



**-Fakultät für Medizin-**

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der Technischen  
Universität München

Deutsches Herzzentrum München

**Der linksatriale Druck als Prädiktor für den Langzeiterfolg  
von Radiofrequenzablationen bei Patienten mit  
persistierendem Vorhofflimmern –  
eine Kohortenstudie**

Dominik Stelzle

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. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Clemens Jilek

2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 12.01.2018 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.08.2018  
angenommen.

**Für meine Familie**

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
Abbildungsverzeichnis .....	7
Tabellenverzeichnis .....	9
<b>1. Einleitung</b> .....	10
1.1 Epidemiologie von Vorhofflimmern .....	10
1.2 Pathogenese von Vorhofflimmern.....	12
1.3 Mit Vorhofflimmern assoziierte Erkrankungen .....	19
1.4 Folgen von Vorhofflimmern.....	23
1.5 Therapie von Vorhofflimmern.....	25
1.6 Kosten-Effektivität von Vorhofflimmerablationen .....	29
<b>2. Fragestellung</b> .....	32
<b>3. Material und Methoden</b> .....	33
3.1 Studienpopulation .....	33
3.1.1 Einschlusskriterien .....	33
3.1.2 Ausschlusskriterien .....	34
3.2 Voruntersuchungen .....	36
3.3 Ablauf der Radiofrequenzablation.....	37
3.4 Messung und Auswertung des Vorhofdrucks und EKGs .....	40
3.5 Nachuntersuchungen.....	45
3.6 Definition und Feststellung eines Rezidivs.....	46
3.7 Statistische Methoden.....	46
<b>4. Ergebnisse</b> .....	49
4.1 Basischarakteristika .....	49
4.2 Rezidive von Vorhofflimmern und Vorhofflattern.....	60
4.3 Der Einfluss von Ko-Faktoren auf das Auftreten von Rezidiven .....	62
4.4 Vorhofdrücke und Parameter der Vorhofkinetik .....	65
4.5 Der Vorhofdruck v als Prädiktor für Rezidive .....	67
4.6 Die Vorhoffüllung als Prädiktor für Rezidive.....	73
4.7 Die Vorhofentleerung als Prädiktor für Rezidive .....	75
4.8 Relation der Geschwindigkeit der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung als Prädiktor für Rezidive .....	77
4.9 Präzision der Diskrimination von Rezidiven .....	81
4.10 Sensitivitätsanalysen.....	84

<b>5. Diskussion</b> .....	86
<b>6. Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	94
Literaturverzeichnis.....	96
Danksagung.....	106
Appendix.....	107

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotension-konvertierendes Enzym
ACT	aktivierte Verklumpungszeit
ACVB	Aortokoronarer venöser Bypass
AHA	American Heart Association
ARB	AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonist
ASS	Acetylsalicylsäure
AT <sub>1</sub>	Angiotensinrezeptor 1
AV-Klappen	Atrioventrikularklappen
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
AVNRT	AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BP	Blutdruck
CFAE	komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CS	Koronarsinus
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ERP	Effektive Refraktärzeit
ESC	European Society of Cardiology
EZM	Extrazelluläre Matrix
HR	Hazard Ratio
HRS	Heart Rhythm Society
IE	Injektionseinheit
INR	Internationale normierte Ratio
IQR	Interquartilsabstand
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankungen

KI	Konfidenzintervall
KV	Kardioversion
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LZ-EKG	Langzeit-EKG
MMP	Matrixmetalloprotease
MRT	Magnetresonanztomographie
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
QoL	Quality of Life
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Risk Ratio
SD	Standardabweichung
TE	Thrombembolie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMP	Tissue inhibitor Metalloprotease
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
WL	Wellenlänge
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Prävalenz von Vorhofflimmern nach Altersgruppen und Geschlecht<sup>2</sup></i>	10
<i>Abbildung 2: Inzidenz von Vorhofflimmern nach Altersgruppen<sup>13</sup></i>	11
<i>Abbildung 3: Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln in Abhängigkeit des Alters<sup>9</sup></i>	12
<i>Abbildung 4: Krankheitsverlauf von Vorhofflimmern von paroxysmal bis permanent<sup>55</sup></i>	17
<i>Abbildung 5: Schematische Darstellung der Entstehung und Chronifizierung von Vorhofflimmern<sup>19</sup></i>	18
<i>Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Begleiterkrankungen und dem Vorhofflimmertyp<sup>56</sup></i>	19
<i>Abbildung 7: Das Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit des CHADS<sub>2</sub>-Scores<sup>106</sup></i>	27
<i>Abbildung 8: Das Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit des CHADS<sub>2</sub>-VAsc-Scores<sup>105</sup></i>	27
<i>Abbildung 9: Flowchart der Studie</i>	35
<i>Abbildung 10: Schematische Darstellung der Vorhofdruckkurve zusammen mit dem EKG</i>	43
<i>Abbildung 11: Darstellung der Programmoberfläche</i>	44
<i>Abbildung 12: Anteil der Patienten, die vor der Ablation elektrisch kardiovertiert wurden und die Dauer des Erfolgs der Kardioversion</i>	51
<i>Abbildung 13: Anteil der Patienten, die vor der Ablation medikamentös kardiovertiert wurden und die Dauer des Erfolgs der Kardioversion</i>	51
<i>Abbildung 14: Anteil der Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen und die Aufteilung nach zusätzlichen Grunderkrankungen</i>	53
<i>Abbildung 15: Der CHADS<sub>2</sub>-Score in den Gruppen gemäß der Quartile des Vorhofdrucks v</i>	54
<i>Abbildung 16: Medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Ablation und 12 Monate nach Ablation</i>	56
<i>Abbildung 17: Aufteilung des Patientenkollektivs anhand der Methode der Ablation</i>	57
<i>Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des Rezidiv-freien Intervalls nach Erstablation</i>	61
<i>Abbildung 19: Rezidive von Vorhofflimmern und Vorhofflattern innerhalb von 6 und 12 Monaten nach Ablation</i>	62
<i>Abbildung 20: Vorhofdruckkurve der Kohorte</i>	66
<i>Abbildung 21: Veränderung des Hazard Ratios in Abhängigkeit der Vorhofdrücke c, d, v und e (in mmHg)</i>	71
<i>Abbildung 22: Veränderung des Hazard Ratios in Abhängigkeit der Vorhoffüllung und Vorhofentleerung (mmHg/s)</i>	80

<i>Abbildung 23: Veränderung des Hazard Ratios in Abhängigkeit des Verhältnisses der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung .....</i>	<i>80</i>
<i>Abbildung 24: Korrelation des mittleren arteriellen Blutdrucks mit dem Vorhofdruck v .....</i>	<i>108</i>
<i>Abbildung 25: Dichtefunktion der Vorhofdrücke c und d vor und nach Logarithmierung.....</i>	<i>109</i>
<i>Abbildung 26: Dichtefunktion der Vorhofdrücke v und e vor und nach Logarithmierung.....</i>	<i>110</i>
<i>Abbildung 27: Dichtefunktion der Vorhoffüllung und –entleerung sowie des Verhältnisses der Vorhofentleerung zur -füllung vor und nach Logarithmierung...</i>	<i>111</i>



## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Definition des CHADS<sub>2</sub>-VAsc-Scores und des CHADS<sub>2</sub>-Scores</i> .....	26
<i>Tabelle 2: Erläuterung der Vorhofdrücke und Bewegungsparameter</i> .....	42
<i>Tabelle 3: Schema der Nachsorge-Untersuchungen</i> .....	45
<i>Tabelle 4: Basischarakteristika der gesamten Kohorte sowie aufgeteilt nach Quartil des Vorhofdrucks v</i> .....	58
<i>Tabelle 5: Assoziation der Ko-Faktoren mit dem Auftreten von Rezidiven</i> .....	64
<i>Tabelle 6: Vorhofdrücke und Vorhofkinetik</i> .....	66
<i>Tabelle 7: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit des Vorhofdrucks v</i> .....	70
<i>Tabelle 8: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit der Vorhoffüllung</i> 74	
<i>Tabelle 9: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit der Vorhofentleerung</i> .....	76
<i>Tabelle 10: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit der Relation der Vorhoffüllung zur -entleerung</i> .....	79
<i>Tabelle 11: Fläche unter der ROC-Kurve</i> .....	83
<i>Tabelle 12: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit verschiedener Parameter; Sensitivitätsanalysen nach Ausschluss der Patienten mit permanentem Vorhofflimmern</i> .....	85
<i>Tabelle 13: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit verschiedener Parameter; Gesamte Kohorte</i> .....	85
<i>Tabelle 14: Parameter, die vor der Ablation erhoben wurden</i> .....	107
<i>Tabelle 15: Differenz der unabhängigen Variablen von Patienten mit Rezidiven von Vorhofflimmern und den Patienten mit Rezidiven von Vorhofflattern</i> .....	112

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist mit einer Prävalenz von 1-2% die häufigste chronische Herzrhythmusstörung.<sup>1-3</sup> Die Erkrankung ist für einen Großteil der Patienten asymptomatisch und wird bei vielen Menschen nicht diagnostiziert.<sup>4-</sup>  
<sup>6</sup> Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz steigen mit zunehmendem Alter stark an (siehe Abbildungen 1 und 2).<sup>2, 7-14</sup> So sind von den unter 45-Jährigen weniger als 0,1% der Bevölkerung betroffen, von den über 85-Jährigen hingegen 7,1-17,8%.<sup>2, 7, 15</sup>

Abbildung 1: Prävalenz von Vorhofflimmern nach Altersgruppen und Geschlecht<sup>2</sup>

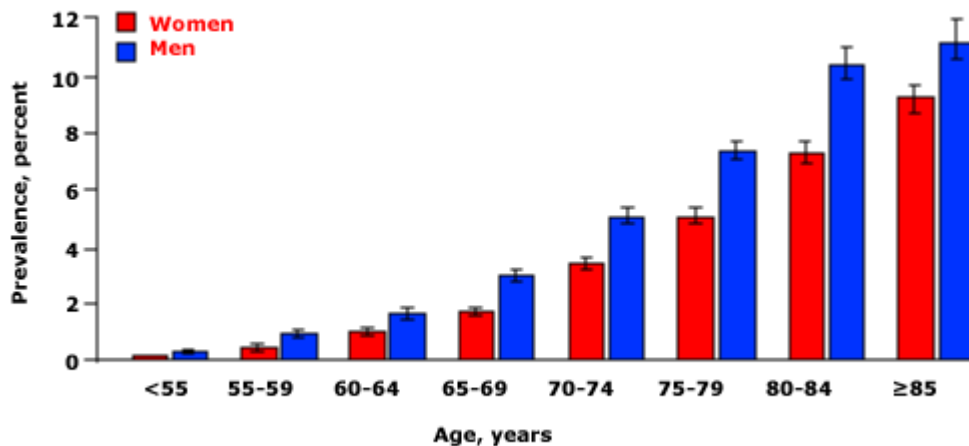
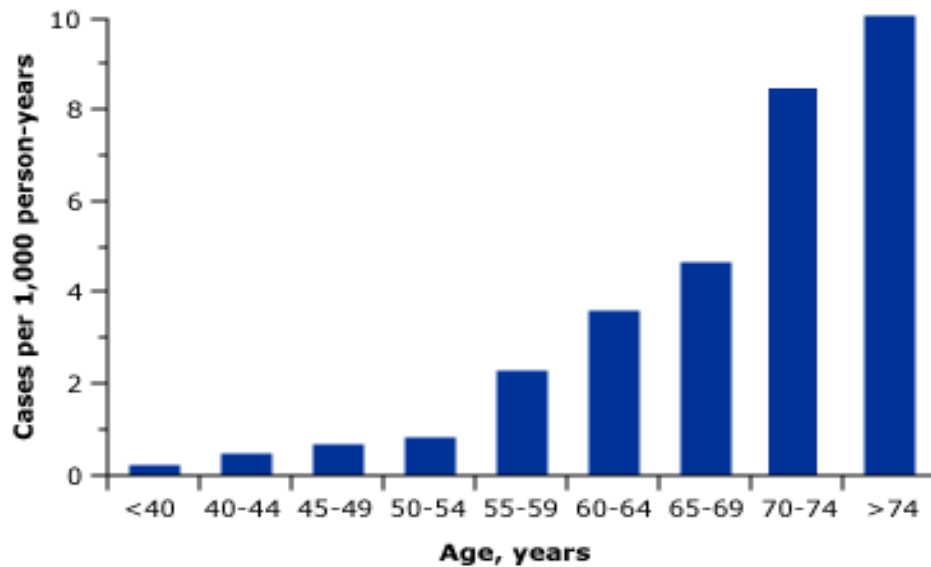
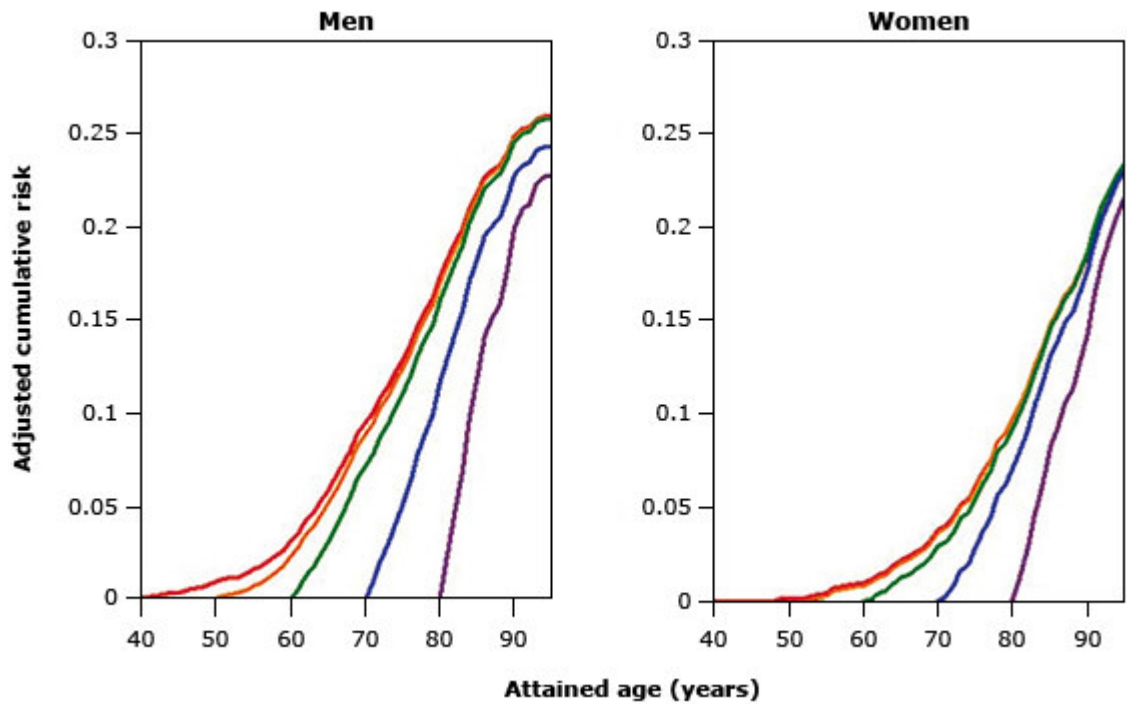


Abbildung 2: Inzidenz von Vorhofflimmern nach Altersgruppen<sup>13</sup>



Das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken verdoppelt sich pro Lebensdekade.<sup>8, 16</sup> Für Personen über 40 Jahren liegt das Lebenszeit-Risiko bei ungefähr 25%, wobei Männer ein höheres Risiko aufweisen als Frauen (siehe Abbildung 3).<sup>7, 9, 15, 16</sup> Es wird angenommen, dass gegenwärtig sechs Millionen Europäer an Vorhofflimmern leiden und sich diese Zahl in den nächsten 50 Jahren verdoppeln wird.<sup>17</sup>

Abbildung 3: Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln in Abhängigkeit des Alters<sup>9</sup>



## 1.2 Pathogenese von Vorhofflimmern

Die genauen Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern sind bis heute nicht vollständig geklärt. Ausgangspunkte von Vorhofflimmern bilden ektope fokale Aktivität — überwiegend in den Pulmonalvenen, Reentry-Kreisläufe und eine chronische atriale Dehnung durch welche dehnungssensitive Ionenkanäle aktiviert werden.<sup>18, 19</sup>

## ***Ektope fokale Aktivität***

Die ektope Aktivität entsteht überwiegend in den Pulmonalvenen ausgehend von eingewanderten Myozyten. Die übrigen möglichen Lokalisationen von Foci umfassen die Vena cava superior oder den Koronarsinus mit einer Häufigkeit von 11-47%.<sup>20, 21</sup>

Bei der Initiation von Vorhofflimmern durch Reentry-Mechanismen spielt Narbengewebe, das z.B. infolge einer Operation oder eines Herzinfarkts entstanden ist, eine wichtige Rolle. Ebenso begünstigen auch andere Rhythmusstörungen, zum Beispiel die AVNRT, das WPW-Syndrom oder Vorhofflattern, das Auftreten von Vorhofflimmern.<sup>22</sup> Deshalb kann durch die Beseitigung der zugrundeliegenden Rhythmusstörung in manchen Fällen auch das Vorhofflimmern verhindert werden.

Für die Aufrechterhaltung und Chronifizierung von Vorhofflimmern wird von verschiedenen Prozessen ausgegangen. Dazu zählen strukturelle, elektrische und hämodynamische Veränderungen des Vorhofs (Unterpunkte *a-c*), und ebenso auch Veränderungen, die die Triggeraktivität beeinflussen (Unterpunkt *d*).

a) *Einfluss der elektrischen Aktivität auf die Chronifizierung von Vorhofflimmern*

Durch die hohe elektrische Aktivität wird innerhalb kurzer Zeit die Refraktärzeit im Vorhof kontinuierlich verkürzt.<sup>23-25</sup> Der Grund hierfür liegt laut Studien in der Down-Regulierung der L-Typ-Calcium-Kanäle.<sup>26, 27</sup> Dieser Prozess kann jedoch durch den Kalziumkanalblocker Verapamil abgeschwächt werden, wie Tieleman et al. im Tierversuch herausfanden.<sup>28</sup>

Weiterhin wird darüber diskutiert, ob nach extrazellulär gerichtete Kaliumströme ebenfalls eine Rolle für die Verkürzung der Refraktärzeit spielen. Entsprechende Studien kamen dabei jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Brundel et al. sowie weitere Studien zeigen, dass die Anzahl bestimmter Kalium-Kanäle reduziert ist.<sup>26, 29-31</sup> Bei Bosch et al. hingegen war die Dichte dieser Kanäle erhöht.<sup>32</sup>

Die Verkürzung der Refraktärzeit findet im Vorhof außerdem nicht gleichmäßig verteilt statt, weshalb es zu einer Heterogenität des Leitungsgewebes kommt. Diese Heterogenität begünstigt wiederum die Ausbildung von Reentry-Kreisläufen und dadurch die Entstehung von Vorhofflimmern.<sup>33-36</sup>

Des Weiteren passt sich die Refraktärzeit nicht wie in gesunden Vorhöfen der Frequenz an.<sup>36, 37</sup> Diese Veränderungen können sich jedoch innerhalb einiger Tage bis Wochen nach Terminierung der Rhythmusstörung zurückbilden.<sup>38, 39</sup> Sollten allerdings weitere Episoden von Vorhofflimmern auftreten, kann die Anpassungsfähigkeit der Refraktärzeit an die Herzfrequenz chronisch vermindert sein. Dabei gilt, dass eine Konversion zu Sinusrhythmus umso unwahrscheinlicher wird, je länger Vorhofflimmern anhält.

*b) Strukturelle Veränderungen, die zur Chronifizierung von Vorhofflimmern führen*

Zu den strukturellen Veränderungen des Vorhofs durch Vorhofflimmern gehört als wichtiger Bestandteil die Fibrose. Sie kann ausgelöst werden durch chronische atriale Dehnung und Zellhypertrophie im Zusammenhang z.B. mit einer Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Mitralklappeninsuffizienz oder -stenose.<sup>19</sup> Weitere Faktoren, die zu einer Fibrosierung des Vorhofs führen, sind Altern oder Entzündungen, wie z.B. Myokarditiden oder rheumatische Erkrankungen. Folgen einer Fibrose sind Änderungen der Leitungseigenschaften und Heterogenität des Gewebes. Die Ausbildung von Reentry-Kreisläufen wird dadurch wiederum begünstigt.<sup>19</sup> Fibrose ist gekennzeichnet durch eine Vermehrung der extrazellulären Matrix (EZM), die von Fibroblasten produziert wird.<sup>40-44</sup> Im Besonderen handelt es sich um eine vermehrte Ablagerung von Kollagen Typ I und III.<sup>40, 42</sup> Wie genau es zur Entstehung von Fibrose kommt, ist bis heute nicht ganz klar, jedoch weisen Studien darauf hin, dass ein Ungleichgewicht der Matrixmetalloproteasen (MMP) und deren Gegenspielern Tissue Inhibitor Metalloproteasen (TIMP) für die Veränderungen der EZM verantwortlich sind.<sup>42</sup> Bei Polyakova et al. waren MMP2, MMP9 und TIMP1 bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöht.<sup>45</sup> Okumura et al. haben nachgewiesen, dass Patienten mit Rezidiv nach Vorhofflimmern-Ablation eine größere Anzahl von MMP-2 und TIMP-2 haben.<sup>46</sup> Außerdem werden TGF- $\beta$  und Angiotensin II eine wichtige Rolle bei der Fibrosierung der Vorhöfe zugeschrieben.<sup>47-50</sup> Durch Angiotensin II wird

TGF- $\beta$ 1 aktiviert, welcher wiederum an dimerisierte TGF- $\beta$ -Rezeptoren bindet und Smad-Proteine phosphoryliert, was zu einer vermehrten Produktion von Kollagenen führt.<sup>51, 52</sup> Dieser Punkt ist für die Therapie von Vorhofflimmern von Bedeutung, denn durch die Blockade der Wirkung von Angiotensin II mit ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten kann eine verminderte Konzentration von TGF- $\beta$ 1 und somit eine Verminderung der kardialen Fibrose erreicht werden.<sup>53,</sup>

54

### *c) Hämodynamische Veränderungen im Vorhof*

Für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern sind außerdem hämodynamische Veränderungen verantwortlich. Eine schnelle und irreguläre Herzfrequenz führt zu einer Dysfunktion sowohl des linken Ventrikels als auch der Vorhöfe. Dieser Vorgang wird durch Hypertension und Herzinsuffizienz gefördert. Daraus resultiert eine Stauung, die zur Dehnung der Herzwände mit den unter *b)* genannten Folgen führt.<sup>19</sup>



#### d) Erhöhte Triggeraktivität

Zusätzlich kann der mit einer erhöhten Vorhoffrequenz verbundene intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Überschuss zu einer erhöhten Triggeraktivität führen, die zu einer Stabilisierung von Vorhofflimmern beitragen kann.<sup>19</sup> All diese Veränderungen führen dazu, dass die einzelnen Vorhofflimmern-Episoden immer länger werden und irgendwann nicht mehr von selbst terminieren (siehe Abbildung 4).<sup>55</sup> Je mehr Grunderkrankungen vorliegen, desto häufiger verläuft Vorhofflimmern persistierend (siehe Abbildung 6).<sup>56</sup> Abbildung 5 zeigt ein Schema der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern.<sup>19</sup>

Abbildung 4: Krankheitsverlauf von Vorhofflimmern von paroxysmal bis permanent<sup>55</sup>

