S., Rillo, M., Calabro, M.P., Conversano, A., Ben-Haim, S.A. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*. 100 (1999) 1203-1208
- 164 Pappone, C., Oreto, G., Rosanio, S., Vicedomini, G., Tocchi, M., Gugliotta, F. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 104 (2001) 2539-2544
- 165 Pappone, C., Rosanio, S., Augello, G., Gallus, G., Vicedomini, G., Mazzone, P., Gulletta, S., Gugliotta, F., Pappone, A., Santinelli, V. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 42 (2003) 185-197

- 166 Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G., Tocchi, M., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Salvati, A., Dicandia, C., Mazzone, P., Santinelli, V. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 102 (2000) 2619-2628
- 167 Pappone, C., Santinelli, V. Atrial fibrillation ablation: state of the art. *Am J Cardiol*. 96 (2005) 59-64
- 168 Pappone, C., Santinelli, V. How to perform encircling ablation of the left atrium. *Heart Rhythm*. 3 (2006) 1105-1109
- 169 Pappone, C., Santinelli, V., Manguso, F., Vicedomini, G., Gugliotta, F., Augello, G. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 109 (2004) 327-334
- 170 Pappone, C., Vicedomini, G., Giuseppe, A., Manguso, F., Saviano, M., Baldi, M. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized 4-year follow-up trial: the APAF Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 4 (2011) 808-814
- 171 Patterson, E., Po, S.S., Scherlag, B.J., Lazzara, R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*. 2 (2005) 624-631
- 172 Pauza, D.H., Skripka, V., Pauziene, N., Stropus, R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec*. 259 (2000) 353-382
- 173 Perez-Lugones, A., McMahon, J.T., Ratliff, N.B., Saliba, W.I. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 14 (2003) 803-809
- 174 Pertsov, A.M., Davidenko, J.M., Salomonsz, R., Baxter, W.T., Jalife, J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res*. 72 (1993) 631-650
- 175 Pisters, R., Lane, D.A., Marin, F., Camm, A.J., Lip, G.Y. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J*. 76 (2012) 2289-2304
- 176 Pisters, R., Lane, D.A., Nieuwlaat, R., de Vos, C.B., Crijns, H.J., Lip, G.Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest*. (2010)

- 177 Prystowsky, E.N., Katz, A.M. Atrial fibrillation. In: "Textbook of Cardiovascular Medicine", (Ed.), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, 166th edition, 1661
- 178 Psaty, B.M., Manolio, T.A., Kuller, L.H., Kronmal, R.A., Cushman, M., Fried, L.P., White, R., Furberg, C.D., Rautaharju, P.M. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 96 (1997) 2455-2461
- 179 Ravens, U., Cerbai, E. Role of potassium currents in cardiac arrhythmias. *Europace*. 10 (2008) 1133-1137
- 180 Rivard, L., Hocini, M., Rostock, T., Cauchemez, B., Forclaz, A., Jadidi, A.S., Linton, N., Nault, I., Miyazaki, S., Liu, X., Xhaet, O., Shah, A., Sacher, F., Derval, N., Jais, P., Khairy, P., Macle, L., Nattel, S., Willems, S., Haissaguerre, M. Improved outcome following restoration of sinus rhythm prior to catheter ablation of persistent atrial fibrillation: a comparative multicenter study. *Heart Rhythm*. 9 (2012) 1025-1030
- 181 Robbins, I.M., Colvin, E.V., Doyle, T.P., Kemp, W.E., Loyd, J.E., Mc Mahon, W.S., Kay, G.N. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 98 (1998) 1769-1775
- 182 Rostock, T., Salukhe, T.V., Steven, D., Drewitz, I., Hoffmann, B.A., Bock, K., Servatius, H., Müllerleile, K., Sultan, A., Gosau, N., Meinertz, T., Wegscheider, K., Willems, S. Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 8 (2011) 1391-1397
- 183 Rostock, T., Steven, D., Hoffmann, B., Servatius, H., Drewitz, I., Sydow, K., Müllerleile, K., Ventura, R., Wegscheider, K., Meinertz, T., Willems, S. Chronic Atrial Fibrillation Is a Biatrial Arrhythmia: Data from Catheter Ablation of Chronic Atrial Fibrillation Aiming Arrhythmia Termination Using a Sequential Ablation Approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. (2008) 344-353
- 184 Rothberger, C.J., Winterberg, H. Vorhofflimmern und Arrhythmia perpetua. *Wien Klin Wochenschr*. 22 (1909) 839-844
- 185 Ruo, B., Capra, A.M., Jensvold, N.G., Go, A.S. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol*. 43 (2004) 429-435
- 186 Saito, T., Waki, K., Becker, A.E. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 11 (2000) 888-894