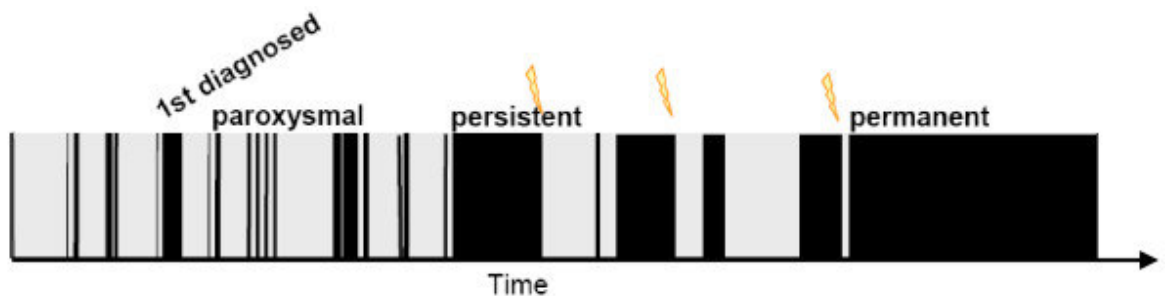
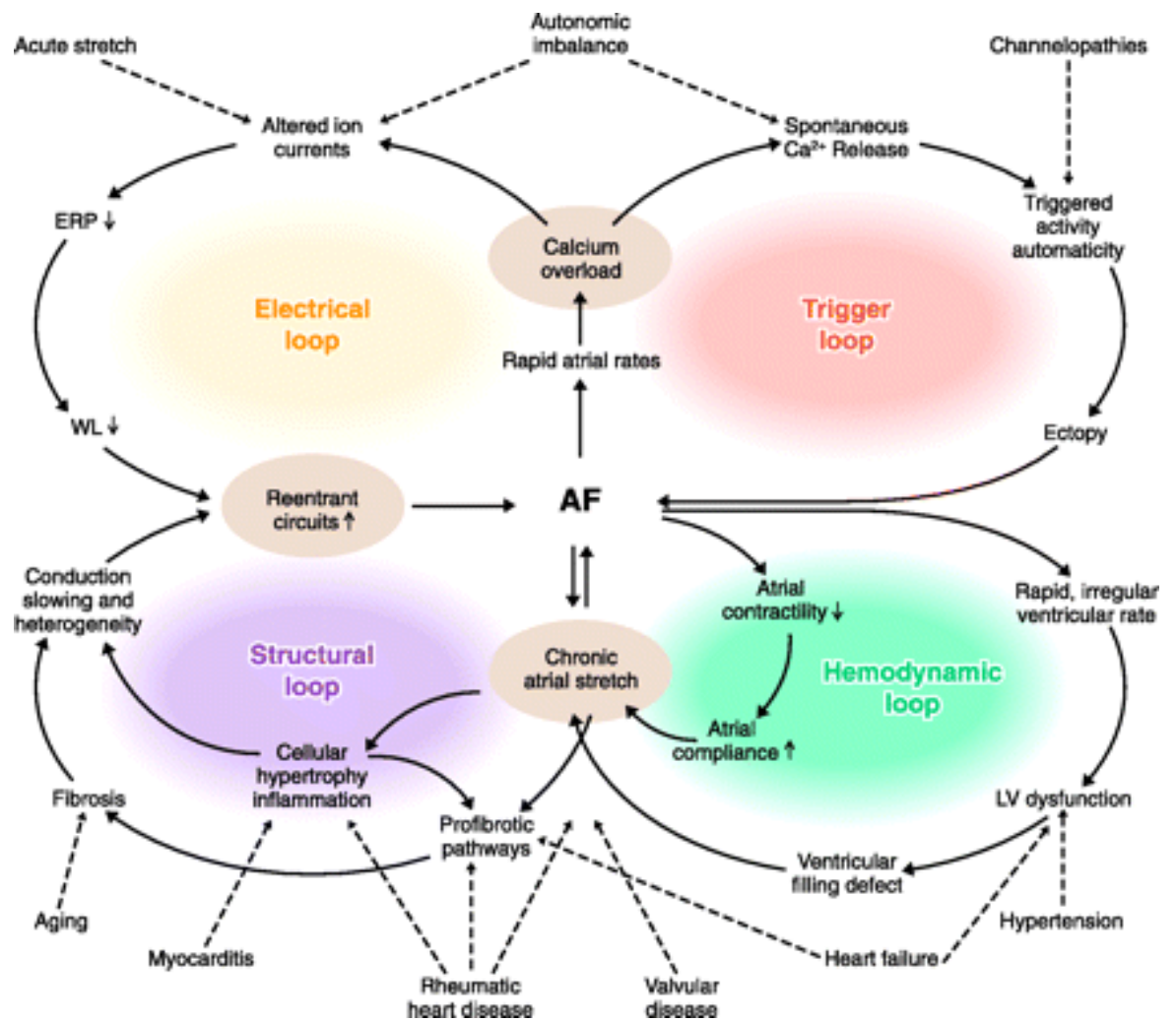


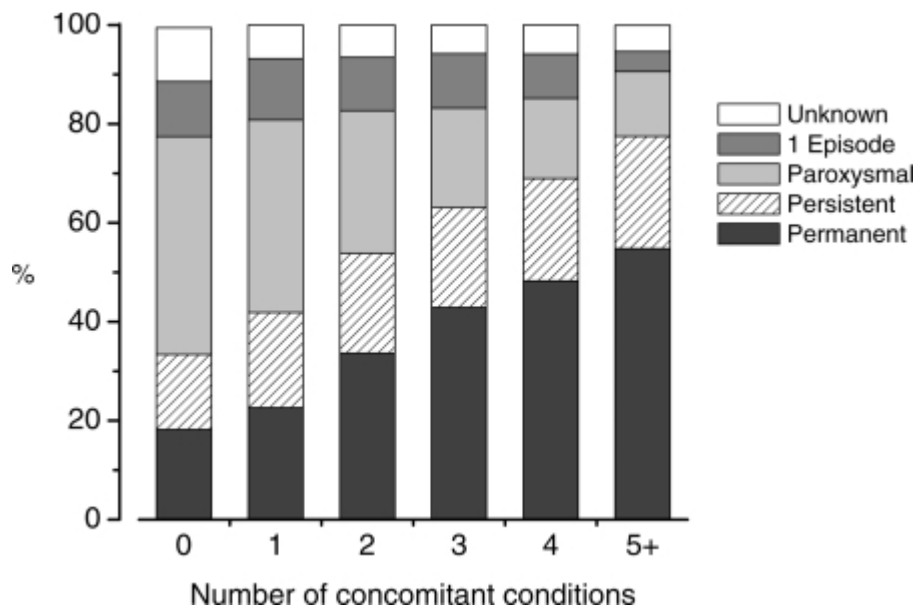
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Entstehung und Chronifizierung von Vorhofflimmern<sup>19</sup>



### 1.3 Mit Vorhofflimmern assoziierte Erkrankungen

Eine Reihe von Krankheiten hängen mit der Entstehung von Vorhofflimmern zusammen oder werden durch Vorhofflimmern ausgelöst. Die Unterscheidung, ob die Begleiterkrankung Folge oder Auslöser von Vorhofflimmern ist, ist oft nur schwer oder gar nicht möglich. Es gilt jedoch: Je mehr Grunderkrankungen, desto größer ist das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln und desto häufiger verläuft die Erkrankung chronisch (siehe Abbildung 6).<sup>56</sup>

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Begleiterkrankungen und dem Vorhofflimmertyp<sup>56</sup>



Zu den Begleiterkrankungen („concomitant conditions“) zählen: Alter $\geq$ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankung oder –ersatz.

Neben Alter, welches mit einem physiologischem Umbau des Myokards und des Leitungsgewebes zusammenhängt, und Geschlecht (männlich), stellen hypertensive Herzerkrankungen und Erkrankungen der Koronargefäße die häufigsten Risikofaktoren für Vorhofflimmern dar.<sup>13, 57</sup> Das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken ist bei Menschen mit Bluthochdruck ungefähr 50% höher als bei Menschen ohne Bluthochdruck.<sup>57</sup> Ebenso ist die Prävalenz von Hypertonie bei Vorhofflimmern-Patienten mit 70%<sup>56</sup> deutlich höher als in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (30-40%).<sup>58-61</sup> Weiterhin fanden Verdecchia et al., dass Hypertonie ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern ist und zur Progression der Erkrankung beiträgt.<sup>62</sup>

Die Anwesenheit von Vorhofflimmern bei stabilen koronaren Herzerkrankungen ist mit weniger als einem Prozent sehr gering.<sup>63</sup> Nach akuten Herzinfarkten liegt die Prävalenz allerdings bei ungefähr 10% und geht mit einer deutlich schlechteren Prognose hinsichtlich Mortalität und Morbidität einher.<sup>64-66</sup> In der GUSTO-I-Studie, in die über 40.000 Patienten mit akutem Herzinfarkt eingeschlossen wurden, lag die 30-Tage-Mortalität für Patienten mit Vorhofflimmern bei 14,3%, im Vergleich zu 6,1% für Patienten ohne Vorhofflimmern.<sup>65</sup> Das adjustierte OR innerhalb von 30 Tagen nach Herzinfarkt zu sterben, lag bei 1,49 (95% KI 1,17-1,89) für Patienten mit Vorhofflimmern.<sup>67</sup> Unter den Patienten mit Vorhofflimmern haben 25-35% zusätzlich eine KHK, wobei für chronische Formen von Vorhofflimmern die Werte höher liegen.<sup>56, 68</sup>

Herzklappenerkrankungen sind eng mit der Entstehung von Vorhofflimmern assoziiert. Der stärkste Zusammenhang besteht mit der Mitralklappenstenose bzw. -insuffizienz.<sup>69, 70</sup> Beide Erkrankungen führen zum Rückstau des Blutes in den linken Vorhof, der sich dadurch dehnt und vergrößert.<sup>69</sup> In einer prospektiven Studie von Keren et al. wurde die Größe des LA bei Patienten mit Mitralklappenstenose untersucht: Patienten mit Vorhofflimmern zeigten in der Untersuchung einen signifikant größeren LA ( $37,6 \pm 10 \text{ cm}^2$  vs.  $27,8 \pm 7,7 \text{ cm}^2$ ).<sup>71</sup> Gerade die Größe des LA bzw. des LA-Diameters stellt laut Psaty et al.<sup>14</sup> und Verdecchia et al.<sup>62</sup> einen sehr wichtigen unabhängigen Risikofaktor für die Chronifizierung von Vorhofflimmern dar.

Eine Herzinsuffizienz kann sowohl Ursache als auch Folge von Vorhofflimmern sein.<sup>72</sup> Maisel et al. stellten einen Zusammenhang zwischen den NYHA-Stadien der Herzinsuffizienz und der Prävalenz von Vorhofflimmern fest. Im NYHA-Stadium I hatten weniger als 10% Vorhofflimmern, im Stadium IV allerdings jeder Zweite.<sup>73</sup> Der Grund dafür ist die Dehnung der Herzhöhlen, die eingeschränkte Kontraktilität des Myokards und die daraus resultierende Tachykardie. In einer Studie von Pozzoli et al. hat sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz deren Stadium nach Auftreten von Vorhofflimmern signifikant verschlechtert.<sup>74</sup>

Diese Veränderungen des LA zeigen sich auch bei Patienten mit Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ ) gegenüber Menschen mit Normalgewicht ( $\text{BMI} < 25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ ). In einer Studie von Munger et al. hatten die Übergewichtigen sowohl einen signifikant höheren Druck im LA ( $15 \pm 5 \text{ mmHg}$  vs.  $10 \pm 5 \text{ mmHg}$ ) als auch einen deutlich größeren LA Volume Index ( $28 \pm 12 \frac{\text{ml}}{\text{m}^2}$  vs.  $21 \pm 14 \frac{\text{ml}}{\text{m}^2}$ ).<sup>75</sup> Wang et al. haben ein

erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern mit steigender BMI-Kategorie (normalgewichtig:  $\text{BMI} < 25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ ; leicht übergewichtig:  $\text{BMI} \geq 25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$  und  $< 30 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ ; übergewichtig:  $\text{BMI} \geq 30 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ ) nachgewiesen. Diese Assoziation bestand auch noch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz.<sup>76</sup>

Viele weitere Erkrankungen, die zu einer Druckerhöhung im Vorhof mit dessen Dehnung führen oder den Herzmuskel/-beutel betreffen, stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Vorhofflimmern. Dazu zählen z.B. eine Lungenembolie, COPD, Myo- oder Perikarditis sowie diastolische Dysfunktion oder eine restriktive Kardiomyopathie.<sup>77-81</sup>

Ein Zusammenhang mit Vorhofflimmern konnte außerdem für Diabetes mellitus, das metabolische Syndrom und chronischen Nierenerkrankungen festgestellt werden.<sup>16, 82-84</sup>

An reversiblen Ursachen von Vorhofflimmern finden sich eine Schilddrüsenüberfunktion und auch Elektrolytstörungen. Auer et al. fanden heraus, dass Menschen mit einer (subklinischen) Schilddrüsenüberfunktion ( $\text{TSH} < 0,4 \frac{\text{mU}}{\text{l}}$ ) mehr als 5mal so häufig Vorhofflimmern haben als Menschen mit normalen TSH-Werten ( $\text{TSH} \geq 0,4-5,0 \frac{\text{mU}}{\text{l}}$ ).<sup>83</sup> Deshalb sieht die ESC die Erhebung des Serum-TSH auch als nützlich in der diagnostischen Evaluierung von Vorhofflimmern an.<sup>17</sup>

## 1.4 Folgen von Vorhofflimmern

Die oben beschriebenen hämodynamischen Veränderungen führen zu verschiedenen Erkrankungen, die sowohl Grund als auch Folge von Vorhofflimmern sein können. Dazu gehören z.B. eine Herzinsuffizienz<sup>72</sup> und eine verminderte myokardiale Durchblutung.<sup>84</sup>

Eine verminderte koronare und myokardiale Perfusion zeigt sich durch die Symptome einer Angina pectoris, welche in manchen Studien bei über 30% der Patienten mit Vorhofflimmern vorkommt.<sup>85-87</sup> Diese Symptome treten nicht nur bei hohen, sondern auch bei niedrigen Herzfrequenzen auf.<sup>88, 89</sup>

Vorhofflimmern geht außerdem mit vermehrten Krankenhausaufenthalten, kognitiven Dysfunktionen, einer reduzierten körperlichen Belastbarkeit und dadurch auch mit einer eingeschränkten Lebensqualität einher.<sup>90</sup> Mehrere Studien haben anhand des krankheitsunspezifischen SF-36 (Medical Outcome Study Short Form 36), der gesundheitsbezogene Lebensqualität misst, gezeigt, dass unter Vorhofflimmern die Lebensqualität (QoL) im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich eingeschränkt ist.<sup>91-93</sup>

Weiterhin erhöht Vorhofflimmern die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Schlaganfällen oder anderen thromboembolischen Ereignissen.<sup>1, 55</sup>

Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern sind häufig schwerer und haben häufiger Langzeitbehinderungen oder den Tod zur Folge als bei Menschen ohne Vorhofflimmern.<sup>94, 95</sup> Ungefähr 25% der Schlaganfälle haben als Ursache eine Kardioembolie<sup>96</sup>, die sehr häufig durch Vorhofflimmern

bedingt ist.<sup>97</sup> Deshalb stellt die Antikoagulation eine wichtige Säule der Therapie von Vorhofflimmern dar. Der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern unter Patienten mit Schlaganfall nimmt im Alter steil zu.<sup>95</sup> Bei den unter fünfzigjährigen Patienten mit Apoplex haben nur 2% zusätzlich Vorhofflimmern. Bei den über Neunzigjährigen sind es jedoch 40%.<sup>95</sup> Selbst unter optimal eingestelltem INR (2,0-3,0) liegt die Schlaganfall-Rate pro Jahr bei Patienten ohne vorausgegangenen Apoplex bei 1,3-1,65%<sup>98-100</sup> und bei Patienten, die schon einen Schlaganfall hatten, bei ungefähr 3%.<sup>98, 99</sup>

Aus den aufgelisteten Gründen resultiert, dass das relative Risiko zu versterben etwa doppelt so hoch ist für Menschen, die Vorhofflimmern haben. Stewart et al.<sup>101</sup> haben herausgefunden, dass Vorhofflimmern ein unabhängiger Prädiktor für Todesfälle jeglicher Ursache ist. Vorhofflimmern-Patientinnen haben der Studie zufolge gegenüber gesunden Menschen ein relatives Risiko (RR) zu versterben von 2,2 (95% KI: 1,5-3,2); männliche Patienten haben ein RR von 1,5 (95 % KI: 1,2-2,2). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Framingham Heart Study von Benjamin et al., die prospektiv während eines 40-jährigen Follow-up das Auftreten von Vorhofflimmern und die Todesfälle in dieser Kohorte untersucht haben. Dabei ergab sich ein OR von 1,9 (95% KI: 1,5-2,2) für Frauen und ein OR von 1,5 (95 % KI:1,2-1,8) für Männer.<sup>102</sup>



## 1.5 Therapie von Vorhofflimmern

Die Therapie von Vorhofflimmern richtet sich auf die Reduzierung sowohl der Symptome als auch der Folgeerkrankungen. Studien haben gezeigt, dass für das Auftreten eines Schlaganfalls bei Patienten mit VHF mehrere Risikofaktoren bestehen.<sup>103, 104</sup> Dazu gehören neben dem Alter von  $\geq 75$  Jahren, eine Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, ein(e) vorausgegangene(r) Schlaganfall/TIA/Thrombembolie. Diese Faktoren wurden als *major risk factors* definiert und zum CHADS<sub>2</sub>-Score zusammengefasst. Dieser wurde dann um die *non-major risk factors* Gefäßerkrankung (abgelaufener Herzinfarkt, pAVK und komplexe aortale Plaques), das weibliche Geschlecht und Alter zwischen 65 und 74 Jahre zum CHADS<sub>2</sub>-VAsc-Score erweitert. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über den Score, bei dem zwischen 0 und 9 Punkten erreicht werden können. Lip et al. zeigen für den CHADS<sub>2</sub>-VAsc-Score und Gage et al. für den CHADS<sub>2</sub>-Score, dass ein höherer Punktwert auch mit einem höheren Schlaganfall-Risiko einhergeht (siehe Abbildungen 7 und 8).<sup>105, 106</sup>

Tabelle 1: Definition des CHADS<sub>2</sub>-VAsc-Scores und des CHADS<sub>2</sub>-Scores

Risikofaktor	CHADS <sub>2</sub> -VAsc-Score	CHADS <sub>2</sub> -Score
Herzinsuffizienz/LV-Dysfkt.	1	1
Arterieller Hypertonus	1	1
Alter ≥75 Jahre	2	1
Diabetes mellitus	1	1
Schlaganfall/TIA/TE	2	2
Gefäßerkrankung	1	
Alter 65-74 Jahre	1	
Weibliches Geschlecht	1	
<b>Maximale Punktzahl</b>	<b>9</b>	<b>6</b>

Abbildung 7: Das Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit des CHADS<sub>2</sub>-Scores<sup>106</sup>

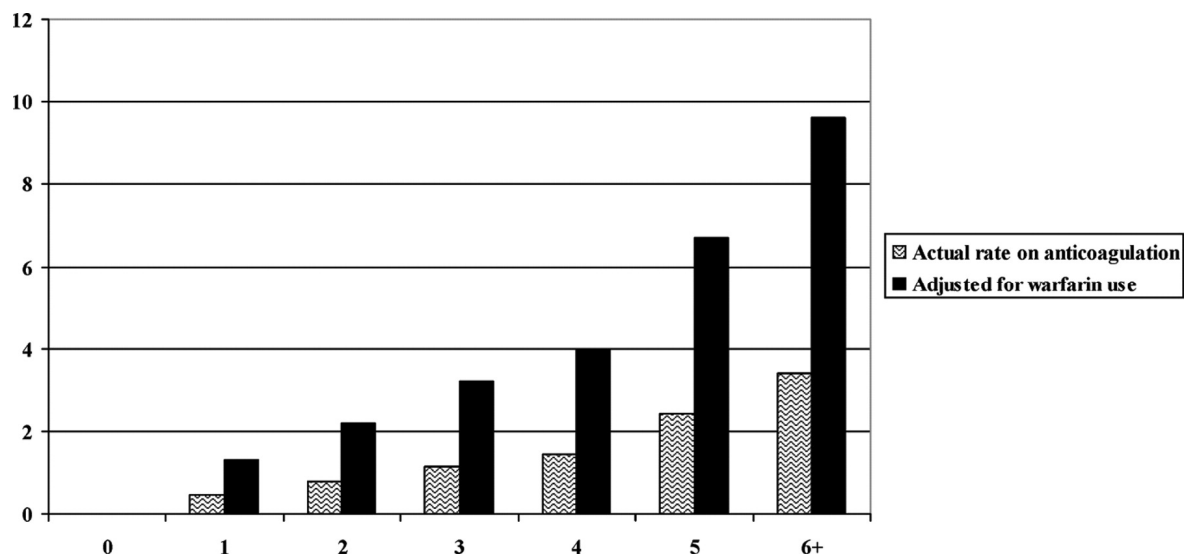
**Table 2.** Risk of Stroke in National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) Participants, Stratified by CHADS<sub>2</sub> Score\*

CHADS <sub>2</sub> Score	No. of Patients (n = 1733)	No. of Strokes (n = 94)	NRAF Crude Stroke Rate per 100 Patient-Years	NRAF Adjusted Stroke Rate, (95% CI)†
0	120	2	1.2	1.9 (1.2-3.0)
1	463	17	2.8	2.8 (2.0-3.8)
2	523	23	3.6	4.0 (3.1-5.1)
3	337	25	6.4	5.9 (4.6-7.3)
4	220	19	8.0	8.5 (6.3-11.1)
5	65	6	7.7	12.5 (8.2-17.5)
6	5	2	44.0	18.2 (10.5-27.4)

\*CHADS<sub>2</sub> score is calculated by adding 1 point for each of the following conditions: recent congestive heart failure, hypertension, age at least 75 years, or diabetes mellitus and adding 2 points for having had a prior stroke or transient ischemic attack. CI indicates confidence interval.

†The adjusted stroke rate is the expected stroke rate per 100 patient-years from the exponential survival model, assuming that aspirin was not taken.

Abbildung 8: Das Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit des CHADS<sub>2</sub>-VAsc-Scores<sup>105</sup>



Von der ESC wird empfohlen (Evidenzklasse I, Empfehlungsgrad A), ab einem CHADS<sub>2</sub>-VAsc-Score von  $\geq 2$  für Männer und  $\geq 3$  für Frauen eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten durchzuführen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.<sup>1, 107</sup> Der angestrebte INR liegt zwischen 2,0 und 3,0. Bei einem Wert von 1 für Männer beziehungsweise 2 für Frauen wird eine orale Antikoagulation mit Evidenzklasse IIa, Empfehlungsgrad B empfohlen.<sup>1, 108</sup> Lediglich bei einem Wert von 0 kann auf eine antithrombotische Therapie verzichtet werden.

Neben der antithrombotischen Therapie stehen die Normalisierung der Herzfrequenz sowie die Verbesserung der Ejektionsfraktion im Mittelpunkt der Behandlung von Vorhofflimmern. Dabei wird zwischen einer frequenzkontrollierenden und einer rhythmuskontrollierenden Therapie unterschieden, die sich hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität nicht unterscheiden.<sup>17</sup>

*Frequenzkontrolle:* Für die akute Einstellung der Herzfrequenz  $< 110$ /min stehen  $\beta$ -Blocker (z.B. Metoprolol) und Kalzium-Antagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (z.B. Verapamil) zur Verfügung. Für die Langzeit-Behandlung wird zusätzlich auch Digoxin/ Digitoxin eingesetzt.<sup>17</sup>

*Rhythmuskontrolle:* Eine Rhythmuskontrolle wird bei stark gefährdeten, hämodynamisch instabilen Patienten durchgeführt oder bei Patienten, die trotz Frequenzkontrolle symptomatisch bleiben. Medikamente, die zur Rhythmuskontrolle eingesetzt werden, sind z.B. Dronedaron, Amiodaron, Propafenon oder Flecainid.<sup>17</sup>

Zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus besteht weiterhin die Möglichkeit der elektrischen und medikamentösen Kardioversion. In beiden Fällen muss, sofern die Dauer der Vorhofflimmern-Episode unbekannt oder  $\geq 48$  Stunden ist, eine TEE zum Ausschluss eines Thrombus im linken Vorhof/Herzohr durchgeführt werden.<sup>17</sup> Sollte sich ein Thrombus finden, wird eine mindestens dreiwöchige orale Antikoagulation empfohlen und danach mittels TEE kontrolliert, ob sich der Thrombus aufgelöst hat.<sup>17</sup> Im Falle eines negativen Befundes kann die Kardioversion durchgeführt werden. Pharmakologisch stehen hierfür (auch zur Langzeit-Therapie) u.a. Antiarrhythmika der Klasse Ic (z.B. Flecainid) und III (z.B. Amiodaron) zur Verfügung.

Kurativ kann Vorhofflimmern mittels Katheterablation behandelt werden. Die Vorgehensweise für den Eingriff, der auch in dieser Studie angewendet wurde, wird im Methodenteil genauer erklärt. Eine Ablation ist mit gewissen Risiken, wie z.B. einem Schlaganfall, einer PV-Stenose, Herzbeutelentzündung, Fisteln oder selten dem Tod verbunden.<sup>109, 110</sup>

## **1.6 Kosten-Effektivität von Vorhofflimmerablationen**

Neyt et al. haben in einer Kosten-Effektivitätsanalyse die Radiofrequenzablation von Vorhofflimmern mit einer alleinigen medikamentösen Therapie verglichen.<sup>111</sup> Dafür haben sie eine Metanalyse sieben relevanter Studien durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass eine Radiofrequenzablation mit hohen initialen Kosten von \$10.000<sup>112</sup>–16.500<sup>113</sup>

verbunden ist. Diese amortisieren sich allerdings in bestimmten Fällen durch das Absetzen frequenz-/rhythmuskontrollierender und antikoagulatorischer Medikation sowie durch eine erniedrigte Schlaganfallrate und einer damit verbundenen Reduktion der Folgekosten. In den untersuchten Studien wurden die Patienten im Schnitt 1,3 Ablationen unterzogen (1,25<sup>114</sup>-1,40<sup>112</sup>). Zusammengefasst zeigten sich konträre Studienergebnisse. Manche Studien gaben eine Empfehlung für die Ablation<sup>112, 114</sup>, bei anderen waren die Ergebnisse unsicher<sup>109, 115</sup>. Khaykin et al. kommen zu dem Schluss, dass nach zirka 4 Jahren die Kosten für eine Ablation gleich hoch sind wie für eine nicht-invasive Therapie.<sup>116</sup> Die unterschiedliche Bewertung der Kosteneffektivität ist stark bedingt durch die im jeweiligen Gesundheitssystem vorherrschenden Kosten und ist deshalb nur schwer vergleichbar.

Neben der Kosteneffektivität wurde in manchen Studien eine Verbesserung der Lebensqualität festgestellt<sup>117, 118</sup> – in anderen Studien wurde keine Verbesserung festgestellt<sup>119, 120</sup>. Da die Erfolgsaussichten einer Ablation vom Typ des Vorhofflimmerns abhängig sind, wird in den 2014 Guidelines der AHA, ACC und HRS für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine starke Empfehlung für die Ablation ausgesprochen (Klasse I – Evidenzklasse A); für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern hingegen nur eine Empfehlung Klasse IIa (IIb für Patienten mit „*long-standing*“ Vorhofflimmern).<sup>121</sup>

Aufgrund der hohen Rate an Folgeeingriffen bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und den damit verbundenen Belastungen für die Patienten und das Gesundheitssystem, ist es wichtig bereits vor der Ablation zu selektieren, welche Patienten die größten Erfolgsaussichten für eine Ablation

haben. Deswegen untersucht diese Studie, ob der Vorhofdruck ein guter Prädiktor für den Erfolg einer Ablation ist.