- 187 Sánchez-Quintana, D., Ho, S.Y., Cabrera, J.A., Farré, J., Anderson, R.H. Topographic anatomy of the inferior pyramidal space: relevante to radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2 (2001) 210-217
- 188 Scharf, C., Sneider, M., Case, I., Chugh, A., Lai, S.W., Pelosi, F.J., Knight, B.P., Kazerooni, E., Morady, F., Oral, H. Anatomy of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and effects of segmental ostial ablation analysed by computed tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 14 (2003) 150-155
- 189 Scherlag, B.J., Nakagawa, H., Jackman, W.M., Yamanashi, W.S., Patterson, E., Po, S. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: Their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 13 (2005) 37-42
- 190 Scherlag, B.J., Nakagawa, H., Jackman, W.M., Yamanashi, W.S., Patterson, E., Po, S., Lazzara, R. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 13 (2005) 37-42
- 191 Scherlag, B.J., Yamanashi, W., Patel, U., Lazzara, R., Jackman, W.M. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 45 (2005) 1878-1886
- 192 Schmidt, B., Ernst, S., Ouyang, F., Chun, K.R., Broemel, T., Bänsch, D., Kuck, K.H., Antz, M. External and endoluminal analysis of left atrial anatomy and the pulmonary veins in three-dimensional reconstruction of magnetic resonance angiography: the full insight from inside. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 17 (2006) 957-964
- 193 Schmidt, C., Kisselbach, J., Schweizer, P.A., Katus, H.A., Thomas, D. The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag.* 7 (2011) 193-202
- 194 Schmitt, C., Ndrepepa, G., Weber, S., Schmieder, S., Weyerbrock, S., Schneider, M., Karch, M.R., Deisenhofer, I., Schreieck, J., Zrenner, B., Schömig, A. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 89 (2002) 1381-1387
- 195 Schnabel, R.B., Sullivan, L.M., Levy, D., Pencina, M.J., Massaro, J.M., D'Agostino, R.B., Sr. Newton-Cheh, C., Yamamoto, J.F., Magnani, J.W., Tadros, T.M., Kannel, W.B., Wang, T.J., Ellinor, P.T., Wolf, P.A., Vasan, R.S., Benjamin, E.J. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet.* 373 (2009) 739-745

- 196 Schneider, M.A., Ndrepepa, G., Zrenner, B., Karch, M.R., Schreieck, J., Deisenhofer, I., Schmitt, C. Noncontact mapping-guided catheter ablation of atrial fibrillation associated with left atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 11 (2000) 475-479
- 197 Schotten, U., Verheule, S., Kirchhof, P., Goette, A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 91 (2011) 265-325
- 198 Schwartzman, D., Bazaz, R., Nosbisch, J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 15 (2004) 560-566
- 199 Schwartzman, D., Kuck, K.H. Anatomy-guided linear atrial lesions for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 21 (1998) 1959-1978
- 200 Schweitzer, P., Keller, S. A history of atrial fibrillation. *Vnitr Lek.* 48 (2002) 24-26
- 201 Sharma, S., Devine, W., Anderson, R.H. The determination of atrial arrangement by examination of appendage morphology in 1842 heart specimens. *Br Heart J.* 60 (1988) 227-231
- 202 Shen, J., Bailey, M.S., Damiano, R.J., Jr. The surgical treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 6 (2009) 45-50
- 203 Sherlag, B.J., Yeh, B.K., Robinson, M.J. Inferior interatrial pathway in the dog. *Circ Res.* 31 (1972) 18-35
- 204 Shiroshita-Takeshita, A., Mitamura, H., Ogawa, S., Nattel, S. Rate-dependence of atrial tachycardia effects on atrial refractoriness and atrial fibrillation maintenance. *Cardiovasc Res.* 81 (2009) 90-97
- 205 Silverman, M.E. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. *Am J Cardiol.* 73 (1994) 384-389
- 206 Stewart, S., Hart, C.L., Hole, D.J., McMurray, J.J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 113 (2002) 359-364
- 207 Swartz, J.F., Pellerseis, G., Silvers, J., Patten, L., Cervantez, D. A catheter based curative approach to atrial fibrillation in humans *Circulation.* 90 (1994) 1-335

- 208 Takahashi, A., Iesaka, Y., Takahashi, Y., Takahashi, R., Kobayashi, K., Takagi, K., Kuboyama, O., Nishimori, T., Takei, H., Amemiya, H. Electrical connections between pulmonary veins: implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 105 (2002) 2998-3003
- 209 Takahashi, Y., Jais, P., Hocini, M., O'Neill, M., Sanders, P., Rostock, T. Sites of termination of chronic atrial fibrillation by catheter ablation. *Heart Rhythm*. 3 (2006) 52
- 210 Tsai, C.F., Tai, C.T., Hsieh, M.H., Lin, W.S., Yu, W.C., Ueng, K.C., Ding, Y.A., Chang, M.S., Chen, S.A. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*. 102 (2000) 67-74
- 211 Tsao, H.M., Yu, W.C., Cheng, H.C., Wu, M.H., Tai, C.T., Lin, W.S., Ding, Y.A., Chang, M.S., Chen, S.A. Pulmonary vein dilation in patients with atrial fibrillation: detection by magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 12 (2001) 809-813
- 212 Tse, H.F., Lee, K.L., Fan, K., Lau, C.P. Nonfluoroscopic magnetic electroanatomic mapping to facilitate focal pulmonary veins ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 25 (2002) 57-61
- 213 Turpie, A.G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 29 (2007) 155-165
- 214 Tzeis, S., Luik, A., Jilek, C., Schmitt, C., Estner, H.L., Wu, J., Reents, T., Fichtner, S., Kolb, C., Karch, M.R., Hessling, G., Deisenhofer, I. The modified anterior line: an alternative linear lesion in perimitral flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 21 (2010) 665-670
- 215 Van Gelder, I.C., Groenveld, H.F., Crijns, H.J., Tuininga, Y.S., Tijssen, J.G., Alings, A.M., Hillege, H.L., Bergsma-Kadijk, J.A., Cornel, J.H., Kamp, O., Tukkier, R., Bosker, H.A., Van Veldhuisen, D.J., Van den Berg, M.P. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 362 (2010) 1363 – 1373
- 216 Varro, A., Biliczki, P., Lost, N., Virag, L., Hala, O., Papp, J.G. Pharmacology of potassium channel blockers. In: "Atrial Fibrillation: New Therapeutic Concepts", Papp, J. G., Straub, M., Ziegler, D. (Ed.), IOS Press/Ohmsa, Amsterdam, 2003, 27-39
- 217 Veinot, J., Harrity, P., Gentile, F., Khandheria, B.K., Bailey, K.R., Eickholt, J.T., Seward, J.B., Tajik, A.J., Edwards, W.D. Anatomy of the normal left atrial appendage. A quantitative study of age-related changes