## **2. Fragestellung**

### ***Ziel der Forschungsarbeit***

In dieser Studie soll untersucht werden, ob der Vorhofdruck als Prädiktor für den Erfolg von Radiofrequenzablationen bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern dient.

### ***Detaillierte Ziele***

In dieser Studie soll untersucht werden, ob

- der während einer Radiofrequenzablation gemessene Vorhofdruck ein Prädiktor ist für das Auftreten eines Rezidivs von Vorhofflimmern/-flattern innerhalb eines Jahres nach Erstablation bei Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern.
- die Bewegungseigenschaften des Vorhofs als Prädiktor ist für das Auftreten eines Rezidivs von Vorhofflimmern/-flattern innerhalb eines Jahres nach Erstablation bei Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern.
- die Präzision der Vorhersage von Rezidiven von Vorhofflimmern/-flattern durch den Vorhofdruck oder die Vorhofbewegungseigenschaften hoch ist.



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studienpopulation**

Zwischen Oktober 2006 und März 2010 wurde an 377 Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern am Deutschen Herzzentrum München eine Radiofrequenzablation durchgeführt. Das Kollektiv umfasste 285 Männer (76%) und 92 Frauen (24%), die alle gemäß der Definition der ESC<sup>1</sup> und der AHA/ACC/HRS<sup>121</sup> persistierendes, „*long-standing*“ persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern hatten und trotz Frequenzkontrolle symptomatisch blieben. Die Datenerhebung erfolgte prospektiv, nach Zustimmung durch die Patienten.

##### ***3.1.1 Einschlusskriterien***

In die Studie wurden Patienten mit symptomatischem persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern eingeschlossen, die auf eine medikamentöse Therapie refraktär waren oder diese nicht vertragen haben. Das Vorhofflimmern musste vorher elektrokardiographisch dokumentiert worden sein.

### *3.1.2 Ausschlusskriterien*

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die einen chirurgischen Eingriff oder eine Ablation am Herzen innerhalb der letzten 3 Monate, eine instabile Angina Pectoris oder einen Herzinfarkt im vergangenen Monat hatten. Außerdem ausgeschlossen wurden Patienten mit einem linksatrialen Thrombus, einem höhergradigem Vitium, einem Vorhofmyxom, einer schweren Lungenerkrankung sowie einer dauerhaften Elektrolytentgleisung oder einer ausgeprägten Schilddrüsenfunktionsstörung. Des Weiteren ausgeschlossen wurden Patienten mit Blutgerinnungsstörungen, einer Heparin- oder Kumarinallergie oder –unverträglichkeit sowie schwangere Patientinnen.

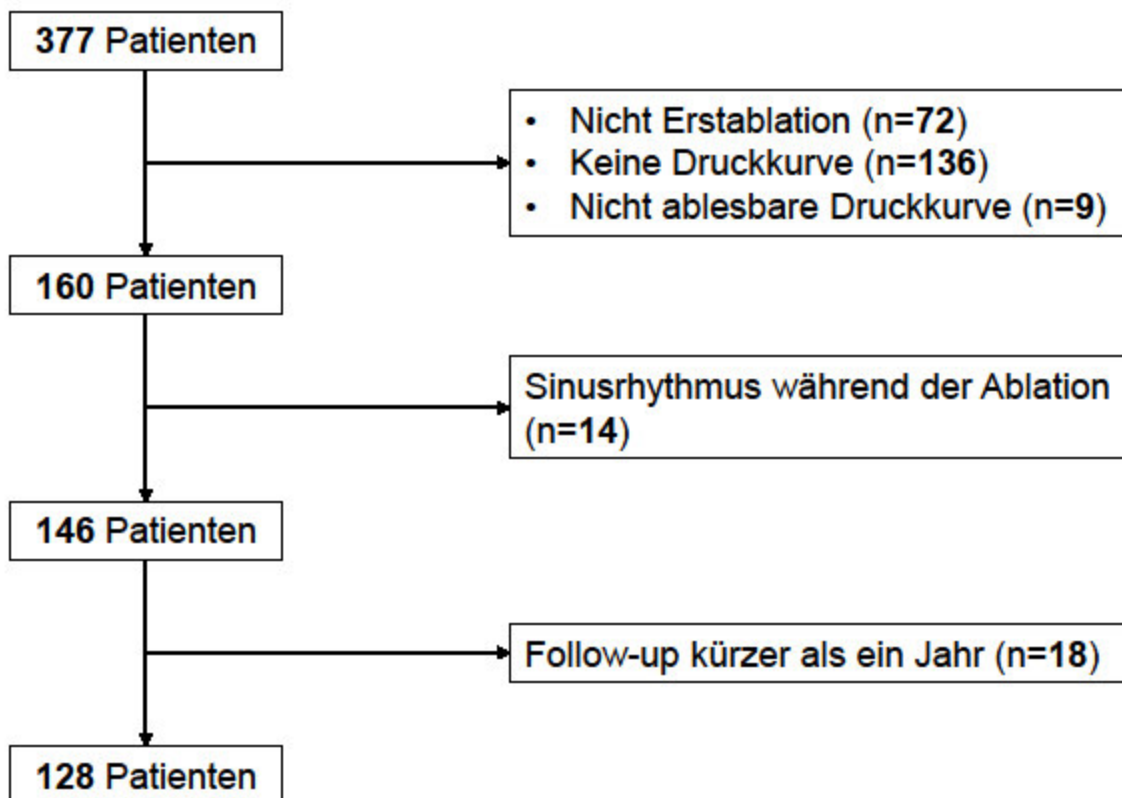
Von den ursprünglich 377 Patienten wurden 72 ausgeschlossen, weil die dokumentierte Ablation nicht deren Erstablation war; weitere 145 Patienten wurden ausgeschlossen, da keine Druckkurve aufgezeichnet wurde (n=136) oder weil die Druckkurve nicht ablesbar war (n=9).

Ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die während der Ablation im Sinusrhythmus waren (14 Teilnehmer).

Von den 146 verbliebenen Patienten wurden die ausgeschlossen, die für ein Follow-up von 12 Monaten mangelnde Compliance zeigten oder denen es nicht möglich war, die Nachsorgetermine wahrzunehmen (z.B. aufgrund der Entfernung vom Wohnort). Insgesamt gingen der Studie dadurch 18 Teilnehmer verloren. Der Lost-to-Follow-up-Anteil war 14%. Insgesamt blieben also 128 Patienten (34%) übrig, die ablatiert wurden, währenddessen

Vorhofflimmern/-flattern hatten und mindestens 12 Monate zum Follow-up kamen, sofern sie nicht vorher schon ein Rezidiv hatten (Abbildung 9).

Abbildung 9: Flowchart der Studie



## 3.2 Voruntersuchungen

Vor Eintritt in die Studie wurden die Teilnehmer einer ausführlichen Anamnese unterzogen und kardiologisch untersucht. Es wurden neben Alter, Größe, Gewicht, auch Symptome, wie Dyspnoe, Brustschmerz, Schwindel, Ohnmacht, eingeschränkte Leistungsfähigkeit oder Herzklopfen/-rasen, dokumentiert. Außerdem wurden Vorerkrankungen (Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlaganfall, TIA, Thrombembolie und KHK), die Zeit seit Auftreten von Vorhofflimmern, die Länge der einzelnen Episoden, ebenso wie elektrische und medikamentöse Kardioversionsversuche notiert. Vor der Ablation wurde außerdem ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet und das Herz transthorakal echokardiographiert. Hierbei wurden neben der Diagnostik von Klappenvitien und Perikardergüssen auch die Ejektionsfraktion (EF%), der endsystolische LA-Diameter und die enddiastolische Septum- und Hinterwanddicke gemessen. Zur Darstellung der Vorhofgrößen und –anatomie bzw. der PV-Ostien, sowie zum Ausschluss von Thromben, wurde eine TEE durchgeführt. Außerdem wurde eine kontrastmittelgestützte Computertomographie durchgeführt, die primär der Darstellung der LA-Anatomie und der Pulmonalvenenostien diente (siehe Appendix Tabelle 13).

### 3.3 Ablauf der Radiofrequenzablation

Der Ablauf der Radiofrequenzablation wird hier nur kurz beschrieben. Der detaillierte Ablauf kann bei Deisenhofer et al. nachgelesen werden.<sup>122</sup>

Die RF-Ablationen wurden in der Regel unter Analgosedierung und nicht in Vollnarkose durchgeführt. Während des Eingriffs wurden Herzfrequenz, Blutdruck und die Sauerstoffsättigung (pulsoxymetrisch) kontinuierlich gemessen.

In die Vena femoralis wurden eine 6F-Schleuse und zwei 8F-Schleusen platziert. In die Arterie femoralis wurde eine 4F-Schleuse gelegt, über die der Blutdruck gemessen wurde. Über die 6F-Schleuse wurde zunächst ein achtpoliger Katheter in den Sinus coronarius gelegt (z.B. *EP-XT, C.R. Bard, Inc., Murray Hill, NJ, USA*). Eine der beiden 8F-Schleusen wurde durch eine lange Führungsschleuse ersetzt (in der Regel *Agilis medium curl, St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA*) und in den rechten Vorhof vorgeschoben. Mit einer Nadel erfolgte dann die transseptale Punktion und die Messung des Drucks im linken Vorhof. Außerdem erfolgte eine Angiographie zur Darstellung der Pulmonalvenen.

Über diese Schleuse wurde daraufhin ein Führungsdraht und über diesen der zirkuläre Mappingkatheter (Orbiter® oder Lasso®) eingeführt. Durch vor- und zurückschieben der Schleuse wurde das Punktionsloch im atrialen Septum dilatiert. Dadurch konnte der Ablationskatheter (z.B. *Therapy Cool Flex, St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA*), der über die zweite 8F-Schleuse vorgeschoben wurde, in den linken Vorhof platziert werden.

Aufgrund des thrombogenen Effekts des Einbringens von Fremdmaterial in den Körper, wurde die Patienten heparinisiert. Abhängig von der basalen activated clotting time (ACT) wurde den Patienten ein Bolus Heparin von 50 IE/kg Körpergewicht (bei  $ACT > 170s$ ) bzw. 60 IE/kg Körpergewicht ( $ACT \leq 170s$ ) gegeben. Außerdem wurden, je nach Antikoagulation vor Ablation, kontinuierlich 20-25 IE/kgKG/h Heparin über einen Perfusor verabreicht. Die Kontrolle der Heparinisierung erfolgte über eine Messung der ACT nach 15min und im Verlauf. Bei Abweichungen vom Sollwert für die ACT (300s) wurde die Dosierung angepasst.

Mit dem zirkulären Mappingkatheter wurde nun der linke Vorhof dreidimensional anatomisch rekonstruiert. Dafür wurde entweder das *CARTO*-System (*Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA*) oder das *NavX*-System (*St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA*) verwendet. Es handelt sich bei beiden um nicht-fluoroskopische Navigationssysteme. Das *NavX*-System funktioniert über die Messung der Impedanz.<sup>123</sup> Dafür werden insgesamt sechs Elektroden auf die Haut geklebt (jeweils zwei in einer Ebene: rechts-links, anterior-posterior, cranial-kaudal) und ein niedrig-amplitudiges elektrisches Feld zwischen den beiden jeweiligen Elektroden in einer Ebene angelegt. Die Bestimmung der Lage des Katheters in den drei orthogonalen Richtungen ermöglicht die dreidimensionale Rekonstruktion des Vorhofs.

Das *CARTO*-System hingegen arbeitet mit Magnettechnologie. Auf Höhe des Brustkorbes befindet sich unter dem Patienten ein *Locator pad*, das an seinen drei Ecken ein magnetisches Feld erzeugt und durch Änderungen des Feldes der Katheter lokalisiert werden. An der Katheterspitze befinden sich Sensoren, die die Spannungsänderungen, die durch Bewegung des Katheters erzeugt

werden, erfasst. Gleichzeitig wird von der Katheterspitze auch ein lokales Elektrogramm aufgezeichnet. Dadurch lässt sich farb kodiert die elektrophysiologischen Information sowie die atriale Anatomie darstellen.<sup>124</sup>

Bei der darauffolgenden Ablation wurden die Pulmonalvenen zirkumferentiell abladiert.

Bei der zirkumferentiellen Ablation wird eine Linie um die beiden Pulmonalvenen einer Seite gezogen. Da sich vor allem bei persistierendem Vorhofflimmern die reine PV-Ablation als unzureichend herausgestellt hat, wurden neue Strategien der Ablation entwickelt. Dazu gehört das Ziehen linearer Linien im Vorhof, z.B. in Form einer Dachlinie zwischen den beiden oberen PV. Ebenso kann durch die gezielte Ablation komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE), die Ausdruck lokaler Leitungsverzögerung sind<sup>125</sup>, das Outcome verbessert werden.<sup>126</sup>

Abladiert wurde, je nach Lokalisation, mit einer Leistung von 30 Watt mit gekühlter Radiofrequenzenergie. An der anterioren Wand wurde mit bis zu 35 Watt abladiert. An der posterioren Wand wurde aufgrund der Gefahr von Verletzungen des Ösophagus nur mit 30 Watt verödet. Damit sich die Katheterspitze nicht zu sehr erhitzt und dadurch den Herzmuskel zu stark schädigt, wurde der Katheter kontinuierlich mit  $17 \frac{ml}{min.}$  NaCl gespült.

Nach der Ablation wurde der bidirektionale Leitungsblock am PV-Ostium geprüft. Die Schleusen wurden aufgrund der Heparinisierung des Patienten und der damit verbundenen Blutungsgefahr gezogen, sobald die ACT <200s betrug. Dabei wurde ein Druckverband für weitere sechs Stunden in der Leiste angelegt. Ebenso wurde bei den Patienten für mindestens einen weiteren Tag

regelmäßig Blutdruck, Herzfrequenz und die partielle Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) gemessen.

### **3.4 Messung und Auswertung des Vorhofdrucks und EKGs**

Während der Prozedur wurde mit dem *Lab System Pro EP Recording System* (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) die EKG-Ableitungen I, II, III, V1-V6, sowie zeitgleich die Ausschläge der verwendeten Katheter aufgezeichnet. Nach der transseptalen Punktion wurde die Druckkurve im linken Vorhof festgehalten. Die dabei gewonnenen Informationen wurden mit der *Lab System Pro EP Review Working Station* bearbeitet. Für die Auswertung der Kurven wurde eine Stelle direkt nach der transseptalen Punktion gesucht, an der das EKG und die Druckkurve an mindestens drei aufeinander folgenden Zyklen stabil in puncto Dauer und Höhe des Ausschlags waren. Da bei Vorhofflimmern keine p-Welle vorhanden ist, wurden die Werte von der Q-Zacke ausgehend in Einthoven-Ableitung II gemessen. Festgehalten wurden die Parameter QR, QS, QT\* (Beginn der T-Welle), QT (Ende der T-Welle), Qc, Qd, Qv und Qe. Mittels Caliper wurden die Werte für die Drücke c, d, v und e ermittelt. Abbildung 10 zeigt schematisch die Vorhofdruckkurve und den zeitlichen Zusammenhang mit dem EKG. Für die Auswertung wurden die Drücke c, d, v und e sowie je eine Variable für die Vorhoffüllung und –entleerung verwendet. Die Formeln zur Bestimmung der Vorhoffüllung und Vorhofentleerung waren:



$$\text{Vorhoffüllung} = \frac{v-d}{Qv-Qd} \quad \left(\text{in } \frac{\text{mmHg}}{\text{s}}\right);$$

$$\text{Vorhofentleerung} = \frac{v-e}{Qe-Qv} \quad \left(\text{in } \frac{\text{mmHg}}{\text{s}}\right).$$

Beide Variablen sind ein Maß für die Fibrosierung und Steifigkeit der Atrien (Vorhoffüllung) und der Ventrikel (Vorhofentleerung).

Aus diesen beiden Variablen wurde darüber hinaus auch das Verhältnis der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung ermittelt (Ratio), wodurch sich der unterschiedliche Grad der Fibrosierung in Vorhof und Kammer darstellen lässt.

### ***Erläuterung der Vorhofdrücke***

Durch Vorhofdrücke lassen sich die verschiedenen Phasen der Herzaktion erklären:

Zu Beginn der Kammerstole werden die AV-Klappen durch die Kontraktion des Ventrikels in die Atrien zurückgedrückt, was den Druck im Vorhof erhöht (c). Während der Austreibungsphase des Ventrikels bewegt sich die Ventilebene Richtung Herzspitze, weshalb der Druck im Vorhof sinkt und es zu einem passiven Einstrom von Blut in den Vorhof kommt (d). In der anschließenden Kammerdiastole bewegt sich die Ventilebene wieder zurück zur Herzbasis wodurch der Druck im Vorhof wiederum steigt (v). Sobald der Druck im Vorhof den Druck im Ventrikel übersteigt, öffnen sich die AV-Klappen wieder und das Blut fließt passiv vom Vorhof in die Kammer (e). Im

Sinusrhythmus erfolgt daraufhin die Vorhofkontraktion (a). Da sich bei Vorhofflimmern die Vorhöfe unkontrolliert kontrahieren, fällt dieser Schritt aus und es erfolgt direkt der Druckanstieg durch den Beginn der Kammersystole (c) (Abbildung 10).

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der Druck-/Bewegungsparameter mit dem physiologischen Korrelat.

Ein Beispiel für die Programmoberfläche zeigt Abbildung 11.

**Tabelle 2: Erläuterung der Vorhofdrücke und Bewegungsparameter**

<b>Parameter</b>	<b>Bedeutung</b>
<i>c</i>	Klappenrückstoß zu Beginn der Kammersystole
<i>d</i>	Niedrigster Druck während der Vorhoffüllung (Ventilebene bewegt sich während der Kammersystole in Richtung Herzspitze)
<i>v</i>	Höchster Druck zum Ende der Vorhoffüllung (daraufhin öffnen sich die AV-Klappen)
<i>e</i>	Niedrigster Druck während des Vorhofzyklus (passive Blutentleerung in den Ventrikel)
Vorhoffüllung	Maß für die Steifigkeit (Fibrosierung) des Vorhofs
Vorhofentleerung	Maß für die Steifigkeit (Fibrosierung) der Kammer
Ratio der Vorhofentleerung zur -füllung	Maß für die unterschiedlichen Druckverhältnisse und den unterschiedlichen Grad der Fibrosierung zwischen Vorhof und Ventrikel

Abbildung 10: Schematische Darstellung der Vorhofdruckkurve zusammen mit dem EKG

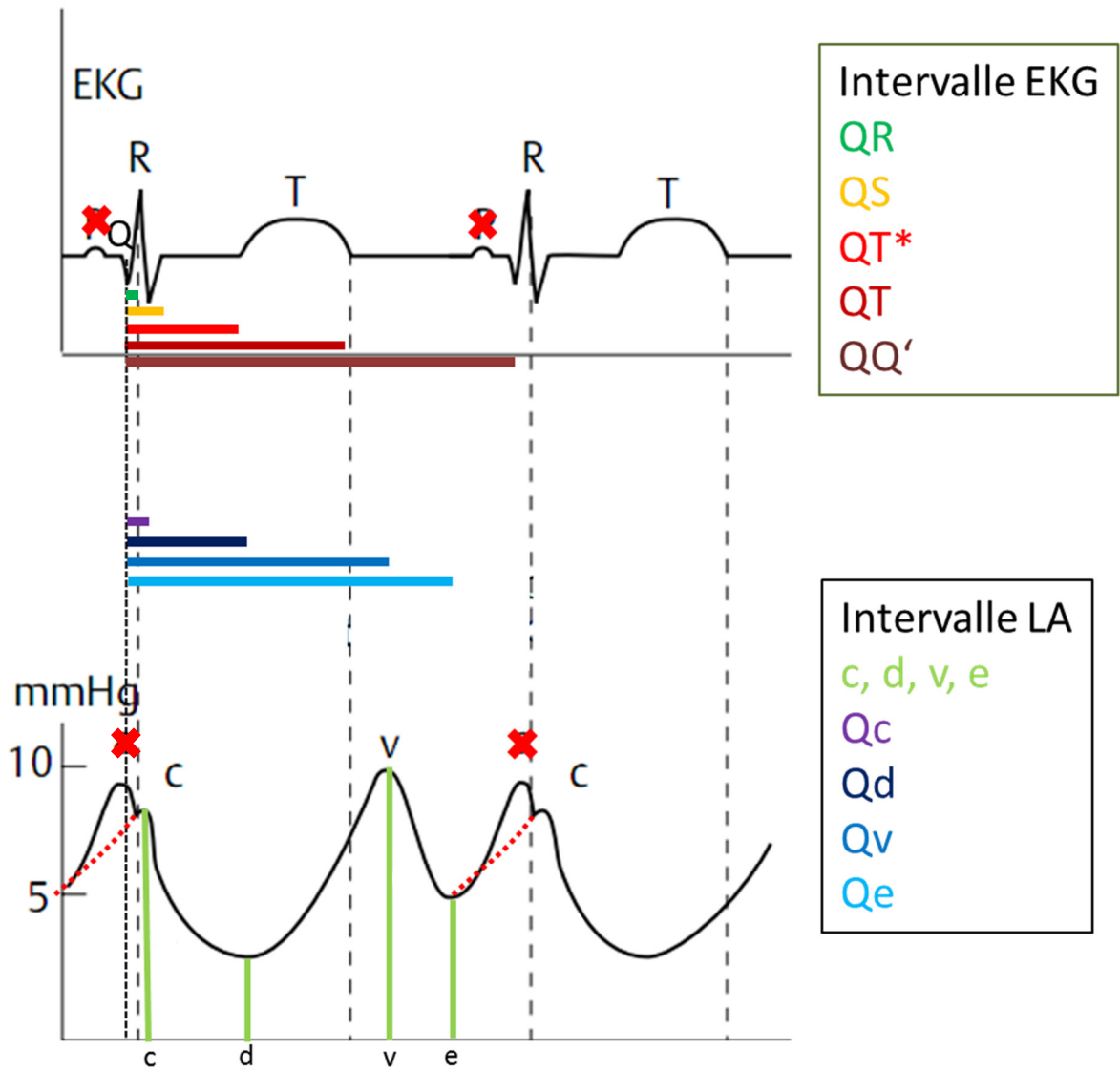
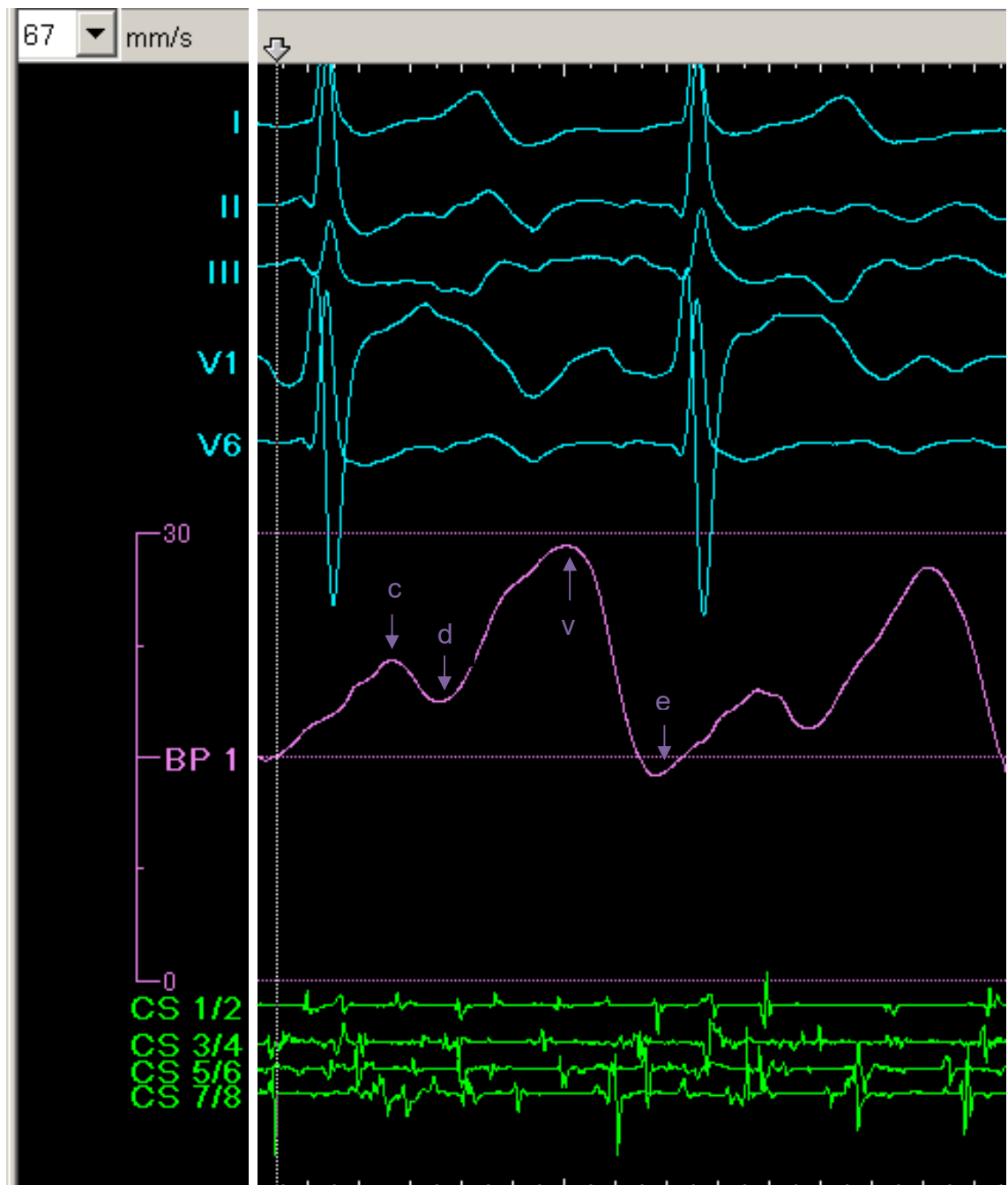


Abbildung 11: Darstellung der Programmoberfläche



- EKG-Ableitungen
- Druckkurve des linken Vorhofs
- Ableitungen der Katheter im Koronarsinus

### 3.5 Nachuntersuchungen

Das Follow-up bestand aus Nachuntersuchungen nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten. Bei jedem Termin wurde anamnestisch erhoben, ob erneut Rhythmusstörungen bemerkt wurden, ob sich die körperliche Belastbarkeit verändert hat, Dyspnoe und/oder Brustschmerzen aufgetreten sind oder ob es zu Ohnmachtsanfällen, Schwindel oder neuen Symptomen gekommen ist. Außerdem wurde bei jedem Termin ein Ruhe-EKG geschrieben. Für das 1-Monats-Follow-up wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt. 3 Monate nach Ablation wurde das Herz der Patienten außerdem transthorakal geschallt und ein Langzeit-EKG (7 Tage) aufgezeichnet, wenn im Ruhe-EKG Sinusrhythmus vorlag. Bei den Nachuntersuchungen nach 6 Monaten wurde neben dem Ruhe-EKG immer auch ein Langzeit-EKG (7 Tage) durchgeführt. Im Follow-up nach einem Jahr wurde noch einmal eine TTE durchgeführt und ein 7-Tage-Langzeit-EKG aufgezeichnet, wenn im Ruhe-EKG Sinusrhythmus vorlag. Tabelle 3 zeigt das Schema der Nachsorge-Untersuchungen.

**Tabelle 3: Schema der Nachsorge-Untersuchungen**

	<b>Ruhe-EKG</b>	<b>Langzeit-EKG</b>	<b>TTE</b>	<b>TEE</b>	<b>CTA</b>
Vor Ablation	✓		✓	✓(TEE oder CTA)	✓
1 Monat	✓				
3 Monate	✓	✓ *	✓		
6 Monate	✓	✓			
12 Monate	✓	✓ *	✓		

\* Langzeit-EKG, wenn im Ruhe-EKG Sinusrhythmus vorlag

### **3.6 Definition und Feststellung eines Rezidivs**

Ein Rezidiv war definiert als erneut auftretende Episode von entweder Vorhofflimmern oder atypischem Vorhofflattern, die mindestens 30 Sekunden lang war und durch ein EKG dokumentiert war. Nicht als Rezidiv zählten Rhythmusstörungen, die innerhalb der ersten 8 Wochen nach Ablation auftraten, da diese durch die Prozedur bedingt sein können. Diese „*blanking*“ Zeit von 8 Wochen ist allgemein in der Literatur definiert.<sup>127, 128</sup>

Rezidive wurden von zwei Forschern unabhängig untersucht. Die Übereinstimmung war 100%.

### **3.7 Statistische Methoden**

Basischarakteristika wurden für metrische Variablen in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder, wenn nicht normalverteilt, in Median und 25./75. Perzentil angeführt.

Nominale und ordinale Variablen wurden in Absolut- und Prozentzahlen angegeben.

Die Vorhofdrücke, die Vorhoffüllung/-entleerung und das Verhältnis aus Vorhofentleerung zu -füllung wurden sowohl als kategoriale Variablen als auch als kontinuierliche Variablen analysiert. Da die Vorhofdrücke alle miteinander korreliert sind, wurde für die Analyse lediglich der Druck  $v$  repräsentativ für die

Drücke *c*, *d* und *e* ausgewählt. Zur Analyse der Daten wurden die verschiedenen Variablen in Quartile eingeteilt. Die Basischarakteristika wurden gemäß der Quartile für den Vorhofdruck *v* berichtet.

Die Analyse wurde für Endpunkte nach sechs Monaten und nach einem Jahr mittels logistischer Regression durchgeführt.

Die Regressionen wurden sowohl unadjustiert, adjustiert für Alter und Geschlecht (Modell 1) sowie adjustiert für Geschlecht, Septumdicke in mm und CHADS<sub>2</sub>-Score >1 (Modell 2) durchgeführt.

Für die Analyse als kontinuierliche Variable wurden logistische Regressionen und Cox Regressionen durchgeführt. Alle untersuchten Variablen wurden dafür logarithmiert, da sie nicht normalverteilt waren (Appendix Abbildung 25-27 zeigt die Dichtefunktion der Variablen vor und nach Logarithmierung). Die Odds Ratios und Hazard Ratios stellen Risikoveränderungen je Erhöhung der Variablen um eine Standardabweichung dar.

Zur Darstellung der Hazard Ratios anhand der Variablen wurden penalisierte Splines verwendet.

Die Präzision der Vorhersage von Rezidiven wurde mit der Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) bestimmt. Um zu analysieren, ob eine Variable die Präzision der Vorhersage erhöht, wurde die Flächen unter der ROC-Kurve für 2 Modelle jeweils mit und ohne Einbeziehung der untersuchten Variable mit dem DeLong-Test verglichen (Modell 1: *Alter und Geschlecht* und Modell 2: *CHADS<sub>2</sub>-Score>1, Geschlecht und Septumdicke*).

Die Vorhofdrücke und Bewegungseigenschaften des Vorhofs zwischen den Patienten, die ein Rezidiv von Vorhofflimmern hatten und denen, die Vorhofflattern entwickelten, wurden mittels zweiseitigen t-Tests verglichen.

Das Signifikanzniveau für Tests lag bei  $p < 0,05$ .

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 22 für Windows sowie mit R Version 3.2.2.



## **4. Ergebnisse**

Zwischen Oktober 2006 und März 2010 wurde an 377 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern am Deutschen Herzzentrum München im Rahmen einer prospektiven Datenerhebung eine Radiofrequenzablation durchgeführt. Von den 165 Patienten mit ablesbarer Druckkurve wurden 39 gemäß den Ausschlusskriterien von der Analyse ausgeschlossen. Die verbleibende Kohorte umfasste 128 Patienten, von denen 98 (77%) Männer waren. Das Durchschnittsalter betrug  $62 \pm 9$  Jahre und insgesamt 11 Patienten (9%) hatten permanentes Vorhofflimmern. Im Median hatten die Patienten seit 102 Wochen Vorhofflimmern (Interquartilsabstand: 28-260 Wochen).

### **4.1 Basischarakteristika**

Für die Beschreibung der Basischarakteristika wurden die Patienten in vier Gruppen gemäß der Quartile des Vorhofdrucks  $v$  eingeteilt. Im untersten Quartil waren die Patienten mit Drücken  $<16$ mmHg, im nächst höheren Patient mit Drücken zwischen 16 und 20mmHg. Im dritten Quartil waren die Patienten, deren Vorhofdruck zwischen 21 und 26mmHg lag und die 28 Patienten mit Drücken  $>26$ mmHg waren im obersten Quartil. Die Quartile werden im Folgenden vom untersten zum obersten als Gruppen 1 bis 4 bezeichnet. In Tabelle 4 sind die Basischarakteristika, Vorerkrankungen, die Medikation, herzechographische Parameter sowie Ablationscharakteristika aufgelistet.

Der prozentuale Anteil an Männern war in den Gruppen 3 und 4 deutlich geringer als in Gruppe 1 und 2. Von Gruppe 1 bis 4 nahm das Durchschnittsalter kontinuierlich zu von  $58\pm 9$  Jahren in Gruppe 1, bis  $66\pm 7$  Jahren in Gruppe 4. Ebenso verhielt es sich mit dem Durchschnitts-BMI ( $27,3$  in Gruppe 1 und  $31,2$  in Gruppe 4).

### ***Kardioversionen***

Insgesamt 92 (72%) Patienten waren vor der Ablation bereits mindestens einmal elektrisch kardiovertiert worden. Medikamentös kardiovertiert wurden 17 (13%) Patienten. 16 Patienten wurden sowohl elektrisch als auch medikamentös kardiovertiert (Abbildungen 12 und 13). Es bestand kein Zusammenhang mit dem Vorhofdruck. Deutlich mehr medikamentöse Kardioversionen führten zu länger als 48 Stunden andauerndem Sinusrhythmus (82% versus 65%).

Abbildung 12: Anteil der Patienten, die vor der Ablation elektrisch kardiovertiert wurden und die Dauer des Erfolgs der Kardioversion

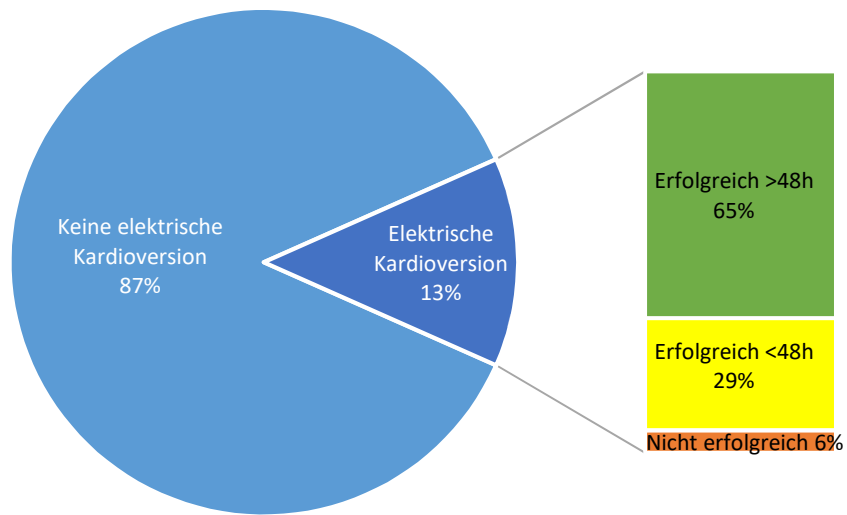
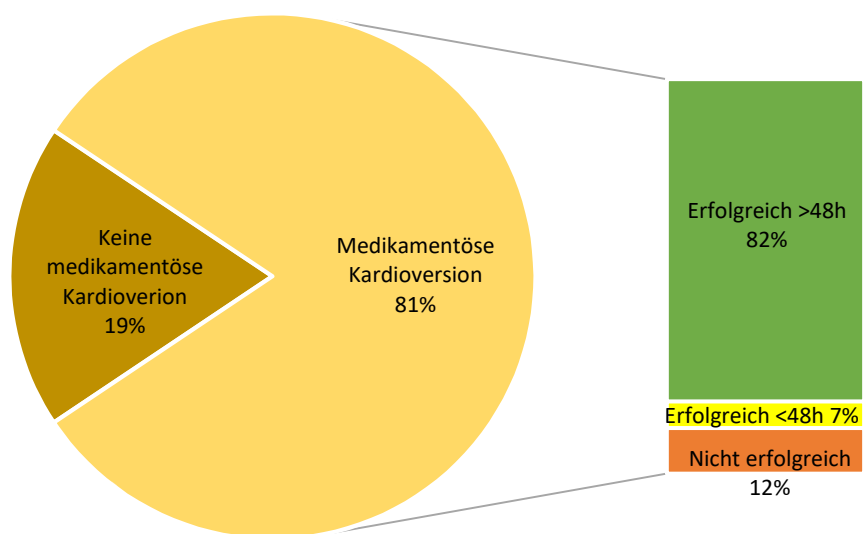


Abbildung 13: Anteil der Patienten, die vor der Ablation medikamentös kardiovertiert wurden und die Dauer des Erfolgs der Kardioversion

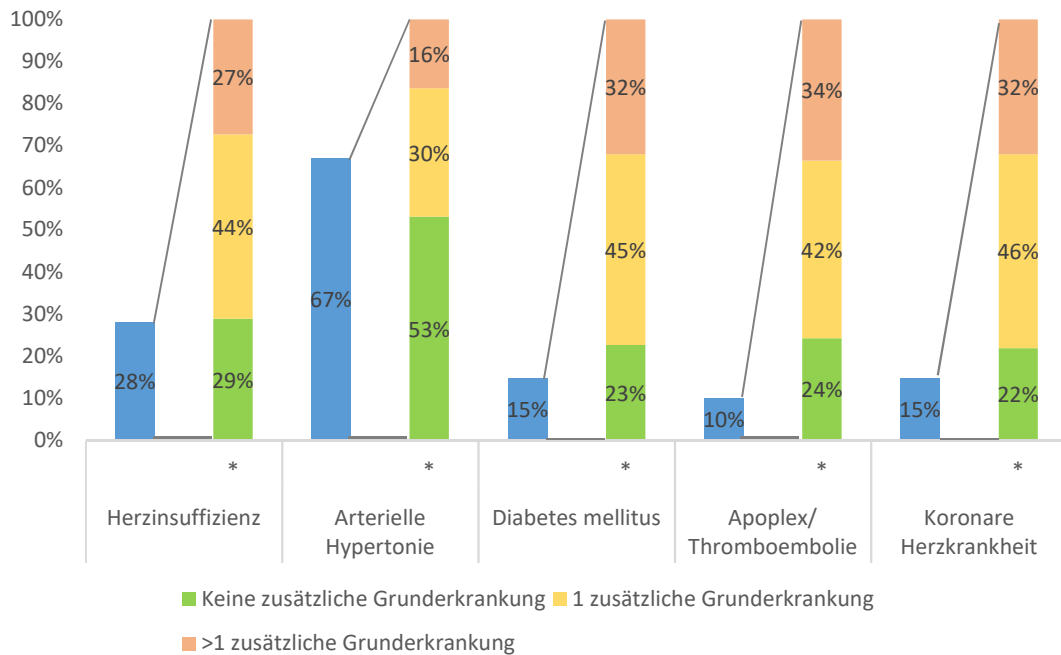


### ***Vorerkrankungen und CHADS<sub>2</sub>-Score***

Bei Einschluss in die Studie hatten 36 (28%) Patienten eine Herzinsuffizienz, 86 (67%) arterielle Hypertonie und 18 (14%) Patienten Diabetes mellitus. Bei 19 (15%) Patienten war eine koronare Herzerkrankung bekannt und 12 (9%) Patienten hatten bereits mindestens einen Schlaganfall oder eine Thrombembolie. Mehr als die Hälfte der Patienten mit arterieller Hypertonie litten unter keiner der anderen vier Vorerkrankungen (53%). Die meisten begleitenden Grunderkrankungen wiesen Patienten mit vorherigem Apoplex oder vorheriger Thrombembolie auf (34%; Abbildung 14).

Den prozentual höchsten Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und vorherigem Schlaganfall/vorheriger Thrombembolie hatten Patienten mit den höchsten Vorhofdrücken (Gruppe 4). Koronare Herzkrankheit war ebenfalls häufiger in den Gruppen 3 und 4.

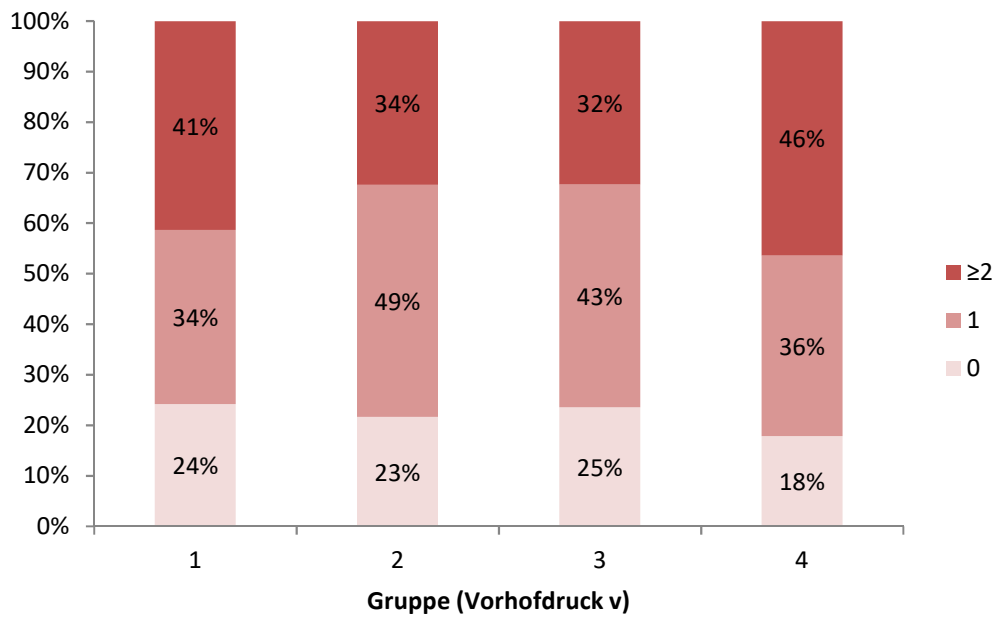
**Abbildung 14: Anteil der Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen und die Aufteilung nach zusätzlichen Grunderkrankungen**



\* Die Säule mit den Ampelfarben zeigen wieviel Prozent der Patienten mit einer Grunderkrankung (blaue Säule) an weiteren der vier Erkrankungen litten. Zum Beispiel hatten insgesamt 15% des Patientenkollektivs Diabetes mellitus; 23% dieser Patienten wiesen keine weitere Grunderkrankung auf, 45% eine weitere Grunderkrankung und 32% mindestens zwei der weiteren vier Grunderkrankungen.

Daraus resultierte, dass mit zunehmendem Vorhofdruck der CHADS<sub>2</sub>-Score ebenfalls höher war. In Gruppe 4 hatten lediglich 5 (18%) Patienten einen CHADS<sub>2</sub>-Score von 0; das entspricht dem niedrigsten Anteil aller Gruppen. Einen CHADS<sub>2</sub>-Score >1 hatten ebenso am häufigsten Patienten mit den höchsten Vorhofdrücken (Gruppe 4: 13 Patienten, 46%; Abbildung 15).

Abbildung 15: Der CHADS<sub>2</sub>-Score in den Gruppen gemäß der Quartile des Vorhofdrucks v



### ***Echokardiographische Parameter***

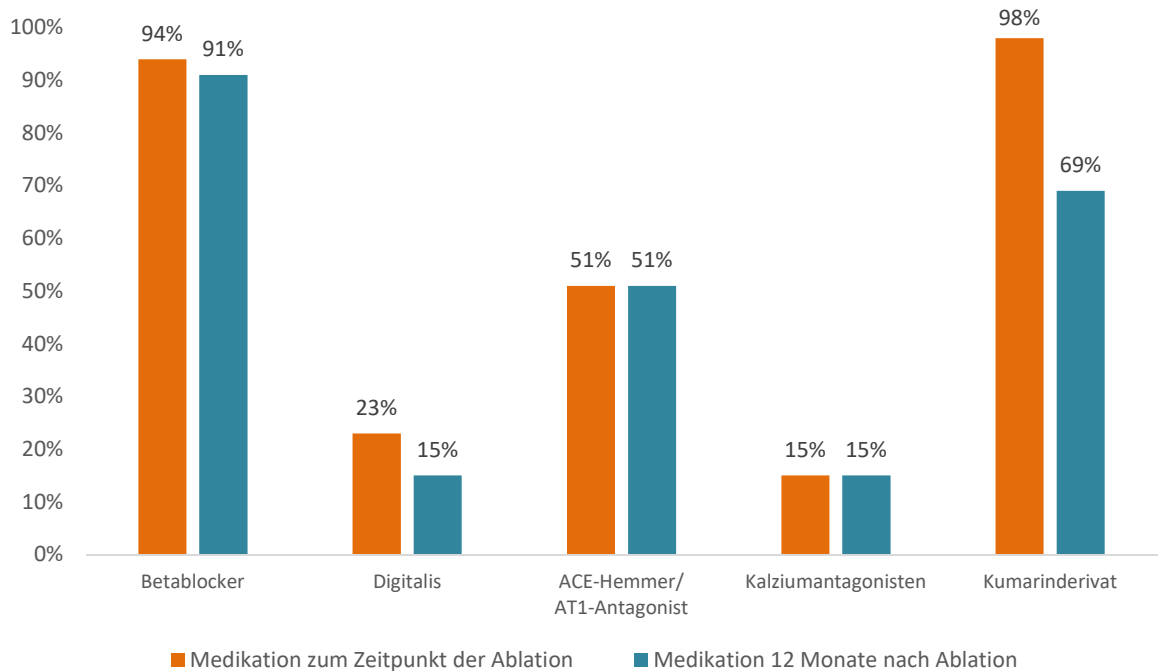
Der Diameter des linken Atriums war durchschnittlich  $48 \pm 5$  mm und unterschied sich nicht zwischen den einzelnen Gruppen. Ebenso verhielt es sich mit der Dicke des Septums (durchschnittlich  $12,3 \pm 2,5$  mm. Die Hinterwanddicke nahm kontinuierlich zu von Gruppe 1 bis Gruppe 4 (10,5 mm in Gruppe 1 bis 11,4 mm in Gruppe 4), allerdings begleitet von einer Zunahme der Streuung der einzelnen Werte (SD in Gruppe 1: 1,5 mm; SD in Gruppe 4: 2,5 mm).

### ***Medikamente vor und nach Ablation***

Beinahe alle Patienten wurden bei Einschluss in die Studie mit Betablockern therapiert (120; 94%). Mit Ausnahme zweier Patienten in Gruppe 4 wurden ebenso alle Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten therapiert (126; 98%). Rund ein Viertel aller Patienten nahm vor Studienbeginn regelmäßig Digitalis. ACE-Hemmer bzw. AT<sub>1</sub>-Antagonisten und Kalzium-Antagonisten waren Bestandteil der medikamentösen Therapie von 51% bzw. 15% der Patienten. Ebenso wie arterielle Hypertonie häufiger war unter Patienten mit höherem Vorhofdruck, nahm der Anteil der Patienten unter ACE-Hemmer-/AT<sub>1</sub>-Antagonisten- und Kalzium-Antagonistentherapie auch mit steigendem Vorhofdruck zu.

Abbildung 16 zeigt, welcher Anteil der Patienten welche Medikamente einnahmen, zum Zeitpunkt der Ablation und ein Jahr nach Ablation. Ungefähr ein Drittel der Patienten, die bei Eintritt in die Studie mit Digitalis oder Marcumar therapiert wurden, waren 12 Monate nach Ablation nicht mehr unter dieser Medikation.

Abbildung 16: Medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Ablation und 12 Monate nach Ablation



### ***Ablationscharakteristika***

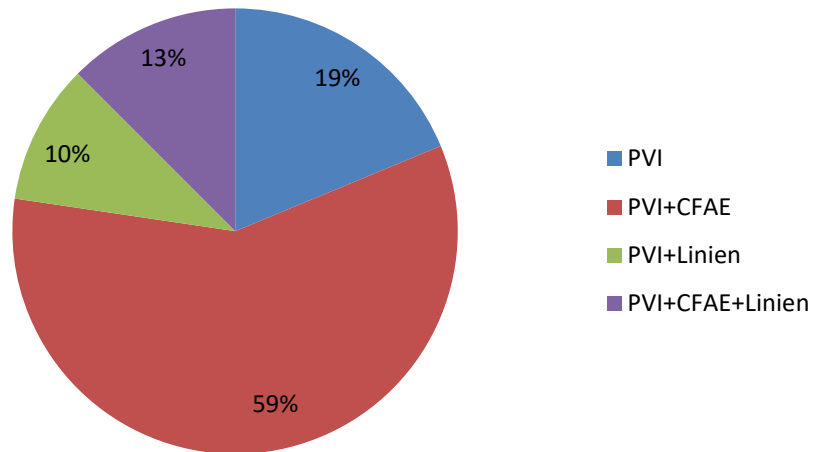
Im Durchschnitt dauerten die Ablationen  $260 \pm 80$  min. Bei Patienten in Gruppe 1 war der Eingriff mit nur  $226 \pm 76$  min deutlich kürzer als bei Patienten in den anderen Gruppen.

Der mittlere arterielle Blutdruck der gesamten Kohorte lag bei  $87 \pm 13$  mmHg und war in Gruppe 4 mit  $94 \pm 14$  mmHg deutlich höher als in der Gruppe mit dem zweithöchsten mittleren arteriellen Blutdruck (Gruppe 3:  $86 \pm 12$  mmHg).

Bei 24 (19%) der Patienten wurde nur eine PVI alleine durchgeführt. Zusätzlich zur PVI wurden bei 75 (59%) Patienten auch CFAEs ablatiert und bei 13 (10%) Patienten Linien gezogen. Eine Kombination aus PVI, Linien und CFAEs war die Therapie von 16 (13%) Patienten (Abbildung 17).



Abbildung 17: Aufteilung des Patientenkollektivs anhand der Methode der Ablation



### ***Komplikationen***

Bei insgesamt 4 Patienten (4%) traten nach der Ablation Komplikationen auf. Bei einem Patienten kam es zu einer Blutung und bei einem weiteren zu einer Perikardtamponade. Zwei Patienten hatten einen Schlaganfall, von denen einer letal war.

**Tabelle 4: Basischarakteristika der gesamten Kohorte sowie aufgeteilt nach Quartil des Vorhofdrucks v**

	<b>V in mmHg</b>				<b>Gesamt</b>
	<b>&lt;16</b>	<b>16-20</b>	<b>21-26</b>	<b>&gt;26</b>	
<i>Basischarakteristika</i>					
Patientenanzahl	29	37	34	28	128
Geschlecht - männlich	25 (86%)	32 (87%)	26 (76%)	15 (54%)	98 (77%)
Alter in Jahren (SD)	58,3 (9,4)	60,4 (9,9)	64,6 (8,3)	65,6 (7,4)	62,2 (9,2)
BMI (SD)	27,3 (4,3)	27,2 (4,5)	27,9 (3,9)	31,2 (5,0)	28,3 (4,6)
Permanentes VHF	3 (10%)	4 (11%)	2 (6%)	2 (7%)	11 (9%)
<i>Vorgeschichte</i>					
Elektrische KV	17 (59%)	30 (81%)	25 (74%)	20 (71%)	92 (72%)
Medikamentöse KV	4 (14%)	7 (19%)	3 (9%)	3 (11%)	17 (13%)
<i>Vorerkrankungen</i>					
Herzinsuffizienz	11 (38%)	11 (30%)	7 (20%)	7 (25%)	36 (28%)
Arterielle Hypertonie	20 (69%)	22(59%)	23 (68%)	21 (75%)	86 (67%)
Diabetes	5 (17%)	4 (11%)	3 (9%)	6 (21%)	18 (14%)
Schlaganfall/ Thrombembolie	2 (7%)	2 (5%)	4 (12%)	4 (14%)	12 (9%)
KHK	4 (14%)	3 (8%)	7 (20%)	5 (18%)	19 (15%)
CHADS <sub>2</sub> -Score					
0	7 (24%)	8 (22%)	8 (24%)	5 (18%)	28 (22%)
1	10 (34%)	17 (46%)	15 (44%)	10 (36%)	52 (41%)
2	8 (28%)	9 (24%)	7 (20%)	8 (29%)	32 (25%)
3	2 (7%)	3 (8%)	3 (9%)	3 (11%)	11 (9%)
4	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	3 (2%)
≥5	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (4%)	2 (2%)
<i>Echokardiographie</i>					
LA Diameter in mm	47 (4)	48 (5)	48 (5)	48 (7)	48 (5)
Septumdicke in mm	12,1 (2,0)	12,4 (2,5)	12,4 (2,5)	12,3 (3,0)	12,3 (2,5)
Hinterwanddicke in mm	10,5 (1,5)	10,8 (1,9)	10,9 (1,5)	11,4 (2,5)	10,9 (1,9)

Tabelle 4: Fortsetzung

	V in mmHg				Gesamt
	<16	16-20	21-26	>26	
<i>Medikamente vor Ablation</i>					
Betablocker	26 (90%)	36 (97%)	31 (91%)	27 (96%)	120 (94%)
Digitalis	6 (21%)	7 (19%)	8 (24%)	8 (29%)	29 (23%)
ACE-Hemmer/ARB	13 (45%)	17 (46%)	17 (50%)	18 (64%)	65 (51%)
Kalzium-Antagonisten	5 (17%)	3 (8%)	5 (15%)	6 (21%)	19 (15%)
Vitamin-K-Antagonisten	29 (100%)	37 (100%)	34 (100%)	26 (93%)	126 (98%)
<i>Ablationscharakteristika</i>					
Ablationsdauer in min	227 (76)	266 (103)	273 (81)	269 (76)	260 (86)
<i>Rhythmus während Ablation</i>					
Vorhofflimmern	27 (93%)	34 (92%)	34 (100%)	28 (100%)	123 (96%)
Vorhofflattern	2 (7%)	3 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4%)
Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg*	85 (13)	83 (10)	86 (12)	94 (14)	87 (13)
<i>Ablationsart</i>					
PVI	4 (14%)	7 (19%)	6 (18%)	7 (25%)	24 (19%)
PVI+CFAE	16 (55%)	25 (68%)	18 (53%)	16 (57%)	75 (59%)
PVI+Linien	5 (17%)	2 (5%)	6 (18%)	0 (0%)	13 (10%)
PVI+CFAE+Linien	4 (14%)	3 (8%)	4 (12%)	5 (18%)	16 (13%)

\* Mittlerer arterieller Blutdruck bei transseptaler Punktion

## **4.2 Rezidive von Vorhofflimmern und Vorhofflattern**

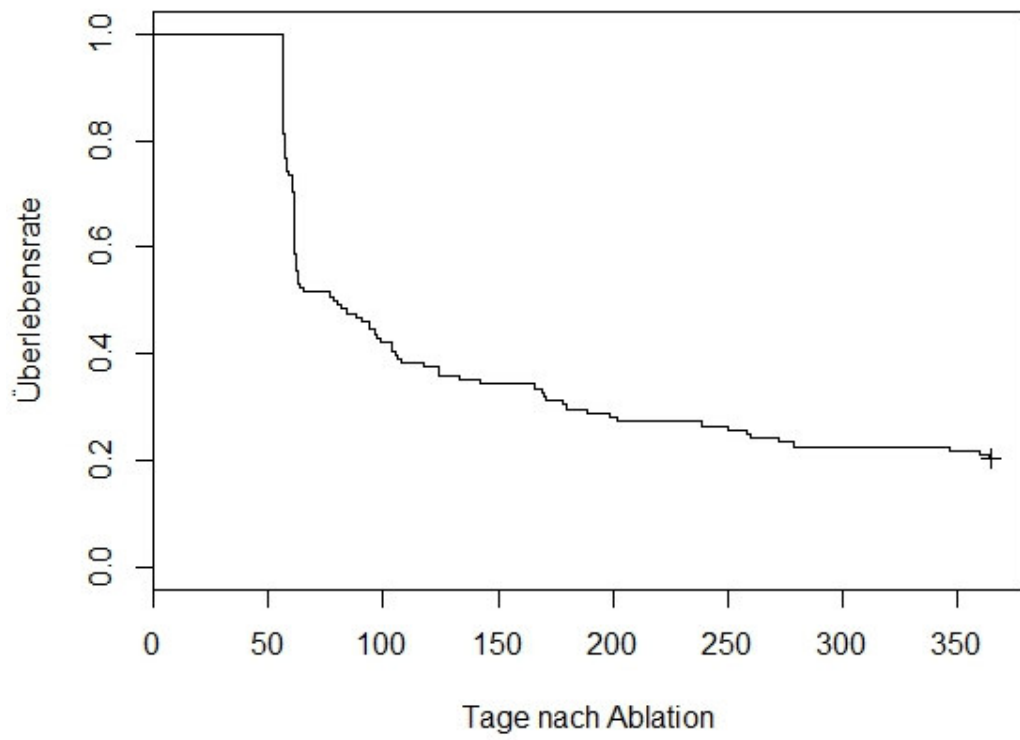
Bei insgesamt 90 (70%) Patienten wurde innerhalb der ersten 6 Monate nach Ablation ein Rezidiv von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern festgestellt. Im Durchschnitt wurde das Rezidiv nach 77 Tagen dokumentiert.

Innerhalb der ersten 12 Monate nach Ablation wurde bei 101 (79%) Patienten Vorhofflimmern oder Vorhofflattern diagnostiziert. Im Durchschnitt wurden die Rezidive nach 100 Tagen festgestellt (Tabellen 7-10; Abbildung 18).

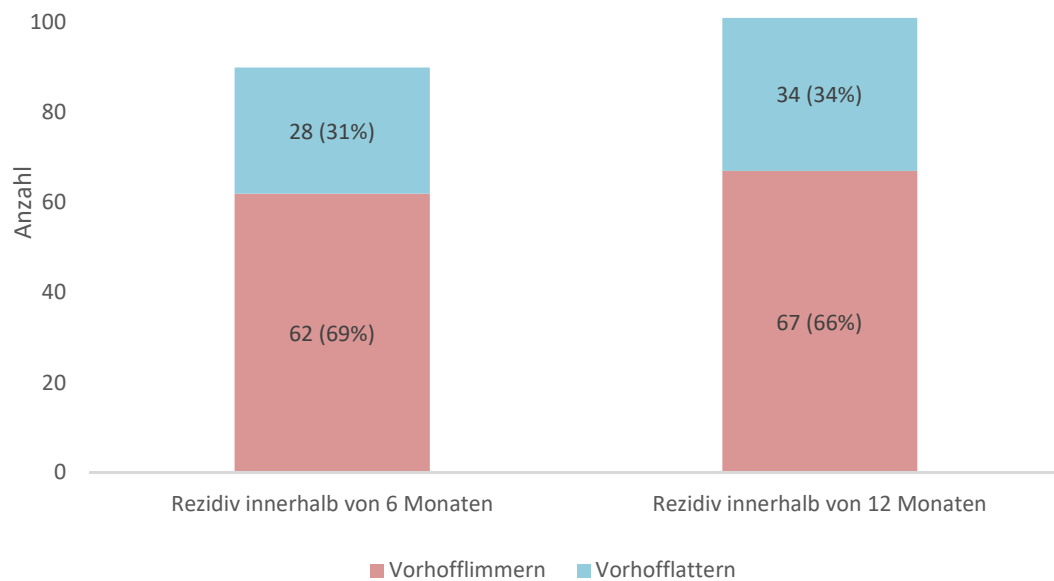
62 (69%) der 90 Patienten mit Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Ablation hatten Vorhofflimmern und 28 (31%) hatten Vorhofflattern. Von den 11 Patienten, die ein Rezidiv zwischen 6 und 12 Monaten nach Ablation aufwiesen, hatten 5 Vorhofflimmern und 6 Vorhofflattern (Abbildung 19).

Es bestand kein Unterschied in den mittleren Druckwerten und den Bewegungseigenschaften zwischen den Patienten, die ein Rezidiv von Vorhofflimmern entwickelten und denen, die Vorhofflattern hatten (Appendix Tabelle 14).

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des Rezidiv-freien Intervalls nach Erstablation



**Abbildung 19: Rezidive von Vorhofflimmern und Vorhofflattern innerhalb von 6 und 12 Monaten nach Ablation**



### 4.3 Der Einfluss von Ko-Faktoren auf das Auftreten von Rezidiven

Tabelle 5 zeigt den Zusammenhang zwischen Basischarakteristika, Vorerkrankungen, echokardiographischen Parametern und Ablationscharakteristika und dem Auftreten von Vorhofflimmerrezidiven innerhalb eines Jahres nach Erstablation.

Frauen hatten mehr als 5fach erhöhte Odds Vorhofflimmerrezidive zu erleiden als Männer (OR: 5,11; 95% KI 1,14-22,91), waren im Durchschnitt aber auch 7 Jahre älter als Männer (67±7 Jahre versus 60±9 Jahre). Unter Einbeziehung

des Zeitpunkts des Rezidivs ergab sich ein 48% erhöhtes Risiko für Frauen ein Rezidiv von Vorhofflimmern zu erleiden. Dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant.

Das Alter bei Ablation war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Patienten, die später kein Rezidiv von Vorhofflimmern hatten und denen, die ein Rezidiv erlitten ( $p=0,11$ ). Eine Cox Regression zeigte jedoch die Tendenz, dass pro 10 Jahre das Risiko eines Vorhofflimmerrezidiv innerhalb eines Jahres nach Ablation um ungefähr 20% steigt ( $HR=1,19$ , 95% KI 0,96-1,47).

Ein CHADS<sub>2</sub>-Score >1 war im Logistischen Regressionsmodell signifikant mit dem Auftreten von Rezidiven assoziiert; im Cox-Modell war das Risiko eines Rezidivs 35% erhöht ( $HR=1,35$ , 95% KI 0,91-2,01).

Bei Patienten mit Rezidiv von Vorhofflimmern innerhalb eines Jahres nach Ablation war das Septum dicker als bei Patienten ohne Rezidiv. Das Risiko eines Vorhofflimmerrezidivs erhöhte sich um 5% pro Millimeter Verbreiterung des Septums ( $HR=1,05$ , 95% KI 0,97-1,13).

Bei der statistischen Auswertung der Assoziation des Vorhofdrucks mit dem Auftreten von Rezidiven wurde für die Variablen, die einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Vorhofflimmerrezidiven hatten, adjustiert. Außerdem wurde für das Alter adjustiert, da das Alter - auch wenn hier nicht signifikant – ein wichtiger Einflussfaktor für die meisten medizinischen Interventionen ist (Tabelle 5).

Tabelle 5: Assoziation der Ko-Faktoren mit dem Auftreten von Rezidiven

Variable	p-Wert <sup>&amp;</sup>	OR – Logistische Regression [95% KI]	HR – Cox Regression [95% KI]
Geschlecht - weiblich	<b>0,02</b>	5,11 [1,14-22,91]	1,48 [0,95-2,29]
Alter (Jahre)	0,11		
BMI	0,21		
Elektrische KV	0,63		
Medikamentöse KV	1,00		
Herzinsuffizienz	0,10		
Arterielle Hypertonie	0,19		
Diabetes mellitus	0,36		
Apoplex/TIA/TE	0,73		
KHK	0,39		
CHADS <sub>2</sub> -Score >1	<b>0,05</b>	2,68 [1,01-7,16]	1,35 [0,91-2,01]
LA Diameter (mm)	0,30		
Septumdicke (mm)	<b>0,05</b>	1,20 [1,00-1,45]	1,05 [0,97-1,13]
Hinterwanddicke (mm)	0,17		
Betablocker	1,00		
Digitalis	1,00		
ACE-Hemmer/ARB	0,68		
Kalzium-Antagonisten	0,37		
Vitamin-K-Antagonisten	1,00		
Ablationsdauer*	0,29		
Ablationsart**	0,59		
Zeit seit Auftreten von VHF (in Wochen)*	0,38		

<sup>&</sup> Werte ermittelt durch Logistische Regressionsmodelle

\* P-Wert durch Mann-Whitney-U-Test ermittelt

\*\* Vergleich zwischen PVI und PVI + andere Methoden



#### 4.4 Vorhofdrücke und Parameter der Vorhofkinetik

Tabelle 6 zeigt den Median und den Interquartilsabstand für die Vorhofdrücke  $c$ ,  $d$ ,  $v$  und  $e$  sowie für die Vorhoffüllung und –entleerung. Der mediane Vorhofdruck  $v$  war 20mmHg (IQR: 16-26mmHg) und damit 7mmHg höher als der mediane Vorhofdruck  $d$  und 10mmHg höher als der mediane Vorhofdruck  $e$ .

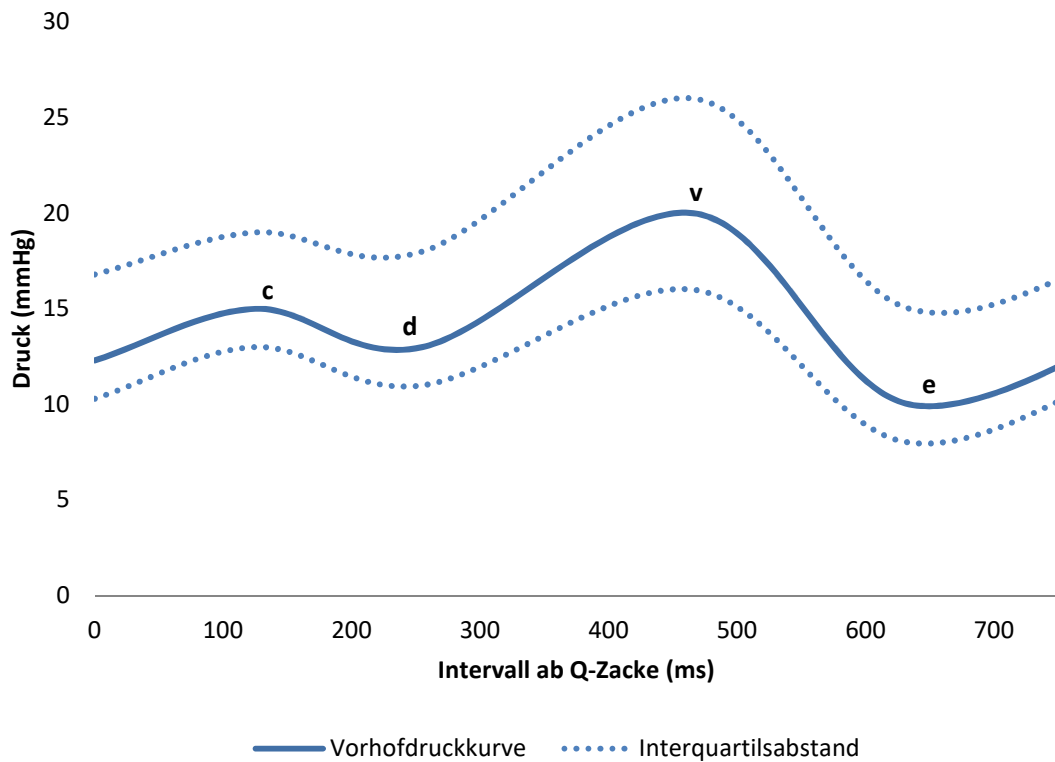
Abbildung 20 zeigt die Vorhofdruckkurve der medianen Vorhofdrücke mit dem jeweiligen Interquartilsabstand auf der Y-Achse und den medianen Zeitintervallen ab der Q-Zacke ( $Q_c, Q_d, Q_v$  und  $Q_e$ ) auf der X-Achse. Die Steigung bzw. das Gefälle von  $d$  nach  $v$  und von  $v$  nach  $e$  entsprechen der Vorhoffüllung (Median: 27,5mmHg/s; IQR: 18,4-39,3mmHg/s) und der Vorhofentleerung (Median: 51,3mmHg/s; IQR: 35,5-77,3mmHg/s). In der Abbildung ist außerdem zu sehen, dass das Gefälle von  $v$  nach  $e$  steiler ist als die Steigung von  $d$  nach  $v$  (Verhältnis der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung: 1,9; IQR 1,6-2,3).

Tabelle 6: Vorhofdrücke und Vorhofkinetik

	Median	Interquartilsabstand	Einheit
<i>c</i>	15	13-19	mmHg
<i>d</i>	13	11-18	mmHg
<i>v</i>	20	16-26	mmHg
<i>e</i>	10	8-15	mmHg
<i>Qc</i>	140	120-170	ms
<i>Qd</i>	230	210-260	ms
<i>Qv</i>	470	440-500	ms
<i>Qe</i>	630	590-680	ms
Vorhoffüllung	27	18-39	mmHg/s
Vorhofentleerung	51	34-77	mmHg/s
Ratio*	1.9	1,6-2,3	-

\* Ratio: Verhältnis der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung

Abbildung 20: Vorhofdruckkurve der Kohorte



## 4.5 Der Vorhofdruck v als Prädiktor für Rezidive

In der Analyse des Vorhofdrucks als kategoriale Variable in vier Gruppen nahm die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs innerhalb von 6 Monaten bzw. innerhalb eines Jahres von Gruppe 1 bis 4 zu. 55% der Patienten mit Vorhofdrücken <16mmHg hatten ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate und 72% innerhalb des ersten Jahres nach Ablation. Unter den Patienten mit den höchsten Vorhofdrücken (Gruppe 4) hatten 82% bzw. 89% ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten bzw. innerhalb eines Jahres.

Die damit korrespondierenden Odds Ratios ermittelt in unadjustierten und adjustierten logistischen Regressionsmodellen nahmen ebenfalls von Gruppe 1 (Referenz) bis Gruppe 4 kontinuierlich zu. Jedoch enthielten alle Konfidenzintervalle der Odds Ratios die „1“. Das traf sowohl auf die Analyse der Rezidive innerhalb von 6 Monaten zu, als auch auf die Analyse der Rezidive innerhalb eines Jahres.

Die adjustierten logistischen Regressionsmodelle (Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht; Modell 2: adjustiert für Geschlecht, CHADS<sub>2</sub>-Score >1 und Septumdicke) zeigten zu beiden Zeitpunkten (nach 6 und 12 Monaten) keine lineare Tendenz. Die ORs der Gruppen 2 und 3 waren jeweils kleiner als 1, was bedeutet, dass für Patienten dieser beiden Gruppen die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs geringer war als für Patienten der Gruppe mit den niedrigsten Vorhofdrücken. Die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erleiden war am größten für Patienten mit den höchsten Vorhofdrücken (Gruppe 4).

Ein Vergleich der ORs der Gruppe 4 für die verschiedenen Modelle zeigte, dass nach Adjustierung für Confounder der Zusammenhang zwischen dem Vorhofdruck  $v$  und der Wahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerrezidivs geringer war als in den unadjustierten Modellen. Außerdem war der Zusammenhang nicht mehr statistisch signifikant. Dies traf sowohl für Analysen der Rezidive nach 6 Monaten als auch nach 12 Monaten zu. Nach 12 Monaten war das Odds Ratio für das Auftreten eines Vorhofflimmerrezidivs für Patienten der Gruppe 4 im Vergleich zu Patienten der Gruppe 1 fast 4fach erhöht (OR=3,74; 95% KI 1,11-12,57). Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht war das OR=1,51 (95% KI 0,43-5,25); nach Adjustierung für Geschlecht, CHADS<sub>2</sub>-Score >1 und Septumdicke war das OR=2,24 (95% KI 0,48-10,56).

Das unadjustierte OR war für Rezidive innerhalb eines Jahres nach Ablation höher als für Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Ablation (3,74 versus 3,18). Nach Adjustierung (Modelle 1 und 2) verhielt es sich andersherum.

Die Analyse des Vorhofdrucks  $v$  als lineare Variable ergab ein OR von 1,31 (95% KI 0,89-1,94) pro Erhöhung um eine Standardabweichung für Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Erstablation und ein OR von 1,36 (95% KI 0,89-2,09) für Rezidive innerhalb eines Jahres nach Erstablation. (Tabelle 7).

Unter Einbeziehung des Zeitpunkts des Auftretens eines Rezidivs, ergab sich ein HR von 1,15 (95% KI 0,96-1,38) für Rezidive innerhalb der ersten 12 Monate nach Erstablation (Tabelle 13). Abbildung 21 zeigt das Risiko des Auftretens eines Vorhofflimmerrezidivs innerhalb eines Jahres nach Erstablation in Relation zum Vorhofdruck  $v$ . Die schwarze Linie stellt den

linearen Prädiktor des Cox-Regressionsmodells dar; das graue Band umfasst das 95% Konfidenzintervall des Risikos für ein Rezidiv, ermittelt durch penalisierte Splines.

Tabelle 7: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit des Vorhofdrucks v

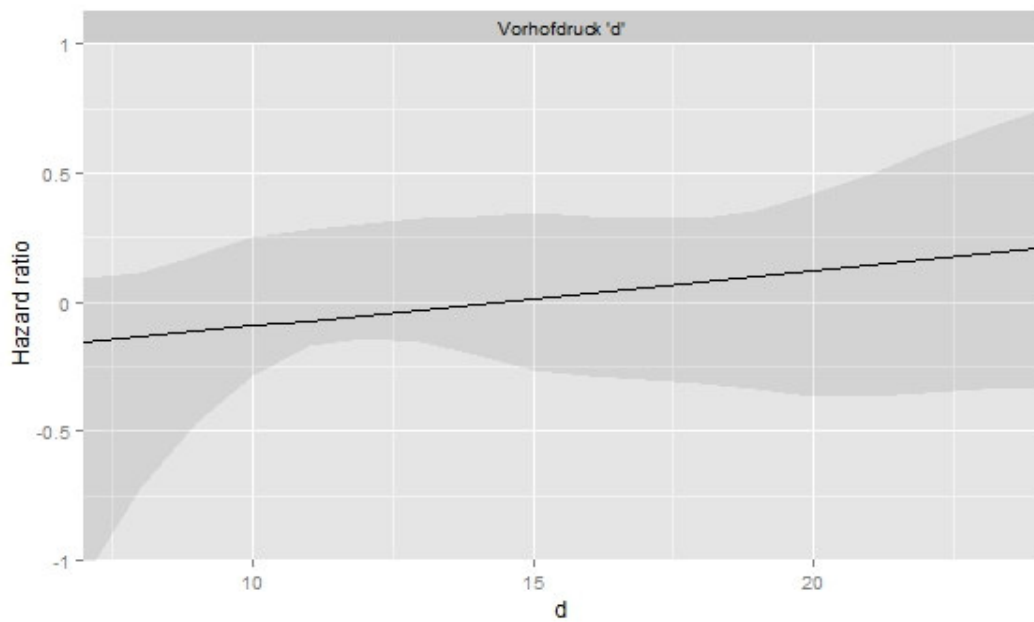
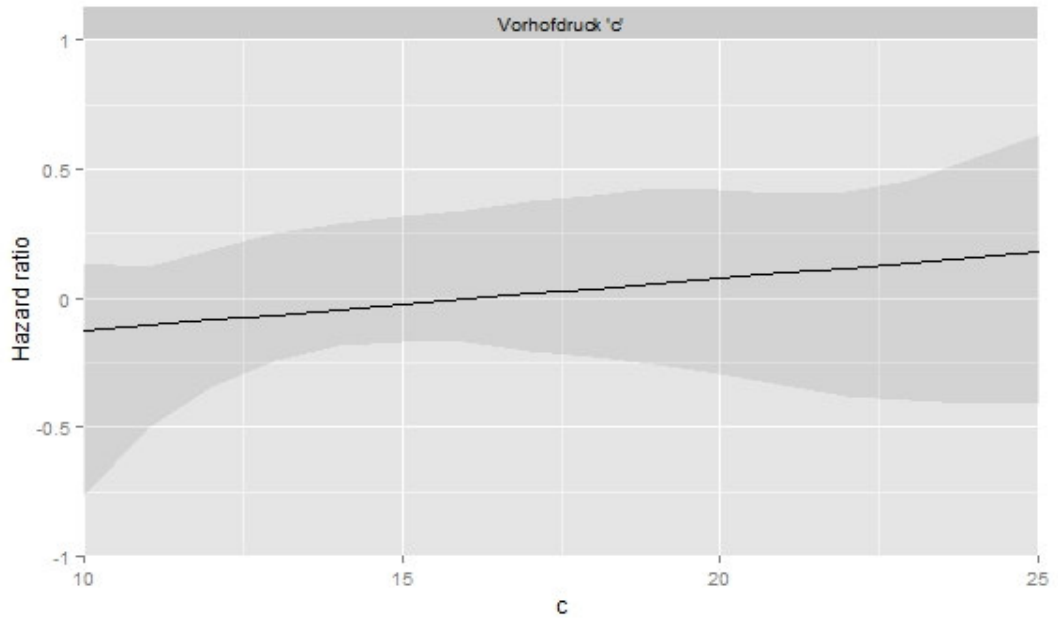
	V - Quartile (mmHg)			Gesamt
	<16	16-20	>26	
<b>Status nach 6 Monaten</b>				
Rezidiv VHF, n (%)	16 (55%)	26 (70%)	23 (82%)	90 (70%)
<b>Logistische Regression<sup>a</sup>:</b>				
OR – unadjustiert	1 (Referenz)	1,03 (0,35-3,06)	1,78 (0,34-5,90)	3,18 (0,75-13,51)
OR – Modell 1 <sup>b</sup>	1 (Referenz)	1,88 (0,67-5,22)	2,00 (0,67-5,96)	3,01 (0,84-10,77)
OR – Modell 2 <sup>c</sup>	1 (Referenz)	1,75 (0,62-4,96)	2,10 (0,69-6,39)	2,97 (0,83-10,61)
OR – kontinuierlich				<b>1,31 (0,89-1,94)</b>
<b>Status nach 12 Monaten</b>				
Rezidiv VHF, n (%)	21 (72%)	27 (73%)	25 (89%)	101 (79%)
<b>Logistische Regression<sup>a</sup>:</b>				
OR – unadjustiert	1 (Referenz)	1,92 (0,70-5,31)	2,26 (0,79-6,49)	3,74 (1,11-12,57)
OR – Modell 1 <sup>b</sup>	1 (Referenz)	0,99 (0,33-3,00)	1,51 (0,43-5,25)	1,51 (0,43-5,25)
OR – Modell 2 <sup>c</sup>	1 (Referenz)	0,92 (0,29-2,93)	1,67 (0,45-6,27)	2,24 (0,48-10,56)
OR - kontinuierlich				<b>1,36 (0,89-2,09)</b>

a OR (95% Konfidenzintervall in Klammern)

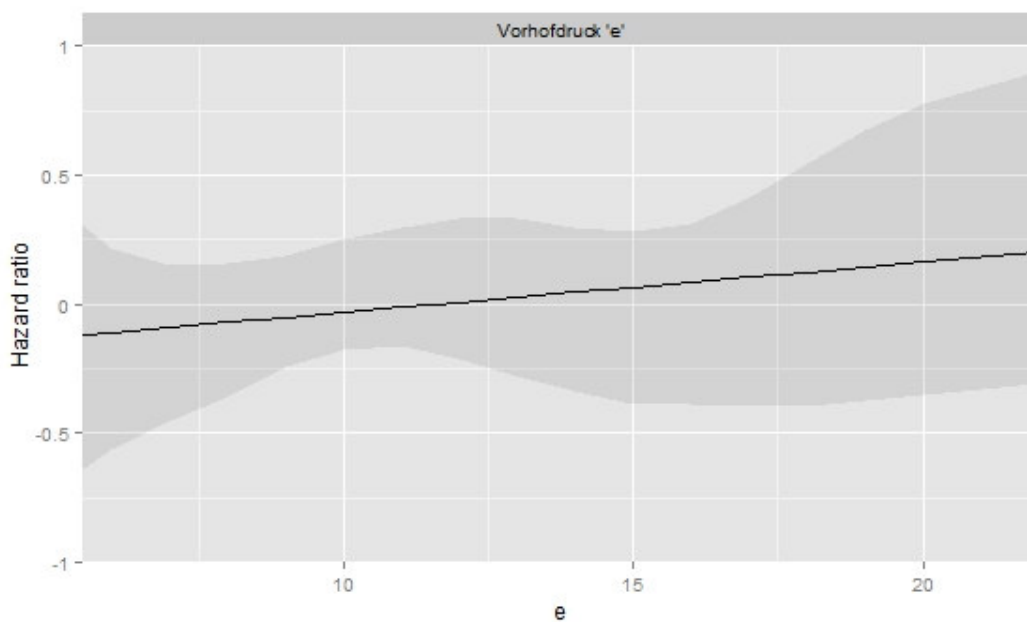
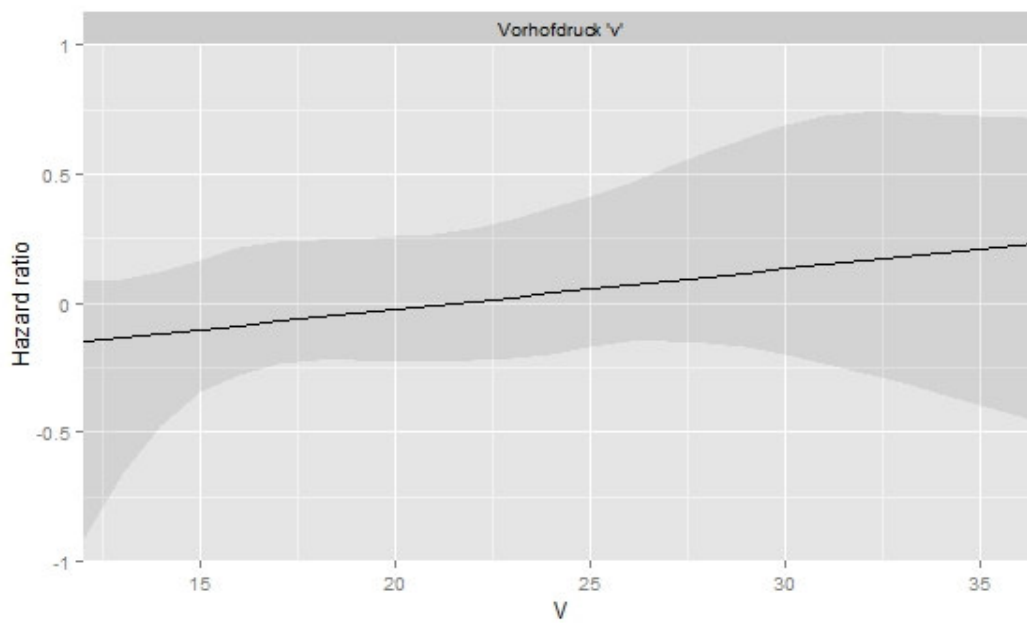
b Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht

c Modell 2: Adjustiert für Geschlecht, CHADS-score >1 und Septumdicke in mm

Abbildung 21: Veränderung des Hazard Ratios in Abhängigkeit der Vorhofdrücke c, d, v und e (in mmHg)



Fortsetzung Abbildung 21: Veränderung des Hazard Ratios in Abhängigkeit der Vorhofdrücke c, d, v und e (in mmHg)





## 4.6 Die Vorhoffüllung als Prädiktor für Rezidive

Eingeteilt in vier Gruppen gemäß der Geschwindigkeit der Vorhoffüllung von langsam bis schnell, unterschied sich der prozentuale Anteil der Patienten mit Rezidiv innerhalb von 6 Monaten kaum in den Gruppen 1-3 (66-69%). In Gruppe 4 trat jedoch bei deutlich mehr Patienten ein Vorhofflimmerrezidiv auf (78%). Vor allem in Gruppe 1 traten zwischen 6 und 12 Monaten nach Ablation häufiger Rezidive auf, weshalb die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs innerhalb eines Jahres nach Ablation nicht linear mit der Geschwindigkeit der Vorhoffüllung zusammenhing.

Alle logistischen Regressionsmodelle (unadjustiert und adjustiert) zeigten keinen signifikanten Einfluss der Geschwindigkeit der Vorhoffüllung auf die Rezidivwahrscheinlichkeit. Dies traf sowohl auf Analysen mit der Vorhoffüllung als kategorialer als auch als kontinuierlicher Variable zu. Ebenfalls bestand kein Unterschied zwischen den Analysen nach 6 und nach 12 Monaten nach Erstablation (Tabelle 8). Auch das Einfügen von Polynomen in die Modelle konnte die Beziehung zwischen der Rezidivwahrscheinlichkeit und der Geschwindigkeit der Vorhoffüllung nicht ausreichend erklären.

Eine Cox-Regression ergab ein HR von 1,05 (95% KI 0,86-1,27) pro Erhöhung der Geschwindigkeit der Vorhoffüllung um eine Standardabweichung (Tabelle 13). Abbildung 22 zeigt das Risiko des Auftretens eines Vorhofflimmerrezidivs innerhalb eines Jahres nach Erstablation in Relation zur Vorhoffüllung. Die Kurve unduliert um die Nulllinie, was auf einen nicht-linearen Zusammenhang hindeutet.

Tabelle 8: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit der Vorhoffüllung

	Vorhoffüllung (mmHg/s)				Gesamt
	<19,4	19,4-27,5	27,6-39,4	>39,4	
<b>Status nach 6 Monaten</b>					
Rezidiv VHF, n (%)	22 (69%)	21 (66%)	22 (69%)	25 (78%)	90 (70%)
Logistische Regression <sup>a</sup> :					
OR – unadjustiert	1 (Referenz)	0,87 (0,31-2,47)	1,00 (0,35-2,88)	1,62 (0,53-4,39)	
OR – Modell 1 <sup>b</sup>	1 (Referenz)	0,79 (0,27-2,30)	0,88 (0,30-2,59)	1,15 (0,34-3,92)	
OR – Modell 2 <sup>c</sup>	1 (Referenz)	0,87 (0,30-2,56)	0,97 (0,32-2,93)	1,25 (0,38-4,03)	
OR – kontinuierlich					<b>1,08 (0,74-1,58)</b>
<b>Status nach 12 Monaten</b>					
Rezidiv VHF, n (%)	26 (81%)	24 (75%)	23 (72%)	28 (88%)	101 (79%)
Logistische Regression <sup>a</sup> :					
OR – unadjustiert	1 (Referenz)	0,69 (0,21-2,28)	0,59 (0,18-1,91)	1,62 (0,41-6,38)	
OR – Modell 1 <sup>b</sup>	1 (Referenz)	0,61 (0,18-2,10)	0,49 (0,14-1,64)	1,30 (0,79-2,13)	
OR – Modell 2 <sup>c</sup>	1 (Referenz)	0,73 (0,21-2,58)	0,52 (0,15-1,80)	1,01 (0,26-4,71)	
OR - kontinuierlich					<b>0,92 (0,60-1,42)</b>

a OR (95% Konfidenzintervall in Klammern)

b Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht

c Modell 2: Adjustiert für Geschlecht, CHADS-score >1 und Septumdicke in mm

## 4.7 Die Vorhofentleerung als Prädiktor für Rezidive

In der Analyse als kategoriale Variable zeigte sich, dass bei Patienten mit besonders schneller Vorhofentleerung die Rezidivwahrscheinlichkeit für Vorhofflimmern am größten war (78% innerhalb von 6 Monaten und 88% innerhalb eines Jahres nach Erstablation). Das OR eines Rezidivs innerhalb eines Jahres nach Ablation war in der Gruppe mit der schnellsten Vorhofentleerung im Vergleich zur Gruppe mit der langsamsten Entleerung 2,33 (95% KI 0,62-8,72).

Das OR für die Vorhofentleerung als kontinuierliche Variable ergab einen Wert von 1,27 (95% KI 0,82-1,96) pro Erhöhung um eine Standardabweichung (Tabelle 9).

Die Analyse der Cox-Regressionsmodelle ergab ein unadjustiertes HR von 1,16 (95% KI 0,96-1,41) und nach Adjustierung für Alter und Geschlecht ein HR von 1,10 (95% KI 0,90-1,34). Nach Adjustierung für Geschlecht, CHADS<sub>2</sub>-Score >1 und die Septumdicke ergab sich ein HR von 1,11 (95% KI 0,92-1,35; Tabelle 4.10). Abbildung 22 zeigt den Zusammenhang der Geschwindigkeit der Vorhofentleerung mit dem Risiko des Auftretens von Rezidiven.

Tabelle 9: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit der Vorhoffentleerung

	Vorhoffentleerung (mmHg/s)				Gesamt
	<34,3	34,3-51,5	51,6-57,3	>77,3	
<b>Status nach 6 Monaten</b>					
Rezidiv VHF, n (%)	20 (63%)	24 (75%)	21 (66%)	25 (78%)	90 (70%)
Logistische Regression <sup>a</sup> :					
OR – unadjustiert	1 (Referenz)	1,80 (0,62-5,27)	1,15 (0,41-3,18)	2,14 (0,71-6,45)	
OR – Modell 1 <sup>b</sup>	1 (Referenz)	1,86 (0,63-5,53)	0,93 (0,32-2,69)	1,68 (0,53-5,29)	
OR – Modell 2 <sup>c</sup>	1 (Referenz)	1,85 (0,62-5,49)	1,20 (0,40-3,59)	1,91 (0,62-5,94)	
OR – kontinuierlich					<b>1,37 (0,92-2,03)</b>
<b>Status nach 12 Monaten</b>					
Rezidiv VHF, n (%)	24 (75%)	26 (81%)	23 (72%)	28 (88%)	101 (79%)
Logistische Regression <sup>a</sup> :					
OR – unadjustiert	1 (Referenz)	1,44 (0,44-4,77)	0,85 (0,28-2,59)	2,33 (0,62-8,72)	
OR – Modell 1 <sup>b</sup>	1 (Referenz)	1,51 (0,45-5,09)	0,63 (0,20-2,04)	1,68 (0,43-6,66)	
OR – Modell 2 <sup>c</sup>	1 (Referenz)	1,51(0,44-5,15)	0,86 (0,25-2,93)	1,91 (0,49-7,47)	
OR - kontinuierlich					<b>1,27 (0,82-1,96)</b>

a OR (95% Konfidenzintervall in Klammern)

b Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht

c Modell 2: Adjustiert für Geschlecht, CHADS-score >1 und Septumdicke in mm

## 4.8 Relation der Geschwindigkeit der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung als Prädiktor für Rezidive

Eingeteilt in Quartile erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv von Vorhofflimmern innerhalb eines Jahres nach Erstablation zu erleiden kontinuierlich von 69% in Gruppe 1, auf 72% in Gruppe 2, bis hin zu 84% in Gruppe 3 und 91% in Gruppe 4.

Im unadjustierten logistischen Regressionsmodell war das OR=1,16 (95% KI 0,40-3,40) in Gruppe 2, OR=2,46 (95%KI 0,73-8,23) in Gruppe 3 und OR=4,40 (95%KI 1,08-17,83) in Gruppe 4.

Die Ergebnisse der adjustierten logistischen Regressionsmodelle 1 und 2 zeigten die gleiche Tendenz und ergaben ähnliche Werte.

Dieser stetige Anstieg spiegelte sich auch in der Analyse der Relation der Geschwindigkeit der Entleerung zur Füllung als kontinuierliche Variable dar. Das OR pro Erhöhung um eine Standardabweichung war 1,50 (95% KI 1,01-2,24) für Rezidive innerhalb eines halben Jahres und 1,74 (95% KI 1,11-2,72) für Rezidive innerhalb eines Jahres nach Erstablation (Tabelle 10).

Der zur Einschätzung der Qualität des Modells durchgeführte Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test ergab ein  $X^2$  von 4,42, was mit einem P-Wert von 0,82 korreliert. Nagelkerke's  $R^2$  war 0,25. Das bedeutet, dass die Qualität des Modells in Ordnung war und Vorhofflimmerrezidive gut vorhergesagt werden konnten. Wie präzise das Modell Rezidive von Vorhofflimmern vorhersagen konnte, wird im Punkt 4.9 beschrieben.

Unter Einbeziehung des Zeitpunkts des Rezidivs ergab sich ein unadjustiertes HR von 1,24 (95% KI 1,01-1,53), welches sich auch nach Adjustierung nicht änderte (Modell 1: HR=1.26, 95% KI 1,02-1,55; Modell 2: HR=1,25, 95% KI 1,01-1,54). Tabelle 13 und Abbildung 23 zeigen den Zusammenhang dieses Verhältnisses mit dem Auftreten von Rezidiven.

Tabelle 10: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit der Relation der Vorhoffüllung zur -entleerung

	Relation Vorhoffüllung/Entleerung				Gesamt
	<1,62	1,62-1,89	1,90-2,25	>2,25	
<b>Status nach 6 Monaten</b>					
Rezidiv VHF, n (%)	20 (63%)	21 (66%)	22 (69%)	27 (84%)	90 (70%)
Logistische Regression <sup>a</sup> :					
OR – unadjustiert	1 (Referenz)	1,15 (0,42-3,18)	1,32 (0,47-3,72)	3,24 (0,98-10,68)	
OR – Modell 1 <sup>b</sup>	1 (Referenz)	1,02 (0,36-2,91)	1,31 (0,46-3,72)	3,14 (0,94-10,46)	
OR – Modell 2 <sup>c</sup>	1 (Referenz)	1,04 (0,36-2,99)	1,71 (0,56-5,18)	3,26 (0,95-11,12)	
OR – kontinuierlich					<b>1,50 (1,01-2,24)</b>
<b>Status nach 12 Monaten</b>					
Rezidiv VHF, n (%)	22 (69%)	23 (72%)	27 (84%)	29 (91%)	101 (79%)
Logistische Regression <sup>a</sup> :					
OR – unadjustiert	1 (Referenz)	1,16 (0,40-3,40)	2,46 (0,73-8,23)	4,40 (1,08-17,83)	
OR – Modell 1 <sup>b</sup>	1 (Referenz)	1,00 (0,33-3,01)	2,49 (0,73-8,52)	4,28 (1,03-17,76)	
OR – Modell 2 <sup>c</sup>	1 (Referenz)	0,91 (0,29-2,84)	4,13 (0,97-17,54)	3,94 (0,92-16,91)	
OR - kontinuierlich					<b>1,74 (1,11-2,72)</b>

a OR (95% Konfidenzintervall in Klammern)

b Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht

c Modell 2: Adjustiert für Geschlecht, CHADS-score >1 und Septumdicke in mm

Abbildung 22: Veränderung des Hazard Ratios in Abhängigkeit der Vorhoffüllung und Vorhofentleerung (mmHg/s)

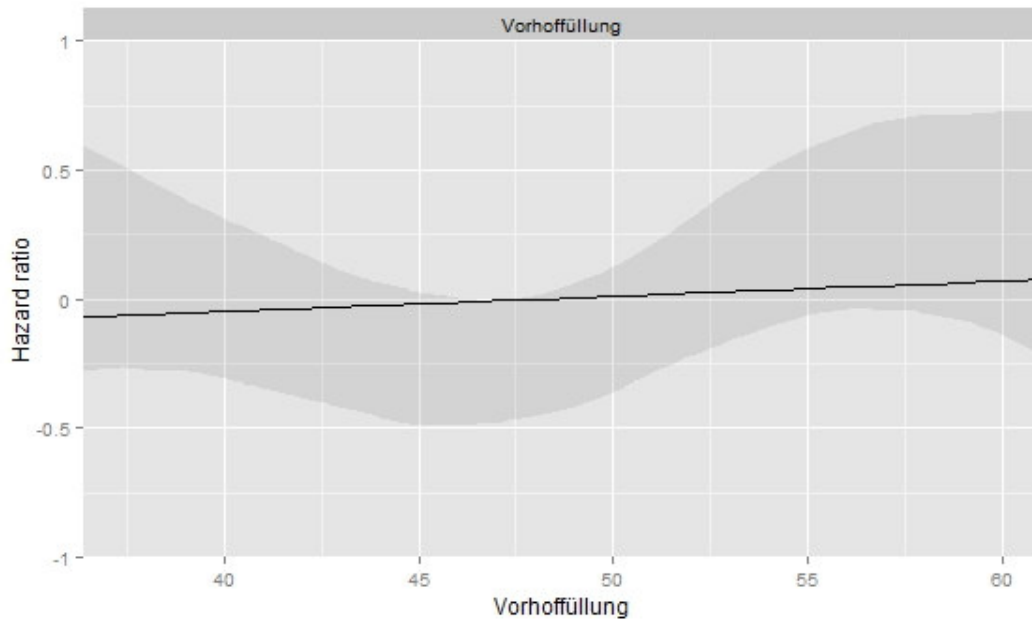
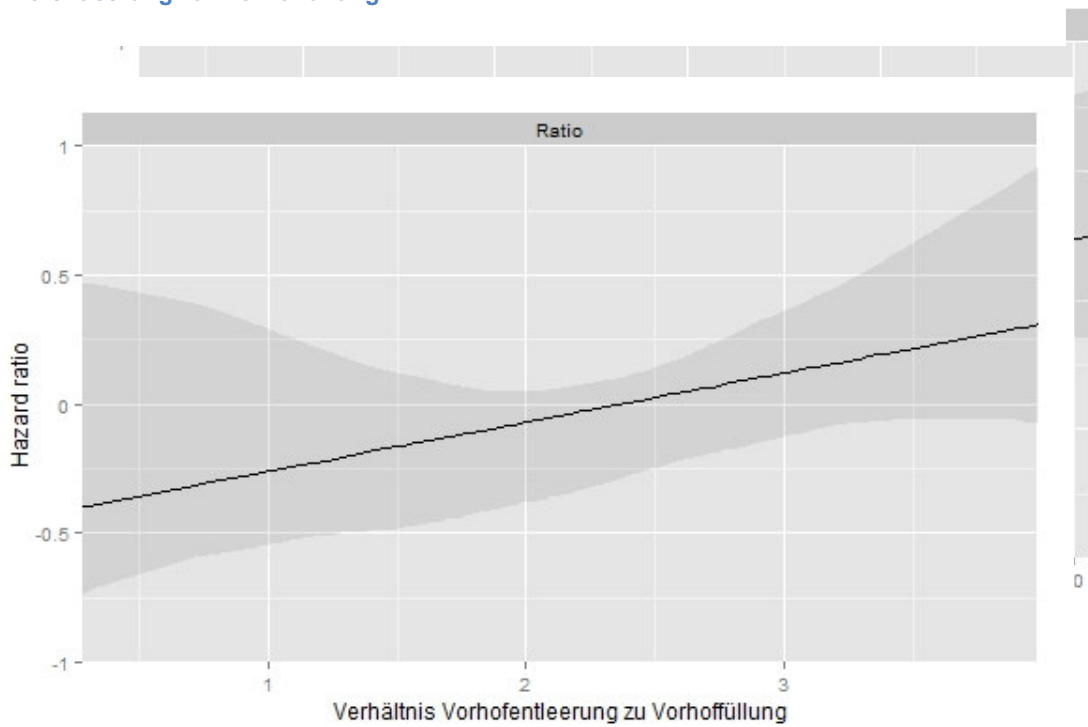


Abbildung 23: Veränderung des Hazard Ratios in Abhängigkeit des Verhältnisses der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung





## 4.9 Präzision der Diskrimination von Rezidiven

Zur Ermittlung der Genauigkeit der Vorhersagbarkeit von Rezidiven wurde die Fläche unter ROC-Kurven bestimmt. Für das Verhältnis der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung war die Fläche unter der ROC-Kurve 0,62 (95% KI 0,51-0,72) für die Diskrimination von Rezidiven innerhalb von sechs Monaten und 0,64 (95% KI 0,52-0,75) für Rezidive innerhalb eines Jahres nach Erstablation.

Der Wert der Fläche unter der ROC-Kurve für das Modell 1 (Alter und Geschlecht) war sowohl für den Status nach 6 Monaten als auch für den Status nach einem Jahr 0,60 (6 Monate: 95% KI 0,49-0,70; 12 Monate: 95% KI 0,49-0,72). Das bedeutet eine schlechtere Diskrimination als durch die Vorhofkinetik.

Das Modell 2 aus Geschlecht, CHADS<sub>2</sub>-Score >1 und Septumdicke, zeigte eine schlechtere Diskrimination als Modell 1 für den Status nach 6 Monaten und eine bessere Diskrimination für den Status ein Jahr nach Erstablation. Der Wert der Fläche unter der ROC-Kurve für Rezidive innerhalb eines Jahres nach Erstablation war 0,64 (95% KI 0,54-0,73) und damit ähnlich dem Wert für die Ratio.

Durch Hinzufügen der Vorhofkinetik zum Modell 1 steigerte sich die Diskrimination von 0,62 auf 0,66 für den Status nach 6 Monaten und von 0,64 auf 0,70 für den Status nach einem Jahr. Beide Steigerungen waren jedoch nicht signifikant im DeLong-Test (p=0,21 und p=0,14).

Ebenso verhielt es sich für das Modell 2. Nach Hinzufügen der Vorhofkinetik erhöhte sich die Präzision der Vorhersagekraft von 0,56 auf 0,66 für den Status nach 6 Monaten und von 0,64 auf 0,71 für den Status nach einem Jahr. Diese Steigerungen waren ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,09$  und  $p=0,23$ ). Der Wert von 0,71 (95%KI 0,61-0,80) für den Status nach einem Jahr, war der höchste Wert aller Kombinationen. Gemäß der Einteilung nach Hosmer und Lemeshow stellt selbst 0,71 allerdings lediglich eine akzeptable Diskrimination dar (Tabelle 11).<sup>129</sup>

Tabelle 11: Fläche unter der ROC-Kurve

Fläche unter der ROC-Kurve <sup>a</sup>							
	Ratio <sup>b</sup>	Modell 1	Modell 2	Ratio + Modell 1	p-Wert <sup>c</sup>	Ratio + Modell 2	p-Wert <sup>d</sup>
Status nach 6 Monaten	0,62 (0,51-0,72)	0,60 (0,49-0,70)	0,56 (0,46-0,66)	0,66 (0,56-0,76)	0,21	0,66 (0,56-0,76)	0,09
Status nach 12 Monaten	0,64 (0,52-0,75)	0,60 (0,49-0,72)	0,64 (0,54-0,73)	0,70 (0,61-0,80)	0,14	0,71 (0,61-0,80)	0,23

<sup>a</sup> In Klammern 95% Konfidenzintervall <sup>b</sup> Ratio: Verhältnis der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung <sup>c</sup> p-Wert des DeLong-Tests zwischen den ROC Kurven für Vorhof-Ratio und Vorhof-Ratio + Modell 1 <sup>d</sup> p-Wert des DeLong-Tests zwischen den ROC Kurven für Vorhof-Ratio und Vorhof-Ratio + Modell 2

## 4.10 Sensitivitätsanalysen

Nach dem Ausschluss der 11 Patienten mit permanentem Vorhofflimmern ergaben sich ähnliche, aber fast durchwegs leicht schwächere Assoziationen in den Cox-Regressionsmodellen (Tabelle 12).

Ebenso wie die HRs für die gesamte Kohorte, war auch in der Sensitivitätsanalyse eine Abschwächung der Assoziationen nach Adjustierung für verschiedene Faktoren festzustellen (Tabellen 12 und 13).

**Tabelle 12: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit verschiedener Parameter; Sensitivitätsanalysen nach Ausschluss der Patienten mit permanentem Vorhofflimmern**

<b>Sensitivitäts- analysen</b>	<b>Hazard Ratio – unadjustiert</b>	<b>Hazard Ratio – Modell 1</b>	<b>Hazard Ratio – Modell 2</b>
c	1,11 (0,92-1,35)	1,04 (0,85-1,27)	1,07 (0,88-1,30)
d	1,12 (0,92-1,36)	1,04 (0,84-1,27)	1,07 (0,88-1,31)
v	1,14 [0,94-1,38)	1,04 (0,84-1,29)	1,09 (0,89-1,33)
e	1,05 [0,85-1,29)	0,98 (0,79-1,21)	1,01 (0,82-1,24)
Vorhoffüllung	1,04 (0,85-1,28)	0,97 (0,78-1,20)	0,99 (0,80-1,23)
Vorhofentleerung	1,12 (0,91-1,37)	1,04 (0,84-1,29)	1,07 (0,86-1,32)
Ratio*	1,17 (0,93-1,47)	1,17 (0,92-1,47)	1,18 (0,93-1,49)

\* Ratio: Verhältnis der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung

**Tabelle 13: Risiko des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit verschiedener Parameter; Gesamte Kohorte**

<b>Gesamte Kohorte</b>	<b>Hazard Ratio – unadjustiert</b>	<b>Hazard Ratio – Modell 1</b>	<b>Hazard Ratio – Modell 2</b>
c	1,12 (0,92-1,35)	1,06 (0,87-1,28)	1,06 (0,88-1,29)
d	1,14 (0,94-1,37)	1,08 (0,89-1,30)	1,09 (0,90-1,31)
v	1,15 (0,96-1,39)	1,07 (0,88-1,31)	1,09 (0,90-1,32)
e	1,09 (0,89-1,32)	1,03 (0,85-1,26)	1,03 (0,85-1,26)
Vorhoffüllung	1,05 (0,86-1,27)	0,97 (0,79-1,19)	1,00 (0,82-1,22)
Vorhofentleerung	1,16 (0,96-1,41)	1,10 (0,90-1,34)	1,11 (0,92-1,35)
Ratio*	1,24 (1,01-1,53)	1,26 (1,02-1,55)	1,25 (1,01-1,54)

\* Ratio: Verhältnis der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung

## 5. Diskussion

Bei Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern, die sich einer Radiofrequenzablation unterzogen, war der Vorhofdruck - gemessen während des Eingriffs - kein guter Prädiktor für das Auftreten eines Rezidivs von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern innerhalb eines Jahres nach Ablation.

### ***Vorhofdruck***

Zu einem gewissen Grad war der Vorhofdruck mit dem Auftreten eines Rezidivs assoziiert, jedoch war dieser Zusammenhang nur schwach und nach Adjustierung für *Confounder* kaum noch gegeben. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich im Studiendesign, denn die Höhe des Vorhofdrucks ist abhängig von vielen Faktoren und lässt sich nur schwer standardisiert bestimmen. Zu den Faktoren, die den Vorhofdruck beeinflussen zählt z.B. die Körperposition, denn der Vorhofdruck ist im Liegen anders als im Stehen. Obwohl alle Patienten bei Messung des Vorhofdrucks flachlagen und die Messung deshalb vergleichbar war, kann dadurch trotzdem nur bedingt auf den Vorhofdruck im Stehen geschlossen werden.

Ebenso hat der Grad der Sedierung mit der assoziierten Gefäßdilatation und der daraus resultierenden Senkung des arteriellen Blutdrucks einen Einfluss auf den Vorhofdruck. In dieser Studie korrelierte der Vorhofdruck nur sehr schwach mit dem mittleren arteriellen Blutdruck ( $R^2=0,25$ ), sodass davon ausgegangen werden kann,

dass der Vorhofdruck zu einem gewissen Grad unabhängig vom arteriellen Blutdruck und damit unabhängig von der Sedierung war (Appendix Abbildung 24). Der wahre Einfluss der Sedierung kann dadurch aber nicht bestimmt werden.

Dass der Vorhofdruck dennoch wahrscheinlich mit den Erfolgsaussichten zusammenhängt, zeigt sich darin, dass Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern deutlich häufiger Reablationen benötigen um rezidivfrei zu sein und dass diese Patienten außerdem deutlich höhere Vorhofdrücke haben als Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.<sup>130</sup> So war der mediane Vorhofdruck  $v$  in einer Forschungsarbeit vom Deutschen Herzzentrum München an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern 17mmHg (IQR: 13-22mmHg) und in dieser Kohorte von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern 20mmHg (16-26mmHg).<sup>128</sup> Die Rezidivrate 6 Monate nach Erstablation lag in der Kohorte mit paroxysmalem Vorhofflimmern bei 44% und in der Kohorte mit persistierendem/permanentem Vorhofflimmern bei 70%. Allerdings war die Kohorte mit paroxysmalem Vorhofflimmern jünger ( $60,7 \pm 10,6$  Jahre versus  $62,2 \pm 9,2$  Jahre); der Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz (12% versus 28%), Diabetes mellitus (7% versus 14%), arterieller Hypertonie (63% versus 67%) und KHK (12% versus 15%) war ebenso geringer wie der durchschnittliche BMI ( $28,3 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$  versus  $26,9 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ ). Die echokardiographischen Parameter waren außerdem besser (LA-Diameter:  $44,2 \pm 5,4 \text{ mm}$  versus  $48,0 \pm 5,3 \text{ mm}$ ; Hinterwand:  $10,7 \pm 1,9 \text{ mm}$  versus  $10,9 \pm 1,8 \text{ mm}$ ; Septumdicke:  $12,2 \pm 2,3 \text{ mm}$  versus  $12,3 \pm 2,5 \text{ mm}$ ). Der Anteil der Frauen in der Kohorte mit paroxysmalem Vorhofflimmern war höher (31% versus 23%), was jedoch interessanterweise nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert war.

## ***Bewegungseigenschaften des Vorhofs***

Die Vorhofkinetik wies einen stärkeren Zusammenhang mit dem Auftreten von Rezidiven auf als der Vorhofdruck. Dies liegt unter anderem daran, dass die Bewegungseigenschaften und Leitungseigenschaften des Vorhofs relativ stark durch den Grad der Fibrosierung des Myokards beeinflusst werden und wie in der Einleitung erläutert, spielt die Fibrosierung eine wichtige Rolle in der Entstehung und Chronifizierung von Vorhofflimmern.<sup>19</sup> Deshalb ist ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Rezidiven ebenfalls wahrscheinlich. Das spricht außerdem dafür, dass der Zeitpunkt der Ablation bzw. die Dauer des Bestehens von Vorhofflimmern ein wichtiger Einflussfaktor für den Erfolg von Ablationen ist. In vielen Studien wurde bewiesen, dass die Erfolgsaussichten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern deutlich besser sind als bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.<sup>130-134</sup> Der Zusammenhang der Bewegungseigenschaften der Vorhöfe mit dem erhöhten Auftreten von Rezidiven nach Radiofrequenzablation muss mit Vorsicht betrachtet werden, denn dieser Zusammenhang wurde vorher noch nicht beschrieben. Außerdem waren die „*Model fit*“-Parameter nicht so überzeugend, dass ausgeschlossen werden kann, dass der statistisch signifikante Zusammenhang nur zufällig besteht. Weitere Studien, die sich mit dem Grad der Fibrosierung des Herzens und deren Auswirkung auf die Vorhoffüllung und -entleerung befassen, sind nötig um die Assoziation der Bewegungseigenschaften mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit zu bestätigen.



## ***Faktoren, die mit dem Erfolg/Misserfolg einer Ablation assoziiert sind***

In dieser Studie waren verschiedene Risikofaktoren verantwortlich. So hatten Frauen eine deutliche schlechtere Prognose ein Jahr nach Ablation rezidivfrei zu sein als Männer. Zu diesem Ergebnis kamen auch mehrere andere Studien.<sup>130, 133,</sup>

135

Ebenso war ein CHADS<sub>2</sub>-Score > 1 ein Prädiktor für Rezidive nach Ablation. Da verschiedene Grunderkrankungen in den CHADS<sub>2</sub>-Score einfließen, lässt sich daraus schließen, dass sich die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Ablation verringert je mehr Grunderkrankungen vorliegen.

Die Wahrscheinlichkeit Vorhofflimmern zu entwickeln ist umso höher, je mehr Grunderkrankungen vorliegen.<sup>56</sup> Ebenso ist die Anzahl der Grunderkrankungen bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern höher als bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (siehe oben). Da diese Faktoren auch einen Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Ablation haben, kann daraus geschlossen werden, dass die Zeit seit dem Auftreten von Vorhofflimmern einen wichtigen Einfluss hat auf den Erfolg einer Ablation. Wie in der Einleitung beschrieben, beginnt Vorhofflimmern üblicherweise mit einzelnen kurzen Episoden und chronifiziert mit der Zeit durch verschiedene Prozesse, die die Leitfähigkeit, die Dehnbarkeit und die Funktion des Myokards beeinflussen. Als entscheidender Prozess dabei gilt die Fibrosierung, welche durch eine Radiofrequenzablation nicht umgekehrt werden kann, weil dabei lediglich bereits bestehende elektrische Leitungswege verödet werden. Die zugrundeliegende eingeschränkte Dehnbarkeit der Herzkammern

begünstigt nach Ablation wiederum das Auftreten neuer Reentry-Kreisläufe und ektoper Foci, die dann zu erneuten Vorhofflimmerepisoden führen können.

Bekräftigt wird diese Aussage dadurch, dass in den Sensitivitätsanalysen nach Ausschluss der Patienten mit permanentem Vorhofflimmern zwar ähnliche, aber durchwegs schwächere Assoziationen gefunden wurden.

Ein weiteres Beispiel für den Einfluss der Zeit auf den Erfolg von Ablationen ist, dass Patienten, die länger unter Vorhofflimmern leiden, eine größere Anzahl an Ablationen benötigen um frei von Rezidiven zu sein.<sup>130, 132</sup>

Die Dauer seit Bestehen von Vorhofflimmern war in dieser Studie allerdings nicht mit dem Erfolg einer Ablation assoziiert. Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach Ablation ein Rezidiv entwickelten gaben an, dass sie im Median 102 Wochen (IQR: 28-260 Wochen) lang vor der Ablation an Vorhofflimmern litten; Patienten ohne Rezidiv litten im Median seit nur 60 Wochen (IQR: 40-260 Wochen) an Vorhofflimmern, der Unterschied war jedoch nicht signifikant im Mann-Whitney-U-Test ( $p=0,38$ ). Der Grund dafür ist sicherlich, dass die Dauer des Bestehens lediglich anamnestisch erfragt wurde und nicht genau überprüft werden konnte.

In anderen Studien wurde ein positiver Zusammenhang mit dem echokardiographisch gemessenen LA-Diameter gefunden. Dieser Zusammenhang konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden.<sup>119, 134</sup> Jedoch wurde ein Zusammenhang mit der Septumdicke und dem Auftreten von Rezidiven nach Radiofrequenzablationen festgestellt.

In dieser Studie ließ sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz oder Hypertonie und der Erfolgswahrscheinlichkeit einer Ablation finden, wie er in anderen Studien beschrieben wurde.<sup>135-137</sup>

### ***Stärken der Forschungsarbeit***

Die Stärken dieser Studie liegen vor allem im sehr engmaschigen Follow-up. Durch Nachsorgetermine einen, drei, sechs und zwölf Monat(e) nach Ablation ist die Wahrscheinlichkeit der Detektion von Vorhofflimmerepisoden deutlich erhöht und gleichfalls ist die Wahrscheinlichkeit des Übersehens von Episoden reduziert. Der Einsatz von 7-Tage-EKGs verbessert die Präzision der Detektion/des Ausschlusses von Vorhofflimmerepisoden weiterhin. Das erklärt die höhere Rezidivrate als in anderen Studien.<sup>132, 134, 135</sup>

### ***Limitationen der Studie***

Die Durchführung der Studie wies vor allem Schwächen in der Messung des Vorhofdrucks und der damit verbundenen Vergleichbarkeit der Ergebnisse auf. Gemäß den Ausschlusskriterien war keiner der Patienten während der Druckmessung im Sinusrhythmus; 123 Patienten (96%) waren im Vorhofflimmern

und die meisten dieser Patienten hatten eine arrhythmische Herzfrequenz, die sich auch in einer variierenden Vorhofdruckkurve widerspiegelte.

Deshalb war es teilweise schwierig die Vorhofdrücke und Zeitintervalle zu bestimmen, denn für die Messung der Vorhofdrücke war es einerseits nötig, dass drei Vorhofzyklen auf einem ähnlichen Drucklevel sein mussten und andererseits, dass im EKG die RR-Abstände zwischen den Herzaktionen ähnlich sein mussten.

Selbst wenn die Fehlerverteilung zufällig ist, werden etwaige Assoziationen gemäß des ‚*Regression Dilution Bias*‘ schwächer dargestellt als sie in Wirklichkeit sind. Das kann der Grund dafür sein, dass keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Vorhofdruck und dem Erfolg einer Radiofrequenzablation nachgewiesen wurde, obwohl eventuell physiologisch eine Assoziation zugrunde liegt.

Weiterhin wurde der Vorhofdruck ohne Dezimalstellen und damit ungenau erhoben, wodurch Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Rezidive eventuell nicht nachgewiesen werden konnten. Dies war auch dadurch begründet, dass teilweise die Daten der Ablation nicht elektronisch gespeichert wurden und die Drücke und Zeitintervalle mit einem Lineal aus Papierakten abgelesen werden mussten. Das hat zu weiteren Ungenauigkeiten in der Dokumentation des Vorhofdrucks geführt.

Des Weiteren stellt der gemessene Vorhofdruck nur eine Momentaufnahme dar. Der arterielle Blutdruck kann innerhalb sehr kurzer Zeit ändern, nicht nur durch Änderung der Körperposition oder durch Sedierung, sondern z.B. auch durch Sympathikusaktivierung aufgrund der Aufregung vor dem Eingriff oder durch Änderungen des Flüssigkeitshaushaltes, da die Patienten vor dem Eingriff nüchtern

sein müssen. Es kann also von der Momentaufnahme nicht auf eine dauerhafte Druckbelastung geschlossen werden und gerade die kumulierte Druckbelastung korreliert höchstwahrscheinlich eher mit dem Grad der Fibrosierung der Herzkammern. Das würde wiederum erklären, warum sich durch die Vorhofbewegungseigenschaften der Erfolg einer Ablation eher vorhersagen lässt.

### ***Bias***

Die Ablationen fanden in zwei verschiedenen Räumen statt. Da der Vorhofdruck nicht bei jedem Patienten, sondern hauptsächlich bei Patienten im Raum 2 aufgezeichnet wurde, kann es dadurch zu einem Selektionsbias gekommen sein.

Außerdem wurden zwei unterschiedliche Mapping-Systeme verwendet und die Ablationen wurde nicht nur von einem einzelnen Kardiologen durchgeführt. Es ist allgemein bekannt, dass sich die Fähigkeiten und die Erfahrung des Arztes maßgeblich auf den Erfolg einer Intervention auswirken.

Im Studienzeitraum von über drei Jahren gab es etliche neue Entwicklungen auf dem Gebiet der elektrophysiologischen Untersuchung, die sich auf die Erfolgchance unterschiedlich ausgewirkt haben könnten.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Höhe des Vorhofdrucks kein guter Prädiktor ist für Vorhofflimmerrezidive bei Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern, die sich ihrer ersten Radiofrequenzablation unterziehen.

Einen größeren Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven haben die Bewegungseigenschaften der Atrien und Ventrikel, da diese unter anderem durch das Ausmaß der Fibrosierung des Myokards beeinflusst werden. Dieser Zusammenhang wurde jedoch bisher noch nicht beschrieben und bedarf weiterer Studien zur Bestätigung.

Da die Kosten für Vorhofflimmerablationen im Vergleich zur medikamentösen Therapie relativ hoch sind, wird eine Ablation nicht uneingeschränkt für alle Patienten empfohlen. Deshalb wäre ein prognostischer Score, der die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Ablation bestimmt, sehr nützlich.

Teil dieses Scores könnten Biomarker sein, denn z.B. für BNP und NT-proBNP wurde bereits in vielen Studien ein prognostischer Nutzen nachgewiesen.<sup>138-145</sup> Aber auch hoch-sensitives kardiales Troponin oder CRP zeigen vielversprechende Ergebnisse in der Vorhersage von kardialen Erkrankungen.<sup>146</sup>

Der Vorteil diese Parameter gegenüber dem direkt gemessenen Vorhofdruck ist, dass sie vor der Ablation standardisiert bestimmt werden können, da sie mit

Ausnahme von akuten Erkrankungen, wie z.B. bei Herzinfarkt oder einer Lungenembolie, über längere Zeit stabil sind.

Aus diesem Grund könnte eventuell von einer Ablation abgesehen werden, sollte die statistische Wahrscheinlichkeit eines langfristigen Erfolgs der Ablation gegen den Patienten sprechen. Dadurch könnte dem Patienten Unannehmlichkeiten und dem Gesundheitssystem Kosten erspart bleiben, denn die Kosten für die Messung von hoch-sensitivem Troponin/CRP oder NT-proBNP sind deutlich geringer als die Kosten einer Radiofrequenzablation.

## Literaturverzeichnis

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal* 2016;**37**(38):2893-2962.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001;**285**(18):2370-5.
3. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2011;**13**(8):1110-7.
4. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 2000;**4**(2):369-82.
5. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *The American journal of cardiology* 1994;**74**(3):236-41.
6. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1985;**254**(24):3449-53.
7. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J, MacIntyre K, McMurray JJ. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart (British Cardiac Society)* 2007;**93**(5):606-12.
8. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart (British Cardiac Society)* 2001;**86**(5):516-21.
9. Magnani JW, Rienstra M, Lin H, Sinner MF, Lubitz SA, McManus DD, Dupuis J, Ellinor PT, Benjamin EJ. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation* 2011;**124**(18):1982-93.
10. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart (British Cardiac Society)* 2001;**86**(3):284-8.
11. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Archives of internal medicine* 1995;**155**(5):469-73.
12. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *The New England journal of medicine* 1982;**306**(17):1018-22.
13. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *The American journal of medicine* 1995;**98**(5):476-84.



14. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;**96**(7):2455-61.
15. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal* 2006;**27**(8):949-53.
16. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1994;**271**(11):840-4.
17. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, 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, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Guidelines ESCCfP. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2010;**12**(10):1360-420.
18. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, Berenfeld O, Nattel S. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* 2003;**108**(6):668-71.
19. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews* 2011;**91**(1):265-325.
20. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, Karch MR, Deisenhofer I, Schreieck J, Zrenner B, Schomig A. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology* 2002;**89**(12):1381-7.
21. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;**100**(18):1879-86.
22. Kolb C, Nurnberger S, Ndrepepa G, Zrenner B, Schomig A, Schmitt C. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system. *The American journal of cardiology* 2001;**88**(8):853-7.
23. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;**92**(7):1954-68.
24. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allesie MA. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997;**96**(10):3710-20.
25. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *The New England journal of medicine* 1979;**301**(20):1080-5.
26. Brundel BJ, van Gelder IC, Henning RH, Tuinenburg AE, Deelman LE, Tieleman RG, Grandjean JG, van Gilst WH, Crijns HJ. Gene expression of proteins influencing the calcium homeostasis in patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovascular research* 1999;**42**(2):443-54.
27. Lai LP, Su MJ, Lin JL, Lin FY, Tsai CH, Chen YS, Huang SK, Tseng YZ, Lien WP. Down-regulation of L-type calcium channel and sarcoplasmic reticular Ca(2+)-ATPase mRNA in human atrial fibrillation without significant change in the mRNA of ryanodine receptor, calsequestrin and phospholamban: an insight into the mechanism of atrial electrical remodeling. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;**33**(5):1231-7.

28. Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, de Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, Wijffels MC, Allesie MA, Crijns HJ. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997;**95**(7):1945-53.
29. Brundel BJ, Van Gelder IC, Henning RH, Tieleman RG, Tuinenburg AE, Wietes M, Grandjean JG, Van Gilst WH, Crijns HJ. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2001;**103**(5):684-90.
30. Brundel BJ, Van Gelder IC, Henning RH, Tuinenburg AE, Wietes M, Grandjean JG, Wilde AA, Van Gilst WH, Crijns HJ. Alterations in potassium channel gene expression in atria of patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation: differential regulation of protein and mRNA levels for K<sup>+</sup> channels. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;**37**(3):926-32.
31. Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, Trimmer JS, Nerbonne JM. Outward K<sup>+</sup> current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circulation research* 1997;**80**(6):772-81.
32. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovascular research* 1999;**44**(1):121-31.
33. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996;**94**(11):2968-74.
34. Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. *Electrophysiological remodeling. Circulation* 1996;**94**(11):2953-60.
35. Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation* 1997;**96**(11):4027-35.
36. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;**91**(5):1588-95.
37. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *International journal of cardiology* 1982;**2**(2):179-97.
38. Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, McAnulty JH. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2004;**15**(5):507-12.
39. Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G, Jesi AP, Lamberti F, Ammirati F, Santini M. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation* 1998;**98**(25):2860-5.
40. Beyer C, Dees C, Distler JH. Morphogen pathways as molecular targets for the treatment of fibrosis in systemic sclerosis. *Archives of dermatological research* 2012.
41. Butt RP, Laurent GJ, Bishop JE. Collagen production and replication by cardiac fibroblasts is enhanced in response to diverse classes of growth factors. *European journal of cell biology* 1995;**68**(3):330-5.
42. Fan D, Takawale A, Lee J, Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis & tissue repair* 2012;**5**(1):15.
43. Rydell-Tormanen K, Andreasson K, Hesselstrand R, Risteli J, Heinegard D, Saxne T, Westergren-Thorsson G. Extracellular matrix alterations and acute inflammation; developing in parallel during early induction of pulmonary fibrosis. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 2012;**92**(6):917-25.
44. Sigel AV, Centrella M, Eghbali-Webb M. Regulation of proliferative response of cardiac fibroblasts by transforming growth factor-beta 1. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1996;**28**(9):1921-9.
45. Polyakova V, Miyagawa S, Szalay Z, Risteli J, Kostin S. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation. *Journal of cellular and molecular medicine* 2008;**12**(1):189-208.

46. Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune T, Kofune M, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Kasamaki Y, Hirayama A. Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial fibrillation ablation: importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation recurrence. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2011;**22**(9):987-93.
47. Lamirault G, Gaborit N, Le Meur N, Chevalier C, Lande G, Demolombe S, Escande D, Nattel S, Leger JJ, Steenman M. Gene expression profile associated with chronic atrial fibrillation and underlying valvular heart disease in man. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2006;**40**(1):173-84.
48. Lee KW, Everett THt, Rahmutula D, Guerra JM, Wilson E, Ding C, Olgin JE. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure. *Circulation* 2006;**114**(16):1703-12.
49. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, Dittie AS, Dembowsky K, Jing S, Field LJ. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart. *Circulation research* 2000;**86**(5):571-9.
50. Everett THt, Olgin JE. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2007;**4**(3 Suppl):S24-7.
51. Campbell SE, Katwa LC. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor-beta1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1997;**29**(7):1947-58.
52. Lee AA, Dillmann WH, McCulloch AD, Villarreal FJ. Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor-beta 1 in adult rat cardiac fibroblasts. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1995;**27**(10):2347-57.
53. Agarwal R, Siva S, Dunn SR, Sharma K. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-beta levels. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002;**39**(3):486-92.
54. el-Agroudy AE, Hassan NA, Foda MA, Ismail AM, el-Sawy EA, Mousa O, Ghoneim MA. Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF-beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients. *American journal of nephrology* 2003;**23**(5):300-6.
55. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2007;**9**(11):1006-23.
56. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2009;**11**(4):423-34.
57. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American journal of cardiology* 1998;**82**(8A):2N-9N.
58. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;**289**(18):2363-9.

59. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2010;**303**(20):2043-50.
60. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004;**44**(4):398-404.
61. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;**290**(2):199-206.
62. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;**41**(2):218-23.
63. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *The American journal of cardiology* 1988;**61**(10):714-7.
64. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, Boyko V, Gottlieb S, Kaplinsky E, Behar S. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. *Circulation* 1998;**97**(10):965-70.
65. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. Journal of the American College of Cardiology* 1997;**30**(2):406-13.
66. Liberthson RR, Salisbury KW, Hutter AM, Jr., DeSanctis RW. Atrial tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. *The American journal of medicine* 1976;**60**(7):956-60.
67. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, Ohman EM. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *American heart journal* 2000;**140**(6):878-85.
68. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ, European Heart Survey I. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European heart journal* 2005;**26**(22):2422-34.
69. Probst P, Goldschlager N, Selzer A. Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis. Factors influencing their relationship. *Circulation* 1973;**48**(6):1282-7.
70. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, Erdogan A, Goksel S. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *The American journal of cardiology* 1996;**77**(1):96-8.
71. Keren G, Etzion T, Sherez J, Zelcer AA, Megidish R, Miller HI, Laniado S. Atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with mitral stenosis. *American heart journal* 1987;**114**(5):1146-55.
72. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;**107**(23):2920-5.
73. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *The American journal of cardiology* 2003;**91**(6A):2D-8D.
74. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;**32**(1):197-204.
75. Munger TM, Dong YX, Masaki M, Oh JK, Mankad SV, Borlaug BA, Asirvatham SJ, Shen WK, Lee HC, Bielinski SJ, Hodge DO, Herges RM, Buescher TL, Wu JH, Ma C, Zhang Y, Chen PS, Packer DL, Cha YM. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;**60**(9):851-60.

76. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;**292**(20):2471-7.
77. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2003;**21**(6):1012-6.
78. Davidson E, Weinberger I, Rotenberg Z, Fuchs J, Agmon J. Atrial fibrillation. Cause and time of onset. *Archives of internal medicine* 1989;**149**(2):457-9.
79. Ansari A, Larson PH, Bates HD. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: current perspective. *Progress in cardiovascular diseases* 1985;**27**(6):421-34.
80. Levine HD. Myocardial fibrosis in constrictive pericarditis. *Electrocardiographic and pathologic observations. Circulation* 1973;**48**(6):1268-81.
81. Spodick DH. Arrhythmias during acute pericarditis. A prospective study of 100 consecutive cases. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1976;**235**(1):39-41.
82. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008;**117**(10):1255-60.
83. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteiger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *American heart journal* 2001;**142**(5):838-42.
84. Range FT, Schafers M, Acil T, Schafers KP, Kies P, Paul M, Hermann S, Brisse B, Breithardt G, Schober O, Wichter T. Impaired myocardial perfusion and perfusion reserve associated with increased coronary resistance in persistent idiopathic atrial fibrillation. *European heart journal* 2007;**28**(18):2223-30.
85. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, European Society of Cardiology Committee for Practice G, European Heart Rhythm A, Heart Rhythm S. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;**114**(7):e257-354.
86. Gu Y, Feng L, Xu Y, Zhao Y. Co-prevalence of carotid stenosis and coronary artery disease in Chinese patients with paroxysmal atrial fibrillation. *The Journal of international medical research* 2014;**42**(6):1294-300.
87. Nucifora G, Schuijff JD, Tops LF, van Werkhoven JM, Kajander S, Jukema JW, Schreur JH, Heijnenbroek MW, Trines SA, Gaemperli O, Turta O, Kaufmann PA, Knuuti J, Schalij MJ, Bax JJ. Prevalence of coronary artery disease assessed by multislice computed tomography coronary angiography in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Circulation Cardiovascular imaging* 2009;**2**(2):100-6.
88. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study G. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2002;**347**(23):1834-40.
89. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm

- Management I. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2002;**347**(23):1825-33.
90. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *The American journal of medicine* 2006;**119**(5):448 e1-19.
  91. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;**36**(4):1303-9.
  92. Kang Y, Bahler R. Health-related quality of life in patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology* 2004;**3**(1):71-6.
  93. van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, van Sonderen EF, Lefrandt JD, de Kam PJ, van Gelder IC, Smit AJ, Sanderman R, Crijns HJ. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *European heart journal* 2001;**22**(3):247-53.
  94. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, Stollberger C. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *European heart journal* 2004;**25**(19):1734-40.
  95. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1996;**27**(10):1765-9.
  96. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001;**32**(11):2559-66.
  97. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Archives of internal medicine* 1987;**147**(9):1561-4.
  98. Albers GW, Investigators S. Stroke prevention in atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V trials. *The American journal of managed care* 2004;**10**(14 Suppl):S462-9; discussion S469-73.
  99. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener HC, Albers GW. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007;**38**(3):874-80.
  100. Diener HC, Executive Steering Committee of the S, III, Investigators V. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2006;**21**(4):279-93.
  101. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American journal of medicine* 2002;**113**(5):359-64.
  102. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;**98**(10):946-52.
  103. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working G. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;**69**(6):546-54.
  104. Hughes M, Lip GY, Guideline Development Group for the Nncgfmoafip, secondary c. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2007;**100**(10):599-607.
  105. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an

- anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2010;**41**(12):2731-8.
106. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001;**285**(22):2864-70.
107. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine* 2007;**146**(12):857-67.
108. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2016;**47**(5):1364-7.
109. Rodgers M, McKenna C, Palmer S, Chambers D, Van Hout S, Golder S, Pepper C, Todd D, Woolacott N. Curative catheter ablation in atrial fibrillation and typical atrial flutter: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2008;**12**(34):iii-iv, xi-xiii, 1-198.
110. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;**53**(19):1798-803.
111. Neyt M, Van Brabandt H, Devos C. The cost-utility of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and critical appraisal of economic evaluations. *BMC cardiovascular disorders* 2013;**13**(1):78.
112. Eckard N DT, Walfridsson H, Levin LA. Cost-effectiveness of catheter ablation treatment for patients with symptomatic atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation* 2009;**1**(8):461-470.
113. Chan PS, Vijan S, Morady F, Oral H. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;**47**(12):2513-20.
114. Reynolds MR, Zimetbaum P, Josephson ME, Ellis E, Danilov T, Cohen DJ. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation compared with antiarrhythmic drug therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2009;**2**(4):362-9.
115. McKenna C, Palmer S, Rodgers M, Chambers D, Hawkins N, Golder S, Van Hout S, Pepper C, Todd D, Woolacott N. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation in the United Kingdom. *Heart (British Cardiac Society)* 2009;**95**(7):542-9.
116. Khaykin Y, Morillo CA, Skanes AC, McCracken A, Humphries K, Kerr CR. Cost comparison of catheter ablation and medical therapy in atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2007;**18**(9):907-13.
117. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2006;**354**(9):934-41.
118. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005;**293**(21):2634-40.
119. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;**42**(2):185-97.
120. Hagens VE, Ranchar AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Crijns HJ, Van Gelder IC, Group RS. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;**43**(2):241-7.

121. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JJC, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;**64**(21):2246-2280.
122. Deisenhofer I, Estner H, and Pustowoit A. Catheter ablation of atrial fibrillation. In: Schmitt C DI, Zrenner B, ed. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2006, p 211-246.
123. Estner HL, Hessling G, Luik A, Reents T, Konietzko A, Ucer E, Wu J, Kolb C, Zrenner B, Deisenhofer I. [Use of the NavX navigation system in ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2007;**18**(3):131-9.
124. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation* 1997;**95**(6):1611-22.
125. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allessie MA. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1997;**95**(5):1231-41.
126. Oral H, Chugh A, Good E, Wimmer A, Dey S, Gadeela N, Sankaran S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Frederick M, Fortino J, Benloucif-Moore S, Jongnarangsin K, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation* 2007;**115**(20):2606-12.
127. Joshi S, Choi AD, Kamath GS, Raiszadeh F, Marrero D, Badheka A, Mittal S, Steinberg JS. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2009;**20**(10):1089-94.
128. Diezinger M. Der linksatriale Druck als Prädiktor für ein Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern nach Katheterablation. TU München 2015.
129. Hosmer DL, S;. Assessing the Fit of the Model. In. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed: John Wiley & Sons, Inc.; 2000, p 156-164.
130. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Baker V, Finlay M, Richmond L, Duncan E, Kamdar R, Thomas G, Abrams D, Dhinoja M, Sporton S, Earley MJ, Schilling RJ. Long-term efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation: impact of additional targeting of fractionated electrograms. *Heart (British Cardiac Society)* 2010;**96**(17):1372-8.
131. Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M, Wazni OM, Burkhardt JD, Cummings JE, Khaykin Y, Verma A, Hao S, Beheiry S, Hongo R, Rossillo A, Raviele A, Bonso A, Themistoclakis S, Stewart K, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2009;**6**(10):1403-12.
132. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association* 2013;**2**(2):e004549.
133. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Luker J, Berner I, Schaffer B, Wegscheider K, Lezius S, Willems S, Steven D. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2015;**8**(2):308-17.
134. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Patrawala RA. Long-term results of atrial fibrillation ablation: the importance of all initial ablation failures undergoing a repeat ablation. *American heart journal* 2011;**162**(1):193-200.



135. Rostock T, Salukhe TV, Steven D, Drewitz I, Hoffmann BA, Bock K, Servatius H, Mullerleile 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 : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2011;**8**(9):1391-7.
136. Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, Narayan S, Feld GK. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *The American journal of cardiology* 2009;**104**(3):366-72.
137. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2008;**19**(7):661-7.
138. Degener S, Pattberg SV, Feuersenger H, Bansmann PM, Shin DI, Krummenauer F, Horlitz M. Predictive value of B-type natriuretic peptide levels in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation undergoing pulmonary vein isolation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 2011;**30**(3):217-25.
139. den Uijl DW, Delgado V, Tops LF, Ng AC, Boersma E, Trines SA, Zeppenfeld K, Schalij MJ, van der Laarse A, Bax JJ. Natriuretic peptide levels predict recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *American heart journal* 2011;**161**(1):197-203.
140. Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, Shadman M, Kanj M, Bhargava M, Dresing T, Chung M, Callahan T, Baranowski B, Tchou P, Lindsay BD, Natale A, Wazni OM. Plasma B-type natriuretic peptide levels and recurrent arrhythmia after successful ablation of lone atrial fibrillation. *Circulation* 2011;**123**(19):2077-82.
141. Kurosaki K, Tada H, Hashimoto T, Ito S, Miyaji K, Naito S, Oshima S, Taniguchi K. Plasma natriuretic peptide concentrations as a predictor for successful catheter ablation in patients with drug-refractory atrial fibrillation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2007;**71**(3):313-20.
142. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Rong B, Burkhardt D, Gallingshouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Zagrodzky J, Natale A. Baseline B-type natriuretic peptide: a gender-specific predictor of procedure-outcome in atrial fibrillation patients undergoing catheter ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2011;**22**(8):858-65.
143. Solheim E, Off MK, Hoff PI, De Bortoli A, Schuster P, Ohm OJ, Chen J. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: a marker of reverse atrial remodelling and successful ablation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 2012;**34**(2):129-36.
144. Yamada T, Murakami Y, Okada T, Okamoto M, Shimizu T, Toyama J, Yoshida Y, Tsuboi N, Ito T, Muto M, Kondo T, Inden Y, Hirai M, Murohara T. Plasma atrial natriuretic Peptide and brain natriuretic Peptide levels after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology* 2006;**97**(12):1741-4.
145. Yamada T, Murakami Y, Okada T, Yoshida N, Toyama J, Yoshida Y, Tsuboi N, Inden Y, Hirai M, Murohara T. Plasma brain natriuretic peptide level after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2007;**9**(9):770-4.
146. Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, Bhargava M, Sherman M, Magnelli-Reyes C, Chamsi-Pasha M, John S, Williams-Adrews M, Baranowski B, Dresing T, Callahan T, Kanj M, Tchou P, Lindsay BD, Natale A, Wazni O. Natural history and long-term outcomes of ablated atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2011;**4**(3):271-8.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Clemens Jilek für die Bereitstellung des Themas meiner Doktorarbeit sowie die hervorragende Betreuung bei der Erstellung der Arbeit.

Ebenso möchte ich Prof. Dr. Isabel Deisenhofer für Ihre Unterstützung und die Einführung in die elektrophysiologische Untersuchung danken.

Ein weiterer Dank gilt dem gesamten Team der elektrophysiologischen Abteilung des Herzzentrums München, das mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zuletzt möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg immer uneingeschränkt unterstützt haben.

## Appendix

Tabelle 14: Parameter, die vor der Ablation erhoben wurden

Untersuchung	Variable 1	Variable 2
Anamnese	Basischarakteristika	Alter Geschlecht Größe Gewicht
	Vorhofflimmern	Dauer seit erstem Auftreten Dauer der Episoden
	Symptome	Dyspnoe Brustschmerz (Qualität) Schwindel Ohrensausen Eingeschr. Leistungsfähigkeit Herzklopfen/-rasen Sonstige
	Kardioversionen	Elektrisch (erfolgreich?) Medikamentös (erfolgreich?)
	Vorerkrankungen	Herzinsuffizienz Arterielle Hypertonie Diabetes mellitus Typ 2 KHK Apoplex/TIA/Thromboembolie Sonstige
	Medikation	Betablocker Digitalis Ca <sup>2+</sup> -Antagonisten ACE-Hemmer AT <sub>1</sub> -Antagonisten Vitamin-K-Antagonisten Sonstige
EKG	12-Kanal-EKG	
TTE	Echokardiogramm	LA Diameter (mm) Septumdicke (mm) Hinterwand (mm) Sonstiges (Vitien, Ergüsse)
TEE	Anatomie des Vorhofs und der PV-Ostien, Ausschluss von Thromben	
CTA	Anatomie des Vorhofs und der PV-Ostien	

Abbildung 24: Korrelation des mittleren arteriellen Blutdrucks mit dem Vorhofdruck v

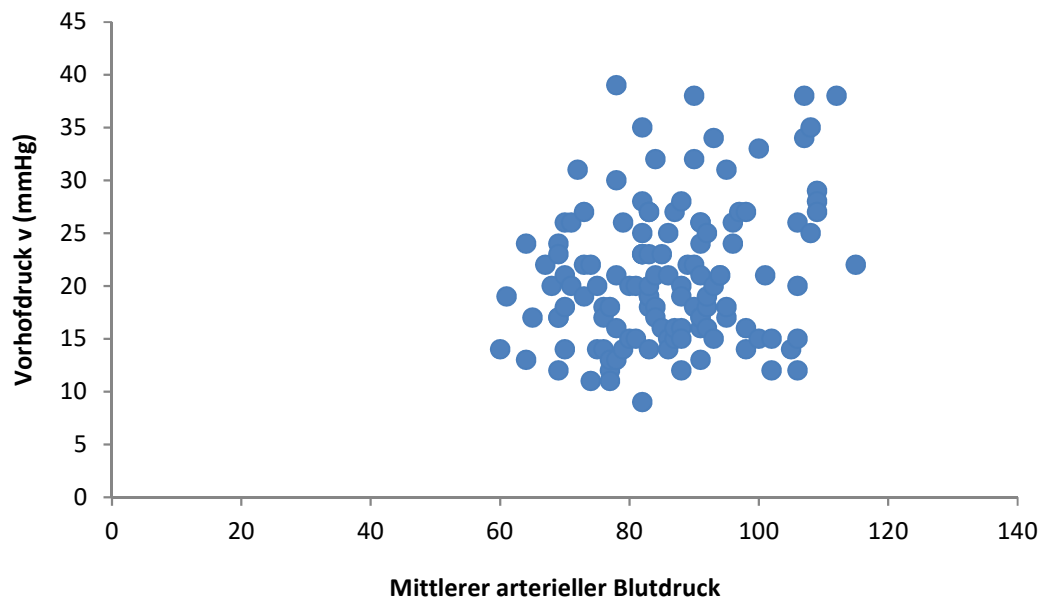


Abbildung 25: Dichtefunktion der Vorhofdrücke c und d vor und nach Logarithmierung

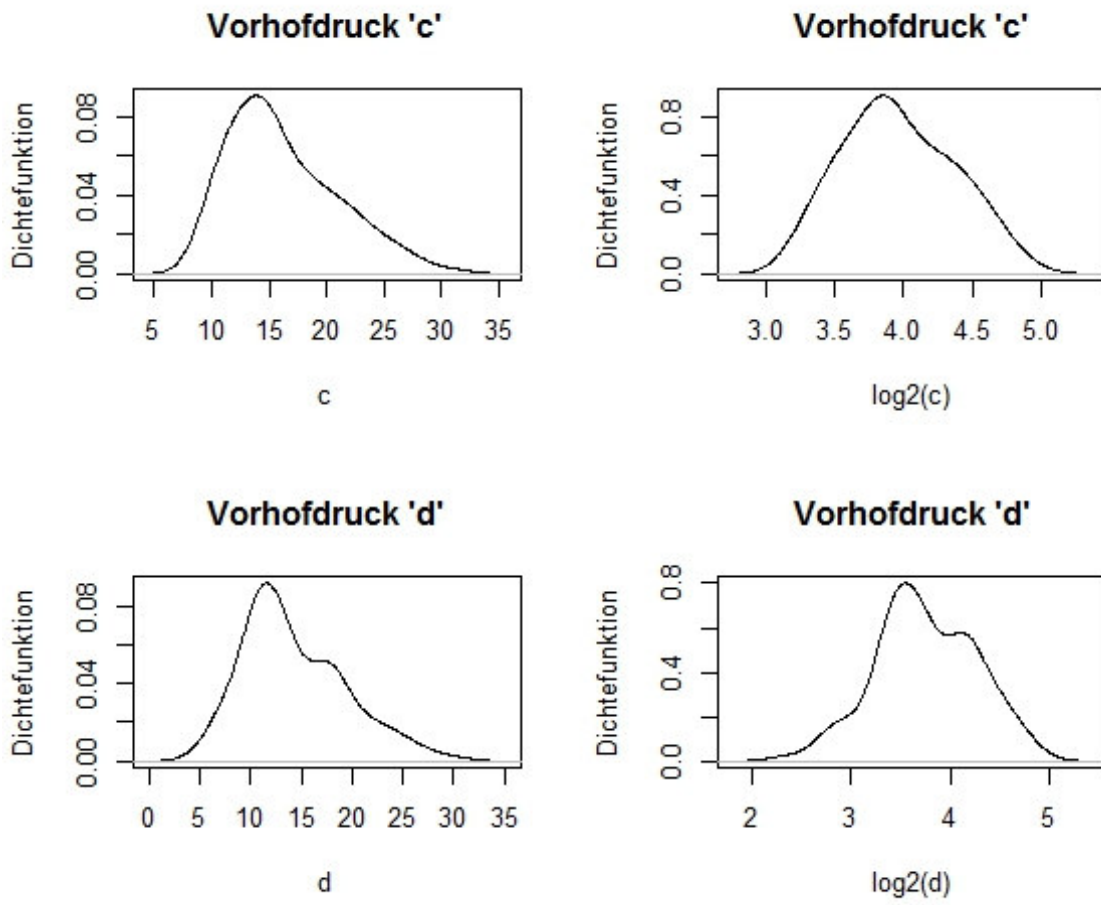


Abbildung 26: Dichtefunktion der Vorhofdrücke v und e vor und nach Logarithmierung

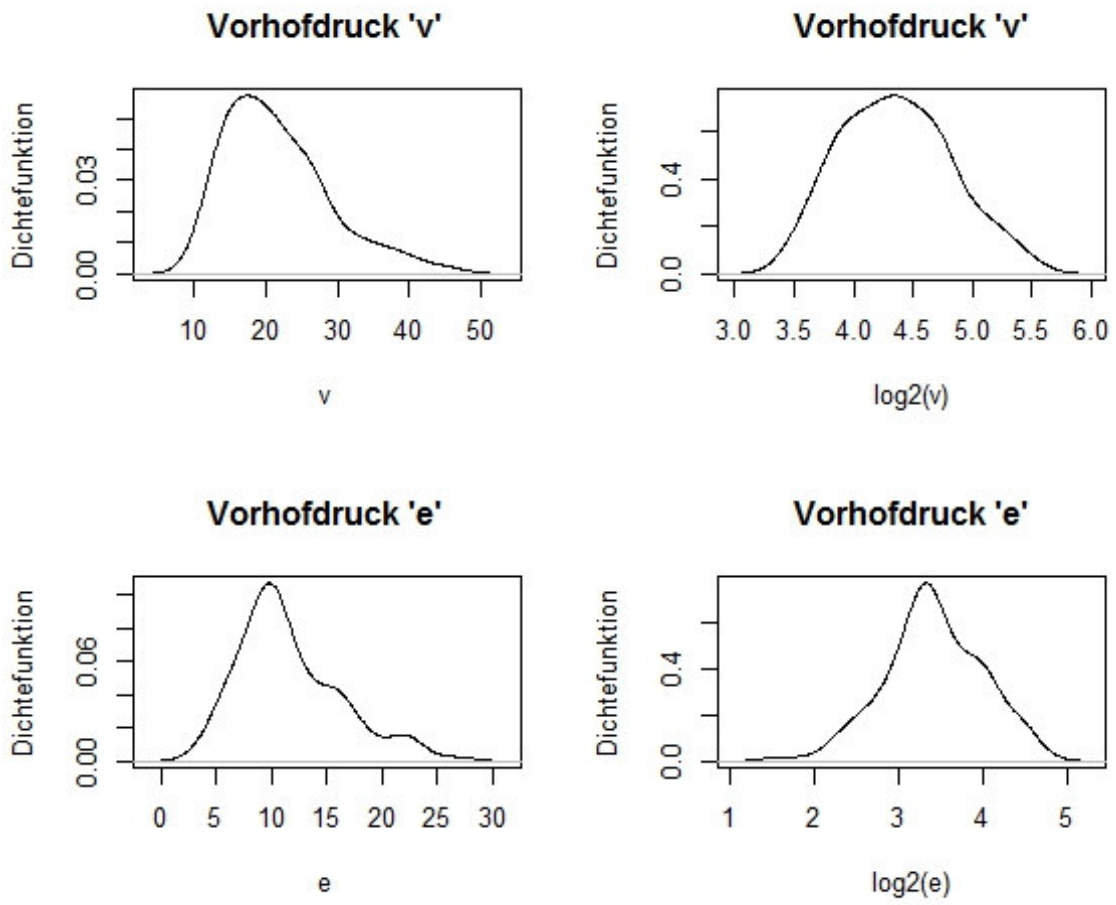
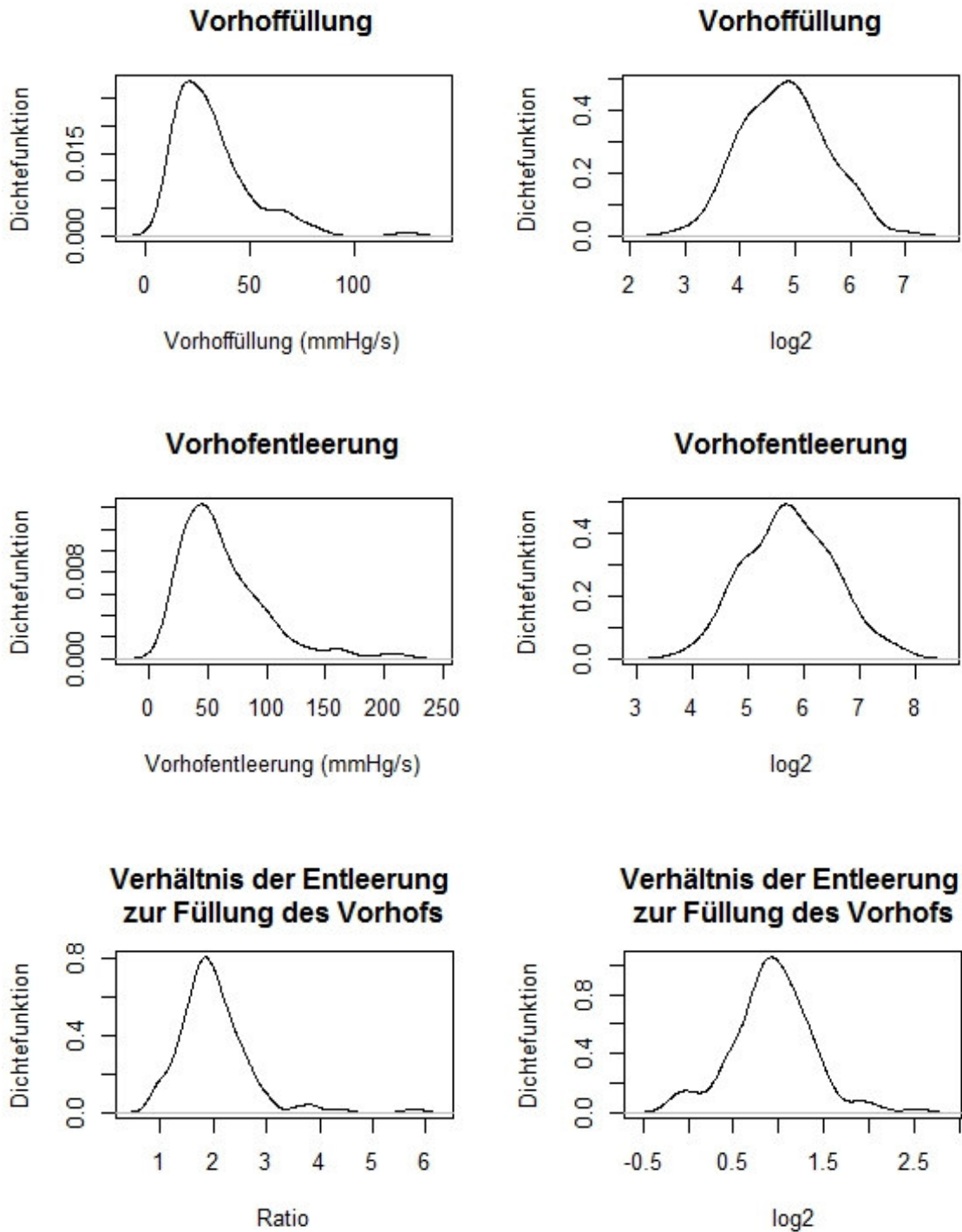


Abbildung 27: Dichtefunktion der Vorhoffüllung und -entleerung sowie des Verhältnisses der Vorhofentleerung zur -füllung vor und nach Logarithmierung



**Tabelle 15: Differenz der unabhängigen Variablen von Patienten mit Rezidiven von Vorhofflimmern und den Patienten mit Rezidiven von Vorhofflattern**

	<b>Mittelwert der Differenz</b>	<b>95% Konfidenzintervall der Differenz</b>	<b>p-Wert</b>
Log <sub>2</sub> (c)	0,01	(-0,12 – 0,13)	0,93
Log <sub>2</sub> (d)	-0,02	(-0,16 – 0,13)	0,81
Log <sub>2</sub> (v)	0,02	(-0,11 – 0,16)	0,74
Log <sub>2</sub> (e)	-0,06	(-0,24 – 0,11)	0,47
Log <sub>2</sub> (Vorhoffüllung)	0,13	(-0,21 – 0,46)	0,45
Log <sub>2</sub> (Vorhofentleerung)	0,17	(-0,17 – 0,51)	0,33
Log <sub>2</sub> (Ratio*)	0,04	(-0,15 – 0,23)	0,68

\* Ratio: Verhältnis der Vorhofentleerung zur Vorhoffüllung