- in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*. 96 (1997) 3112-3115
- 218 Verheule, S., Tuyls, E., van Hunnik, A., Kuiper, M., Schotten, U., Allesie, M. Fibrillatory conduction in the atrial free walls of goats in persistent and permanent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 3 (2010) 590-599
- 219 Villacastin, J., Pérez-Castellano, N., Moreno, J., González, R. Left atrial flutter after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 14 (2003) 417-421
- 220 Wakili, R., Voigt, N., Kaab, S., Dobrev, D., Nattel, S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*. 121 (2011) 2955-2968
- 221 Wang, Z., Page, P., Nattel, S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ Res*. 71 (1992) 271-287
- 222 Watson, T., Shantsila, E., Lip, G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 373 (2009) 155-166
- 223 Weiss, C., Gocht, A., Willems, S., Hoffmann, M., Risius, T., Meinertz, T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 25 (2002) 1352-1356
- 224 Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R., Allesie, M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 92 (1995) 1954-1968
- 225 Wittkampf, F.H., Vonken, E.J., Derksen, R., Loh, P., Velthuis, B., Wever, E.F., Boersma, L.V., Rensing, B.J., Cramer, M.J. Pulmonary vein ostium geometry: analysis by magnetic resonance angiography. *Circulation*. 107 (2003) 21-23
- 226 Wolf, P.A., Abbott, R.D., Kannel, W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 22 (1991) 983-988
- 227 Wolf, P.A., Abbott, R.D., Kannel, W.B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 147 (1987) 1561-1564
- 228 Wongcharoen, W., Tsao, H.M., Wu, M.H., Tai, C.T., Chang, S.L., Lin, Y.J., Lo, L.W., Chen, Y.J., Sheu, M.H., Chang, C.Y., Chen, S.A. Morphologic characteristics of the left atrial appendage, roof, and septum: implication. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 17 (2006) 951-956

- 229 Workman, A.J. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 381 (2010) 235-249
- 230 Wu, J., Estner, H., Luik, A., Ucer, E., Reents, T., Pflaumer, A., Zrenner, B., Hessling, G., Deisenhofer, I. Automatic 3D mapping of complex fractionated atrial electrograms (CFAE) in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 19 (2008) 897-903
- 231 Wyse, D.G., Waldo, A.L., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Rosenberg, Y., Schron, E.B., Kellen, J.C., Greene, H.L., Mickel, M.C., Dalquist, J.E., Corley, S.D. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 347 (2002) 1825-1833
- 232 Yamane, T., Shah, D.C., Jais, P., Hocini, M., Peng, J.T., Deisenhofer, I., Clémenty, J., Haïssaguerre, M. Dilatation as a marker of pulmonary veins initiating atrial fibrillation. *J Interv Cardiac Electrophysiol.* 6 (2002) 245-249
- 233 Yang, Y., Xia, M., Jin, Q., Bendahhou, S., Shi, J., Chen, Y., Liang, B., Lin, J., Liu, Y., Liu, B., Zhou, Q., Zhang, D., Wang, R., Ma, N., Su, X., Niu, K., Pei, Y., Xu, W., Chen, Z., Wan, H., Cui, J., Barhanin, J., Chen, Y. Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am J Hum Genet.* 75 (2004) 899-905
- 234 Yokokawa, M., Latchamsetty, R., Good, E., Crawford, T., Jongnarangsin, K., Pelosi, F., Jr., Bogun, F., Oral, H., Morady, F., Chugh, A. The impact of age on the atrial substrate: insights from patients with a low scar burden undergoing catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 34 (2012) 287-294
- 235 Yu, W.C., Hsu, T.L., Tai, C.T., Tsai, C.F., Hsieh, M.H., Lin, W.S., Lin, Y.K., Tsao, H.M., Ding, Y.A., Chang, M.S., Chen, S.A. Acquired pulmonary vein stenosis after radio-frequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 12 (2001) 887-892

7. Danksagung

Recht herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. I. Deisenhofer, sowie bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. S. Ammar für die hervorragende Unterstützung, die äußerst gute Betreuung, die konstruktiven Anregungen und die wertvollen Tipps bei der Anfertigung meiner Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und meiner Großmutter, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben.