



Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern

Klinik an der Technischen Universität München

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert

Abteilung für Elektrophysiologie

**Die Bedeutung mechanischer Induktion von
Vorhofflimmern während der Pulmonalvenenisolation
bei paroxysmalem Vorhofflimmern im Hinblick auf den
Erfolg der Katheterablation:**

Eine Propensity Score Analyse

Mira Stephanie Zeilberger

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Isabel Deisenhofer

2. apl. Prof. Dr. Petra Barthel

Die Dissertation wurde am 22.06.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die promotionsführende Einrichtung am 16.03.2021 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Vorhofflimmern.....	5
1.1.1 Prävalenz und Epidemiologie	5
1.1.2 Definition und Symptome.....	6
1.1.3 Klassifikation	7
1.1.4 Pathophysiologie.....	8
1.1.5 Diagnostik	10
1.1.6 Therapie.....	11
1.2 Katheterablation	17
1.2.1 Grundlagen und Geschichte.....	17
1.2.2 Indikationen.....	17
1.2.3 Elektroanatomisches Mapping.....	18
1.2.4 Radiofrequenzablation und Cryoballoonablation	19
1.2.5 Ablationsstrategien.....	21
1.2.6 Mechanische Induktion von Vorhofflimmern.....	23
1.2.7 Erfolgsrate und Komplikationen.....	24
2 Problemstellung.....	27
3 Material und Methodik	29
3.1 Patientenkollektiv	29
3.2 Studiendesign und Ablauf.....	30
3.3 Statusbewertung der Patienten und Datenerfassung	31
3.4 Medikation.....	33
3.5 Elektrophysiologische Untersuchung und Ablation.....	35
3.6 Follow-Up und Nachsorge	38
3.6.1 Frührezidiv und Blanking Periode	39
3.6.2 Rezidivfreiheit.....	39
3.7 Statistische Analyse.....	40
4 Ergebnisse.....	41
4.1 Abschnitt 1: Baseline-Charakteristika sowie prozedurale Daten	41
4.1.1 Vergleich aller in die Studie eingeschlossener Patienten.....	41
4.1.2 Vergleich der in die Propensity Score Analysen einbezogener Patienten	44
4.2 Abschnitt 2a: Patienten mit Erstablation	47
4.2.1 Patientencharakteristika und Propensity Score Matching.....	47
4.2.2 Ablation.....	51
4.2.3 Endpunkt: 1-Jahres-Rezidivfreiheit nach Ablation.....	52
4.3 Abschnitt 2b: Patienten mit Reablation.....	56
4.3.1 Patientencharakteristika und Propensity Score Matching.....	56

Inhaltsverzeichnis

4.3.2	Ablation.....	59
4.3.3	Endpunkt: 1-Jahres-Rezidivfreiheit nach Ablation.....	59
4.4	Abschnitt 3: Anatomische Lokalisation sowie Terminierung des intraprozedural mechanisch induzierten Vorhofflimmerns	62
4.4.1	Anatomische Lokalisation.....	62
4.4.2	Terminierung.....	63
4.4.3	Rezidivfreiheit in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation der Induktion	64
4.5	Abschnitt 4: Intraprozedural mechanisch induziertes typisches Vorhofflattern	65
4.5.1	Patientencharakteristika	65
4.5.2	Ablation.....	66
4.5.3	Anatomische Lokalisation.....	67
4.5.4	Terminierung.....	68
5	Diskussion.....	69
5.1	Patientenkollektiv und prozedurale Daten (Abschnitt 1)	69
5.1.1	Patientenkollektiv.....	69
5.1.2	Prozedurale Daten	70
5.2	Endpunkt: Rezidivfreiheit nach einem Jahr in Abhängigkeit der mechanischen Induktion (Abschnitt 2)	72
5.2.1	Propensity Score Matching	72
5.2.2	Elektrophysiologische Untersuchung und Ablation.....	73
5.2.3	Blanking Periode und Frührezidive	74
5.2.4	Patienten mit Erstablation (Abschnitt 2a)	74
5.2.5	Patienten mit Reablation (Abschnitt 2b).....	76
5.3	Anatomische Lokalisation der mechanischen Induktion von Vorhofflimmern (Abschnitt 3).....	77
5.4	Induktion von typischem Vorhofflattern (Abschnitt 4).....	79
5.5	Schlussfolgerungen, Limitationen und Ausblick	80
6	Zusammenfassung	83
A	Anhang.....	86
A.1	Empfehlungsklassen und Evidenzgrade.....	86
	Literaturverzeichnis	87
	Tabellenverzeichnis	109
	Abbildungsverzeichnis	110
	Publikationsliste	112
	Danksagung	113
	Lebenslauf.....	114

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
AAD	Antiarrhythmische Medikation (antiarrhythmic drugs)
ACB	Aortokoronarer Bypass (aorto-coronary bypass)
ACT	Activated clotting time
AFL	Vorhofflattern (atrial flutter)
AV	Atrioventrikulär
BMI	Body Mass Index [kg/m ²]
CBA	Cryoballoonablation
CFAE	Komplex fraktioniertes atriales Elektrogramm (complex fractionated atrial electrogram)
CT	Computertomographie
CTI	Cavotricuspidaler Isthmus)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Hearth Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
HRS	Heart Rhythm Society
ICD	Intrakardialer Kardioverter Defibrillator (intracardial cardioverter defibrillator)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	Linkes Atrium
LAA	Linkes Vorhofohr (left atrial appendage)
LIPV	Linke inferiore Pulmonalvene
LPV	Linke Pulmonalvenen
LSPV	Linke superiore Pulmonalvene
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
OAK	Orale Antikoagulantien
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PS	Propensity Score
PVI	Pulmonalvenenisolation
RA	Rechtes Atrium
RF	Radiofrequenz
RFA	Radiofrequenz-Ablation
RIPV	Rechte inferiore Pulmonalvene
RPV	Rechte Pulmonalvenen
RSPV	Rechte superiore Pulmonalvene
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist

1 Einleitung

Die Therapie von Vorhofflimmern (VHF) stellt bei steigenden Prävalenzzahlen der supraventrikulären Arrhythmie in den Industrienationen eine stetig wachsende Herausforderung dar und die Folgen von nicht therapiertem VHF sind weitreichend (Chugh et al., 2014; Kannel et al., 1998). Eine etablierte Behandlungsmethode für Patienten mit VHF ist die kathetergestützte Ablation der Pulmonalvenen (Pulmonalvenenisolation - PVI).

Die Erfolgsrate der PVI für Patienten mit paroxysmalem VHF ist in den letzten Jahren gestiegen, dennoch erleidet jeder dritte bis fünfte Patient nach PVI ein Rezidiv der Rhythmusstörung, wobei der Erfolg der PVI mit steigender Anzahl an erfolgten Ablationen zunimmt (Cappato et al., 2010; Ganesan et al., 2013). Bisher sind zahlreiche Risikofaktoren für ein Rezidiv nach Katheterablation sowie prädiktive Faktoren für den Erfolg der PVI bekannt. Auch während der Katheterablation gibt es mehrere Parameter, die im Hinblick auf die Erfolgsprognose der Prozedur bestimmt werden können. Ein vergrößerter atrialer Durchmesser, ein hoher Grad an Fibrosierung im linken Vorhof und VHF, welches nicht aus den Pulmonalvenen getriggert wird, sind beispielsweise Prädiktoren bzw. Risikofaktoren für ein schlechteres Ergebnis des Eingriffs (Chang et al., 2013; Marrouche et al., 2014; Tang et al., 2014).

Während der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) kann bei einigen Patienten mit paroxysmalem VHF durch mechanische Manipulation, beispielsweise bei der Rekonstruktion der Vorhofgeometrie mit dem Mappingsystem, der Positionierung des Ablationskatheters oder der transeptalen Punktion, VHF induziert werden. Ob und inwiefern diese mechanische intraprozedurale Induktion von VHF eine Auswirkung auf den Erfolg bzw. die Rezidivrate der Katheterablation hat, wurde bisher in der Literatur nicht näher beschrieben. In dieser Arbeit soll daher untersucht werden, ob die mechanische Vulnerabilität und die intraprozedurale Induktion der Rhythmusstörung mit einer schlechteren Ergebnisrate des Eingriffs im Hinblick auf die Freiheit von VHF nach 12 Monaten assoziiert ist.

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Prävalenz und Epidemiologie

Vorhofflimmern stellt die häufigste kardiale Rhythmusstörung dar und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden (Kannel et al., 1998). Eine von vier Personen wird im Laufe ihres Lebens an Vorhofflimmern erkranken (Lloyd-Jones et al., 2004). Die Prävalenz der Arrhythmie hat sich innerhalb der letzten Dekaden nahezu verdoppelt. In den Industrienationen liegt sie bei ein bis drei Prozent, wobei sie mit zunehmendem Alter auf über 10 Prozent ansteigt und zudem für Männer etwas höher als für Frauen ist (Go et al., 2001; Ohlmeier et al., 2013; Schnabel et al., 2012; Zoni-Berisso et al., 2014). Vor allem der Anteil an Patienten mit VHF, die über 75 Jahre alt sind, wird in den nächsten Jahren weiter anwachsen (Krijthe et al., 2013). Dies erklärt sich vor allem durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die wachsende Detektion von VHF als auch durch die demographische Entwicklung generell (Go et al., 2001).

Obwohl sich die therapeutischen Optionen für Patienten mit VHF in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert haben, ist die Rhythmusstörung weiterhin mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz sowie thromboembolischer Ereignisse verbunden (Lin et al., 1996; Stewart et al., 2002). So haben Patienten mit VHF ein nahezu fünffach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden (Wolf et al., 1991). Des Weiteren geht VHF mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, verglichen mit sowohl der Allgemeinbevölkerung als auch anderen kardiovaskulären Erkrankungen, einher (Thrall et al., 2006). Je stärker die Reduktion der Lebensqualität durch die Arrhythmie ist, desto eher ist sie mit einer höheren Hospitalisierungsrate verbunden (Freeman et al., 2015; Marrouche et al., 2018).

Risikofaktoren für die Entstehung von Vorhofflimmern

Benjamin et al. konnten 1994 im Rahmen der Framingham-Studie wesentliche, zur Entstehung von VHF prädisponierende Faktoren identifizieren: Vor allem Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und strukturelle Herzerkrankungen, wie myokardiale Narben und Klappenvitien, stellten sich als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten der Arrhythmie dar (Benjamin et al., 1994). Als weiterer unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von VHF zeigte sich Übergewicht (Wang et al., 2004). Zudem sind Erkrankungen der Schilddrüse mit einer erhöhten Inzidenz von VHF assoziiert. Vor allem nicht therapierte latente oder manifeste Hyperthyreosen stellen eine der häufigsten reversiblen Ursachen für die Arrhythmie dar (Frost et al., 2004; Selmer et al., 2012). Auch ein übermäßiger Alkoholkonsum und das Schlaf-Apnoe-Syndrom können ursächlich für Vorhofflimmern sein (Djoussé et al., 2004; Frost and Vestergaard, 2004; Gami et al.,

2004). Des Weiteren ist eine chronische Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Auftreten von VHF verbunden (Bansal et al., 2017; Huang et al., 2016). Den am stärksten mit der Entstehung von VHF assoziierten Faktor stellt allerdings das Alter dar (Chugh et al., 2014). Der Zusammenhang zwischen höherem Alter und steigender Inzidenz der Rhythmusstörung wurde bereits erläutert.

Volksökonomische Bedeutung

Aufgrund der demographischen Bevölkerungsentwicklung sowie steigenden Prävalenz- und Inzidenzzahlen in den Industrienationen gewinnt VHF an stetig zunehmender volksökonomischer Bedeutung für die Gesellschaft (Chugh et al., 2013; Go et al., 2001; Naccarelli et al., 2009; Zoni-Berisso et al., 2014). Die jährlich durch VHF entstehenden Kosten im Gesundheitssystem sind durch die hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten der Arrhythmie bereits nicht unerheblich und werden in den kommenden Jahren vor allem durch die wachsende Anzahl an älteren Patienten weiter ansteigen (Chugh et al., 2013; Ringborg et al., 2008).

1.1.2 Definition und Symptome

Vorhofflimmern zählt zu den supraventrikulären Rhythmusstörungen und ist durch eine kreisende, scheinbar chaotische und irreguläre elektrische Erregungsausbreitung in den Atria gekennzeichnet (Moe and Abildskov, 1959). Die „Vorhoffrequenzen“ liegen dabei zwischen 350 und 600 pro Minute, was einer atrialen Zykluslänge von unter 200 Millisekunden entspricht. Im Elektrokardiogramm (EKG) ist dies durch den Verlust der P-Wellen gekennzeichnet (vgl. Punkt 1.1.5). Durch die hohen Erregungsfrequenzen ist keine effektive Vorhofkontraktion mehr möglich. Über den atrioventrikulären (AV) Knoten werden die Vorhoferregungen unregelmäßig auf die Ventrikel übergeleitet, was zu unregelmäßigen, im Intervall variierenden Ventrikelaktionen mit peripherem Pulsdefizit führt (Calkins et al., 2017; Kirchhof et al., 2016; Nattel, 2002).

Anhand der Herzfrequenz kann VHF in **tachykardes VHF** bei Frequenzen über 100 Schlägen pro Minute bzw. **bradykardes VHF** mit einer Frequenz von unter 50 Schlägen pro Minute eingeteilt werden.

VHF kann eine Vielzahl an unterschiedlichen, unspezifischen Symptomen hervorrufen. Die am häufigsten geäußerten Symptome bei Patienten mit VHF sind Palpitationen, Brustschmerzen, Atemnot bei körperlicher Belastung mit Leistungseinschränkung sowie verstärkte Müdigkeit (Freeman et al., 2015; Heidt et al., 2016; Rienstra et al., 2012; Walfridsson et al., 2015). Insbesondere Patienten mit paroxysmalem VHF scheinen häufig unter den Symptomen der Arrhythmie zu leiden (Nieuwlaat et al., 2005). In etwa 12 bis 35

Prozent der Fälle sind Patienten mit VHF jedoch klinisch asymptomatisch (Dilaveris and Kennedy, 2017; Flaker et al., 2005; Savelieva and Camm, 2000).

1.1.3 Klassifikation

Fünf Typen von Vorhofflimmern

Fuster et al. und Camm et al. haben eine Einteilung für VHF anhand der Dauer und Terminierung der Rhythmusstörung in fünf Typen etabliert (Camm et al., 2010; Fuster et al., 2006):

- Erstmalig diagnostiziertes VHF
- Paroxysmales VHF
- Persistierendes VHF
- Langandauerndes persistierendes VHF
- Permanentes VHF

Bei erstmalig diagnostiziertem VHF handelt es sich um jede erstmalig festgestellte Episode der Rhythmusstörung, unabhängig von weiterem Bestehen und Verlauf. Zeigt sich die Arrhythmie innerhalb eines Zeitraums von sieben Tagen selbstterminierend (Spontankonversion), spricht man von paroxysmalem VHF. Bei länger als sieben Tage bestehender Rhythmusstörung sollte nach dieser Klassifikation der Terminus „persistierendes VHF“ angewandt werden, wobei ab einer Dauer von über einem Jahr die Bezeichnung „langandauerndes persistierendes VHF“ empfohlen wird. Bei permanentem VHF wird die Arrhythmie von Seiten des Arztes und des Patienten als akzeptiert angesehen, es erfolgt definitionsgemäß keine Strategie zur Rhythmuskontrolle des VHF. Falls im Krankheitsverlauf eine Therapie zur Rhythmuskontrolle begonnen wird, muss die Arrhythmie wiederum zu „persistierendem VHF“ bzw. „langandauerndem persistierendem VHF“ neu klassifiziert werden.

Diese Klassifikation wird von den meisten kardiologischen Fachgesellschaften zur Einteilung von VHF empfohlen und benutzt (Calkins et al., 2017; Kirchhof et al., 2016).

Einteilung anhand von Beschwerden

Die European Heart Rhythm Association (EHRA) hat eine Einteilung von VHF anhand der Schwere der Symptome und Beschwerden vorgenommen, welche auch in den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zum Management von Vorhofflimmern Einklang gefunden hat (Kirchhof et al., 2007; vgl. Tabelle 1). Die Kategorie EHRA I umfasst hierbei alle Patienten mit asymptomatischem VHF. Ab EHRA II leiden die Patienten an einer symptomatischen Arrhythmie. Patienten mit EHRA II sind durch die Symptome noch nicht in ihren Alltagsaktivitäten eingeschränkt, während Patienten der

Kategorie EHRA III aufgrund der symptomatischen Arrhythmie in ihren Alltagsaktivitäten bereits weitestgehend eingeschränkt sind. Bei zunehmender Symptomlast der Rhythmusstörung sind die Patienten gänzlich nicht mehr in der Lage, Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen. Dies entspricht EHRA IV.

	Symptome	Beschreibung
EHRA I	keine	Keine Symptome
EHRA II	moderat	Alltagsaktivitäten nicht eingeschränkt
EHRA III	schwer	Alltagsaktivitäten eingeschränkt
EHRA IV	massiv	Alltagsaktivitäten nicht mehr durchführbar

*Tabelle 1: EHRA Score zur Einteilung von VHF anhand der Beschwerden
Modifiziert nach Kirchhof et al., 2007.*

1.1.4 Pathophysiologie

Zur Pathophysiologie von VHF gibt es mehrere Theorien. Die Prozesse, die zur Entstehung von VHF führen, sind komplex und von einer Vielzahl an Faktoren abhängig (Allessie et al., 2001). Generell braucht die Arrhythmie einen Trigger und ein Substrat, um zu bestehen. Als Substrat dienen meist aneinandergrenzende Myokardabschnitte mit unterschiedlichen Leitungseigenschaften sowie strukturell verändertes Myokard. Häufige Trigger wiederum sind ektope Erregungen und Extrasystolen.

Eine der bedeutendsten Arbeiten zur Pathophysiologie des VHF lieferten Moe et al. 1959 mit der **Multiple Wavelet Hypothese** (Moe and Abildskov, 1959). An Experimenten mit Hunden und in Computersimulationen konnten sie zeigen, dass VHF als eigenständige Entität auch nach Weglassen des ursprünglich auslösenden Stimulus weiterbestand und sich in Abhängigkeit der unterschiedlichen Leitungseigenschaften des Vorhofmyokards sowie daraus resultierenden verschiedenen Refraktärzeiten wellenförmig scheinbar chaotisch und nicht zielgerichtet über die gesamten Atria verbreiten konnte. Als wesentliche Faktoren für die Entstehung der multiplen Wellen kreisender ungeordneter Reentry-Erregung identifizierten sie einen vergrößerten Vorhofdurchmesser, eine verkürzte Refraktärzeit sowie eine herabgesetzte Leitungseigenschaft der Vorhöfe (Moe et al., 1964).

Fokale Initiierung von Vorhofflimmern

Haïssaguerre et al. konnten in den 1990er Jahren die Rolle der Pulmonalvenen als wesentlichen Ort der fokalen Entstehung von VHF identifizieren. Zudem konnten sie die

Zugänglichkeit der Pulmonalvenen zur Ablation als erfolgreiche Therapiemethode zur Terminierung der Arrhythmie beweisen: Das Ausschalten des fokalen Triggers durch Verödung führte zum Konzept der PVI (Haïssaguerre et al., 1998).

Patienten mit VHF scheinen eine signifikant kürzere Refraktärzeit am Übergang zu den Pulmonalvenen aufzuweisen als gesunde Kontrollen (Jaïs et al., 2002). Kurze Refraktärzeiten wiederum begünstigen die Entstehung sowie Aufrechterhaltung von VHF (Morillo et al., 1995). Dies unterstreicht die Rolle der Arrhythmogenität der Pulmonalvenen bei der Genese von VHF, insbesondere am Übergang von den elektrisch leitenden Ausläufern des atrialen Myokards zum elektrisch nicht leitenden Gewebe der Pulmonalvenen (Aslanidi et al., 2013; Saito et al., 2000; Zipes and Knope, 1972). Dort dienen ektope Schläge aus den arrhythmogenen Pulmonalvenen als Trigger für die Rhythmusstörung.

Atriales Remodeling und Veränderung der Ionenkanäle

Atriales Remodeling auf sowohl struktureller als auch elektrischer Ebene gilt als wesentlicher Faktor für die Entstehung sowie Aufrechterhaltung von VHF. Diese auf molekularer, elektrischer und struktureller Ebene ablaufenden Umbauprozesse der Vorhöfe sind zum einen durch VHF als Krankheitsentität selbst, zum anderen auch durch viele andere Faktoren wie chronische Herzinsuffizienz, systemische Prozesse und den Alterungsprozess der Menschen an sich bedingt (Nattel and Harada, 2014). Bereits Moe et al. zeigten in ihren Arbeiten zur Pathophysiologie von VHF, dass der Durchmesser des linken Vorhofs mit der Aufrechterhaltung der Arrhythmie in Zusammenhang stand (Moe and Abildskov, 1959). Beim VHF kommt es auf struktureller Ebene durch inflammatorische Prozesse zur zunehmenden Fibrose, Fettinfiltration und Größenzunahme der Atria (Nguyen et al., 2009; Oakes et al., 2009). Zudem nimmt die Kontraktilität des atrialen Myokards ab (Ausma et al., 1997; Schotten et al., 2002, 2001). All diese Prozesse führen zu einer erhöhten Rezidivrate von VHF bzw. zu einer Aufrechterhaltung der Arrhythmie.

Durch elektrisches Remodeling bei VHF verändert sich zudem das kardiale Aktionspotential. Dies resultiert insbesondere in einer verkürzten Refraktärzeit, wie bereits Wijffels et al. 1995 zeigen konnten (Wijffels et al., 1995). Eine verkürzte Refraktärperiode wiederum wirkt weiter proarrhythmisch auf das atriale Myokard, sodass sich die Rhythmusstörung selbst unterhält („**atrial fibrillation begets atrial fibrillation**“ Theorie; Morillo et al., 1995). Im Zuge des elektrischen Remodelings spielen mehrere Prozesse eine Rolle. Ein wesentlicher Bestandteil davon ist die Veränderung der Konzentration an intrazellulären Calciumionen, bedingt durch eine Veränderung der Ionenkanalexpression. Insbesondere scheint es bei Patienten mit VHF zu einer Reduktion des zelleinwärts gerichteten Calciumkanals vom L-Typ (I_{CaL}) zu kommen (Yue et al., 1997). Dieser steuert Calciumgehalt und -freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum der Myozyten.

Eine Reduktion des durch den I_{CaL} -gesteuerten zelleinwärts gerichteten Calciumstroms resultiert in einer verkürzten Dauer des Aktionspotentials sowie der effektiven Refraktärperiode, was die Entstehung und Aufrechterhaltung von Reentry-Kreisläufen begünstigt (Nattel and Harada, 2014). Zudem trägt die Reduktion der Calciumkanäle zur Verminderung der Kontraktilität in den Atria bei (Schotten et al., 2001). Des Weiteren spielen Vorgänge des autonomen Nervensystems eine Rolle bei der Genese und Aufrechterhaltung von VHF (Katrtsis et al., 2013; Scherlag et al., 2005).

Besonders im linken Vorhofohr (LAA) herrscht durch die Expression prothrombotischer Faktoren, bedingt durch die Inflammation, sowie durch die Stase aufgrund des strukturellen Remodelings und lokaler Beschaffenheiten des Myokards im LAA und der endothelialen Dysfunktion zudem eine hyperkoagulative Situation (Lim et al., 2013; Mondillo et al., 2000).

Das strukturelle und das elektrische Remodeling sind primär reversible Veränderungen, beispielsweise durch prompte elektrische Kardioversion (CV). Mit zunehmender Dauer des VHF zeigen sich diese Prozesse jedoch weitestgehend irreversibel (Allessie et al., 2001).

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik von VHF erfolgt primär elektrokardiographisch. Gemäß ESC ist VHF durch absolut irreguläre R-R Intervalle und fehlenden P-Wellen über eine Dauer von mindestens 30 Sekunden im EKG definiert (Kirchhof et al., 2016). Zur Diagnostik können sowohl das 12-Kanal-Oberflächen EKG als auch die Ableitung intrakardialer Elektroden im Rahmen einer EPU angewandt werden.

Patienten mit asymptomatischem VHF haben ein erheblich gesteigertes Mortalitätsrisiko, insbesondere durch Schlaganfälle bei fehlender antikoagulatorischer Therapie (Sanna et al., 2014; Savelieva and Camm, 2000). Vor allem paroxysmales VHF wird oft nicht sofort detektiert. Da die Inzidenz der Arrhythmie im Alter stark zunimmt, empfehlen die aktuellen Leitlinien, bei allen Patienten über 65 Jahren die Durchführung regelmäßiger EKGs bzw. Pulsmessungen zur Detektion eines möglicherweise bestehenden stummen VHF (IB Empfehlung). Bei Feststellung einer Arrhythmie in der peripheren Pulsmessung sollte ein EKG zur Detektion der möglicherweise zugrundeliegenden Rhythmusstörung folgen, da im Fall eines VHF eine zeitnahe antikoagulatorische Therapie zur Schlaganfallprophylaxe eingeleitet werden soll (Kirchhof et al., 2016).

Besonderes Augenmerk zur Diagnostik und Detektion von VHF muss außerdem auf Patienten, die einen Schlaganfall bzw. eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten haben, gelegt werden. Bei diesen Patienten ist oft eine kardiale Embolie, bedingt durch VHF, das auslösende Ereignis der neurologischen Störung. Diese Patienten sollten

daher gezielt und prologiert über eine Dauer von mindestens 72 Stunden mittels LZ-EKG überwacht werden (IB Empfehlung; Kirchhof et al., 2016).

Des Weiteren eignen sich implantierte elektronische Geräte, wie intrakardiale Kardioverter Defibrillatoren (ICD), zur Erkennung von VHF. Bei Patienten mit ICD sollten regelmäßige Speicherabfragen zur Feststellung möglicher Rhythmusstörungen erfolgen. Implantierbare elektronische Geräte gewinnen außerdem immer mehr Stellenwert in der gezielten Detektion von VHF bei Patienten nach Schlaganfall bzw. TIA (Boriani et al., 2014; Hindricks et al., 2010; Nölker et al., 2016; Reiffel et al., 2017). Auch Smartphone-Applikationen eignen sich mittlerweile zur Detektion von VHF (Bumgarner et al., 2018; Chan et al., 2016; McManus et al., 2016). Sie stellen vor allem in Verbindung mit einem tragbaren, elektronischem Gerät - wie einer Smart Watch - eine kostengünstige und nicht-invasive Möglichkeit zur Detektion vom VHF dar. Wasserlauf et. al konnten in ihrer Studie zeigen, dass sich Smart Watches nicht nur zur Detektion der Arrhythmie eignen, sondern auch eine sensitive Methode zur Feststellung der Dauer der VHF-Episoden im Vergleich mit implantierbaren Geräten darstellen (Wasserlauf et al., 2019).

Weitere diagnostische Maßnahmen umfassen das Abschätzen des Risikos thromboembolischer Ereignisse und den Ausschluss reversibler Ursachen wie Elektrolytentgleisungen (insbesondere Kalium) oder einer hyperthyreoten Stoffwechsellege. Außerdem ist die die Erkennung von kardiovaskulären Begleiterkrankungen, die oft mit VHF assoziiert sind, wie einer chronischen Herzinsuffizienz und einer arteriellen Hypertonie, von großer Bedeutung, da diese mit einer schlechteren Prognose der Arrhythmie verbunden sind. Daher sollte bei jedem Patienten mit neu diagnostiziertem VHF gemäß aktuellen Leitlinien eine vollständige und ausführliche kardiale und rhythmologische Anamnese, ein Basislabor inklusive Schilddrüsenwerten und Elektrolyten sowie eine Echokardiographie zur Abschätzung der kardialen Pumpfunktion und zum Ausschluss bzw. Detektion intrakardialer Thromben durchgeführt werden (Kirchhof et al., 2016). Zudem sind bei allen Patienten mit VHF regelmäßige Kontrolluntersuchungen und Standortbestimmungen essentiell.

1.1.6 Therapie

Prävention und kausale Therapie

Aufgrund der bereits erwähnten steigenden Prävalenz- und Inzidenzzahlen sowie der hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten und somit wachsender volkswirtschaftlicher Bedeutung der Arrhythmie ist eine gezielte Therapie bei Patienten mit VHF nötig und

unumgänglich. Hierbei soll ein ganzheitlicher Ansatz, mit den Zielen, die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern sowie Symptome zu verringern, verfolgt werden.

Besonders präventive Maßnahmen gewinnen unter diesen Umständen - bei einer steigenden Anzahl an Patienten, die unter der Rhythmusstörung leidet, sowie den teilweise schwerwiegenden Krankheitsfolgen der Arrhythmie - an immer höherem Stellenwert (Chugh et al., 2014; Krijthe et al., 2013; Zoni-Berisso et al., 2014). Neben der Prävention, vor allem durch Lebensstilmodifikationen, Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie gezielte Kontrolle und Therapie von Krankheitsentitäten, die mit einem höheren Risiko für die Entstehung von VHF verbunden sind, gliedert sich die Therapie des VHF nach der Diagnosestellung in mehrere Bereiche. So haben Patienten mit VHF, wie bereits unter Punkt 1.1.1 erläutert, ein erheblich gesteigertes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Eine wesentliche Therapiesäule der Arrhythmie stellt daher die medikamentöse Antikoagulation unter Abschätzung des individuellen Gerinnungsrisikos dar. Die weiteren Therapieprinzipien bei VHF lassen sich grob in zwei Kategorien unterteilen: Rhythmus- sowie Frequenzkontrolle. Die Rhythmuskontrolle hat die Wiederherstellung des Sinusrhythmus und somit die Terminierung der Arrhythmie als Ziel, während die Frequenzkontrolle der Optimierung der Herzfrequenz dient. Eine stark erhöhte Herzfrequenz ist mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert und schränkt zudem die Lebensqualität der betroffenen Patienten ein (Ulimoen et al., 2013; Van Gelder et al., 2010). Die Rhythmuskontrolle kann sowohl medikamentös, als auch zunehmend interventionell durch eine Katheterablation erfolgen. Rhythmus- sowie Frequenzkontrolle führen beide zu einer Reduktion der Symptomlast, während eine optimale Antikoagulation und die Therapie kardiovaskulärer Begleiterkrankungen vor allem prognostischen Einfluss haben (Al-Khatib et al., 2014; Ruff et al., 2014).

In Notfallsituationen ist die akute Wiederherstellung des Sinusrhythmus von Bedeutung. Diese kann entweder durch medikamentöse oder durch elektrische Kardioversion erfolgen. Zudem kann medikamentös auch eine akute Frequenzkontrolle durchgeführt werden. Bei der längerfristigen Betreuung von Patienten mit VHF soll je nach Wunsch des Patienten, vorliegenden Risikofaktoren, Komorbiditäten, Symptomlast und dem vorliegenden Typ des VHF (permanent, persistierend oder paroxysmal) individuell im gemeinsamen Konsens mit dem Patienten über die Möglichkeiten von rhythmus- und frequenzmodulierenden Therapien entschieden werden. Im Folgenden werden die wesentlichen Therapiesäulen bei Patienten mit VHF näher erläutert.

Antikoagulation

Wie bereits beschrieben, ist VHF mit einem erheblich erhöhten Risiko für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse, insbesondere Schlaganfällen, verbunden. Daher ist es

wichtig, eine Antikoagulation bei jedem Patienten mit VHF zu evaluieren. In den letzten Jahren hat sich die Abschätzung des Schlaganfallrisikos durch den CHA₂DS₂-VASc - Score etabliert und wird auch in den aktuellen ESC-Leitlinien empfohlen (IA-Empfehlung; vgl. Tabelle 2; Kirchhof et al., 2016; Lip et al., 2010). Ab einem Punktwert von 2 bei Männern bzw. 3 bei Frauen im CHA₂DS₂-VASc - Score ist eine Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK) gemäß aktueller Leitlinien indiziert (IA-Empfehlungen), ab einem Punktwert von 1 bei Männern bzw. 2 bei Frauen sollte eine OAK-Therapie zumindest erwogen werden (IIaB-Empfehlungen; Kirchhof et al., 2016).

C	Congestive Heart Failure (Herzinsuffizienz)	1 Punkt
H	Hypertension (arterielle Hypertonie)	1 Punkt
A₂	Age > 75 (Alter über 75 Jahre)	2 Punkte
D	Diabetes mellitus	1 Punkt
S₂	Stroke (Schlaganfall), TIA	2 Punkte
V	Vascular Disease (Gefässerkrankung)	1 Punkt
A	Age > 65 (Alter über 65 Jahre)	1 Punkt
Sc	Sex category (Geschlechtskategorie): Frauen	1 Punkt
		Σ 9 Punkte

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc – Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit VHF
 Modifiziert nach Lip et al., 2010 und Camm et al., 2012.
 Mit Angabe der deutschen Übersetzung der Begriffe in den Klammern.

TIA, transitorische ischämische Attacke.

In den letzten Jahren haben die direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) zunehmend an Bedeutung in der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nichtvalvulärem VHF gegenüber den zuvor bevorzugt eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) gewonnen. In den großen Vergleichsstudien RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE sowie ENGAGE-AF wurde die Wirksamkeit der DOAKs Dabigatran (direkter Thrombin-Inhibitor), Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (alle direkte Faktor-Xa-Inhibitoren) gegenüber dem VKA Warfarin bei Patienten mit VHF untersucht. Die DOAKs zeigten sich hier bezüglich der Schlaganfallprophylaxe einer Therapie mit VKAs nicht unterlegen bzw. in höheren Dosierungen teilweise sogar überlegen (Connolly et al., 2009; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011).

Wesentliche Vorteile der DOAKs im Vergleich zu den davor vorherrschenden VKAs sind zudem die einfache Handhabung der Therapie durch Wegfallen der regelmäßigen laborchemischen Überwachung der Gerinnung zur Therapiesteuerung sowie das

verringerte allgemeine Blutungsrisiko, das Wegfallen des Bridgings mit Heparin vor operativen Eingriffen und die fehlende Interferenz mit der Nahrungsaufnahme bei DOAKs (Gómez-Outes et al., 2016; López-López et al., 2017; Steffel et al., 2018).

Diese Erkenntnisse haben Einklang in die aktuellen Leitlinien gefunden, die eine Antikoagulation mit DOAKs gegenüber VKAs bei fehlender Kontraindikationen für eine Therapie mit DOAKs bevorzugt empfehlen (IA-Empfehlung; Kirchhof et al., 2016).

LAA-Okklusion

Vor allem im linken Vorhofohr besteht, wie bereits unter Punkt 1.1.4 beschrieben, ein hohes Risiko für die Entstehung atrialer Thromben. Bei ausgewählten Patienten kann daher zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse das LAA operativ bzw. interventionell verschlossen werden. Dies trifft vor allem auf Patienten zu, bei denen Kontraindikationen gegen eine Therapie mit OAKs, wie bereits stattgehabte lebensbedrohliche Blutungen, vorliegen (Meier et al., 2014). Zudem kann eine LAA-Okklusion in Verbindung mit kardiochirurgischen Eingriffen am Herzen durchgeführt werden. In der PREVAIL und der PROTECT AF Studie zeigten sich die Raten für Schlaganfälle und thromboembolische Ereignisse nach LAA-Okklusion vergleichbar mit denen von Warfarin bei gleichzeitig niedrigeren Mortalitätsraten im Langzeitverlauf (Holmes et al., 2015, 2014; Reddy et al., 2017).

Frequenzkontrolle

Medikamentöse Frequenzkontrolle

Die Kontrolle der Herzfrequenz kann bei vielen Patienten mit VHF effektiv zur Verminderung der Symptome beitragen (Nikolaidou and Channer, 2009; Van Gelder et al., 2010). Als bevorzugte Medikamentenklasse sowohl zur raschen Senkung der Frequenz bei neu diagnostiziertem, akut aufgetretenen VHF, als auch zur Langzeittherapie haben sich Betablocker herausgestellt. Des Weiteren kann eine Frequenzkontrolle bei erhaltener Ejektionsfraktion (EF) durch Calciumkanalblocker (v.a. Diltiazem und Verapamil) sowie auch bei herabgesetzter EF durch die Herzglykoside Digoxin und Digitoxin erzielt werden. In der RACE II Studie zeigte sich, dass Patienten im Langzeitverlauf nicht von einer intensiven Frequenzkontrolle (<80/min) im Vergleich mit einer kontrollierten Frequenz von unter 110 Schlägen pro Minute profitieren (Groenveld et al., 2011; Van Gelder et al., 2010). Die aktuellen Leitlinien empfehlen daher, als optimale Herzfrequenz für Patienten mit VHF einen Wert von unter 110 Schlägen pro Minute anzustreben (Kirchhof et al., 2016).

Ablation des atrioventrikulären (AV)-Knotens

Eine weitere, jedoch seltener eingesetzte Methode zur Kontrolle der Herzfrequenz bei Patienten mit VHF ist die Ablation des AV-Knotens nach erfolgter Schrittmacher-

Implantation. Vor allem Patienten mit unzureichender medikamentöser Senkung der Frequenz sowie therapierefraktär unter antiarrhythmischer Therapie profitieren von dieser Methode der Frequenzkontrolle (Lim et al., 2007; Tan et al., 2008).

Rhythmuskontrolle

Medikamentöse Rhythmuskontrolle

Die Rhythmuskontrolle kann, ebenso wie die Strategien zur Senkung der Herzfrequenz, sowohl akut als auch als längerfristige Therapiemethode mit antiarrhythmischen Medikamenten (AADs) erfolgen. Als bevorzugte Medikamente werden hierbei Klasse Ic Antiarrhythmika (Propafenon, Flecainid) sowie Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol, Dronedaron) eingesetzt, wobei die Wahl des geeigneten Medikaments unter Beachtung der bestehenden Komorbiditäten und des jeweiligen Risikoprofils des Präparats geschehen sollte (Dagres et al., 2013; Kumar and Zimetbaum, 2013).

Zur akuten medikamentösen Wiederherstellung des Sinusrhythmus hat sich unter anderem die sogenannte „Pill in the pocket“ Methode bewährt: Eine Einzeldosis Flecainid bzw. Propafenon wird bei Einsetzen der Symptome von VHF zur Terminierung der Rhythmusstörung eingenommen. Dies kann eigenständig und ohne ärztliche Überwachung geschehen, was die „Pill in the pocket“-Methode zu einer sehr angenehmen Therapieoption für ein ausgewähltes, zuvor selektiertes Patientengut ohne strukturelle Herzerkrankung macht (Alboni et al., 2004). Neben Flecainid und Propafenon kann auch Amiodaron zur akuten medikamentösen Kardioversion verwendet werden, Vernakalant und Ibutilide sind wiederum nur selten eingesetzte Medikamente zur medikamentösen Kardioversion und haben im klinischen Alltag kaum Stellenwert. (Khan et al., 2003; Kiliszek et al., 2014; Kirchhof et al., 2016; Müssigbrodt et al., 2016; Wijffels et al., 1999).

Elektrische Kardioversion (CV)

Bei Patienten, die ein neu aufgetretenes, hämodynamisch relevantes VHF entwickeln, ist zur raschen Wiederherstellung des Sinusrhythmus die elektrische Kardioversion Methode der Wahl. Falls die Arrhythmie bereits über 48 Stunden besteht, muss vor der CV der Ausschluss intraatrialer Thromben mittels Echokardiographie erfolgen bzw. vor elektiver CV eine orale Antikoagulation über mindestens drei Wochen durchgeführt werden. (Hernández-Madrid et al., 2013; Kirchhof et al., 2005, 2002). Ebenso wie die „Pill in the pocket“ Methode stellt die elektrische CV also eine Therapieoption für Akutsituationen dar, um eine rasche Konversion in den Sinusrhythmus zu erzielen, ohne einen gesicherten Einfluss auf die Langzeitprognose zu zeigen (Boriani et al., 2007). Um eine langfristige Terminierung der Arrhythmie aufrecht zu erhalten, sollten Patienten nach CV daher mit antiarrhythmischen Medikamenten behandelt werden (Kirchhof et al., 2012; Lafuente-Lafuente et al., 2015).

Medikamentöse Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle

Bereits mehrere große Studien hatten den Vergleich von Frequenz- versus Rhythmuskontrolle bezüglich Reduktion der Symptomlast, Einfluss auf die Lebensqualität sowie Mortalitätsraten zum Ziel. Hierbei ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Therapieregimen (Al-Khatib et al., 2014; Carlsson et al., 2003; Hagens et al., 2004; Hohnloser et al., 2000; Wyse et al., 2002). Allerdings zeigten sich in zwei der Studien, PIAF und STAF, für Patienten unter antiarrhythmischer Therapie höhere Wahrscheinlichkeiten, hospitalisiert zu werden (Carlsson et al., 2003; Hohnloser et al., 2000). Unter diesen Aspekten stellt eine Senkung der Herzfrequenz vor allem für ältere Patienten ohne erheblichen Leidensdruck durch Symptome wie Palpitationen die bevorzugte Therapiemaßnahme dar, während jüngere Patienten häufig von einer frühen Wiederherstellung des Sinusrhythmus profitieren (Al-Khatib et al., 2014; Groenveld et al., 2011).

Chirurgische Therapieansätze

Bereits 1987 wurde die Cox-Maze Operation als kurative Therapieoption für Patienten mit VHF vom namensgebenden J. Cox entwickelt. Das Prinzip hinter diesem Eingriff besteht darin, durch gezielte chirurgische Inzisionen („cut and sew“) an für die Aufrechterhaltung der Arrhythmie essentiellen Stellen, die elektrische Erregungsausbreitung vom Sinusknoten über das Vorhofmyokard ähnlich eines Labyrinths (engl. Maze) zum AV-Knoten zu leiten, und so das Auftreten weiterer Reentry-Mechanismen zu verhindern (Cox et al., 1991). Über die Jahre wurde dieses Verfahren kontinuierlich weiterentwickelt. Den Goldstandard der chirurgischen Therapie bei Patienten mit VHF stellte lange Zeit die Cox-Maze III Operation dar. Heutzutage wird vor allem eine weiterentwickelte Form der Cox-Maze III Operation (Cox-Maze IV) über eine Minithorakotomie durchgeführt (Calkins et al., 2017; Lawrance et al., 2014). Bei der Cox-Maze IV Operation werden die bislang durchgeführten biatrialen Inzisionen durch Radiofrequenz (RF)- bzw. Cryoablationen ersetzt. Vorteile dieser Methode sind vor allem kürzere intraoperative Abklemmzeiten des Herzens am kardiopulmonalen Bypass, eine verminderte Rate an Komplikationen sowie die einfachere Durchführbarkeit des Eingriffs (Gaynor et al., 2004; Melby et al., 2006). Aktuelle Studien konnten eine vergleichbare Erfolgsrate dieses Eingriffs zur Katheterablation belegen, jedoch sind die hierbei die höheren Komplikationsraten verbunden mit der Operation zu berücksichtigen (Boersma et al., 2012; Phan et al., 2016; Wang et al., 2014). Daher sind chirurgische Therapieoptionen vor allem Patienten vorbehalten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff am Herzen unterziehen und zusätzlich an VHF leiden (Calkins et al., 2017; Kirchhof et al., 2016). Neben den an die Cox-Maze Prozedur angelehnten Ansätzen können bei kardiochirurgischen Eingriffen additiv zur geplanten Operation bei zugleich bestehendem VHF auch herkömmliche Ablationsstrategien wie die PVI durchgeführt werden.

1.2 Katheterablation

Vorhofflimmern ist weiterhin mit einer hohen Krankheitslast und Mortalität verbunden. Daher sind kurative Therapiemethoden, die - anders als die oben beschriebene Cox-Maze Technik - mit keinem großen kardiochirurgischen Eingriff verbunden sind, zur Terminierung der Arrhythmie von großer Bedeutung. Ein etablierter kurativer Therapieansatz ist die kathetergesteuerte Ablation, hauptsächlich in Form der Pulmonalvenenisolation. Die Katheterablation wird als wesentlicher Teil der vorliegenden Arbeit detailliert im Folgenden erläutert.

1.2.1 Grundlagen und Geschichte

Das Prinzip der Katheterablation erklärt sich durch die Pathophysiologie der Arrhythmie (vgl. Punkt 1.1.4): Um zu bestehen, braucht VHF einen Trigger - z.B. ektope Schläge aus den Pulmonalvenen oder Extrasystolen - und ein Substrat. Als Substrat können sich aneinander angrenzende Myokardabschnitte mit unterschiedlichen Leitungseigenschaften sowie strukturell verändertes atriales Myokard präsentieren. Das gezielte Ausschalten des Triggers bzw. die Modifikation des Substrats führt durch die Ablation des entsprechenden Myokardabschnitts zum Sistieren der Arrhythmie. Den grundlegenden Beitrag in der Entwicklung der PVI lieferten Haïssaguerre et al. in den 1990er Jahren durch die Identifikation der Pulmonalvenen als Ausgangspunkt von Vorhofflimmern (Haïssaguerre et al., 1998). Sie konnten zeigen, dass sich durch gezielte elektrische Isolierung der Pulmonalvenen zum linken Atrium die kreisenden Erregungen bei VHF durchbrechen und die Rhythmusstörung terminieren ließen (Haïssaguerre et al., 2000). Zuvor wurde von Haïssaguerre et al. sowie Jais et al. bereits bewiesen, dass durch die Darstellung fokaler Triggerpunkte von VHF und deren gezielter Verödung sowie durch die Erzeugung linearer Läsionen mittels RF-Strom die Rhythmusstörung beendet werden konnte (Haïssaguerre et al., 1994; Jais et al., 1997).

1.2.2 Indikationen

Gemäß den aktuellen Leitlinien der ESC sowie der Hearth Rhythm Society (HRS) stellt die Katheterablation die bevorzugte Therapiemethode zur Terminierung der Arrhythmie bei Patienten mit symptomatischem therapierefraktären VHF dar (IA Empfehlung für paroxysmales VHF; Calkins et al., 2017; Kirchhof et al., 2016). Therapierefraktär ist hierbei als mindestens ein nicht erfolgreicher Therapieversuch mit einem Klasse I oder III Antiarrhythmikum definiert. Aufgrund von steigender Erfolgsraten gewinnt die kathetergestützte Ablation jedoch auch immer mehr Stellenwert in der Erstlinientherapie ohne vorangegangenen medikamentösen Therapieversuch (Cosedis Nielsen et al., 2012;

Hakalahti et al., 2015; Morillo et al., 2014). Laut den aktuellen Leitlinien der ESC und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) kann sie bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalen VHF alternativ zur AAD-Therapie als Therapiemethode der ersten Wahl angewandt werden (IIaB Empfehlung; Kirchhof et al., 2016; Kuck et al., 2017). Vor allem jüngere Patienten mit paroxysmale VHF und ohne bzw. mit nur milder struktureller Herzerkrankung profitieren von einem frühen Ablationszeitpunkt (Al-Khatib et al., 2014). Die Indikation zur Katheterablation bei Patienten mit VHF sollte immer im gemeinsamen Konsens zwischen Patienten und behandelndem Kardiologen unter Berücksichtigung vorliegender Komorbiditäten sowie Risiko und Nutzen der Katheterablation erfolgen.

1.2.3 Elektroanatomisches Mapping

Eine gute Orientierung im linken Atrium ist während der PVI essentiell. Mithilfe von dreidimensionalen (3D) Mappingsystemen zur Darstellung der Vorhofgeometrie kann diese erheblich vereinfacht werden. Pappone et al. beschrieben 1999 die erfolgreiche Katheterablation bei Patienten mithilfe eines 3D-Mappingsystems (Pappone et al., 1999), mittlerweile hat sich das 3D-Mapping zum Standard bei elektrophysiologischen Untersuchungen entwickelt. Aktuelle Mappingsysteme erlauben neben der anatomischen Darstellung des Atriums (anatomisches Map) die Determinierung der exakten Katheterpositionierung im Vorhof in Echtzeit und zudem oft die Darstellung eines Voltage Maps zur Identifikation von Arealen mit niedriger Spannung (meist Narbengewebe oder fibrotisch verändertes Myokard), eines Maps für komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (CFAE) sowie eines Maps zur Determinierung der frühesten elektrischen Aktivierung: Über die Ableitung multipler intrakardialer EKGs lässt sich mit den 3D-Mappingsystemen die Lokalisation der frühesten Erregung und das Anlaufen sowie die Ausbreitung einer Rhythmusstörung bestimmen. Daraus ergibt sich das sogenannte Aktivierungs-Map.

Zwei der häufig verwendeten 3D-Mappingsysteme sind das System „Carto“ (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, California, USA) sowie „NavX“ (vormals St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA; jetzt Abbott Laboratories).

Das Carto-System basiert auf der Erzeugung eines Magnetfelds zur elektroanatomischen Darstellung des linken Atriums. Ein unter dem Patienten angebrachter Magnetfeldsender generiert drei magnetische Wechselfelder und erzeugt so ein elektromagnetisches Feld im dreidimensionalen Raum. An der Spitze des Katheters befinden sich elektromagnetische Sensoren. Mithilfe dieser Sensoren kann die Feldstärke der einzelnen Magnetfelder gemessen und darüber die exakte Katheterpositionierung ermittelt werden. Durch Abtasten der atrialen Wand mit dem Mappingkatheter kann so durch die Registrierung von

genügend Orientierungspunkten eine dreidimensionale Darstellung des Vorhofs generiert werden.

Das Prinzip hinter dem NavX-System beruht auf Impedanz-Messungen. An drei Elektrodenpaaren (entsprechend der drei Raumebenen), die auf der Haut des Patienten angebracht sind, werden Spannungsgradienten zwischen je einem Elektrodenpaar aufgebaut und so ein dreidimensionales niedrigenergetisches elektrisches Feld erzeugt. Die Positionierung jeder Elektrode eines Katheters in diesem Feld kann bei Bewegung durch Veränderungen der Spannungsgradienten bestimmt werden. Das NavX-System hat einen Modus zur automatischen Erstellung der anatomischen Map, wobei es Korrekturen und Veränderungen sowie Neueinfügen einzelner Orientierungspunkte erlaubt.

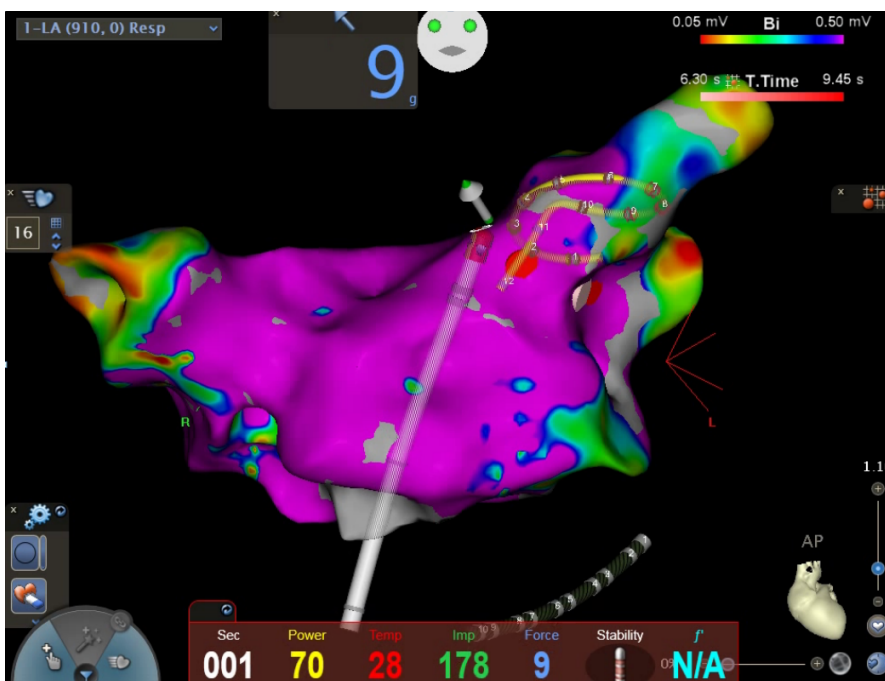


Abbildung 1: Darstellung des linken Atriums mittels 3D-Mappingssystem Carto 3.

AP- Ansicht auf das linke Atrium und die Pulmonalvenen während der PVI bei paroxysmalem VHF. Der Mappingkatheter (gelb) ist in der LSPV platziert, der Ablationskatheter in antraler Position dazu. Anzeige der Kontaktkraft von 9g an der Spitze des Ablationskatheters. Die violette Farbe (Voltage-Map) des linken Atriums weist auf ein vitales Vorhofgewebe ohne Narben hin.

1.2.4 Radiofrequenzablation und Cryoballoonablation

Generell existieren zwei gängige Ablationstechniken, die Radiofrequenzablation (RFA) und die Cryoballoonablation (CBA), wobei die RFA die am häufigsten angewandte Methode darstellt (Calkins et al., 2017). Die in der vorliegenden Arbeit betrachteten

Ablationen waren ausschließlich RFA. Im Folgenden wird auch das Prinzip der CBA als zweithäufigste Ablationstechnik zur Isolation der Pulmonalvenen kurz geschildert. Zudem gibt es neuere Ablationstechniken, die endokardiale Läsionen mithilfe von Laserenergie bzw. Ultraschall erzeugen. Diese Techniken befinden sich allerdings nicht in routinemäßiger klinischer Anwendung und werden nur selten durchgeführt.

Radiofrequenzablation

Bei der RFA werden mittels radiofrequenter Energie durch den Ablationskatheter punktuelle Läsionen im Myokard, bei der PVI zum Beispiel zirkumferent um die Pulmonalvenen herum, gesetzt („point-by-point“-Technik). Meistens wird ein sogenannter „Irrigated tip“-Katheter verwendet, dessen Spitze mit kühlender Kochsalzlösung umspült wird, um eine höhere Energieübertragung bei gleichzeitiger Vermeidung von hohen Temperaturspitzen auf das Gewebe zu erzielen und so tiefere Läsionen zu erzeugen (Macle et al., 2002; Nakagawa et al., 1995; Thomas et al., 2004). Zudem haben die neueren Katheter oft Sensoren für die Kraft, mit der die Katheterspitze in das Gewebe gepresst wird (Contact Force Sensor Katheter). Dadurch kann nicht nur die Prozedurdauer, sondern auch die fluoroskopische Durchleuchtungszeit sowie die RF-Zeit verkürzt und außerdem die Rate an periprozeduralen Komplikationen gesenkt werden (Lin et al., 2017; Marijon et al., 2014; Natale et al., 2014). Durch die Applikation von hochfrequentem Wechselstrom (350-750 kHz) über den Ablationskatheter wird das Myokard punktuell erhitzt und dadurch das Gewebe irreversibel geschädigt. Es kommt zur Nekrose und homogener Demarkation (Huang et al., 1988; Wittkampf et al., 1989). Dies führt in einem mehrwöchigen Prozess zum fibrotischen Umbau, wodurch die Pulmonalvenen vom Vorhofmyokard elektrisch isoliert werden und somit keine Überleitung ektooper Erregungen mehr stattfinden kann.

Cryoballoonablation

Bei der CBA macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass Gewebe auch durch die Applikation von Kälte irreversibel geschädigt werden kann. Bei dieser Technik besitzt der Ablationskatheter an seinem Ende einen expandierbaren Ballon, welcher mithilfe von Stickstoff gekühlt wird und Cryoenergie abgeben kann. Nach Positionierung des Katheters in einer Pulmonalvene wird der Ballon aufgeblasen und anschließend gekühlt, sodass das dem Ballon anliegende Gewebe durch Cryoenergie zirkumferent ablatiert wird („single shot“-Technik). Vorteil der „single shot“-Technik der CBA ist, dass nicht wie bei der RFA viele einzelne Punkte isoliert werden müssen („point-by-point“-Technik), sondern durch den Ballon eine durchgehende, zirkuläre Läsion im Ostium der jeweiligen Pulmonalvene gesetzt wird.

Die beiden Studien FreezeAF und FIRE AND ICE, welche das Ergebnis der RFA mit der CBA verglichen haben, konnten zeigen, dass die CBA der RFA sowohl im unmittelbaren Erfolg nach der Ablation als auch im Langzeitverlauf nicht unterlegen ist (Kuck et al.,

2016; Luik et al., 2017). Während die CBA aufgrund ihrer „single-shot“-Technik mittels Ballon für die Isolation der Pulmonalvenen Anwendung findet, kann die RFA auch zur Ablation fokaler Triggerpunkte, Reentry-Mechanismen sowie für CFAE-Ablationen, der Isolation des cavotrikuspidalen Isthmus (CTI) und dem Ziehen von Ablationslinien verwendet werden. Die verschiedenen Ablationsstrategien werden im Folgenden unter Punkt 1.2.5 detailliert erläutert.

1.2.5 Ablationsstrategien

Klassische Pulmonalvenenisolation (PVI)

Nachdem Haïssaguerre et al. in den 1990er Jahren die Pulmonalvenen als wesentlichen Ursprungsort von Trigger für VHF und deren Zugänglichkeit zur gezielten Ablation identifiziert hatten (Haïssaguerre et al., 2000), entwickelte sich die PVI schnell zur bevorzugten Ablationsstrategie bei VHF und stellt heute den Goldstandard zur Katheterablation der Arrhythmie dar (Calkins et al., 2017; Kirchhof et al., 2016). Sie kann sowohl als RFA als auch als CBA durchgeführt werden. Dabei werden die Pulmonalvenen zirkumferent verödet und so das Gewebe elektrisch vom Vorhofmyokard getrennt (vgl. Abbildung 2, Seite 22). Eine komplette Isolation, also die vollständige kreisförmige Ablation um alle Pulmonalvenen, ist einer inkompletten Isolation, bei der Lücken in der zirkumferenten Ablationsline um die Pulmonalvenen gelassen werden, hinsichtlich der Rezidivfreiheit überlegen (Kuck et al., 2016). Dennoch zeigen auch initial als vollständig isolierte Pulmonalvenen bereits nach drei Monaten in 30 Prozent eine elektrische Rekonnektion (Kuck et al., 2016). Zudem führt die Identifikation von arrhythmogenen Pulmonalvenen und lediglich deren zirkumferente Ablation verglichen mit einer vollständigen Isolation aller Pulmonalvenen zu einem vergleichbaren prozeduralen Erfolg bei einer kürzeren RF-Zeit und einer allgemein verkürzten Prozedurdauer. Arrhythmogene Pulmonalvenen sind jene Pulmonalvenen, die spontan oder durch hochfrequente Burst-Stimulation elektrisch feuern und so atriale Salven induzieren, welche in der Folge oft zu VHF degenerieren (Fichtner et al., 2013; Zhang et al., 2014).

Nach der PVI können die Pulmonalvenen medikamentös durch die Gabe von Adenosin als vollständig elektrisch isoliert nachgewiesen werden bzw. Lücken erkannt und gezielt nachabladiert werden sowie weitere Ablationsverfahren zur Terminierung der Rhythmusstörung angewendet werden. In einer Studie von Macle et al. ließ sich hierdurch der Erfolg der Ablation - gemessen an der Rezidivfreiheit - steigern, während Kobori et al. diesen Effekt nicht nachweisen konnten (Dallaglio et al., 2016; Kobori et al., 2015; Macle et al., 2015). Konsens der HRS in den Leitlinien von 2017 ist, dass eine Testung der vollständigen Isolation mit Adenosin oder durch hochfrequente Stimulation in Erwägung gezogen werden kann (Calkins et al., 2017).

Zusammenfassend stellt die PVI den Goldstandard und eine etablierte, erfolgreiche Therapiemethode zur Katheterablation bei VHF dar. Dennoch sind bei einigen Patienten additive Verfahren zur klassischen PVI nötig, um die Arrhythmie sicher zu beenden. Daher wurden im Laufe der letzten Jahre weitere Ablationsstrategien zur Katheterablation bei Patienten mit VHF entwickelt, welche im Folgenden beschrieben sind.



Abbildung 2: Fluoroskopische Darstellung des linken Atriums (PA-Ansicht) während der PVI.

Erkennbar ist die zirkumferente Ablationslinie um die linken Pulmonalvenen (rote Punkte).
Lasso: Mappingkatheter, CS: Katheter im Sinus Coronarius, Abl: Ablationskatheter

Ablation des Cavotrikuspidalen Isthmus

Die Ablation des Cavotrikuspidalen Isthmus (CTI), der im rechten Atrium die Verbindung zwischen dem unteren Trikuspidalklappenring und der Mündung der Vena cava inferior darstellt, ist bei Patienten mit typischem Vorhofflattern (AFL) die Ablationsstrategie der Wahl und mit hohen Erfolgsraten verbunden. Additiv zur PVI wird sie somit hauptsächlich bei Patienten mit VHF und Episoden von typischem AFL in der Anamnese angewandt (Calkins et al., 2017). Die prophylaktische Ablation des CTI zusätzlich zur PVI bei Patienten ohne AFL hat im Hinblick auf das Wiederauftreten von VHF oder AFL jedoch keinen Vorteil gezeigt (Mesquita et al., 2018; Shah et al., 2007).

Ziehen von Ablationslinien

Zusätzlich zur Isolation CTI können lineare Läsionen im linken Atrium zur Beendigung der Arrhythmie generiert werden. Die beiden am häufigsten angewandten linearen Läsionen im linken Atrium sind die Dachlinie und die anteriore Linie sowie die Mitralisthmuslinie. Die Dachlinie wird als Verbindung zwischen den kranialen Ablationsläsionen der PVI an der linken und rechten oberen Pulmonalvene (LSPV bzw. RSPV) gezogen, die Mitralisthmuslinie geht durch das Gewebe zwischen Mitralklappe und linker unterer Pulmonalvene (LIPV; Hocini et al., 2005; Jaïs et al., 2004). Angelehnt sind diese beiden Linien an den Verlauf der Läsionen bei der Cox-Maze Prozedur (vgl. Punkt 1.1.6, Seite 11). Sie werden vor allem bei Patienten mit persistierendem VHF eingesetzt, können jedoch auch bei paroxysmalem VHF angewendet werden und sollten im Anschluss an die Ablation als bidirektional blockiert nachgewiesen werden.

Ablation von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE)

Durch Mapping von CFAE (vgl. Punkt 1.2.3, Seite 18) können Myokardabschnitte, die essentiell für die Aufrechterhaltung der Reentry-Mechanismen von VHF sind, identifiziert werden. Diese sind durch eine kurze Zykluslänge oder komplex fraktionierte Erregung gekennzeichnet (Nademanee et al., 2004). Eine gezielte CFAE-Ablation führt dadurch zur Substratmodifikation der Arrhythmie, und kann bei Patienten mit paroxysmalem bzw. persistierenden VHF zusätzlich zur PVI angewandt werden (Nademanee et al., 2004). In der STAR-AF II Studie ergab sich jedoch kein Unterschied in der Erfolgsrate der Ablation für Patienten mit persistierendem VHF, die lediglich eine PVI erhielten, und Patienten mit kombinierter PVI und CFAE-Ablation (Verma et al., 2015).

Die Pulmonalvenen stellen den häufigsten Ursprungsort von Vorhofflimmern dar, jedoch gibt es auch Patienten, bei denen der Fokus der ektopen elektrischen Aktivierung außerhalb der Pulmonalvenen liegt. Bei diesen Patienten kann eine gezielte **Ablation eines fokalen Triggers bzw. Rotors** - eines lokalisiert kreisenden Erregungszyklus - angewandt werden (Miller et al., 2017). Oft geschieht dies in Verbindung mit einer Substratmodifikation durch eine CFAE-Ablation (Lo et al., 2017).

1.2.6 Mechanische Induktion von Vorhofflimmern

Während der elektrophysiologischen Untersuchung, und insbesondere der PVI, kann durch mechanische Irritation des atrialen Myokards mittels Mapping- oder Ablationskatheter bei Patienten, die zuvor einen Sinusrhythmus aufwiesen, VHF ausgelöst werden. Hierbei kommt es durch Berührung der Vorhofwand zur Entstehung der Rhythmusstörung, erkennbar durch die Katheterposition im dreidimensionalen (3D) Mappingsystem bzw. im

Angiographiesystem sowie durch direktes manuelles Feedback. In den intrakardialen Ableitungen zeigt sich infolge der mechanischen Irritation entweder das Anlaufen von VHF oder es tritt eine Salve supraventrikulärer Extrasystolen bzw. atypisches Vorhofflattern auf, welche in VHF degenerieren. In Abbildung 3, Seite 24 ist das Anlaufen von intraprozedural mechanisch induziertem VHF in den intra- sowie extrakardialen elektrokardiografischen Ableitungen zu sehen.

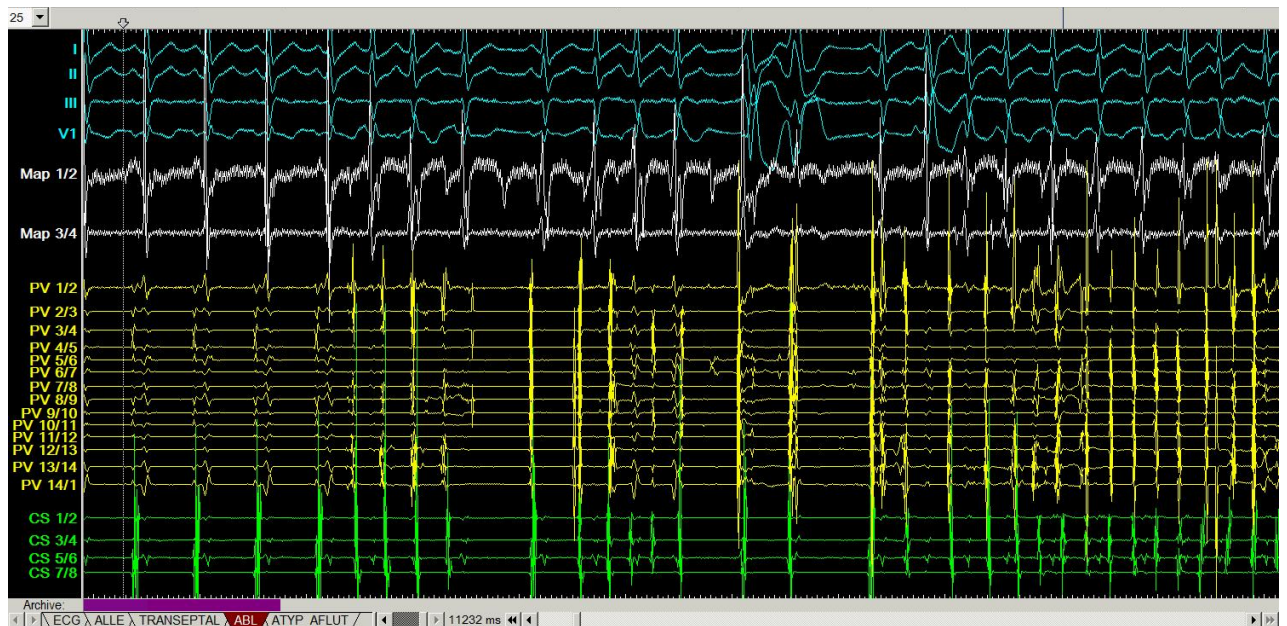


Abbildung 3: Mechanisch induziertes VHF in den intra- sowie extrakardialen EKG-Ableitungen während der Ablation.

Zu sehen sind die Oberflächen-Ableitungen I, II, III und V_1 (blau) sowie die intrakardialen Ableitungen des Mappingkatheters in den Pulmonalvenen (gelb) und des Coronarsinuskatheters (grün), sowie des Ablationskatheters (weiß).

Die früheste Aktivierung als Zeichen des Anlaufens von VHF ist auf dem Pulmonalvenen-Mappingkatheter zu sehen.

1.2.7 Erfolgsrate und Komplikationen

Die Katheterablation stellt heutzutage eine effektive, kurative Therapiemethode bei Patienten mit VHF dar. Ihr Ziel ist die langfristige Beendigung des VHF. Konkret bedeutet dies, dass die Patienten einen stabilen Sinusrhythmus aufweisen und keine Rezidive an supraventrikulären Tachykardien von einer Dauer über 30 Sekunden erleiden. Die Erfolgsraten der PVI nach 12 Monaten liegen bei 59 bis 86 Prozent für paroxysmales VHF bzw. 35 bis 79 Prozent für Patienten mit persistierendem VHF (Arbelo et al., 2014; Brooks et al., 2010; Ganesan et al., 2013; Oral et al., 2009; Pappone et al., 2006; Scherr et al., 2015; Takigawa et al., 2014). Demnach erleidet etwa knapp ein Drittel bis ein Fünftel der

Patienten mit paroxysmale VHF nach der Erstablation ein Rezidiv. Risikofaktoren dafür stellen ein vergrößerter linksatrialer Durchmesser und Klappenitien, eine Niereninsuffizienz sowie Vorhofflimmern, das nicht aus den Pulmonalvenen getriggert ist, dar (Chang et al., 2013; Sultan et al., 2017; Takigawa et al., 2017; Tang et al., 2014). Außerdem haben Patienten mit bereits lange bestehender Arrhythmie und mehreren erfolglosen Therapieversuchen mit AADs in der Anamnese ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Misserfolg der Ablation (Takigawa et al., 2014). De Greef et al. konnten als Prädiktor für den Erfolg der Katheterablation einen kurzen Zeitraum zwischen initialer Diagnosestellung und Zeitpunkt der Ablation identifizieren (De Greef et al., 2018). Die Erfolgsraten der Ablation lassen sich durch wiederholte Prozeduren auf über 80 Prozent steigern (Cappato et al., 2010; Takigawa et al., 2014). Bei erneuten Ablationen kommen oft ausgedehntere Ablationsstrategien, wie eine zusätzliche CFAE-Ablation und das Ziehen einer Dach- bzw. Mitralisthmuslinie, zur Anwendung.

Wie jeder interventionelle Eingriff ist auch die Katheterablation bei Vorhofflimmern mit Komplikationen verbunden. Zu den häufigsten periprozeduralen Komplikationen zählt die Ausbildung eines Perikardergusses, der im schlimmsten Fall zu einer lebensbedrohlichen Perikardtamponade führen kann (Cappato et al., 2010; Chen et al., 2015; Steinbeck et al., 2018). Diese bedarf einer unmittelbaren Handlungskonsequenz zur Entlastung des Herzens. Um einen Perikarderguss auszuschließen, wird in der Regel nach der Ablation eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Eine seltener auftretende Komplikation ist die periprozedurale Schädigung des Reizleitungssystems, wie etwa in Form eines AV-Blocks dritten Grades, welcher eine Schrittmacherindikation darstellt. Weitere komplikationsbezogene Störungen des Reizleitungssystems sind AV-Blockierungen ersten bzw. zweiten Grades und das Auftreten eines Sinusarrests. In seltenen Fällen kann als Komplikation nach Luftembolie eine myokardiale Ischämie (ST-Hebungsinfarkt bzw. Nicht-ST-Hebungsinfarkt) bzw. ein Herzstillstand auftreten (Steinbeck et al., 2018). Andere ebenfalls seltene, jedoch lebensbedrohliche Komplikationen sind ein cerebraler Insult bzw. eine TIA, sowie die Verletzung des Ösophagus (Cappato et al., 2010; Chen et al., 2015). Außerdem kann es an den Pulmonalvenen durch die Ablation zu Stenosen während des Eingriffs kommen. Zudem kann, wie bei allen Katheterinterventionen am Herzen, eine Blutung bzw. Nachblutung und die Ausbildung eines Aneurysma spurium an der Punktionsstelle der venösen Schleuse auftreten (Cappato et al., 2010; Chen et al., 2015; Steinbeck et al., 2018).

Insgesamt hat sich die Sicherheit des Eingriffs in den letzten Jahren erhöht, sodass sich die Komplikationsraten der Ablation von denen des medikamentösen Therapieregimes mit AADs nicht mehr stark unterscheiden (Cosedis Nielsen et al., 2012).

PVI verglichen mit medikamentöser Therapie

Bereits mehrere große Studien hatten zum Ziel, den Erfolg der PVI mit den unter Punkt 1.1.6 beschriebenen medikamentösen Therapieregimen zur Rhythmuskontrolle zu vergleichen. Für Patienten mit paroxysmalem VHF ohne vorher erfolgten Therapieversuch mit AADs erwies sich in der RAAFT-2 Studie die Katheterablation der medikamentösen Therapie hinsichtlich der Rezidivfreiheit der Rhythmusstörung überlegen (Morillo et al., 2014). Zu ähnlichen Ergebnissen bei Patienten mit persistierendem VHF kamen Mont et al. in der SARA Studie - auch hier war der Anteil an Patienten im stabilen Sinusrhythmus nach 12 Monaten in der Ablationsgruppe signifikant höher als in der medikamentösen Kohorte (Mont et al., 2014). Die MANTRA-PAF Studie konnte bei Patienten mit paroxysmalem VHF nach Ablation im sekundären Endpunkt eine verminderte Rate an Rezidiven nach 24 Monaten verglichen mit AAD-Therapie nachweisen, jedoch beim primären Endpunkt (Krankheitslast durch Vorhofflimmern) keine Überlegenheit der Katheterablation feststellen (Cosedis Nielsen et al., 2012). In der CABANA-Studie, der bisher größten Studie zum Vergleich von Katheterablation und antiarrhythmischer Medikation hinsichtlich Mortalitätsrate sowie Herzstillstand, Schlaganfallinzidenz und dem Auftreten von Blutungsereignissen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen im Langzeitverlauf nach 48,5 Monaten. Dennoch war die Rezidivrate in der Gruppe der Patienten mit Katheterablation signifikant geringer als in der Gruppe der Patienten unter AAD-Therapie und die Katheterablation erwies sich somit als mit VHF als sichere, etablierte Therapieoption für Patienten mit VHF (Kuck, 2017; Mark et al., 2019; Poole, 2018).

In den letzten Jahren wurde zudem viel über den Stellenwert der Katheterablation bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion diskutiert. Die CASTLE-AF Studie konnte zeigen, dass die Katheterablation für Patienten mit Herzinsuffizienz nicht nur die EF verbessern, sondern auch die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierungsrate senken kann (Marrouche et al., 2018).

Sowohl eine Therapie mit AADs als auch die RFA können die Lebensqualität der Patienten verbessern, wobei dieser Effekt nach Katheterablation größer ist (Fiala et al., 2014; Walfridsson et al., 2015). Zudem konnten Mantovan et al. zeigen, dass die PVI die Lebensqualität der Betroffenen unabhängig vom prozeduralen Ergebnis verbessert (Mantovan et al., 2013).

Unter diesen Aspekten entwickelt sich die Katheterablation, wie bereits unter Punkt 1.2.2 beschrieben, immer mehr zur bevorzugten Therapiemethode für Patienten mit symptomatischem VHF, sowohl bei Patienten mit erhaltener EF als auch bei Patienten mit eingeschränkter kardialer Pumpfunktion.

2 Problemstellung

Wie bereits erwähnt, stellt die Katheterablation eine etablierte kurative Therapiemethode für Patienten mit VHF dar. Gemäß den aktuellen Leitlinien der ESC und DGK kann sie bei symptomatischem paroxysmalen VHF als Erstlinientherapie ohne vorausgegangenen medikamentösen Therapieversuch angewandt werden (vgl. Punkt 1.2.2; Kirchhof et al., 2016; Kuck et al., 2017). Ihre Erfolgsrate ist seit ihren Anfängen in den 1990er Jahren dank der Entwicklung neuer Methoden, immer besser werdender Darstellung der anatomischen sowie elektrophysiologischen Eigenschaften im atrialen 3D-Mapping und nicht zuletzt wachsender Expertise kontinuierlich gestiegen. Dennoch ist vor allem bei persistierendem VHF in vielen Fällen weiterhin mehr als eine Prozedur zum Erhalt eines stabilen Sinusrhythmus und damit langfristigen Terminierung der Rhythmusstörung nötig (Cappato et al., 2010; Pappone et al., 2006; Takigawa et al., 2017, 2014). Die Identifizierung von patientenbezogenen sowie prozeduralen Faktoren, die mit einer geringeren Erfolgsrate der Katheterablation verbunden sind, ist daher von wesentlicher Bedeutung.

Intraprozedural kann während einer PVI bei Patienten mit paroxysmale VHF, die sich zu Beginn der Ablation im Sinusrhythmus befinden, durch mechanische Irritation der atrialen Wand mittels Mapping- oder Ablationskatheter VHF induziert werden. Daten zu diesem intraprozedural mechanisch induzierten VHF finden sich bisher nicht in der Literatur.

Es sind bereits zahlreiche Risikofaktoren bekannt, die das Auftreten eines Rezidivs nach Pulmonalvenenisolation begünstigen (vgl. Punkt 1.2.7). Hierzu zählen die Größe des linken Vorhofs, eine Niereninsuffizienz und VHF, welches nicht aus den Pulmonalvenen getriggert wird (Chang et al., 2013; Ganesan et al., 2013; Letsas et al., 2009; Tang et al., 2014). Zudem begünstigt ein höherer Grad an atrialer Fibrosierung das Auftreten eines Rezidivs nach erfolgter PVI (Cochet et al., 2018; Marrouche et al., 2014). Ob jedoch auch die intraprozedurale mechanische Induktion - und damit wohl eine höhere atriale Vulnerabilität gegenüber mechanischen Reizen für das Auftreten bzw. die Aufrechterhaltung supraventrikulärer Rhythmusstörungen - mit einem schlechteren Ergebnis der Katheterablation, gemessen an der Rezidivfreiheit von VHF, assoziiert ist, ist bisher nicht bekannt.

Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Evaluation der Rolle von intraprozedural mechanisch induziertem VHF während der Katheterablation bei Patienten mit paroxysmale VHF hinsichtlich des Ablationserfolgs. Dieser ist in diesem Forschungsprojekt als Freiheit von Vorhofflimmern nach 12 Monaten definiert. Zudem befasst sich die Arbeit mit der genauen anatomischen Lokalisation der intraprozeduralen

mechanischen Induktion von VHF sowie ihren Terminierungsmechanismen und den während der Ablation angewandten Ablationsstrategien. Außerdem wurde bei 15 der in die Studie eingeschlossenen Patienten intraprozedural mechanisch typisches Vorhofflimmern (AFL) ausgelöst, auf dessen anatomische Lokalisation der Induktion sowie dessen Terminierung ebenfalls näher eingegangen wird.

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende retrospektive, mittels Propensity Score analysierte Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum zwischen Februar 2011 bis einschließlich Juli 2016 einer Katheterablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern im Deutschen Herzzentrum München unterzogen hatten, sofern sie keine Ausschlusskriterien erfüllten.

Als genaue **Einschlusskriterien** dienten hierbei in Anlehnung an die ESC-Leitlinien zur Katheterablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern von 2012 sowie 2016 (Calkins et al., 2012; Kirchhof et al., 2016):

- Alter > 18 Jahre
- Symptomatisches paroxysmales Vorhofflimmern
- Mindestens ein nicht erfolgreicher Versuch einer antiarrhythmischen Therapie (Betablocker oder Klasse I bzw. III Antiarrhythmika)
- Orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten (mindestens wöchentlich dokumentierter INR > 2) oder Faktor X bzw. II Inhibitoren (Direkte orale Antikoagulantien- DOAK) für mindestens 3 Wochen vor der Ablation
- Absetzen der Antiarrhythmika (Klasse I oder III) mindestens 3 Halbwertszeiten vor dem geplanten Ablationszeitpunkt; ausgenommen Amiodaron, hier Absetzen mindestens 4 Wochen vor Ablation

Als **Ausschlusskriterien** wurden folgende Kriterien definiert:

- Persistierendes Vorhofflimmern
- Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern zu Beginn der Ablation im 12-Kanal-EKG
- Reversible Ursachen für VHF, wie Hyperthyreose oder schwere Hypokaliämie
- Vorausgegangene Ablation, perkutane Koronarintervention oder herzchirurgischer Eingriff im Zeitraum von 6 Wochen vor Ablation
- Nachweis intrakardialer Thromben im linken Atrium (LA)
- Orale Antikoagulation weniger als 3 Wochen vor Ablation oder Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation
- LA-Diameter > 58 mm oder LA-Oberfläche > 40 cm² in der Echokardiografie

Die erste Katheterablation fand am 23.02.2011 statt, die letzte am 05.07.2016. Der Zeitraum der Follow-Up Untersuchungen erstreckte sich von Mai 2011 bis einschließlich Juli 2017.

3.2 Studiendesign und Ablauf

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, mithilfe des Propensity Scores (PS) analysierte Studie, die das Auftreten von mechanisch induziertem VHF während der Katheterablation bei paroxysmalem VHF hinsichtlich seines Einflusses auf den Erfolg der Ablation untersucht.

Die Studie wurde am Deutschen Herzzentrum München, Technische Universität München in der Abteilung für Elektrophysiologie durchgeführt. Sie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt.

Ein genauer Ablauf der Studie ist in Abbildung 4, Seite 31 dargestellt. Primär wurden die Ablationsprotokolle aller Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern im Zeitraum von Februar 2011 bis Juli 2016 analysiert. Nach Ausschluss der Patienten mit Vorhofflimmern beziehungsweise Vorhofflattern zu Beginn der Ablation im oberflächigen 12-Kanal-EKG wurden 1735 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 234 Patienten (13%) wurde intraprozedural mechanisch Vorhofflimmern induziert. Dies wurde - wie bereits unter Punkt 1.2.6, Seite 23 erläutert - sowohl als Auftreten von Vorhofflimmern in den intrakardialen elektrokardiographischen Ableitungen als auch als Auftreten von atypischen Vorhofflattern bzw. einer Salve supraventrikulärer Extrasystolen, welche in Vorhofflimmern degenerierten, in den intrakardialen elektrokardiographischen Ableitungen als Folge mechanischer Irritation im Zuge der Katheterablation definiert. Zusätzlich zu den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 15 Patienten identifiziert, bei denen es während der Ablation zu mechanisch ausgelöstem typischen Vorhofflattern (AFL) kam.

Hauptziel der Studie ist die Evaluation des Auftretens von intraprozedural mechanisch induziertem Vorhofflimmern hinsichtlich seiner Rolle auf den Erfolg der Katheterablation (**Abschnitt 2**). Zur Beurteilung des Erfolgs der Katheterablation wurden die Ergebnisse der Follow-Up Untersuchungen ein Jahr nach Ablationszeitpunkt herangezogen. Das Follow-Up wird näher unter Punkt 3.6 (Seite 38) erläutert. In diesem Abschnitt wurden zwei verschiedene Gruppen unterschieden: In Abschnitt 2a wurden alle Patienten, bei denen es sich bei der Indexprozedur um eine Erstablation handelte, eingeschlossen. Abschnitt 2b schließt die Patienten mit ein, bei denen es sich um eine erneute Ablation bei VHF handelte. Hierbei wurde lediglich der Status einer Reablation berücksichtigt, nicht jedoch die Anzahl der bereits vorausgegangenen Ablationen.

Abschnitt 1 dient dem Vergleich der Baseline-Charakteristika sowie der prozeduralen Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Des Weiteren wurde in **Abschnitt 3** das Auftreten von mechanisch induziertem VHF (234 Patienten) während der Katheterablation hinsichtlich seiner exakten anatomischen Lokalisation, der Terminierung sowie der Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation der Induktion näher untersucht.

In **Abschnitt 4** wurde das Auftreten von mechanisch induziertem typischen AFL (15 Patienten), welches sich während der Arbeit an dem vorliegenden Forschungsprojekt ebenfalls zeigte, bezüglich anatomischer Lokalisation sowie Terminierung des mechanisch generierten Flatters analysiert.

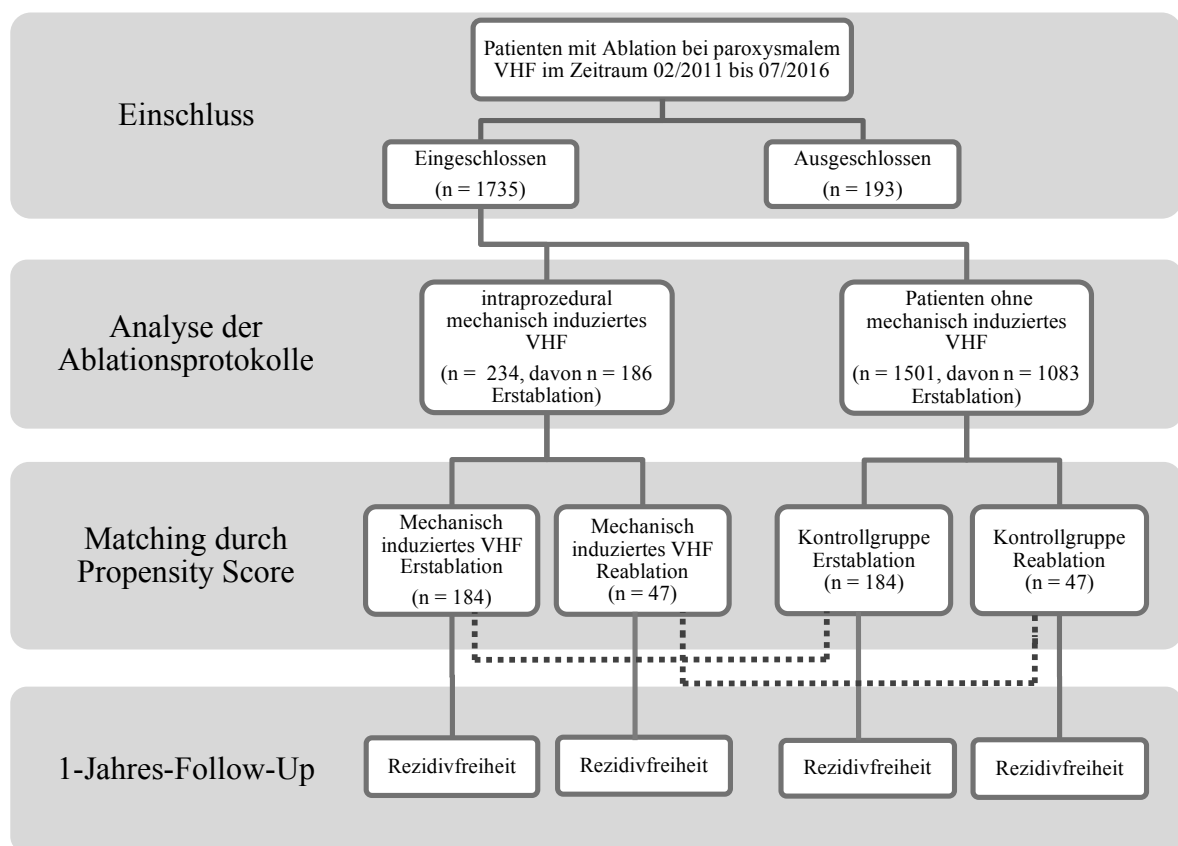


Abbildung 4: Ablaufdiagramm der Studie (Abschnitt 2) mit Angabe der Patientenzahlen.
Die gestrichelten Linien verdeutlichen das PS-Matching.

3.3 Statusbewertung der Patienten und Datenerfassung

Bei jedem Patienten wurden vor der Ablation gemäß klinikeigenen Standards eine ausführliche rhythmologische Anamnese, körperliche Untersuchung sowie ein oberflächiges 12-Kanal-EKG durchgeführt. Zudem wurden Laborparameter (Nierenwerte,

Blutzuckerwerte, Schilddrüsenwerte, Lipidstatus) erhoben und echokardiographisch die Ejektionsfraktion der Patienten als Parameter der kardialen Pumpfunktion bestimmt. Diese dienten in der vorliegenden Studie als **Baseline-Charakteristika**. Des Weiteren wurde eine Computertomographie (CT) des Thorax mit Kontrastmittel zum Ausschluss bzw. der Dokumentation vorbestehender Pulmonalvenenstenosen sowie intrakardialer Thromben durchgeführt. Zudem diente die CT-Untersuchung der Darstellung der kardialen Anatomie, insbesondere der des LA, im Hinblick auf die Planung der Ablation. Eine transösophageale Echokardiographie wurde additiv bei nicht sicherem Ausschluss eines intraatrialen Thrombus durchgeführt.

Zusätzlich wurden aus den Ablationsprotokollen folgende Parameter zur Ablation erfasst:

- Dauer der Ablation
- Reablationsstatus: Anzahl an der Indexprozedur bereits vorausgegangenen Ablationen
- Ablationsstrategie (isolierte PVI, CFAE-gesteuerte Ablation, Ziehen einer Ablationslinie, Ablation eines Triggers, CTI-Ablation, Ablation eines Reentry-Mechanismus)
- Strahlendosis und Durchleuchtungszeit mit dem Röntgen C-Bogen
- Dauer der Radiofrequenzapplikation

Bei Patienten mit mechanischer Induktion von VHF während der Ablation wurden zudem weitere Parameter erhoben:

- Lokalisation der Auslösung von VHF (LA, rechtes Atrium (RA), Pulmonalvenen, Septum)
- Bei Patienten mit den Pulmonalvenen als Lokalisation der mechanischen Induktion zusätzlich genaue anatomische Lage innerhalb der Pulmonalvenen (linke superiore Pulmonalvene (LSPV), linke inferiore Pulmonalvene (LIPV), rechte superiore Pulmonalvene (RSPV), rechte inferiore Pulmonalvene (RIPV), common ostium linke Pulmonalvenen (LPV), common ostium rechte Pulmonalvenen (RPV))
- Terminierung des VHF (spontan, CV, PVI, CFAE-gesteuerte Ablation, Ziehen einer Ablationslinie, Triggerablation, CTI-Ablation)
- Erfolg der Terminierung unmittelbar nach Ablation

Alle benötigten Daten wurden aus krankenhausinternen Datenbanksystemen (FileMaker 12 Pro, EPU Datenbank) erfasst und in Folge pseudonymisiert weiterverarbeitet sowie gespeichert.

3.4 Medikation

Medikamentöse antiarrhythmische Therapie

125 (7%) der insgesamt 1735 Patienten erhielten vor der Ablation ein Antiarrhythmikum der Klasse I, III oder IV (vgl. Abbildung 5, Seite 34). Der mit 62 Patienten (4%) größte Anteil der Patienten unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie war mit Amiodaron (Klasse III) vorbehandelt. Unter den 39 Patienten (2%) mit einem Klasse I Antiarrhythmikum erhielten 10 Patienten ein Medikament der Klasse IA, 3 Patienten ein Medikament der Klasse IB sowie 26 Patienten ein Klasse IC Antiarrhythmikum. 24 Patienten (1%) wiesen eine vorbestehende Therapie mit einem Antiarrhythmikum der Klasse IV auf.

Laut den aktuellen Guidelines der ESC zum Management von Patienten mit VHF stellen Betablocker (per definitionem Klasse II Antiarrhythmika) die medikamentöse Erstlinientherapie zur Frequenzkontrolle bei Patienten mit VHF dar (Empfehlungsklasse IB; Kirchhof et al., 2016). Zur reinen Rhythmuskontrolle werden sie hingegen nicht empfohlen. In der Analyse der therapeutisch eingesetzten antiarrhythmischen Medikamente wurden sie hier daher nicht mitberücksichtigt.

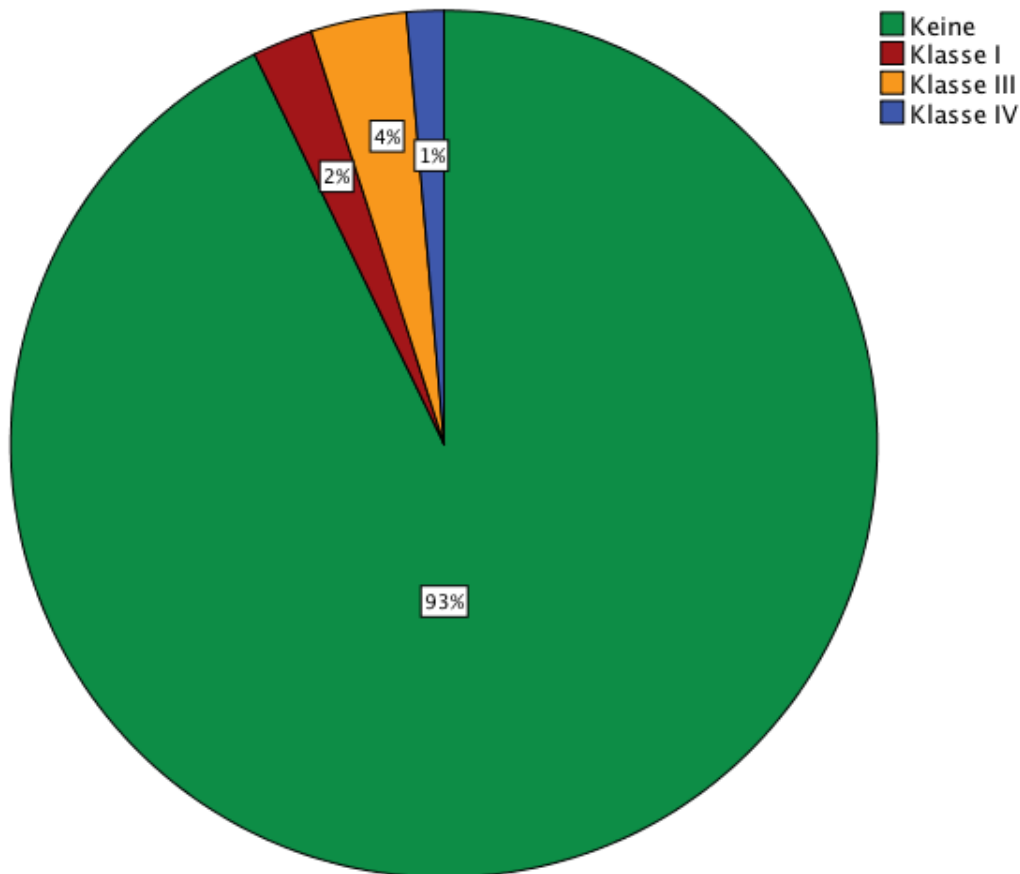


Abbildung 5: Kreisdiagramm zur Übersicht der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie.

Betablocker (Klasse II) sind hier nicht mitberücksichtigt.

Antikoagulation

Gemäß Risikostratifizierung anhand des CHA_2DS_2 -VASc-Scores, einen Schlaganfall bzw. ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, waren die Patienten vor der Katheterablation mit gerinnungshemmender Medikation (Vitamin-K-Antagonisten, DOAKs, Heparinderivate) therapiert. Der mit 59 Prozent größte Anteil der Patienten nahm ein DOAK-Präparat ein: 52 Prozent der Patienten waren mit einem Faktor-Xa-Inhibitor therapiert, davon 28 Prozent mit Rivaroxaban und 24 Prozent mit Apixaban. Bei weiteren sieben Prozent wurde der Faktor-IIa-Inhibitor Dabigatran zur Gerinnungshemmung eingesetzt. Unter den Patienten mit VKA erhielten 35 Prozent der Patienten als orales Antikoagulans Phenprocoumon, ein Prozent der Patienten nahm das vor allem in den Vereinigten Staaten von Amerika verbreitete Warfarin ein. Lediglich 0,4 Prozent der Patienten war unter Therapie mit einem Heparinderivat, in den meisten Fällen bei Vorliegen einer oder mehrerer Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation. Bei drei Prozent der Patienten wurde keine gerinnungshemmende Therapie verabreicht.

Generell ist zur oralen Antikoagulation anzumerken, dass zu Studienbeginn im Jahr 2012 DOAKs als Alternative zu VKA wie Phenprocoumon noch relativ wenig bei nicht-valvulärem VHF verwendet wurden. Während der Laufzeit der Studie nahm der Anteil der DOAKs am Gesamtanteil der oralen Gerinnungshemmer kontinuierlich zu.

3.5 Elektrophysiologische Untersuchung und Ablation

Nach erfolgter computertomographischer Bildgebung des Thorax sowie Absetzen der antiarrhythmischen Therapie mindestens drei Halbwertszeiten vor dem geplanten Eingriffszeitpunkt wurde die elektrophysiologische Untersuchung (EPU) inklusive kathetergestützter Ablation der Pulmonalvenen durchgeführt. Sie erfolgte in der Regel unter kontinuierlichem Monitoring der Vitalparameter in tiefer Analgosedierung mit Midazolam und Propofol sowie Fentanyl. Zur Sicherstellung einer optimalen hämostatischen Situation wurde ein Heparin-Perfusor installiert und die Gerinnung regelmäßig mittels Bestimmung der Activated Clotting Time (ACT) überwacht. Der Zielbereich der ACT während des Eingriffs war zwischen 300 und 350 Sekunden festgelegt, damit eine ausreichende Gerinnungshemmung gewährleistet war.

Der Zugang zum RA erfolgte über eine venöse Schleuse, platziert in der rechten oder linken Vena femoralis communis. Nach Einbringen eines diagnostischen Katheters in den Sinus Coronarius wurde die transseptale Punktion mit doppeltem Zugang zum LA mithilfe einer Agilis-Schleuse durchgeführt. Danach erfolgte die fluoroskopische Lagekontrolle der Katheter mit dem Angiographiesystem, um eine Fehlpositionierung auszuschließen, sowie die angiographische Darstellung der Pulmonalvenen. Mithilfe eines dreidimensionalen (3D) Mappingsystems wurde im Anschluss mittels Lasso-Katheter die Anatomie des LA rekonstruiert und ein Voltage-Map erstellt (siehe Abbildung 6, Seite 36).

Folgende **3D-Mappingsysteme** wurden zur Erstellung der LA-Anatomie und des Voltage-Maps verwendet:

- NavX™ Precision, vormals St. Jude Medical, jetzt Abbott Laboratories
- NavX™ Velocity, vormals St. Jude Medical, jetzt Abbott Laboratories
- Carto™ 3, Biosense Webster

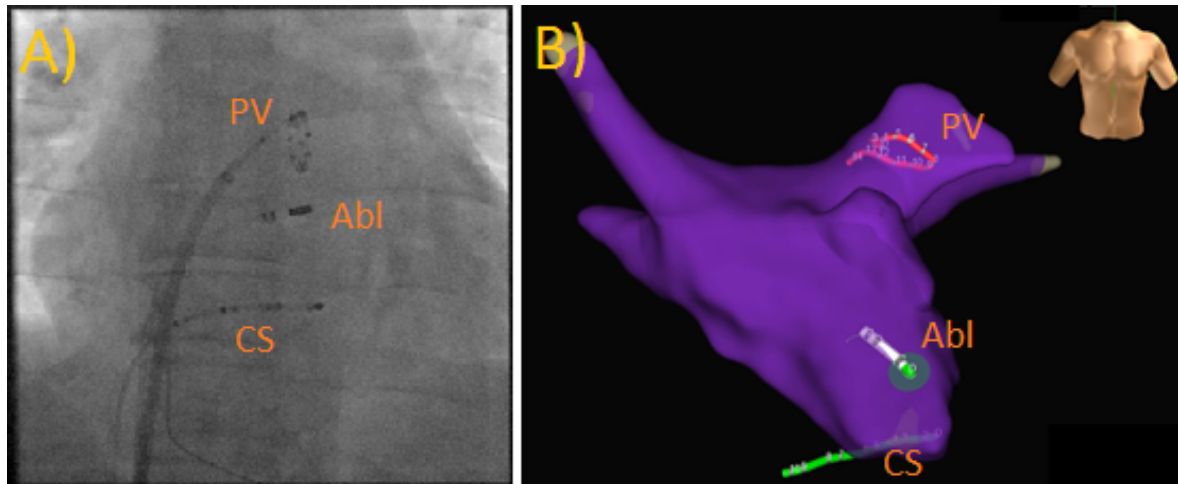


Abbildung 6: Darstellung der Katheterplatzierung vor der Ablation in der Fluoroskopie sowie im 3D-Mappingsystem.

A) zeigt die fluoroskopische Darstellung eines im Coronarsinus (CS) platzierten diagnostischen Katheters, eines in der linken oberen Lungenvene platzierten Lasso-Katheters sowie eines im anterioren LA platzierten Ablations-Katheters. B) zeigt die virtuelle Darstellung dieser Katheter im 3D Mappingsystem (AP Ansicht, ersichtlich am Thorax in der rechten oberen Ecke; CS Katheter in grün, Lasso-Katheter in rot und Ablationskatheter in weiß).

Radiofrequenz-Ablation

Zu Beginn der Untersuchung wurden bei allen Patienten die Pulmonalvenen zirkumferent mittels Applikation von RF-Energie im Bereich von 480 kHz über eine mittlere Dauer von 30 bis 60 Sekunden und einer Leistung von 30 bis 40 Watt isoliert. Im Anschluss wurde für alle Pulmonalvenen ein elektrischer Entrance Block nachgewiesen. In einigen Fällen wurden zudem zusätzliche Ablationsstrategien zur Isolation weiterer elektrisch aktiver Foci angewandt. Bei Patienten mit bekanntem typischen Vorhofflattern erfolgte auch die Ablation des CTI im rechten Atrium nach Rückzug der Katheter aus dem LA. Die genaue Lokalisation der zu abladierenden Punkte erfolgte während der Prozedur durch die eingesetzten 3D Mappingsysteme.

Im Fall einer vorbeschriebenen Pulmonalvenenstenose wurde nach Beendigung der RFA eine erneute Pulmonalvenen-Angiographie durchgeführt, um eine Stenosenprogredienz auszuschließen.

Intraprozedurale mechanische Induktion von VHF

Durch mechanische Manipulation mittels Katheter wurde bei einigen Patienten VHF oder atypisches AFL bzw. eine Salve an Extrasystolen, welche in VHF degenerierten, ausgelöst. Diese mechanische Induktion von VHF während der PVI ist bereits näher unter Punkt 1.2.6, Seite 23 beschrieben.

Sofern während der EPU mechanisch induziertes VHF auftrat, wurde dies mit Angabe des genauen Entstehungsorts sowie des Terminierungsprozesses im Ablationsprotokoll vermerkt.

Komplikationen

Tabelle 3, Seite 38 beinhaltet eine Übersicht der periprozedural aufgetretenen Komplikationen, die in Zusammenhang mit der Katheterablation stehen. Insgesamt kam es bei 19 (1,1%) der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu unerwünschten Zwischenfällen während des Eingriffs. Am häufigsten waren dies Blockierungen des AV-Knotens: Bei drei Patienten (0,2%) kam es zu einem AV-Block Grad III mit nachfolgender Schrittmacherimplantation. Bei weiteren drei Patienten zeigte sich die AV-Blockierung reversibel und bildete sich ohne weitere Maßnahmen zurück. Vier der 1735 Patienten (0,2%) entwickelten während der Ablation eine hämodynamisch relevante Perikardtamponade. Hebungen der ST-Strecke im EKG als Zeichen der akuten myokardialen Ischämie fanden sich bei fünf Patienten (0,3%), verursacht durch Luftembolien im Spülsystem von Schleusen und Kathetern. Weitere Komplikationen beinhalteten eine Vorhofseptumdissektion, eine Verletzung der pulmonalen Gefäße sowie Schädigungen des Reizleitungssystems in Form eines Sinusarrests bzw. eines neu aufgetretenen AV-Blocks Grad I bei je einem Patienten.

	Eingeschlossene Patienten (n = 1735)
Perikardtamponade	4 (0,2%)
Dissektion Vorhofseptum	1 (0,1%)
Hochgradige Pulmonalvenenstenose/ Verletzung der Pulmonalvenen	1 (0,1%)
Transiente ST-Hebungen	4 (0,2%)
Persistierende ST-Hebungen	1 (0,1%)
Sinusarrest	1 (0,1%)
Transiente AV-Blockierung	3 (0,2%)
Persistierende AV-Blockierung (AV Block III°)	3 (0,2%)
AV Block I°	1 (0,1%)
Gesamt	19 (1,1%)

Tabelle 3: Übersicht über die mit der Katheterablation verbundenen Komplikationen mit Angabe der Fallzahl sowie Prozentangabe.

3.6 Follow-Up und Nachsorge

Direkt im Anschluss an die Ablation erfolgte bei jedem Patienten zum Ausschluss eines Perikardergusses die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie. Des Weiteren erfolgte eine duplexsonografische Kontrolle der venösen Punktionsstelle, um eine mögliche Gefäßschädigung sowie ein Aneurysma auszuschließen.

Die Antikoagulation wurde gemäß gängiger Standards für mindestens drei Monate weitergeführt. Die antiarrhythmische Therapie wurde mit Ausnahme von Betablockern (Klasse II) in der Regel post ablationem nicht fortgeführt.

Alle Patienten wurden dazu aufgefordert, sich in der klinikeigenen Follow-Up-Ambulanz im zeitlichen Intervall von drei, sechs und 12 Monaten sowie kurzfristig bei Wiederauftreten von Beschwerden erneut vorzustellen. Im Rahmen dieser Nachsorgeuntersuchungen wurde eine detaillierte rhythmologische Anamnese erhoben.

Neben der körperlichen Untersuchung wurde außerdem bei jedem Patienten ein 12-Kanal-EKG sowie bei Angabe von Rhythmusstörungen und subjektiven Beschwerden wie Palpitationen, Herzrasen oder Schwindel ein 24-Stunden-Langzeit-EKG (LZ-EKG) nach Holter veranlasst. Des Weiteren wurden bei jedem Patienten mindestens zwei LZ-EKGs über sieben Tage zur Detektion möglicher asymptomatischer VHF-Episoden durchgeführt.

3.6.1 Frührezidiv und Blanking Periode

Die ersten 90 Tage post ablationem wurden als **Blanking Periode** definiert. Innerhalb dieses Zeitraums auftretende supraventrikuläre Tachyarrhythmien wurden als Frührezidiv gewertet und flossen nicht in die abschließende Analyse der Rezidive mit ein. Grund hierfür ist die Annahme inflammatorischer Prozesse, die durch eine Reizung des atrialen Myokards in der ersten Phase nach der Ablation bedingt sind. Kardiale Inflammation gilt als gesicherter Risikofaktor für das Auftreten von Arrhythmien (Aviles et al., 2003; Letsas et al., 2009; Lim et al., 2014; Phillips, 2013). Die meisten dieser Frührezidive treten innerhalb der ersten beiden Wochen der Blanking Periode auf (Joshi et al., 2009). Erst nach Abschluss des inflammatorisch bedingten Remodelings der Atria haben Arrhythmien einen gesicherten Einfluss auf die Langzeitprognose. Daher ist der Konsens der HRS, in den ersten drei Monaten auftretende supraventrikuläre Rhythmusstörungen im Rahmen der Blanking Periode als Rezidive nicht zu berücksichtigen (Calkins et al., 2017).

3.6.2 Rezidivfreiheit

Als Rezidiv nach erfolgter Ablation wurde in Anlehnung an die aktuellen Leitlinien das Wiederauftreten von VHF über eine Dauer von mehr als 30 Sekunden unter abgesetzter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie gewertet (Calkins et al., 2017). In dieser Studie wurde als Erfolg der Katheterablation die Rezidivfreiheit von VHF ein Jahr post ablationem gewählt.

3.7 Statistische Analyse

Die in dieser Arbeit aufgeführten Analysen wurden mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics 22 und 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) sowie der Software R (R Core Team 2015. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>) durchgeführt.

Statistische Methoden

Mithilfe der **Propensity Score (PS)** Methode wurde zur Interventionsgruppe eine passende Kontrollgruppe erstellt. Der PS dient der gleichmäßigen Verteilung observierter Confounder zwischen den betrachteten Gruppen in einem retrospektiven Studiensetting, wo primäre Randomisierung nicht möglich ist. Dadurch wird eine gute Vergleichbarkeit anhand der berücksichtigten Merkmale zwischen den beiden Gruppen ermöglicht. Fälle mit ähnlichem PS-Wert gleichen sich hinsichtlich der Verteilung der observierten Confounder und können daher als Matching-Partner gesehen werden. So kann eine annähernd randomisierte Studiensituation erzielt werden (Baek et al., 2015).

Der PS wurde mit der „R“-Erweiterung für SPSS generiert. Es wurde die Methode des Nearest Neighbour Matching mit einer 1:1 Zuordnung der Scores zwischen Interventions- und Kontrollgruppe angewandt.

Alle im Folgenden aufgeführten stetigen Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Für intervallskalierte Parameter, die einer Normalverteilung folgten, wurde der T-Test für unverbundene Stichproben beim Vergleich zwischen den Gruppen angewandt. Bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Bei mehr als zwei vorliegenden Stichproben wurden diese mittels ANOVA-Test verglichen. Das rezidivfreie Überleben nach 365 Tagen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Mithilfe der Cox-Regression wurde die Hazard Ratio für die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Rezidivs bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte exakt und zweiseitig, wobei ein p-Wert von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt wurde.

4 Ergebnisse

Die Arbeit gliedert sich in 4 Abschnitte. Der **erste Abschnitt** dient dem Vergleich der Baseline-Charakteristika sowie der prozeduralen Daten aller in die Studie eingeschlossener Patienten in Abhängigkeit der mechanischen Induktion von VHF.

In **Abschnitt 2** wird das Hauptziel der Arbeit, die Evaluation der Rolle von intraprozedural mechanisch induziertem VHF in Hinblick auf den Erfolg der Ablation, untersucht. Hier wird zwischen Abschnitt 2a und Abschnitt 2b in Abhängigkeit des Ablationsstatus der Patienten (Erstablacion in Abschnitt 2a versus Reablacion in Abschnitt 2b) unterschieden.

In **Abschnitt 3** erfolgt eine genaue Aufgliederung der mechanischen Induzierbarkeit von VHF während der Ablation hinsichtlich des Entstehungsortes sowie der Terminierung des VHF. Hier wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten betrachtet, bei denen intraprozedural Vorhofflimmern aufgetreten war ($n = 234$).

Des Weiteren wurde bei 15 Patienten intraprozedural mechanisch typisches Vorhofflattern ausgelöst. Die genauen Charakteristika des AFL hinsichtlich anatomischer Lokalisation der Auslösung, der Terminierung sowie der angewandten Ablationsverfahren werden in **Abschnitt 4** analysiert.

4.1 Abschnitt 1: Baseline-Charakteristika sowie prozedurale Daten

4.1.1 Vergleich aller in die Studie eingeschlossener Patienten

Der Vergleich der Baseline-Charakteristika zwischen den Patienten mit intraprozeduraler mechanischer Induktion von VHF (Gruppe 1, mi+; $n = 234$) und den Patienten der Kontrollkohorte (Gruppe 2, mi-; $n = 1501$) ist in Tabelle 4, Seite 43, dargestellt. Insgesamt ergaben sich bei der Betrachtung der Baseline-Charakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Beim Vergleich der prozeduralen Daten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den RF-Zeiten der beiden Kohorten (vgl. Tabelle 5, Seite 44). In der mi+ Interventionsgruppe lag die RF-Zeit bei $33,2 \pm 11,5$ Minuten, verglichen mit $30,4 \pm 11,2$ Minuten in der mi- Kontrollgruppe ($p = 0,001$). Es zeigte sich außerdem ein Trend zu einer insgesamt längeren Prozedurdauer in der Gruppe mit mechanisch induziertem VHF. Auch

dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant (128 ± 62 vs. 115 ± 49 Minuten, $p = 0,001$). Der Trend zu höheren Strahlendosen während der Durchleuchtungszeit mit dem Röntgen C-Bogen in der mi+ Gruppe erwies sich hingegen nicht als statistisch signifikant ($707,5$ vs. $598,6 \mu\text{Gym}^2$; $p = 0,089$).

	Gesamt n = 1735	Gruppe 1 (mi+) n = 234	Gruppe 2 (mi-) n = 1501	p-Wert
Demographische Daten				
Alter, Jahre	62 ± 11,3	61 ± 11,9	62 ± 11,3	p = 0,184
Männlich	1070 (62%)	139 (59%)	931 (62%)	p = 0,470
Klinische Daten				
EF in %	60,0 ± 15,0	59,8 ± 4,5	60,0 ± 14,9	p = 0,825
VHF-Episoden/Jahr	78 ± 108	67 ± 105	80 ± 108	p = 0,386
Behandelte arterielle Hypertonie	65%	64%	65%	p = 0,306
KHK mit Stent(s) bzw. ACB	10%	8%	10%	p = 0,397
Klappenvitien gesamt ¹	12%	9%	12%	p = 0,238
Zerebrovaskuläres Ereignis	6%	5%	7%	p = 0,457
pAVK	2%	1%	2%	p = 0,569
Kreatinin [mg/dl]	0,95 ± 0,23	0,95 ± 0,25	0,94 ± 0,23	p = 0,623
GFR [ml/min]	84,4 ± 19,5	85,3 ± 22,6	84,2 ± 19,0	p = 0,566
Diabetes mellitus	8%	7%	8%	p = 0,508
Glucose [mg/dl]	105,0 ± 21,5	106,9 ± 21,0	104,7 ± 21,6	p = 0,291
HbA1c in %	5,54 ± 0,57	5,48 ± 0,85	5,55 ± 0,53	p = 0,317
BMI [kg/m ²]	27,2 ± 6,2	27,7 ± 5,5	27,2 ± 6,3	p = 0,276
Cholesterin [mg/dl]	209 ± 44	211 ± 42	208 ± 44	p = 0,310
LDL [mg/dl]	123,2 ± 37,4	124,8 ± 36,2	123,0 ± 37,6	p = 0,604
Medikamente				
AAD (Klasse I, III, IV)	7%	10%	7%	p = 0,103

Tabelle 4: Übersicht über die Baseline-Charakteristika der in die Studie eingeschlossener Patienten (n = 1735) vor dem PS Matching.

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung oder als Anzahl mit Prozentangabe.

Die p-Werte wurden mithilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben sowie des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.

¹Insgesamt wiesen 12% der eingeschlossenen Patienten ein Klappenvitium auf, wobei bei einigen Patienten auch kombinierte Vitien mehrerer Klappen vorlagen.

AAD, antiarrhythmische Medikamente; ACB, Aortokoronarer Bypass (aorto-coronary bypass); BMI, Body Mass Index; EF, Ejektionsfraktion; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; KHK, koronare Herzkrankheit; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; VHF, Vorhofflimmern.

	Gesamt	Gruppe 1 (mi+) n = 234	Gruppe 2 (mi-) n = 1501	p-Wert
Prozedurdauer [min]	117 ± 51	128 ± 62	115 ± 49	p = 0,001
RF Zeit [min]	30,8 ± 11,3	33,2 ± 11,5	30,4 ± 11,2	p = 0,001
Röntgen Durchleuchtungszeit [min]	19,9 ± 147,2	20,2 ± 157,5	18,0 ± 40,8	p = 0,833
Röntgen Dosis [μGym^2]	612,5 ± 758,1	707,5 ± 884,7	598,6 ± 737,3	p = 0,089

Tabelle 5: Übersicht über die prozeduralen Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten (n = 1735) vor dem PS Matching.

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung.

Die p-Werte wurden mithilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben ermittelt.

RF, Radiofrequenz.

4.1.2 Vergleich der in die Propensity Score Analysen einbezogener Patienten

Während der Punkt 4.1.1 eine Übersicht über die Baseline-Charakteristika sowie prozedurale Daten aller 1735 Patienten gibt, werden in Tabelle 6 (Seite 46) sowie Tabelle 7 (Seite 47) lediglich die Baseline-Charakteristika und prozeduralen Daten der Patienten betrachtet, die in die PS-gematchten Analysen zum Erfolg der Katheterablation nach einem Jahr miteinbezogen wurden.

Mithilfe des PS wurden zu den 234 Patienten, bei denen intraprozedural mechanisch induziertes VHF auftrat, im Verhältnis 1:1 anhand von Alter, Geschlecht sowie EF zwei Kontrollgruppen (Erst- bzw. Reablation) generiert. Das Propensity Score Matching wird unter den Punkten 4.2 (Abschnitt 2a- Erstablation, Seite 47) sowie 4.3 (Abschnitt 2b- Reablation, Seite 56) detaillierter erläutert.

Insgesamt wurden zu 184 der 186 Patienten mit mechanischer Induktion bei der erstmaligen Ablation (Abschnitt 2a) und zu 47 der 48 Patienten, bei denen VHF während einer Reablation mechanisch ausgelöst wurde (Abschnitt 2b) passende Kontrollkohorten mittels PS-Werten generiert, sodass in diesem Abschnitt zwischen Gruppe 1 (mi+ Interventionsgruppe) und Gruppe 2 (mi- Kontrollgruppe) mit je 231 Patienten unterschieden wird.

Generell unterscheiden sich weder die Baseline-Charakteristika noch die prozeduralen Daten der 462 mit PS gematchten Patienten wesentlich von den Daten aller 1735 in die Studie eingeschlossenen Patienten (vgl. Punkt 4.1.1, Seite 41). Interessanterweise zeigte sich auch unter den in die PS-Analysen einbezogenen Patienten ein Trend zu längeren

Prozedurdauern sowie längeren RF-Zeiten bei den Patienten mit intraprozeduraler mechanischer Induktion von VHF. In dieser Kohorte stellten sich die Unterschiede als statistisch signifikant dar (126 ± 63 vs. 114 ± 48 Minuten; $p = 0,029$ bzw. $38,3 \pm 16,9$ vs. $33,1 \pm 16,4$ Minuten; $p = 0,001$). Ebenfalls zeigten sich erneut höhere Werte bzgl. der Strahlendosen während der Durchleuchtungszeit mittels Röntgen C-Bogen in der Patientenkohorte mit mechanisch induzierter Rhythmusstörung, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($698,3$ vs. $544,4 \mu\text{Gym}^2$; $p = 0,072$).

Bei 125 der Patienten mit mechanischer Induktion während der Erstablation wurde lediglich eine PVI ohne zusätzliche Ablationsverfahren (z.B. CFAE-Ablation, lineare Läsionen) durchgeführt. Zu diesen Patienten wurde ebenfalls eine Kontrollgruppe mithilfe des PS generiert ($n = 250$; 125 vs. 125). In dieser Patientenkohorte zeigte sich ein noch deutlicherer Unterschied bei den RF-Zeiten zwischen den beiden Gruppen: Die Patienten mit mechanischer Induktion (mi+ Gruppe) hatten statistisch hochsignifikant längere RF-Zeiten als die Patienten der mi- Kontrollgruppe ($38,9 \pm 16,2$ vs. $30,7 \pm 14,5$ Minuten; $p < 0,001$).

Eine Übersicht über die Baseline-Charakteristika ist in Tabelle 6, Seite 46 dargestellt. Die prozeduralen Daten sind auf Seite 47 in Tabelle 7 ersichtlich.

	Gesamt n = 462	Gruppe 1 (mi+) n = 231	Gruppe 2 (mi-) n = 231	p-Wert
Demographische Daten				
Alter, Jahre	62 ± 11,1	61 ± 11,8	63 ± 10,3	p = 0,064
Männlich	273 (59%)	138 (60%)	135 (58%)	p = 0,850
Klinische Daten				
EF in %	59,8 ± 4,7	60,0 ± 4,1	59,8 ± 5,3	p = 0,783
VHF-Episoden/Jahr	78 ± 142	68 ± 106	90 ± 173	p = 0,371
Behandelte arterielle Hypertonie	284 (61%)	145 (63%)	139 (60%)	p = 0,633
Klappenvitien gesamt ¹	49 (11%)	18 (8%)	31 (13%)	p = 0,069
KHK mit Stent(s) bzw. ACB	36 (8%)	18 (8%)	18 (8%)	p > 1,000
Zerebrovaskuläres Ereignis	26 (6%)	11 (5%)	15 (6%)	p = 0,546
pAVK	3 (0,6%)	2 (1%)	1 (0,5%)	p > 1,000
Kreatinin [mg/dl]	0,92 ± 23	0,93 ± 0,24	0,91 ± 0,21	p = 0,404
GFR [ml/min]	85,0 ± 20,6	85,3 ± 22,6	84,4 ± 18,3	p = 0,694
Diabetes mellitus	35 (8%)	16 (7%)	19 (8%)	p = 0,726
Glucose [mg/dl]	104,9 ± 20,7	107,0 ± 21,1	102,9 ± 20,2	p = 0,122
HbA1c in %	5,49 ± 0,69	5,48 ± 0,85	5,50 ± 0,53	p = 0,873
BMI [kg/m ²]	27,1 ± 5,9	27,7 ± 5,5	26,6 ± 6,2	p = 0,056
Cholesterin [mg/dl]	210 ± 47	212 ± 42	206 ± 51	p = 0,276
LDL [mg/dl]	123,0 ± 38,8	125,1 ± 36,2	121,1 ± 41,2	p = 0,391
Medikamente				
AAD (Klasse I, III, IV)	46 (10%)	23 (10%)	23 (10%)	p > 1,000

Tabelle 6: Übersicht über die Baseline-Charakteristika der in die PS-Analysen zur Rezidivfreiheit nach einem Jahr eingeschlossenen Patienten (n = 462).

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung oder als Anzahl mit Prozentangabe.

Die p-Werte wurden mithilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben sowie des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.

¹Insgesamt wiesen 11% der Patienten ein Klappenvitium auf, wobei bei einigen Patienten auch kombinierte Vitien mehrerer Klappen vorlagen.

AAD, antiarrhythmische Medikamente; ACB, Aortokoronarer Bypass (aorto-coronary bypass); BMI, Body Mass Index; EF, Ejektionsfraktion; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; KHK, koronare Herzkrankheit; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; VHF, Vorhofflimmern.

	Gesamt n = 462	Gruppe 1 (mi+) n = 231	Gruppe 2 (mi-) n = 231	p-Wert
Prozedurdauer [min]	120 ± 56	126 ± 63	114 ± 48	p = 0,029
RF Zeit [min]	35,7 ± 16,6	38,3 ± 16,9	33,1 ± 16,4	p = 0,001
Röntgen Durchleuchtungszeit [min]	16,6 ± 36,3	18,0 ± 41,0	15,2 ± 30,9	p = 0,404
Röntgen Dosis [μGym^2]	623,3 ± 727,9	698,3 ± 873,5	544,4 ± 555,6	p = 0,072
	Gesamt n = 250	Gruppe 1 (mi+) n = 125	Gruppe 2 (mi-) n = 125	p-Wert
RF Zeit nur PVI [min]	34,8 ± 15,9	38,9 ± 16,2	30,7 ± 14,5	p < 0,001

Tabelle 7: Übersicht über die prozeduralen Daten der in die PS-Analysen zur Rezidivfreiheit nach einem Jahr eingeschlossenen Patienten (n = 462), sowie der RF Zeit der Patienten mit lediglich PVI (n = 250).

Werte als Durchschnittswerte \pm Standardabweichung.

Die p-Werte wurden mithilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben ermittelt.

RF, Radiofrequenz.

4.2 Abschnitt 2a: Patienten mit Erstablation

4.2.1 Patientencharakteristika und Propensity Score Matching

In diese Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die erstmals eine Katheterablation erhielten und sich noch keinen vorausgehenden Ablationen bei Rhythmusstörungen unterzogen hatten. Insgesamt umfasste das Patientenkollektiv 1269 Patienten, davon 186 Patienten (15%), bei denen während der Ablation mechanisch Vorhofflimmern ausgelöst wurde. Im Mittel waren die Patienten 62 Jahre alt und 60 Prozent der eingeschlossenen Patienten waren Männer. Die EF lag mit durchschnittlich 60 Prozent im Normbereich. Eine Übersicht dieser Baseline-Charakteristika ist in Tabelle 8, Seite 48 dargestellt.

	Gesamt (n = 1269)	Mechanisch induziertes VHF (n = 186)	Kontrollgruppe (n = 1083)	p-Wert
Demographische Daten				
Alter, Jahre ^b	62 ± 11,4	62 ± 10,8	62 ± 11,5	p = 0,840
Männlich ^a	766 (60%)	106 (57%)	660 (61%)	p = 0,330
Echokardiogramm				
EF ^b in %	59,9 ± 4,8	60,1 ± 4,1	59,9 ± 4,9	p = 0,512

Tabelle 8: Baseline-Charakteristika der Patienten in Abschnitt 2a vor PS-Matching.

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung oder als Anzahl mit Prozentangabe.

^a kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen im Chi-Quadrat-Test

^b kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen im T-Test

EF, Ejektionsfraktion; VHF, Vorhofflimmern.

Propensity Score Matching

Mithilfe des Propensity Scores wurden aus dem Patientenkollektiv zwei Gruppen generiert. Für jeden Patienten wurde anhand der Kriterien Geschlecht, Alter und EF der PS-Wert berechnet. Anschließend wurde anhand der Verteilung des PS-Werts mit der Nearest Neighbour Methode ein 1:1 Matching für die beiden Gruppen (Patienten mit mechanisch induziertem VHF versus Patienten ohne mechanische Induktion) durchgeführt:

Gruppe 1 (mi+) umfasst die Patienten mit intraprozedural induziertem mechanischen VHF. Hier wurden 184 der ursprünglich 186 Patienten gematcht. Gruppe 2 (mi-) dient als Kontrollgruppe und beinhaltet 184 der 1083 Patienten ohne mechanischer Induktion von VHF.

In Abbildung 7, Seite 49 und Abbildung 8, Seite 50 sind die Verteilungen des Propensity Scores zwischen den beiden Gruppen vor und nach dem Matching dargestellt.

Nach Anwendung der PS-Methode wurden 368 (184 versus 184) Patienten in die Analyse zur Rezidivfreiheit nach der Katheterablation eingeschlossen. Durchschnittlich waren die Patienten 63 Jahre alt und zu 57 Prozent männlich. Der Großteil hatte eine gute EF (60% im Mittel). Eine Übersicht über die einbezogenen Baseline-Charakteristika nach dem Matching ist in Tabelle 9, Seite 50 ersichtlich.

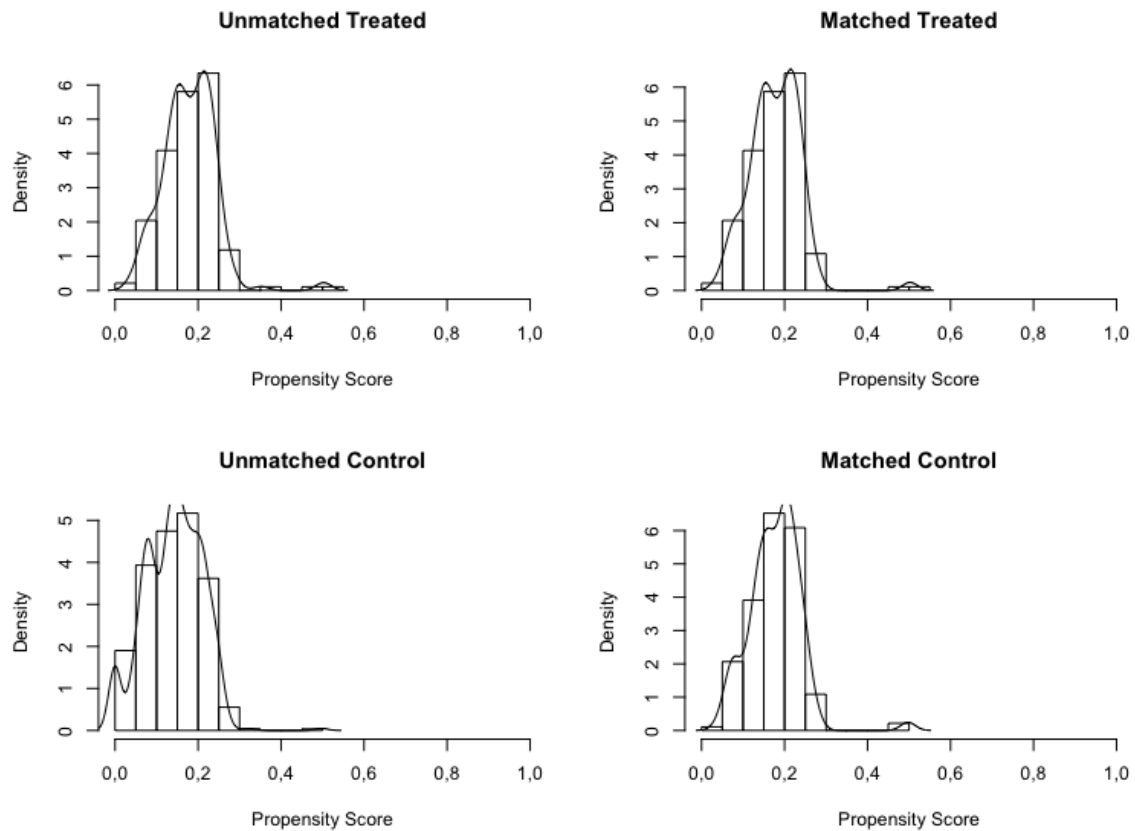


Abbildung 7: Übersicht der Verteilung des errechneten Propensity Scores in Abschnitt 2a jeweils vor und nach dem Matching für Gruppe 1 (mechanisch induziertes VHF) und Gruppe 2 (Kontrollgruppe).

Unmatched Treated, nicht gematchte Behandelte (Gruppe 1 vor PS-Matching); Unmatched Control, nicht gematchte Kontrollen (Gruppe 2 vor PS-Matching); Matched Treated, gematchte Behandelte (Gruppe 1 nach PS-Matching); Matched Control, gematchte Kontrollen (Gruppe 2 nach PS-Matching); Density, Dichte.

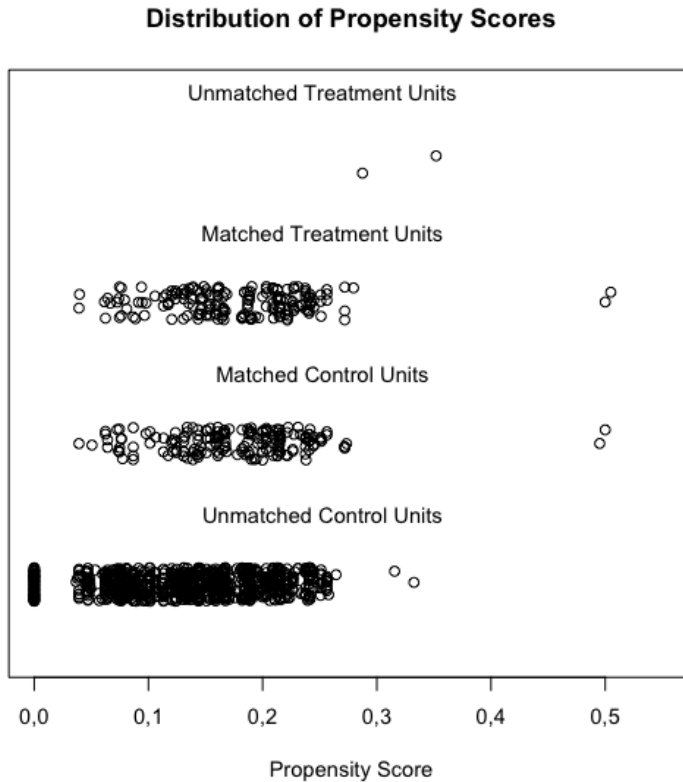


Abbildung 8: Verteilung des Propensity Scores vor und nach dem PS-Matching in Abschnitt 2a.

Unmatched Treatment Units, nicht gematchte Patienten der Gruppe 1 (mi+); Matched Treatment Units, gematchte Patienten der Gruppe 1; Matched Control Units, gematchte Patienten der Gruppe 2 (mi-Kontrollgruppe); Unmatched Control Units, nicht gematchte Patienten der Gruppe 2.

	Gesamt (n = 368)	Mechanisch induziertes VHF (n = 184)	Kontrollgruppe (n = 184)	p-Wert
Demographische Daten				
Alter, Jahre ^b	63 ± 10,5	62 ± 10,6	63 ± 10,4	p = 0,277
Männlich ^a	210 (57%)	106 (58%)	104 (57%)	p = 0,949
Echokardiogramm				
EF ^b in %	60,0 ± 4,9	60,0 ± 4,0	60,0 ± 5,6	p = 0,916

Tabelle 9: Baseline-Charakteristika der Patienten in Abschnitt 2a nach PS-Matching.

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung oder als Anzahl mit Prozentangabe.

^a kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen im Chi-Quadrat-Test

^b kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen im T-Test

EF, Ejektionsfraktion; VHF, Vorhofflimmern.

4.2.2 Ablation

Die Katheterablation wurde gemäß allgemein anerkannten Standards durchgeführt und ist unter Punkt 3.5 detailliert beschrieben. Sie fand in Verbindung mit einer elektrophysiologischen Untersuchung statt.

Angewandte Ablationsverfahren

Bei allen Patienten wurde gemäß den gängigen Standards bei paroxysmalem VHF eine PVI durchgeführt. Zudem wurden bei 78 Patienten, davon 49 Patienten aus Gruppe 1 sowie 29 Patienten aus Gruppe 2, weitere Ablationsstrategien angewandt (vgl. Tabelle 10, Seite 51). Am häufigsten wurden additiv zur PVI eine Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus, eine CFAE-gesteuerte Ablation sowie die Isolation eines Triggers durchgeführt. Insgesamt wurden zusätzliche Ablationsstrategien vor allem in der Gruppe mit mechanischer intraprozeduraler Induktion von VHF angewandt. Mit einem p-Wert von 0,015 erwies sich diese Verteilung zwischen den beiden Gruppen als statistisch signifikant.

	Gesamt (n = 368)	Mechanisch induziertes VHF (n = 184)	Kontrollgruppe (n = 184)	
Linie	5 (1%)	3 (2%)	2 (1%)	
CFAE	14 (4%)	13 (7%)	1 (0,5%)	
Trigger	12 (3%)	5 (3%)	7 (4%)	
Reentry	2 (0,5%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	
CTI	38 (10%)	21 (11%)	17 (9%)	
Kombination	8 (2%)	7 (4%)	1 (0,5%)	
Gesamt	78 (21%)	49 (27%)	29 (16%)	p = 0,015¹

Tabelle 10: Darstellung der Ablationsstrategien additiv zur PVI in Abschnitt 2a.

Werte als Anzahl mit Prozentangabe.

¹p-Wert mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.

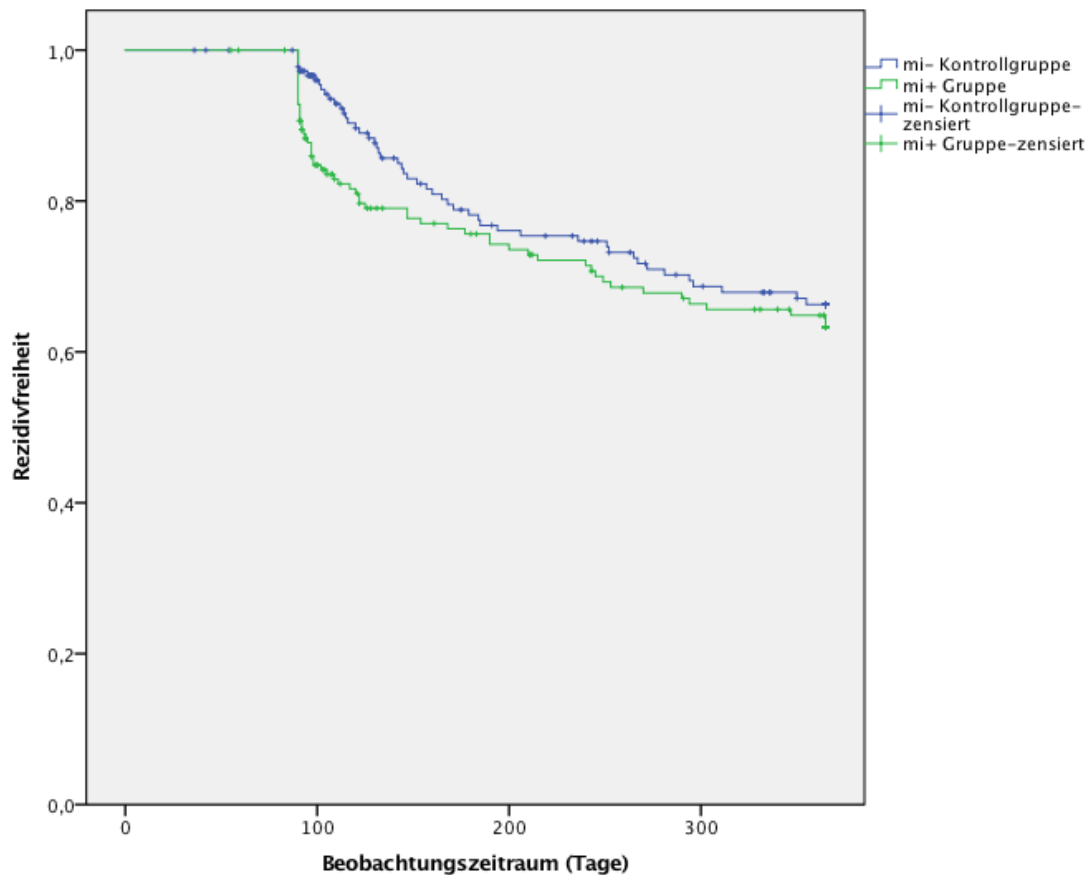
CFAE, komplex fraktioniertes Elektrokardiogramm Ablation; CTI, Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus.

4.2.3 Endpunkt: 1-Jahres-Rezidivfreiheit nach Ablation

Unter Punkt 3.6 ist die detaillierte Nachsorge der Patienten erläutert. Insgesamt wurden die Patienten über mindestens 365 Tage beobachtet und erhielten im Mittel mindestens zwei LZ-EKGs über sieben Tage. Die mittlere Follow-Up Zeit betrug 362 Tage. Zu einer inkompletten Nachsorge (lost to follow up) kam es bei 100 Patienten, davon 47 Fälle aus der Gruppe mit mechanischer Induktion von VHF und 53 Fälle aus der Kontrollgruppe.

1-Jahres-Rezidivfreiheit bei allen Patienten aus Abschnitt 1a

Wie erwartet, zeigte sich beim primären Endpunkt, der Rezidivfreiheit nach einem Jahr, in der Kontrollgruppe ein Trend zu einem besseren Ergebnis. Nach 365 Tagen kam es bei 58 Patienten (32%) aus Gruppe 1 zu einem Rezidiv, während in Gruppe 2 lediglich bei 50 Patienten (27%) ein Rezidiv auftrat. Zu diesem Zeitpunkt umfasste die mi+ Gruppe noch 79 Patienten, in der Kontrollgruppe waren 81 Patienten im stabilen Sinusrhythmus verblieben. Der Unterschied bezüglich der Rezidivfreiheit nach 365 Tagen war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,110$). In Abbildung 9, Seite 53 ist das rezidivfreie Überleben in Form der Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt. Die Hazard Ratio für das Auftreten eines VHF-Rezidivs betrug 1,2 für Patienten mit mechanischer Induktion im Vergleich zu Patienten ohne mechanischer Induktion (95%-Konfidenzintervall: 0,83 bis 1,78; $p = 0,307$).



Number at Risk

mi+ Gruppe	139	106	90
mi- Kontrollgruppe	154	109	90

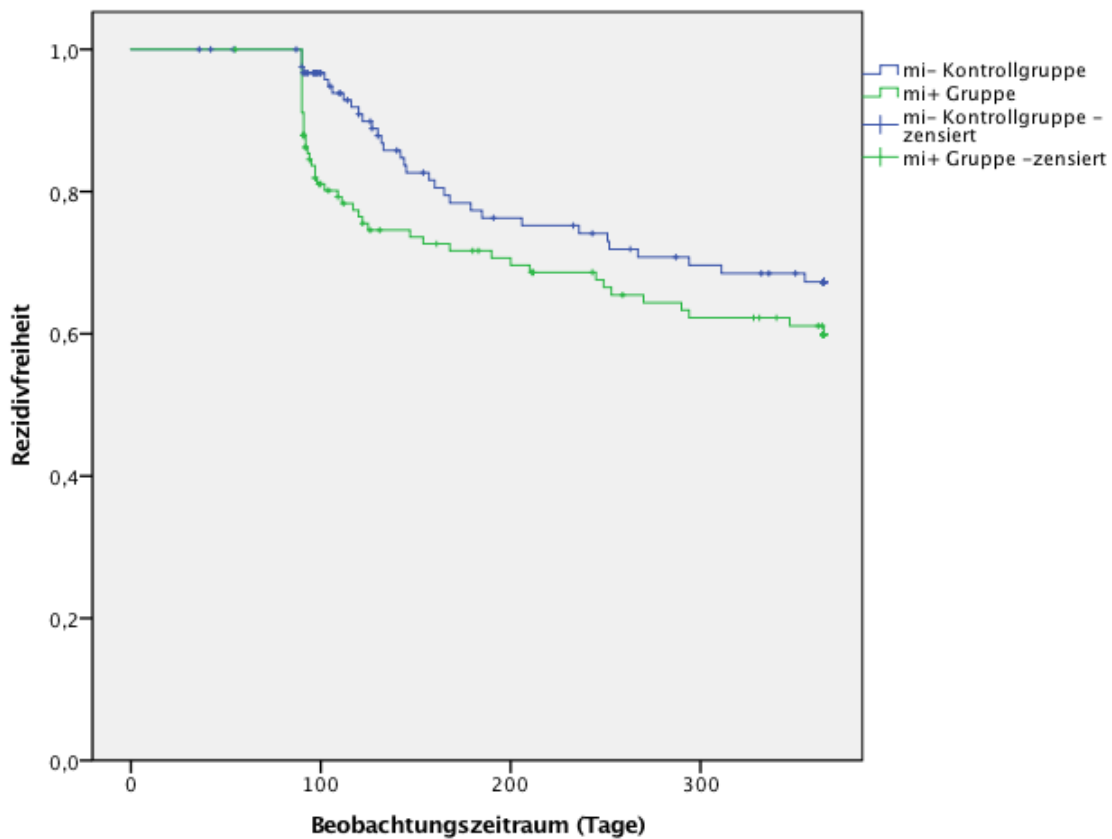
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben der Patienten aus Abschnitt 2a nach einem Jahr inklusive Angabe der verbliebenen Fälle (number at risk).

Interessanterweise zeigte sich in der Frühphase nach der Ablation ein deutlicher Trend zu einem besseren rezidivfreien Überleben in der Kontrollgruppe: Nach 120 Tagen gab es in dieser Patientenkohorte signifikant bessere Raten an Rezidivfreiheit im Vergleich zur Gruppe mit mechanisch induziertem VHF während der Ablation ($p = 0,007$). Insgesamt waren nach diesem Zeitraum in Gruppe 1 noch 82 Prozent der Patienten im stabilen Sinusrhythmus, in Gruppe 2 waren es 91 Prozent. Die Anzahl der verbliebenen Fälle betrug zu diesem Zeitpunkt 126 in Gruppe 1 sowie 137 in Gruppe 2. Die Hazard Ratio für die Rezidivwahrscheinlichkeit nach 120 Tagen zeigte sich mit einem Wert von 2,1 ebenfalls statistisch signifikant (mi+ versus mi-; 95%-Konfidenzintervall: 1,15 bis 3,70; $p = 0,016$).

1-Jahres-Rezidivfreiheit bei Patienten mit lediglich PVI

Bei 135 Patienten mit intraprozedural mechanischer Induktion von VHF wurde eine isolierte PVI als Standardablationsverfahren ohne zusätzliche Verfahren durchgeführt. Zur Analyse der Rezidivfreiheit der Patienten mit PVI als alleinige prozedurale Strategie wurde aus der mittels PS erstellten Patientenkohorte (n = 368) nochmals ein PS-Matching durchgeführt, wobei lediglich Patienten mit isolierter PVI berücksichtigt wurden (135 Patienten der mi+ Gruppe, 155 Patienten der mi- Gruppe). Als Merkmale für die PS-Methode wurden analog zur Ursprungskohorte Alter, Geschlecht und EF hinzugezogen. Daraus ergaben sich eine mi+ Gruppe (n = 125) und eine mi- Kontrollgruppe (n = 125).

Nach 365 Tagen zeigten sich auch hier passend zum erkennbaren Trend bei allen Patienten mit Erstablation geringere Rezidivraten in der Gruppe ohne mechanische Induktion von VHF (mi- Kontrollgruppe). In der mi+ Gruppe kam es bei 44 der Patienten (35%) zum Wiederauftreten von VHF innerhalb eines Jahres, bei der mi- Kontrollgruppe erlitten 32 Patienten (26%) ein Rezidiv. Dieser Unterschied stellte sich mit einem p-Wert von 0,030 als statistisch signifikant dar. In Abbildung 10, Seite 55 ist dies graphisch in Form der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Hazard Ratio für das Auftreten eines Rezidivs betrug in dieser Kohorte 1,4 (mi+ versus mi-; 95%-Konfidenzintervall: 0,92 bis 2,28; p = 0,112).



Number at Risk

mi+ Gruppe	91	70	58
mi- Kontrollgruppe	102	71	61

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben für Patienten aus Abschnitt 2a mit lediglich PVI als Ablationsverfahren inklusive Angabe der verbliebenen Fälle (number at risk).

Rezidivfreiheit nach Reablation

Insgesamt erlitten 108 (29%) der 368 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie bis Juli 2017 ein Rezidiv, davon 58 Patienten aus Gruppe 1 und 50 Patienten aus Gruppe 2. Von den 108 Patienten mit Rezidiv erhielten 80 Patienten (74%) eine bzw. mehrere erneute Ablation(en). Dadurch stieg die Erfolgsrate der Ablation gemessen an der Rezidivfreiheit auf 83 Prozent in Gruppe 1 bzw. 86 Prozent in Gruppe 2 ($p = 0,164$). Die Reablationen unterschieden sich hinsichtlich der Durchführung und prozeduralen Daten nicht signifikant von der Indexprozedur.

Von den 250 Patienten mit PVI als einziges Ablationsverfahren unterzogen sich 47 Patienten im Zeitraum bis Juli 2017 abermals einer Ablation. Auch bei dieser Kohorte kam es nach wiederholten Prozeduren zu einem deutlich besseren Outcome. In der Gruppe mit

mechanischer VHF-Induktion steigerte sich das rezidivfreie Überleben auf 78 Prozent, in der Kontrollgruppe auf 86 Prozent. Wie auch bereits nach der Erstablation erwies sich der Unterschied zwischen den beiden Gruppen als statistisch signifikant ($p = 0,04$).

4.3 Abschnitt 2b: Patienten mit Reablation

4.3.1 Patientencharakteristika und Propensity Score Matching

Bei insgesamt 466 der in die Studie eingeschlossenen Patienten handelte es sich bei der betrachteten Indexprozedur um eine Reablation, sprich die Patienten hatten sich zuvor bereits einer oder mehrerer Ablationen bei VHF unterzogen. Durch mechanische Manipulation während der EPU wurde in dieser Kohorte bei 48 der 466 Patienten (10%) VHF induziert. Durchschnittlich waren die Patienten 61 Jahre alt und zu 65 Prozent männlich. Die EF lag bei 59 Prozent und war somit wie auch in Abschnitt 2a gut erhalten (vgl. Tabelle 11, Seite 56).

	Gesamt (n = 466)	Mechanisch induziertes VHF (n = 48)	Kontrollgruppe (n = 418)	p-Wert
Demographische Daten				
Alter, Jahre ^b	61 ± 11,9	60 ± 12,1	61 ± 11,1	p = 0,407
Männlich ^a	304 (65%)	33 (69%)	271 (65%)	p = 0,635
Echokardiogramm				
EF ^b in %	59,1 ± 4,1	58,6 ± 5,9	59,1 ± 3,8	p = 0,420

Tabelle 11: Baseline-Charakteristika der Patienten aus Abschnitt 2b vor PS-Matching.

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung oder als Anzahl mit Prozentangabe.

^a kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen im Chi-Quadrat-Test

^b kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen im T-Test

EF, Ejektionsfraktion, VHF, Vorhofflimmern.

Propensity Score Matching

Analog zu Abschnitt 2a wurde in diesem Abschnitt mithilfe des Propensity Scores zur Gruppe der Patienten mit mechanisch induziertem VHF während der Ablation (Gruppe 1,

mi+) eine Kontrollgruppe aus allen Patienten ohne mechanischer Induktion von VHF (Gruppe 2, mi-) erstellt. Der Propensity Score wurde auch hier anhand des Alters, des Geschlechts sowie der EF errechnet und mittels der Nearest Neighbour Methode zwischen den beiden Gruppen verglichen. Nach dem PS-Matching wurden in diesem Abschnitt 94 Patienten - je 47 pro Gruppe - in die Analyse der Rezidivfreiheit nach erfolgter Ablation einbezogen. Das Patientengut glich der Patientenkohorte mit Erstablation aus Abschnitt 2a: 67 Prozent der Patienten waren Männer, das Durchschnittsalter lag bei 60 Jahren und die EF bei 59 Prozent (vgl. Tabelle 12, Seite 58). Die Verteilung des Propensity Scores für die gematchten und nicht gematchten Fälle ist in Abbildung 11, Seite 57 und Abbildung 12, Seite 58 dargestellt.

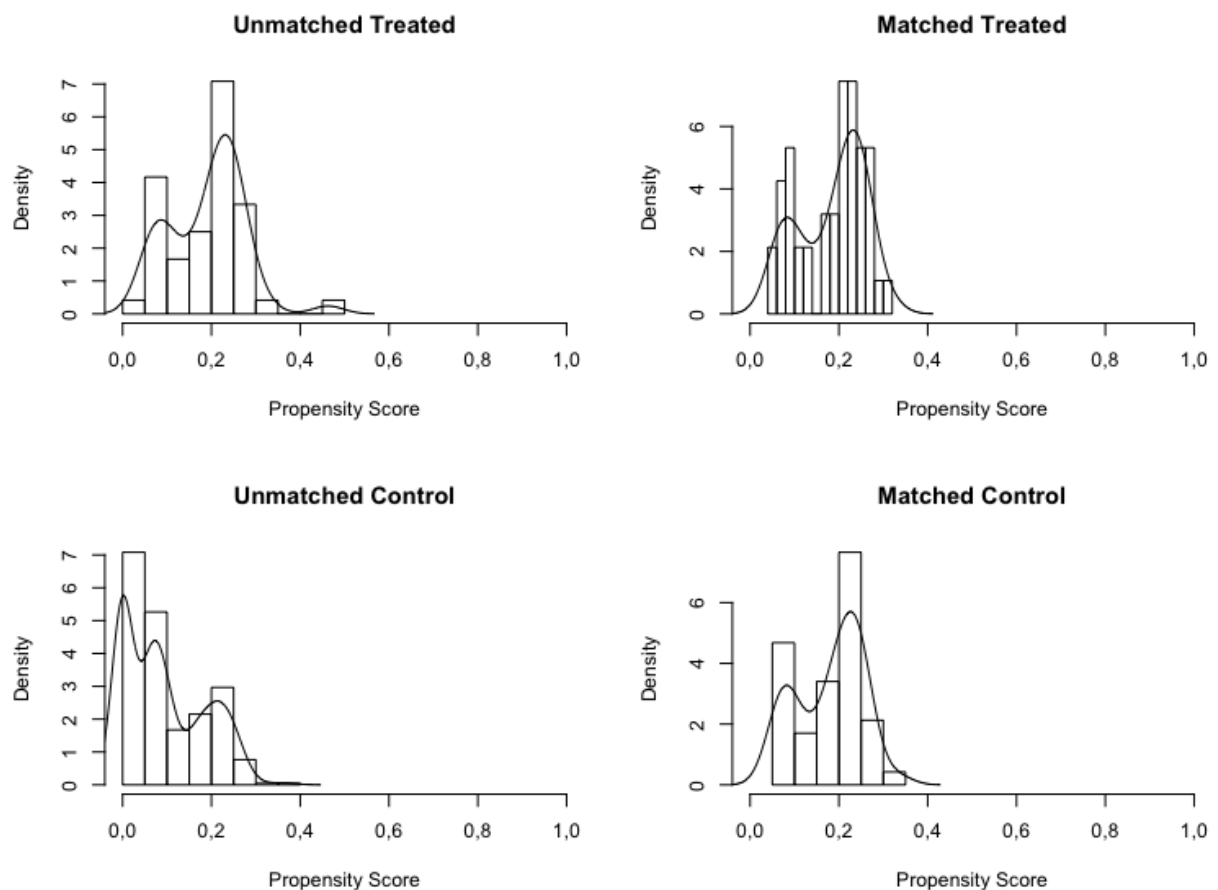


Abbildung 11: Übersicht der Verteilung des errechneten Propensity Scores in Abschnitt 2b jeweils vor und nach dem Matching für Gruppe 1 (mechanisch induziertes VHF) und Gruppe 2 (Kontrollgruppe).

Unmatched Treated, nicht gematchte Behandelte (Gruppe 1 vor PS-Matching); Unmatched Control, nicht gematchte Kontrollen (Gruppe 2 vor PS-Matching); Matched Treated, gematchte Behandelte (Gruppe 1 nach PS-Matching); Matched Control, gematchte Kontrollen (Gruppe 2 nach PS-Matching); Density, Dichte.

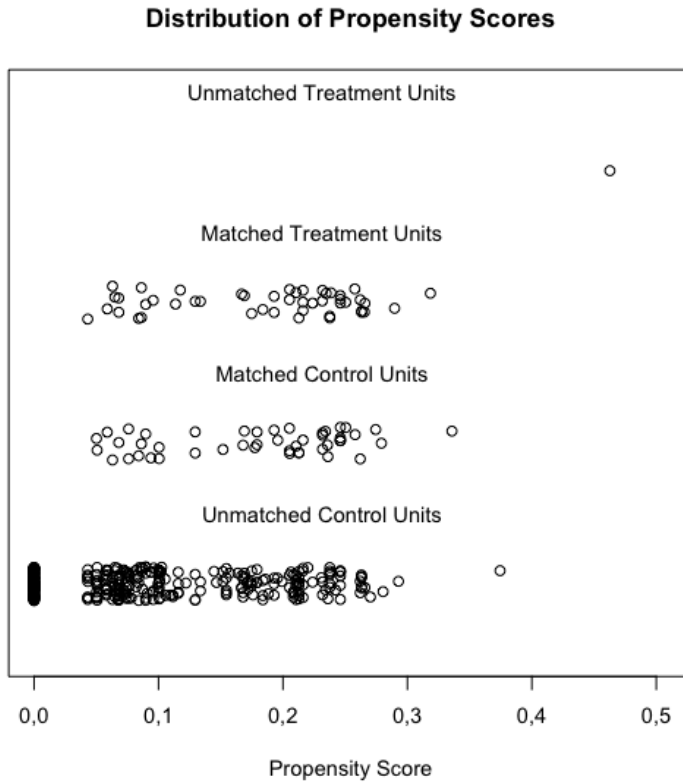


Abbildung 12: Verteilung des Propensity Scores vor und nach dem PS-Matching in Abschnitt 2b.

Unmatched Treatment Units, nicht gematchte Patienten der Gruppe 1 (mi+); Matched Treatment Units, gematchte Patienten der Gruppe 1; Matched Control Units, gematchte Patienten der Gruppe 2 (mi-Kontrollgruppe); Unmatched Control Units, nicht gematchte Patienten der Gruppe 2.

	Gesamt (n = 94)	Mechanisch induziertes VHF (n = 47)	Kontrollgruppe (n = 47)	p-Wert
Demographische Daten				
Alter, Jahre ^b	60 ± 12,3	60 ± 11,7	59 ± 12,9	p = 0,622
Männlich ^a	63 (67%)	32 (68%)	31 (66%)	p > 1,000
Echokardiogramm				
EF ^b in %	59,0 ± 4,1	59,2 ± 4,2	58,8 ± 4,0	p = 0,578

Tabelle 12: Baseline-Charakteristika der Patienten aus Abschnitt 2b nach PS-Matching.

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung oder als Anzahl mit Prozentangabe.

^a kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen im Chi-Quadrat-Test

^b kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen im T-Test

EF, Ejektionsfraktion, VHF, Vorhofflimmern.

4.3.2 Ablation

Wie die Patienten mit Erstablation aus Abschnitt 2a erhielten auch alle Patienten, bei denen es sich bei der Indexprozedur um erneute Ablation handelte, eine elektrophysiologische Untersuchung sowie eine PVI.

Angewandte Ablationsverfahren

Additiv zur PVI wurden in dieser Kohorte bei 50 Patienten (53%) weitere Ablationsstrategien durchgeführt. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die angewandten Verfahren während der EPU. Bei 33 Patienten (70%) mit mechanischer Induktion von VHF wurden im Rahmen der EPU weitere Methoden zur Therapie des VHF angewandt, während in der Kontrollgruppe bei lediglich 17 Patienten (36%) zusätzliche Verfahren durchgeführt wurden. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,002$). Am häufigsten kam bei dieser Patientenkohorte eine Kombination aus mehreren Ablationsstrategien zur Anwendung.

	Gesamt (n = 94)	Mechanisch induziertes VHF (n = 47)	Kontrollgruppe (n = 47)	
Linie	10 (11%)	4 (9%)	6 (13%)	
CFAE	11 (12%)	9 (19%)	2 (4%)	
Trigger	3 (3%)	2 (4%)	1 (2%)	
Reentry	1 (1%)	1 (2%)	0	
CTI	9 (10%)	4 (9%)	5 (11%)	
Kombination	16 (17%)	13 (28%)	3 (6%)	
Gesamt	50 (53%)	33 (70%)	17 (36%)	p = 0,002¹

Tabelle 13: Darstellung der Ablationsstrategien additiv zur PVI in Abschnitt 2b.

Werte als Anzahl mit Prozentangabe.

¹p-Wert mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.

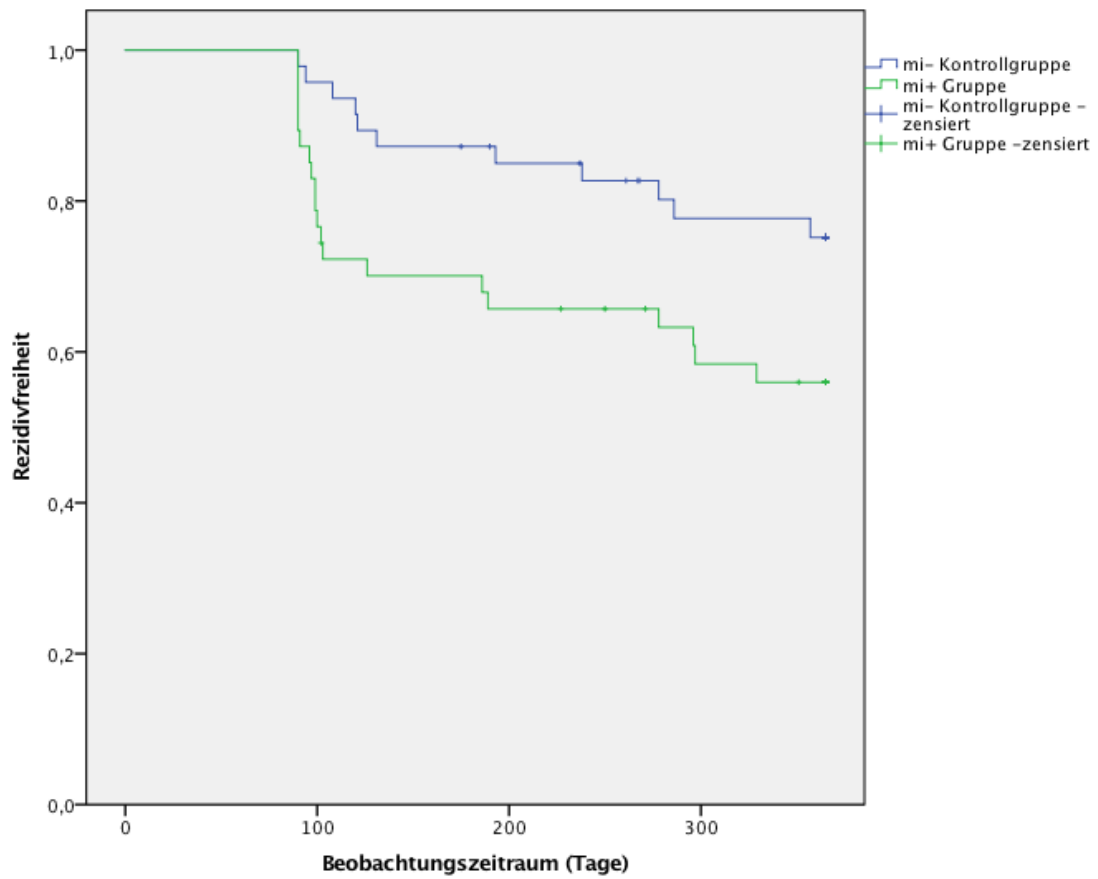
CFAE, komplex fraktioniertes Elektrokardiogramm Ablation; CTI, Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus.

4.3.3 Endpunkt: 1-Jahres-Rezidivfreiheit nach Ablation

Auch in diesem Abschnitt wurden die Patienten über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nach erfolgter Ablation beobachtet und der Nachsorge unterzogen (vgl. Punkt

3.6). Die mittlere Follow-Up Zeit betrug in dieser Patientenkohorte 455 Tage. 11 Fälle, davon 5 aus Gruppe 1 sowie 6 aus Gruppe 2, wurden als „lost to follow up“ mit unvollständiger Nachsorge klassifiziert.

In diesem Abschnitt zeigte sich eine signifikant höhere Erfolgsrate bezüglich der Rezidivfreiheit nach einem Jahr bei der Gruppe ohne mechanische Induktion von VHF während der Ablation (mi- Kontrollgruppe; $p = 0,022$). Nach einem Jahr waren 77 Prozent der Patienten aus der mi- Kontrollgruppe rezidivfrei, während in der mi+ Gruppe (Patienten mit mechanisch induziertem VHF) lediglich 57 Prozent kein Rezidiv erlitten hatten. Die Anzahl der verbliebenen Fälle betrug zu diesem Zeitpunkt 22 in Gruppe 1 bzw. 30 in Gruppe 2. In Abbildung 13, Seite 61, ist dies in Form der Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht. Die Hazard Ratio zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Rezidivs stellte sich mit 2,2 für die mi+ Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe ebenfalls statistisch signifikant dar (95%-Konfidenzintervall: 1,04 bis 4,52; $p = 0,040$).



Number at Risk

mi+ Gruppe	36	30	24
mi- Kontrollgruppe	45	38	31

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben für Patienten aus Abschnitt 2b nach einem Jahr inklusive der verbliebenen Fälle (number at risk).

4.4 Abschnitt 3: Anatomische Lokalisation sowie Terminierung des intraprozedural mechanisch induzierten Vorhofflimmerns

4.4.1 Anatomische Lokalisation

Bei den 234 Patienten, bei denen intraprozedural mechanisch VHF induziert wurde, zeigte sich in Bezug auf die anatomische Lokalisation der mechanischen Induktion folgende Verteilung (vgl. Abbildung 14, Seite 63): In den meisten Fällen wurde das VHF im linken Atrium während des Erstellens des LA-Map sowie in den Pulmonalvenen ausgelöst. Bei 40 bzw. 41 Prozent (95 bzw. 96 Patienten) der 234 Patienten kam es dort zur Induktion. Des Weiteren wurde bei 23 Patienten (10%) VHF während einer Manipulation mit dem Katheter am Vorhofseptum generiert, hauptsächlich während der transseptalen Punktion. In sieben Prozent der Fälle (16 Patienten) entstammte die mechanische Induktion dem rechten Atrium. Hierbei kam es nach dem Einführen des Katheters durch die Vena cava in das rechte Atrium vor der transseptalen Punktion zu VHF. Bei vier Patienten (2%) trat während der Manipulation an mehreren Lokalisationen VHF auf.

Bei den 96 Patienten, in deren Fälle die Pulmonalvenen Ort der mechanischen VHF-Induktion waren, zeigten sich zum größten Anteil die linken Pulmonalvenen mechanisch vulnerabel. Bei 40 Prozent (38 Patienten) der Fälle war die LSPV häufigster Ursprungsort der mechanischen Induktion. Durch Manipulation am Common Ostium bzw. beider linken Pulmonalvenen ließ sich bei 25 Prozent (24 Patienten) VHF auslösen, bei weiteren acht Patienten (8%) war die LIPV isolierter Ort der VHF-Entstehung. Die Manipulation an den rechten Pulmonalvenen führte vor allem an der RSPV zur mechanischen Induktion von VHF, hier kam es bei 10 Patienten (10%) zu VHF. In sieben Prozent der Fälle (7 Patienten) waren beide rechten Pulmonalvenen Ort der VHF-Entstehung, die RIPV hingegen stellte lediglich in fünf Prozent (4 Patienten) den Fokus der mechanischen Vulnerabilität dar. Des Weiteren zeigten sich in fünf Prozent (5 Patienten) der Fälle sowohl die linken als auch die rechten Pulmonalvenen durch Manipulation mechanisch vulnerabel.

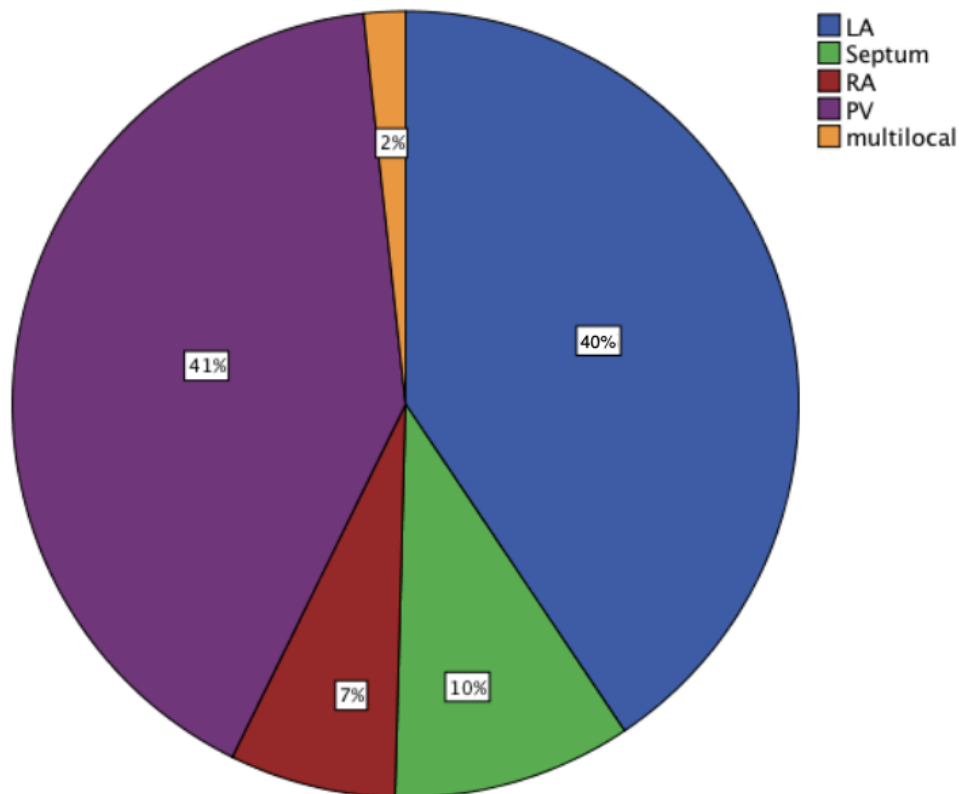


Abbildung 14: Anatomische Lokalisation der mechanischen Induktion von VHF während der Ablation.

LA, linkes Atrium; multilocal, mehrere Lokalisationen; RA, rechtes Atrium; PV, Pulmonalvenen.

4.4.2 Terminierung

Zur periprozeduralen Terminierung des mechanisch induzierten VHF wurden bei den 234 Patienten verschiedene Ablationsstrategien angewandt (siehe Abbildung 15, Seite 64). Bereits durch die ohnehin geplante Isolation der Pulmonalvenen wurde bei 80 Patienten (34%) der Sinusrhythmus wiederhergestellt, während bei einem geringen Anteil der Patienten weitere Ablationsverfahren zur Terminierung des VHF führten: Bei jeweils 5 Patienten (2%) wurde das VHF durch eine CFAE-Ablation bzw. Isolation des CTI beendet, in 4 Fällen (2%) durch Ziehen einer Ablationslinie und bei 3 Patienten (1%) durch gezielte Verödung eines fokalen Triggerpunkts. Des Weiteren konvertierten 41 (18%) der 234 Patienten spontan zurück in den Sinusrhythmus. Bei dem mit 41 Prozent (96 Patienten) größten Anteil terminierte das VHF jedoch erst nach elektrischer CV. Insgesamt konnte bei 228 (97%) der 234 Patienten das mechanisch induzierte VHF erfolgreich periprozedural terminiert werden.

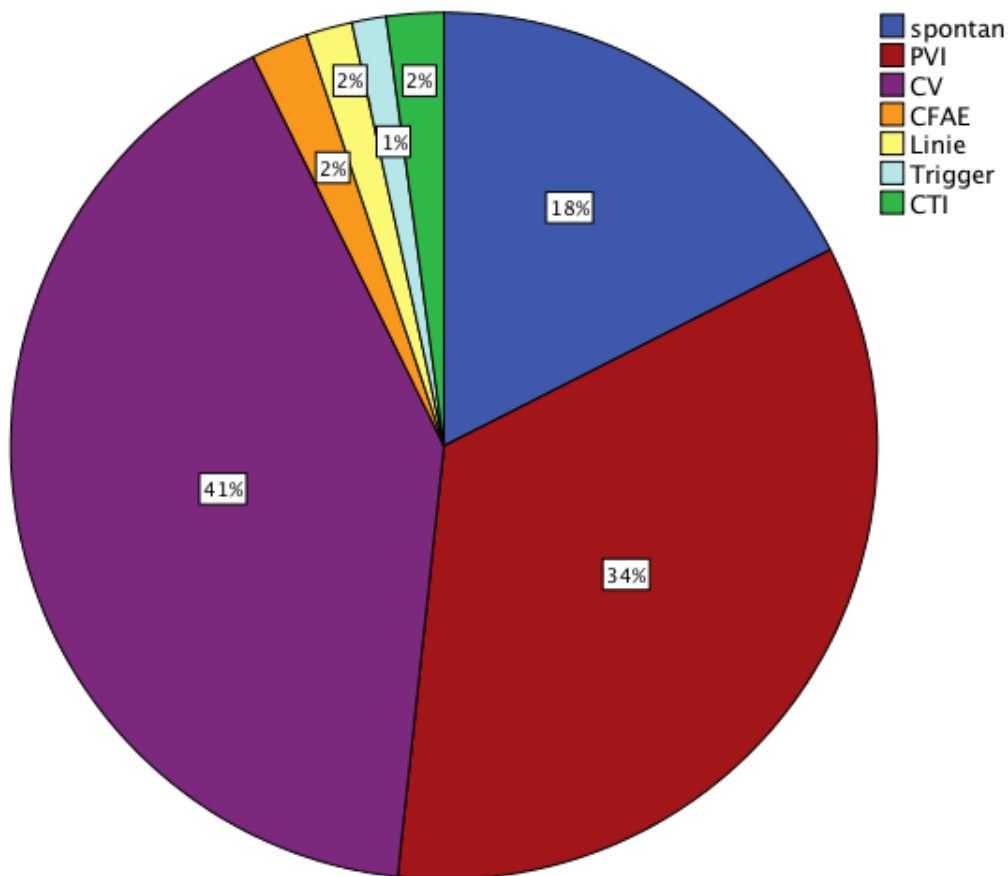


Abbildung 15: Art der Terminierung der intraprozeduralen mechanischen Induktion von VHF.

CFAE, komplex fraktioniertes Elektrogramm Ablation; CTI, Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus; CV, elektrische Kardioversion; Linie, Ablation durch Ziehen einer Linie; PVI, Pulmonalvenenisolation; Trigger, Ablation eines Triggerpunkts.

4.4.3 Rezidivfreiheit in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation der Induktion

Hinsichtlich der Rezidivfreiheit nach einem Jahr ergab sich zwischen den Patienten, bei denen das VHF in den Pulmonalvenen induziert wurde, und denjenigen Patienten, bei denen der auslösende Fokus außerhalb der Pulmonalvenen gelegen hatte, kein signifikanter Unterschied ($p = 0,69$, 33% versus 37% Rezidive). Im ANOVA-Test ergab sich im Vergleich aller anatomischen Orte der mechanischen Induktion (siehe Abbildung 14, Seite 63) ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rezidivfreiheit ($p = 0,76$).

4.5 Abschnitt 4: Intraprozedural mechanisch induziertes typisches Vorhofflattern

4.5.1 Patientencharakteristika

Bei 15 Patienten wurde während der Ablation bei vorbestehendem paroxysmalen VHF mechanisch typisches Vorhofflattern ausgelöst. Im Mittel waren die Patienten 62 Jahre alt (51 bis 81 Jahre) und hatten mit durchschnittlich 60 Prozent eine gut erhaltene EF. 10 der 15 Patienten waren Männer (vgl. Tabelle 14, Seite 65). Die Katheterablation dauerte im Mittel eineinhalb Stunden und war damit etwas länger als bei den Patienten ohne mechanischer Induktion von AFL. Hinsichtlich der Durchleuchtungszeit sowie Strahlendosis ergaben sich keine wegweisenden Unterschiede zu den 1735 Patienten aus den vorausgegangenen Abschnitten. Eine Übersicht über die prozeduralen Daten ist ebenfalls in Tabelle 14, Seite 65, ersichtlich.

	Gesamt (n = 15)
Demographische Daten	
Alter, Jahre	62,0 ± 11,2
Männlich	10 (67%)
Echokardiogramm	
EF in %	60,3 ± 1,3
Prozedurale Daten	
Prozedurdauer [min]	141 ± 42
RF Zeit [min]	44,3 ± 20,7
Röntgen Durchleuchtungszeit [min]	22,1 ± 19,4
Röntgen Dosis [$\mu\text{Gy}\cdot\text{m}^2$]	511,3 ± 590,6

Tabelle 14: Patientencharakteristika der Patienten mit mechanisch induziertem typischen Vorhofflattern.

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung oder als Anzahl mit Prozentangabe.

EF, Ejektionsfraktion; RF, Radiofrequenz.

4.5.2 Ablation

Angewandte Ablationsverfahren

Bei allen 15 Patienten mit intraprozedural mechanischer Induktion von AFL wurde leitliniengemäß eine EPU sowie PVI zur Therapie des paroxysmalen VHF durchgeführt. 14 der 15 Patienten erhielten passend zur Auslösung des AFL zusätzlich eine Ablation des CTI oder eine Kombination mehrerer Verfahren, wobei die Kombination immer eine PVI sowie eine CTI-Ablation miteinschloss. Bei lediglich einem Patienten wurde neben der PVI kein weiteres Ablationsverfahren angewandt. In Abbildung 16, Seite 66 ist dies graphisch dargestellt.

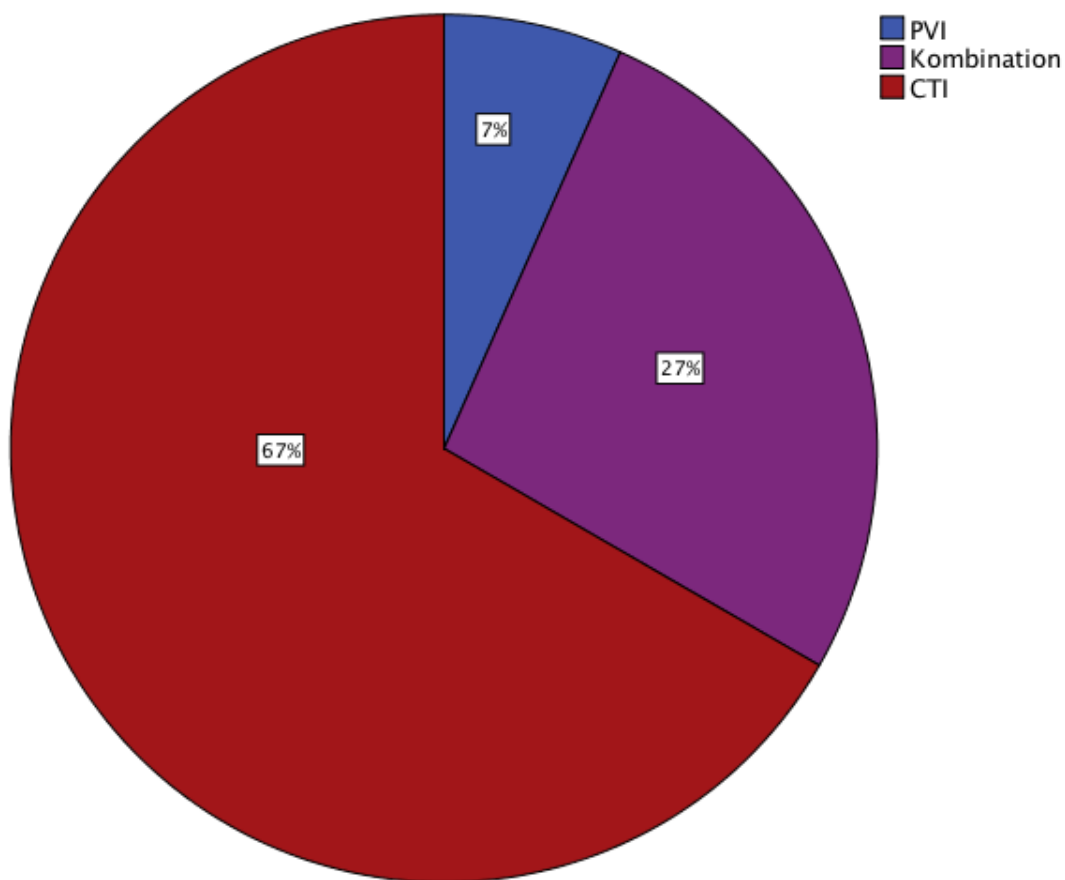


Abbildung 16: Angewandte Ablationsverfahren bei intraprozedural mechanisch induziertem AFL.

CTI, Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus; PVI, Pulmonalvenenisolation.

Reablation

Bei neun Patienten (60%) trat im Zeitraum von einem Jahr erneut Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern auf. Sechs dieser Patienten erhielten im Studienzeitraum eine erneute

Ablation. Diese führte in zwei Drittel der Fälle (4 Patienten) zu keinen weiteren Episoden supraventrikulärer Rhythmusstörungen.

4.5.3 Anatomische Lokalisation

Der Großteil des mechanisch induzierten AFL wurde mit 53 Prozent (8 Patienten) durch Manipulation im linken Atrium, hauptsächlich während des Erstellens des LA-Map durch den Mappingkatheter, ausgelöst. Bei 4 der 15 Patienten (27%) lag der Fokus der mechanischen Vulnerabilität passend zur Pathophysiologie des AFL im RA, in weiteren 3 Fällen (20%) kam es zur Induktion von Flattern während der transeptalen Punktion. In Abbildung 17, Seite 67 ist die Verteilung der anatomischen Entstehungsorte des Flatterns graphisch dargestellt.

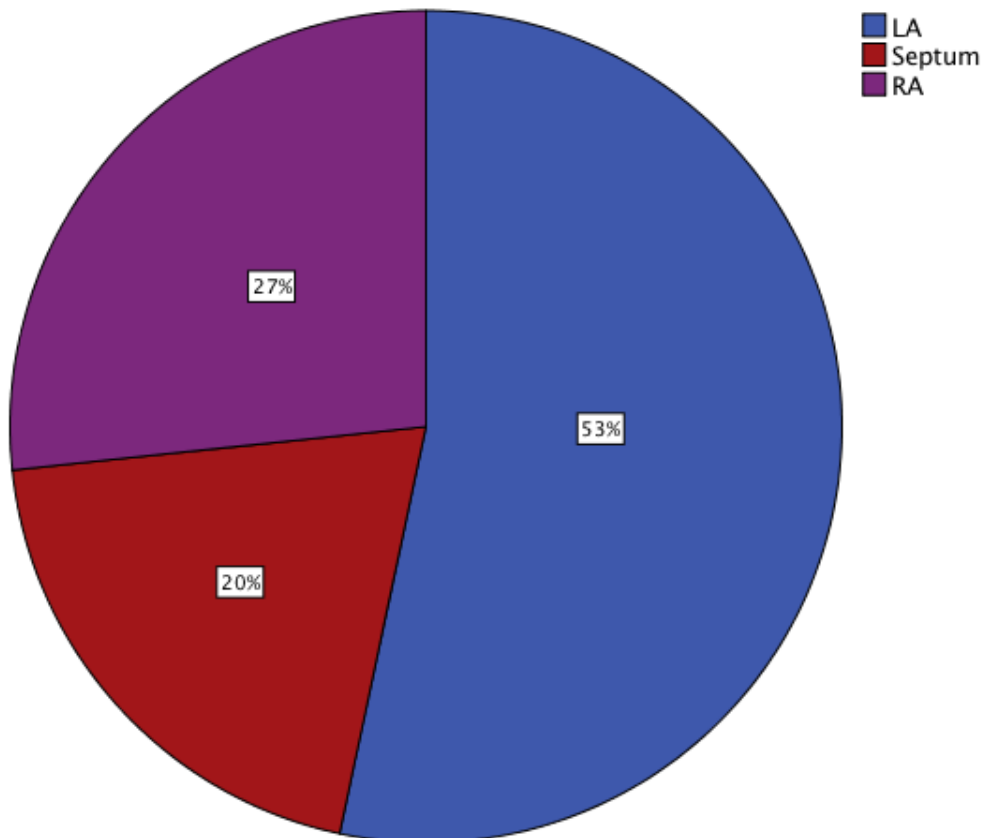


Abbildung 17: Anatomische Lokalisation des mechanisch induzierten Vorhofflatterns.

LA, linkes Atrium; RA, rechtes Atrium.

4.5.4 Terminierung

Der größte Anteil des mechanisch induzierten AFL konvertierte noch während der Katheterablation spontan zurück in den Sinusrhythmus (6 Patienten, 40%). Bei 5 der 15 Patienten (33%) terminierte das ausgelöste Flattern nach der Isolation des cavotrikuspidalen Isthmus, bei einem Patienten (7%) durch Ziehen einer Ablationslinie. Des Weiteren konnte bei drei Patienten (20%) durch eine elektrische CV der Sinusrhythmus wiederhergestellt werden (siehe Abbildung 18, Seite 68).

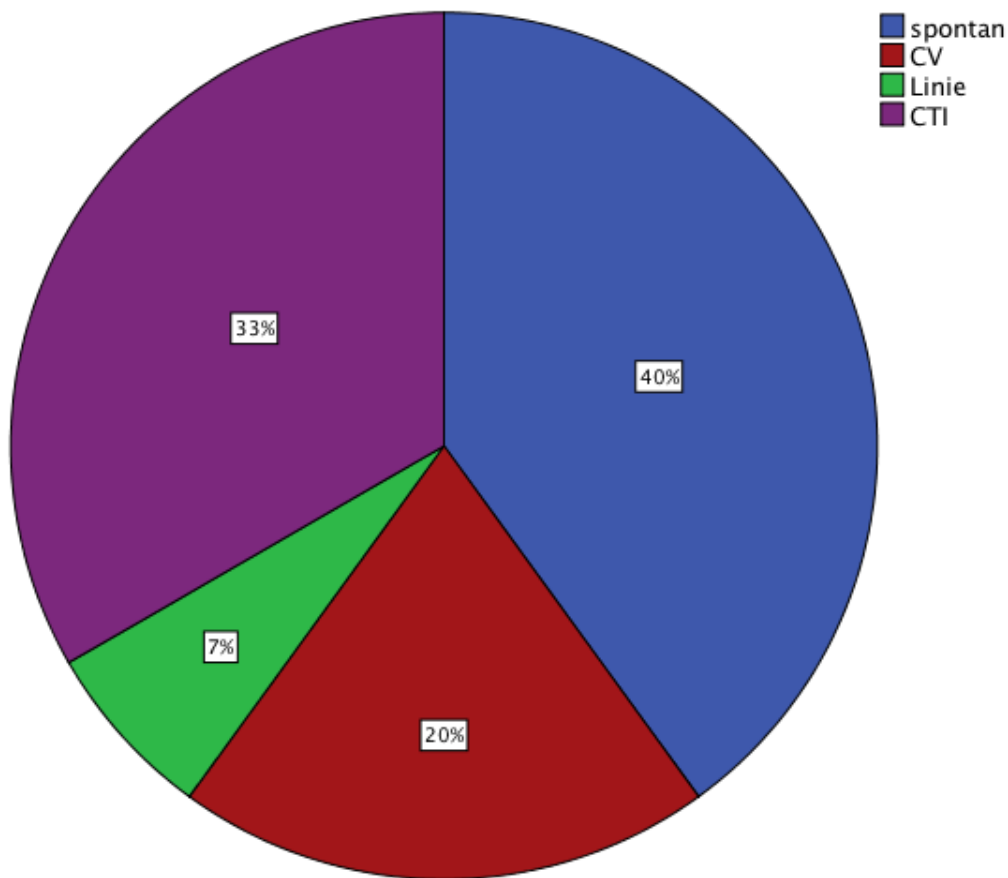


Abbildung 18: Art der Terminierung des intraprozedural induzierten Vorhofflatterns.

CV, elektrische Kardioversion; CTI, Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus; Linie, Ablation durch Ziehen einer Linie.

5 Diskussion

Hauptziel der retrospektiven Studie war es, die Bedeutung einer intraprozeduralen mechanischen Induktion von VHF in Bezug auf den Erfolg der Katheterablation zu analysieren. In einer Propensity Score gematchten Analyse verglichen wir das rezidivfreie Überleben mittels Kaplan-Meier-Kurven und den Hazard Ratios für die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Rezidivs der Rhythmusstörung zwischen Patienten, bei denen mechanisch VHF ausgelöst wurde (mi+) und einer Kontrollkohorte (mi-). Insgesamt wurden 1735 Patienten (mi+ n = 234, mi- n = 1501) in die Studie eingeschlossen, von denen 462 in die PS-Analysen einfließen. Hierbei unterschieden wir in Abhängigkeit der bereits vorausgegangenen Katheterablationen zwischen Patienten mit Erstablation (n = 368, 184 versus 184) und Patienten mit Reablation (n = 94, 47 versus 47). Bei den Patienten mit Erstablation analysierten wir zudem das rezidivfreie Überleben für Patienten, die lediglich eine PVI ohne weitere Ablationsstrategien (Linien, CFAE-Ablation, CTI-Ablation, Triggerablation) erhielten hatten (n = 250, 125 versus 125). Des Weiteren betrachteten wir die genaue anatomische Verteilung der mechanischen Induktion von VHF sowie deren Terminierung und die Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation. Außerdem wurde bei 15 Patienten durch mechanische Manipulation typisches Vorhofflattern ausgelöst, welches ebenfalls hinsichtlich seiner anatomischen Verteilung und der Terminierung analysiert wurde.

5.1 Patientenkollektiv und prozedurale Daten (Abschnitt 1)

Über den Zeitraum von Februar 2011 bis einschließlich Juli 2016 wurden 1735 Patienten mit einer PVI bei paroxysmalem VHF in die Studie eingeschlossen und deren Baseline-Charakteristika sowie prozedurale Daten analysiert.

5.1.1 Patientenkollektiv

Die 1735 in der vorliegenden Arbeit betrachteten Patienten entsprachen dem typischen Patientengut für eine Katheterablation bei VHF. Durchschnittlich waren sie 62 ± 11 Jahre alt und 62 Prozent der Patienten waren Männer. Die 462 in die PS-Analysen miteinbezogenen Patienten waren wiederum ebenfalls im Mittel 62 ± 11 Jahre alt und zu 59 Prozent männlich.

In den großen Studien zur Katheterablation bei Vorhofflimmern, CABANA, MANTRA-PAF und RAAFT-2 ergaben sich ähnliche Geschlechter- sowie Altersverteilungen. Sowohl in der MANTRA-PAF als auch der RAAFT-2 Studie waren die Patienten im Schnitt etwas jünger (55 ± 10 Jahre), während sie in der großen CABANA Studie mit durchschnittlich 68 Jahren etwas älter als bei uns waren, wobei hier lediglich Patienten über 65 Jahren bzw. jüngere Patienten nur bei Vorliegen von Risikofaktoren eingeschlossen wurden (Cosedis Nielsen et al., 2012; Mark et al., 2019; Morillo et al., 2014; Poole, 2018). Ebenfalls ein etwas höherer Altersschnitt zeigte sich in der großen prospektiven GARFIELD-AF Studie, wo die Patienten durchschnittlich 70 ± 11 Jahre alt waren (Bassand et al., 2016). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung war in allen Studien wie auch bei uns die Mehrheit der Patienten männlich (RAAFT-2 und MANTRA-PAF 70%, CABANA 63%, GARFIELD-AF 56%). Die Patientendaten des Deutschen Ablationsregisters entsprechen ebenfalls den Baseline-Charakteristika der in unsere Studie eingeschlossenen Patienten: 70 Prozent der Patienten waren Männer und das Durchschnittsalter lag bei 61 ± 10 Jahren. 62 Prozent der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, während es in unserer Studie 65 bzw. 61 Prozent ($n = 1735$ versus $n = 462$) waren. Auch bei der Anzahl an Klappenitien und der Anzahl an bereits stattgehabten zerebrovaskulären Ereignissen sowie dem Anteil an Diabetikern sind die Daten ähnlich (8% versus 12 bzw. 11% Vitien, 5% versus 6 bzw. 6% zerebrovaskuläre Ereignisse, 8% versus 8 bzw. 8% Diabetes mellitus; Sultan et al., 2017).

Insgesamt ergaben sich weder bei allen 1735 in die Studie eingeschlossenen Patienten, als auch bei den in Abschnitt 2 mittels PS gematchten 462 Patienten signifikante Unterschiede bei den Baseline-Charakteristika (vgl. Tabelle 4 und Tabelle 6, Seiten 43 und 46) zwischen den Patienten mit intraprozedural mechanisch induziertem VHF und den Kontrollgruppen.

5.1.2 Prozedurale Daten

Hinsichtlich der prozeduralen Daten ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den mi+ Gruppen und den mi- Kontrollkohorten, sowohl bei allen 1735 Patienten, als auch bei den 462 in die PS-Analysen einbezogenen Patienten: Für Patienten, bei denen mechanisch VHF induziert wurde, dauerte die Katheterablation insgesamt signifikant länger ($n = 1735$: 128 ± 62 versus 115 ± 49 Minuten, $p = 0,001$; $n = 462$: 126 ± 63 versus 114 ± 48 Minuten, $p = 0,029$). Neben der Ablation insgesamt war auch die Dauer der Radiofrequenz-Applikation bei den mi+ Patienten mit einem p-Wert von jeweils 0,001 ($n = 1735$: $33,2 \pm 11,5$ versus $30,4 \pm 11,2$ Minuten; $n = 462$: $38,3 \pm 16,9$ versus $33,1 \pm 16,4$ Minuten) statistisch signifikant länger. Dies beweist wohl, dass bei mi+ Patienten eine Tendenz zu deutlich längeren Prozedur- und RF-Zeiten vorliegt. Die längere durchschnittliche Eingriffsdauer in den Patientenkohorten mit intraprozeduraler mechanischer Induktion von VHF erklärt sich hauptsächlich durch die erschwerten Ablationsbedingungen unter VHF

sowie die angewandten Ablationsstrategien. Bei Patienten mit Anlaufen der Rhythmusstörung wurden signifikant öfters weitere Ablationsstrategien - hauptsächlich CFAE-Ablationen, Linien, Ablation des CTI und Triggerablationen - neben der zirkulären Isolation der Pulmonalvenen durchgeführt ($p = 0,015$ für Patienten mit Erstablation, $p = 0,002$ für Patienten mit Reablation, vgl. Punkt 5.2.2).

Allgemein bedeutet eine kürzere Eingriffsdauer für die Patienten weniger kreislaufdeprimierenden Analgosedierung, was vor allem bei kardial vorerkrankten sowie älteren Patienten relevant ist. Je länger bzw. stärker die Analgosedierung, desto mehr steigt das Risiko für kreislaurelevante Komplikationen wie starke Hypotonien oder Sättigungsabfälle (Salukhe et al., 2012; Servatius et al., 2016). Lange Prozedurdauern führen meist auch zu einer höheren Strahlenexposition (Estner et al., 2006). Passend dazu zeigte sich bei uns ein Trend zu niedrigeren Strahlendosen bei den Patienten der Kontrollkohorte, jedoch erwies sich dieser nicht als statistisch signifikant ($n = 1735: 707,5 \pm 884,7$ versus $598,6 \pm 737,3 \mu\text{Gym}^2$, $p = 0,089$; $n = 462: 698,3 \pm 873,5$ versus $544,4 \pm 555,6 \mu\text{Gym}^2$, $p = 0,072$).

Um eine bessere Einschätzung des Verhältnisses der Dauer der RF-Applikation in Bezug auf den Umfang der Ablation treffen zu können, verglichen wir außerdem die RF-Zeiten derjenigen Patienten, die lediglich eine PVI erhielten ($n = 125$ für mi+ Patienten, $n = 125$ für mi- Patienten). Interessanterweise zeigte sich auch hier ein deutlicher Trend zu längeren RF-Zeiten in der Patientenkohorte mit intraprozeduraler mechanischer Induktion von VHF, mit einem p-Wert von $< 0,001$ war dieser sogar statistisch hochsignifikant (RF-Zeit $38,9 \pm 16,2$ bzw. $30,7 \pm 14,5$ Minuten).

Generell führen längere punktuelle RF-Applikationen und dadurch auch eine längere RF-Dauer insgesamt zu tieferen Läsionen, was einer besseren Qualität der Läsionen entspricht und somit zu einem besseren Outcome der PVI führt (El Haddad et al., 2017; Haines, 1991; Wittkamp and Nakagawa, 2006). Der in unserer Studie festgestellte umgekehrte Zusammenhang, nämlich höhere Rezidivraten der Ablation für Patienten mit mechanisch induziertem VHF bei gleichzeitig längeren RF-Zeiten, ist neben den ausgedehnteren Ablationsstrategien am ehesten dadurch zu erklären, dass unter VHF im Rahmen der PVI längere RF-Applikationen erfolgten und die zirkuläre Isolation der Pulmonalvenen insgesamt mehr Zeit in Anspruch nimmt. Unter diesen Umständen kommt es zu ausgiebigeren RF-Läsionen, um die Pulmonalvenen elektrisch vom Vorhof zu isolieren. Gegenstand aktueller Studien sind außerdem sogenannte „high-power short-duration“ Protokolle, die im Gegensatz zu Standardprotokollen RF-Läsionen mit höherer Energie über eine kürzere Dauer ermöglichen und zu vergleichbaren Ergebnissen der gesetzten Läsionen bei insgesamt kürzerer RF-Applikationsdauer führen (Ali-Ahmed et al., 2018; Bourrier et al., 2018; Winkle et al., 2018). Diese Ergebnisse sind erfolgsversprechend und

könnten zu einem Wechsel hin zu kürzeren, hochenergetischeren RF-Applikationen in Zukunft führen. In unserer Studie kamen diese neuen kurzen RF-Applikationen noch nicht zum Einsatz. Insgesamt sind die RF-Zeiten der in dieser Studie berücksichtigten Patienten jedoch im Vergleich zu anderen Studien, deren Katheterablationen in anderen Zentren durchgeführt wurden, verhältnismäßig kurz.

5.2 Endpunkt: Rezidivfreiheit nach einem Jahr in Abhängigkeit der mechanischen Induktion (Abschnitt 2)

In Abschnitt 2 der Arbeit ist der Endpunkt der Studie, die Rezidivfreiheit von VHF nach einem Jahr in Abhängigkeit der intraprozeduralen mechanischen Induktion von VHF, beschrieben. Hier wurde zwischen Patienten, bei denen es sich bei der Indexprozedur um eine erstmalige Ablation handelte (Abschnitt 2a) und Patienten, die sich einer erneuten Ablation unterzogen, in Abschnitt 2b unterschieden. Die beiden Patientenkohorten wurden jeweils anhand des PS verglichen und zur Evaluation des Erfolgs der Ablation wurden die Follow-Up Untersuchungen nach drei, sechs und 12 Monaten herangezogen. So ergab sich für Patienten mit Erstablation eine mi+ Gruppe (n = 184) und eine mi- Kontrollgruppe (n = 184). Bei den Patienten mit Reablation wurden je 47 Patienten in der mi+ Interventionsgruppe bzw. der mi- Kontrollgruppe betrachtet.

5.2.1 Propensity Score Matching

Bemerkenswert ist, dass sich - sowohl bei den Patienten mit Erstablation als auch den Patienten mit Reablation - die beiden Gruppen (mi+ Interventionsgruppe versus mi- Kontrollgruppe) hinsichtlich der drei in der vorliegenden Arbeit als Confounder für die PS Analyse berücksichtigten Parameter EF, Alter sowie Geschlecht auch vor dem vorgenommenen PS-Matching nicht wesentlich voneinander unterschieden. Dennoch wurde durch die angewandte Methode mit einer 1:1 Zuordnung der errechneten PS-Werte und dem Nearest Neighbour Matching eine sehr gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen erzielt. Die drei observierten Confounder wurden somit als mögliche Einflussfaktoren auf das Gesamtergebn im Rahmen der Möglichkeiten eliminiert (Haukoos and Lewis, 2015). Dies ermöglichte eine Annäherung an ein randomisiertes Setting im retrospektiven Studiendesign.

Des Weiteren ergab sich durch den sehr geringen Anteil an Patienten, die eine antiarrhythmische Medikation erhielten (vgl. Punkt 3.4, Seite 33), eine robuste Datenlage für die mechanische Induktion von VHF während der Ablation. Lediglich sieben Prozent der 1735 in der Studie betrachteten Patienten waren mit AADs (Klasse I, III oder IV)

therapiert. Dies lässt darauf schließen, dass die intraprozedurale mechanische Induktion von VHF nicht wesentlich durch Medikamente, welche Einfluss auf die Erregbarkeit der Vorhöfe haben, beeinflusst war. Dieser Anteil an Patienten mit antiarrhythmischen Medikamenten ist vergleichsweise gering, und stammt zudem zu einem großen Teil aus dem Anfangszeitraum der Studie im Jahr 2011. So finden sich im Deutschen Ablationsregister für Patienten mit erhaltener kardialer Pumpfunktion Daten von 333 Patienten, deren Anteil an AAD-Medikation bei 53 Prozent liegt (Eitel et al., 2019). Auch in einer Unterstudie des Registers der ESC und EHRA wurden beispielsweise 53 Prozent der Patienten mit Amiodaron behandelt. Insgesamt erhielten sogar 90 Prozent der Patienten eine AAD-Therapie (Arbelo et al., 2017). Trotz eines nur sehr geringen Anteils an antiarrhythmischer Medikation waren die Erfolgsraten der PVI bei uns sehr gut.

5.2.2 Elektrophysiologische Untersuchung und Ablation

Die EPU wurde leitliniengerecht und nach klinikeigenen Standards durchgeführt. Bei allen 1735 Patienten fand die Isolation der Pulmonalvenen statt. Zusätzlich angewandte Ablationsstrategien wurden ebenso wie aufgetretene Komplikationen jeweils im Ablationsprotokoll vermerkt.

Angewandte Ablationsverfahren

Interessanterweise zeigte sich bezüglich der Ablationsverfahren ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mi+ und den mi- Kohorten. Sowohl bei den Patienten mit Erstablation als auch bei den Patienten mit Reablation wurden in der Gruppe mit mechanischer Induktion von VHF ausgedehntere Ablationen durchgeführt ($p = 0,015$ für Erstablationen, $p = 0,002$ für Reablationen): CTI- sowie CFAE-Ablationen, die Ablation von fokalen Triggern und Mitralisthmus- bzw. Dachlinien sowie in seltenen Fällen die Ablation von Reentry-Bahnen kamen bei diesen Patienten signifikant häufiger zur Anwendung. Wie bereits in der Diskussion zu den Prozeduralen Daten (vgl. Punkt 5.1.2, Seite 70) erwähnt, waren passend dazu die gesamte Prozedurdauer sowie die RF-Zeiten für Patienten mit intraprozeduraler mechanischer Induktion der Rhythmusstörung länger. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass im Fall von Anlaufen von VHF durch mechanische Manipulation ein ausgiebigeres Mapping des Substrats stattfand und eine ausgedehntere Ablation durchgeführt wurde. Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass erweiterte Ablationsstrategien additiv zur PVI mit einer längeren RF-Applikationsdauer sowie Eingriffsdauer insgesamt assoziiert sind, wenn auch nicht immer statistisch signifikant (Arbelo et al., 2014; Hu et al., 2016; Verma et al., 2010).

Laut den aktuellen Leitlinien zur Katheterablation der HRS von 2017 sind Dach- bzw. Mitralisthmuslinien nicht mehr routinemäßig ohne Nachweis eines Makroreentries aufgrund des Risikos von postprozeduralem LA-Flattern empfohlen (Calkins et al., 2017).

Komplikationen

Obwohl die Katheterablation bei supraventrikulären Rhythmusstörungen eine etablierte, sichere Therapiemethode darstellt, ist sie dennoch mit Komplikationen verbunden. Eine Übersicht über die in unserer Studie aufgetretenen Komplikationen ist auf Seite 38 (Tabelle 3) dargestellt. Insgesamt trat bei den 1735 betrachteten Ablationen lediglich eine sehr geringe Anzahl an prozedurbedingten Komplikationen auf (19 von 1735 Patienten, 1,1%).

5.2.3 Blanking Periode und Frührezidive

In dieser Arbeit wurde - angelehnt an die aktuellen Leitlinien der HRS - für die Dauer der Blanking Periode ein Zeitraum von 90 Tagen festgelegt (Calkins et al., 2017 ;vgl. Punkt 3.6.1, Seite 39). Frühe Rezidive der Rhythmusstörung, die länger als 30 Sekunden andauerten und in diesem Zeitraum auftraten, wurden demnach nicht als Rezidiv in der Auswertung berücksichtigt. In einigen Studien wurde die Dauer der Blanking Periode jedoch in den letzten Jahren zunehmend kritisch diskutiert. So zeigten Sultan et al. und Oral et al., dass ein frühes Rezidiv von VHF innerhalb der ersten Wochen post ablationem mit einer geringeren Erfolgsrate der Ablation verbunden ist (Oral et al., 2002; Sultan et al., 2017). In der ADVICE Studie ergab sich insbesondere für Patienten, die ein Frührezidiv im dritten Monat - also den letzten 30 Tagen der Blanking Periode - nach der Ablation erlitten, ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Misserfolg der Ablation, gemessen an der Freiheit von VHF nach einem Jahr. Generell war auch in dieser Studie die Erfolgsrate der PVI für Patienten ohne Frührezidiv höher als für Patienten, bei denen es während der ersten drei Monate zu einem Rezidiv der Rhythmusstörung kam (Stephan et al., 2016). Auch Bourrier et al. konnten für Patienten des Deutschen Herzzentrum Münchens zeigen, dass ein frühes Rezidiv nach der Katheterablation mit einer schlechteren Ergebnisrate gemessen am rezidivfreien Überleben verbunden ist (Bourrier et al., 2018). Diese Daten suggerieren möglicherweise einen Trendwechsel hin zu einer kürzeren Dauer der Blanking Periode in naher Zukunft. Dennoch gilt eine 90-tägige Blanking Periode bisher weiterhin als State-of-the-Art für klinische Studien, weswegen sie auch in der vorliegenden Studie angewandt wurde.

5.2.4 Patienten mit Erstablation (Abschnitt 2a)

In die Analyse zur Rezidivfreiheit nach einem Jahr für Patienten mit einer erstmaligen Katheterablation bei paroxysmalem VHF gingen nach dem PS-Matching 368 Patienten ein, je 184 in der mi+ Interventionsgruppe mit mechanisch induziertem VHF bzw. in der mi-Kontrollgruppe. Obwohl sich in der mi- Kohorte ohne mechanische Induktion von VHF ein Trend zu besseren Erfolgsraten der Katheterablation nach 12 Monaten zeigte, war

dieser Unterschied mit einem p-Wert von 0,110 nicht signifikant (Hazard Ratio 1,2. 95%-KI: 0,83 bis 1,78, $p = 0,307$). Nach 120 Tagen zeigte sich in der Frühphase postablationem allerdings eine signifikant höhere Rezidivfreiheit in dieser Gruppe ($p = 0,007$; Hazard Ratio 2,1. 95%-KI: 1,15 bis 3,70, $p = 0,016$). Am ehesten ist dies darauf zurückzuführen, dass durch die RF-Ablation vor allem im linken Atrium inflammatorische Prozesse hervorgerufen werden und sich diese erst nach einiger Zeit zurückbilden (Grubman et al., 1999; Lim et al., 2014). Je ausgedehnter die Ablation ist, desto eher kommt es zur Expression inflammatorischer Faktoren und damit steigt die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv der Rhythmusstörung (Aviles et al., 2003; Carlsson et al., 2001). Wie bereits beschrieben, wurden in unserer Studie bei Patienten, die durch mechanische Manipulation ins VHF gerieten, deutlich ausgedehntere Ablationen durchgeführt. Im weiteren Verlauf blieb zwar der Trend zu einer höheren Rate an rezidivfreiem Überleben in der mi-Kontrollgruppe bestehen. Die beiden Kurven der Kaplan-Meier-Analyse näherten sich einander allerdings wieder an, und der Unterschied stellte sich nach 12 Monaten nicht mehr als statistisch signifikant dar.

Um eine genauere Aussage bezüglich der PVI als wichtigste Ablationsstrategie im Hinblick auf die mechanische Induktion und den Erfolg der Katheterablation treffen zu können, verglichen wir mithilfe des PS-Matchings zudem zwei Gruppen aus denjenigen Patienten, die lediglich eine PVI erhalten hatten: Bei 250 Patienten (125 mi+ versus 125 mi-) wurden neben der PVI keine weiteren Ablationsstrategien angewandt. Passend zu unseren Ergebnissen für alle 368 Patienten mit Erstablation zeigte sich auch bei dieser Kohorte ein deutlicher Trend zu einer höheren Rezidivfreiheit in der Gruppe der Patienten ohne mechanisch induzierten VHF ($p = 0,030$; Hazard Ratio 1,4. 95%-KI: 0,92 bis 2,28, $p = 0,112$). Interessanterweise war auch hier der Unterschied zwischen der mi+ Interventionsgruppe und der mi- Kontrollgruppe statistisch signifikant, während sich bei allen 368 betrachteten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Dies unterstreicht unsere Annahme, dass bei Patienten mit mechanischer Induktion von VHF ein generell vulnerablerer Vorhof mit einer niedrigeren Schwelle, ins Flimmern zu geraten, vorliegt und diese Patienten im Langzeitverlauf oft nicht durch eine PVI rezidivfrei bleiben. Außerdem sind die Pulmonalvenen - wie bereits in der Diskussion der prozeduralen Daten erwähnt - unter angelaufenem VHF schwieriger zu isolieren, was ebenfalls zum Erfolg der Ablation beiträgt.

Des Weiteren unterzogen sich 80 Patienten im Beobachtungszeitraum der Studie einer erneuten Ablation, hierdurch konnte der Erfolg auf 83 bzw. 86 Prozent (mi+ Interventionsgruppe bzw. mi- Kontrollgruppe) gesteigert werden. Dies unterstützt die allgemeine Datenlage, dass bei einigen Patienten zur langfristigen Terminierung der Arrhythmie mehr als eine Katheterablation nötig ist und sich der Erfolg durch weitere Ablationen steigern lässt (Cappato et al., 2010; Lin et al., 2015; Takigawa et al., 2014).

Pokushalov et al. konnten zudem zeigen, dass bei Patienten mit einem Rezidiv der Arrhythmie nach initialer Isolation der Pulmonalvenen eine erneute Katheterablation der Therapie mit AADs überlegen ist (Pokushalov et al., 2013).

5.2.5 Patienten mit Reablation (Abschnitt 2b)

In Abschnitt 2b wurden nach dem PS-Matching 94 Patienten (je 47 Patienten in der mi+ Interventionsgruppe bzw. der mi- Kontrollgruppe) betrachtet, bei denen es sich bei der Indexprozedur um eine erneute Ablation handelte. Nach einem Jahr stellte sich hier die mi-Gruppe mit einer statistisch signifikant höheren Erfolgsrate der Ablation dar ($p = 0,022$; Hazard Ratio 2,2. 95%-KI: 1,04 bis 4,52, $p = 0,040$). Generell zeigten sich in dieser Patientenkohorte vergleichbare Ergebnisraten der Ablation wie bei den Patienten aus Abschnitt 2a mit Erstablation (mi+ 57% bzw. mi- 77% für Reablation versus mi+ 68% bzw. mi- 73% für Erstablation). Die Patienten, bei denen es im Rahmen einer Reablation zur mechanischen Induktion von VHF kam, hatten mit 57 Prozent rezidivfreiem Überleben nach einem Jahr das schlechteste Outcome.

Interessanterweise zeigte sich in unserer Studie für die Patienten mit Erstablation auch im Fall einer erneuten Ablation kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben nach 12 Monaten zwischen den Patienten mit mechanischer Induktion von VHF bei der ersten Ablation und den Patienten der Kontrollgruppe ($p = 0,164$). Hier ist von Bedeutung, dass es bei den Reablationen nicht mehr zur mechanischen Induktion der Arrhythmie kam. Die Patienten, bei denen mechanisches VHF im Rahmen einer Reablation auftrat, zeigten allerdings einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe im rezidivfreien Überleben nach einem Jahr. Eine wichtige Rolle für die mechanische Induktion von VHF während der Ablation könnte - vor allem bei Patienten mit einer Reablation - das Remodeling der Vorhöfe spielen. Bereits zahlreiche Studien konnten strukturelle sowie elektrische Veränderungen des atrialen Myokards bei länger bestehendem VHF nachweisen (Allessie et al., 2002; Morillo et al., 1995; Schotten et al., 2002; Wijffels et al., 1995). Marrouche et al. konnten in einer multizentrischen Studie zeigen, dass die Katheterablation bei Patienten, die einen hohen Grad an Fibrose im linken Atrium aufweisen, mit geringeren Erfolgsaussichten verbunden ist (Marrouche et al., 2014). Vor allem Patienten, bei denen es im Rahmen einer Reablation bei einem Rezidiv nach der initialen PVI zur mechanischen Induktion von VHF kommt, könnten stärker ausgeprägte strukturelle Veränderungen des Vorhofmyokards haben und somit eine höhere Vulnerabilität für die Rhythmusstörung aufweisen. Um diese These zu untermauern, sind weitere Studien zum Ausmaß der strukturellen sowie elektrischen Veränderung der Atria bei Patienten mit mechanischer Induktion von VHF während der Ablation nötig.

Des Weiteren scheint bei der mechanischen Induktion der Arrhythmie während der Katheterablation auch der Substrat-Trigger-Pathomechanismus zur Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF eine Rolle zu spielen. Eine Erklärung für die geringeren Erfolgsraten der Ablation bei mi+ Patienten könnte das Vorliegen eines ausgeprägten Substrats sein, das ausgedehnter sowie komplexer Ablationsstrategien bedarf (Shah et al., 2018). Generell ist wohl bei Patienten, bei denen durch mechanische Reizung intraprozedural VHF ausgelöst wird, die Schwelle für VHF insgesamt herabgesetzt.

Zusammenfassend zeigten sich bei den Patienten mit mechanischer Induktion von VHF im Vergleich mit den Kontrollgruppen höhere Rezidivraten der Rhythmusstörung nach 12 Monaten. Am deutlichsten war dies bei den Patienten, bei denen es sich bei der Indexprozedur um eine Reablation handelte, sowie bei denjenigen Patienten, bei denen lediglich eine PVI ohne zusätzliche weitere Ablationsstrategien durchgeführt wurde. Obwohl der Unterschied zwischen der mi+ Gruppe und der mi- Gruppe bei Patienten mit Erstablation nicht signifikant war, ergab sich auch hier ein Trend zugunsten der mi- Gruppe für einen stabilen Erhalt des Sinusrhythmus. Zudem war vor allem in der ersten Phase nach der Ablation das rezidivfreie Überleben in dieser Patientenkohorte statistisch signifikant höher.

5.3 Anatomische Lokalisation der mechanischen Induktion von Vorhofflimmern (Abschnitt 3)

In unserer Studie zeigten sich beim Großteil der Patienten mit Induktion von VHF (n = 234) das linke Atrium sowie die Pulmonalvenen mechanisch vulnerabel. Bei den 96 Patienten mit Ursprungsort der Arrhythmie in den Pulmonalvenen war am häufigsten die LSPV (40%) betroffen, gefolgt von der RSPV (10%) und der LIPV (8%). Am seltensten wurde VHF in der RIPV (5%) ausgelöst. Außerdem wurde bei 25 Prozent der Patienten VHF im Common Ostium bzw. beiden linken Pulmonalvenen und in sieben Prozent der Fälle in beiden rechten Pulmonalvenen induziert. Diese Verteilung (LSPV > RSPV > LIPV > RIPV) entspricht der von Haïssaguerre et al. beschriebenen Verteilung, die 1998 erstmals die Pulmonalvenen als wesentlichen Entstehungsort von VHF identifizieren konnten (Haïssaguerre et al., 1998). Fichtner et al. identifizierten in ihrer Studie zur Ablation aller Pulmonalvenen versus lediglich der Ablation der arrhythmogenen Pulmonalvenen ebenfalls die LSPV als häufigste arrhythmogene Pulmonalvene (30%; Fichtner et al., 2013). Mit 19 Prozent zeigte sich die RIPV am seltensten arrhythmogen. Die RSPV und LIPV stellten sich ähnlich arrhythmogen dar (24.5% versus 26.6%). Dies entspricht daher nicht ganz der in unserer Studie festgestellten Verteilung, dennoch ist die Häufigkeitsverteilung zwischen den Pulmonalvenen ähnlich. Die mechanische Vulnerabilität - gemessen an der akzidentellen mechanischen Induktion von VHF während

der Katheterablation - der Pulmonalvenen scheint folglich gut mit der Arrhythmogenität der Pulmonalvenen zu korrelieren. Jaïs et al. konnten zeigen, dass die Unterschiede bezüglich einer kurzen Refraktärperiode zwischen Patienten mit und ohne VHF vor allem in den Pulmonalvenen zu finden sind, und so die Pulmonalvenen als wichtigen Entstehungsort der Rhythmusstörung bestätigen (Jaïs et al., 2002). Auch in unserer Studie waren bei einem großen Teil der Patienten die Pulmonalvenen mechanisch vulnerabel und Ort der akzidentellen Induktion von VHF.

Nademanee et al. identifizierten in ihrer Studie zur CFAE-gesteuerten Ablation bei Patienten mit VHF die Septumregion als das Areal mit am häufigsten beobachteten CFAEs, gefolgt von den Pulmonalvenen (Nademanee et al., 2004). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Scherr et al., die CFAE-Areale vor allem am Septum, gefolgt von der posterioren Wand des linken Atriums und den Pulmonalvenen fanden (Scherr et al., 2007). In unserer Studie zeigten sich zwar die Pulmonalvenen am häufigsten mechanisch vulnerabel, jedoch kam es am Septum, etwa während der transeptalen Punktion, in lediglich 10 Prozent der Fälle zu mechanisch induziertem VHF. CFAE-Areale scheinen folglich nur teilweise gut mit Orten mechanischer Induktion von VHF zu korrelieren.

Während bei 18 Prozent der beobachteten Patienten die induzierte Rhythmusstörung spontan sistierte, musste beim Großteil der Patienten eine CV zur Terminierung angewandt werden. Des Weiteren führte bei 80 Patienten (34%) die Isolation der Pulmonalvenen zur Beendigung des VHF. Das steht in Einklang mit unseren Ergebnissen, dass die Pulmonalvenen bei 41 Prozent der Patienten ($n = 96$) den Entstehungsort der mechanischen intraprozeduralen Induktion darstellen. Dies legt nahe, dass bei einem Großteil der Patienten mit erfolgreicher Terminierung des VHF durch eine PVI die Pulmonalvenen auch Ursprungsort der Rhythmusstörung waren. Insgesamt konnte bei 97 Prozent der Patienten das VHF erfolgreich periprozedural terminiert werden, was einer sehr hohen Erfolgsrate entspricht.

Bei uns ergab sich hinsichtlich der anatomischen Lokalisation der Induktion und der Rezidivfreiheit kein signifikanter Unterschied zwischen in versus außerhalb der Pulmonalvenen getriggertem VHF ($p = 0,69$). Dies steht in Kontrast zu Studienergebnissen, die extrapulmonale Foci als unabhängige Risikofaktoren für ein Rezidiv von VHF identifizierten bzw. diese mit einer schlechteren Langzeitprognose assoziierten (Chang et al., 2013; Takigawa et al., 2017, 2015). Daraus lässt sich schließen, dass die mechanische Induktion von VHF keinem extrapulmonalen Fokus entspricht. Vielmehr handelt es sich bei mechanisch induziertem VHF um einen vulnerablen Vorhof mit einer niedrigeren Schwelle ins Flimmern zu geraten.

Zusammenfassend entstand das mechanisch induzierte VHF in den meisten Fällen im linken Vorhof sowie den Pulmonalvenen, was der bisher beschriebenen

Häufigkeitsverteilung der Foci bei VHF entspricht, und konnte in beinahe allen Fällen (228 von 234 Patienten) intraprozedural erfolgreich terminiert werden. Die genaue anatomische Lokalisation der mechanischen Induktion scheint jedoch keinen signifikanten Einfluss auf Rezidivhäufigkeit der Rhythmusstörung zu haben (ANOVA-Test $p = 0,76$).

5.4 Induktion von typischem Vorhofflattern (Abschnitt 4)

Während der Analyse der Ablationsprotokolle fielen 15 Patienten auf, bei denen im Rahmen der PVI mechanisch typisches AFL ausgelöst wurde. Die mechanische Induktion von typischem AFL stellt lediglich eine zusätzliche Entdeckung der Arbeit dar, zu der wir uns entschlossen, sie hinsichtlich Lokalisation der Flutter-Induktion sowie deren Terminierungsmechanismen ebenfalls näher zu betrachten. Sie steht nicht in Relation zum primären Endpunkt der Studie - der Evaluation der Bedeutung von intraprozedural mechanisch induziertem VHF in Hinblick auf den Erfolg der Ablation - und beinhaltet lediglich eine sehr geringe Patientenzahl ohne PS-gematchter Kontrollgruppe.

Patientenkollektiv

Die 15 Patienten, bei denen intraprozedural mechanisch typisches Vorhofflattern ausgelöst wurde, unterscheiden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht und Pumpfunktion nicht maßgeblich von den restlichen in die Studie eingeschlossenen Patienten. Sie waren durchschnittlich 62 Jahre alt und 67 Prozent waren Männer. Die kardiale Pumpfunktion war mit einer EF von 60 Prozent gut erhalten.

Ergebnisse

Bemerkenswert ist, dass das typische Vorhofflattern am häufigsten im linken Atrium (53 % der Patienten) ausgelöst wurde. Am ehesten ist dies damit zu erklären, dass die Patienten mit vorbekanntem VHF zur Ablation - insbesondere der PVI - kamen, und daher viel mehr im linken Atrium manipuliert wurde. In weiteren 27 Prozent wurde das Flattern im rechten Atrium ausgelöst. Das rechte Atrium, vor allem der Isthmus zwischen Trikuspidalklappenannulus und Vena Cava inferior, stellt den wichtigsten Ort zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Reentry-Kreisläufen bei typischem AFL dar (Shah et al., 1997). Terminiert wurden diese Episoden mechanisch ausgelösten AFL am häufigsten durch spontane Konversion zurück in den Sinusrhythmus (40% der Patienten) sowie durch die Ablation des CTI (33% der Patienten), die additiv zur PVI nach Auftreten des Flatters durchgeführt wurde. Die Blockierung des CTI entspricht dem Standardprocedere bei der Ablation von typischem AFL und ist mit einer hohen Erfolgsrate verbunden (Cosio et al., 1993; Natale et al., 2000). Zudem erscheint auch bemerkenswert, dass bei dieser Patientenkohorte die Pulmonalvenen in keinem Fall den

Ort der mechanischen Induktion des Flatterns darstellten. Im Vergleich dazu waren diese bei den Patienten mit mechanisch induziertem VHF mit 41 Prozent Hauptausgangsquelle der mechanischen Vulnerabilität. Diese Verteilung entspricht den elektroanatomischen Ursprungsorten von VHF in den Pulmonalvenen bzw. typischem AFL im rechten Atrium (Haïssaguerre et al., 1998; Shah et al., 1997).

Insgesamt dauerten die Ablationen bei den Patienten mit mechanisch induziertem typischen AFL mit durchschnittlich 141 ± 42 Minuten länger als bei den Patienten mit VHF ($n = 1725$, 117 ± 51 Minuten). Außerdem zeigten sich längere RF-Zeiten ($n = 15$: $44,3 \pm 20,7$ versus $n = 1735$: $30,8 \pm 11,3$). Dies lässt sich hauptsächlich damit erklären, dass das Anlaufen des Flatterns einen Rückzug der Mapping- und Ablationskatheter ins rechte Atrium und ein teilweise ausgiebiges Mapping des rechten Atriums nötig machte. Außerdem erlitt im Studienzeitraum bis Juli 2017 mehr als die Hälfte der Patienten ein Rezidiv der Rhythmusstörung, was eine sehr hohe Rückfallquote darstellt und in Kontrast zu den guten Erfolgsraten der CTI-Ablation bei typischem AFL steht. Folglich besteht auch bei Patienten mit mechanisch induziertem AFL eine generelle Vulnerabilität der Atria, ins Flimmern bzw. Flattern zu geraten.

5.5 Schlussfolgerungen, Limitationen und Ausblick

Schlussfolgerungen

Die mechanische Induktion von VHF während der Katheterablation scheint folglich für bestimmte Patientenkohorten mit einer geringeren Erfolgsrate der Ablation hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens assoziiert zu sein. Vor allem wenn die Arrhythmie während einer Reablation auftritt und bei Patienten, bei denen ausschließlich eine PVI ohne weitere Ablationsstrategien durchgeführt wurde, ist die intraprozedurale mechanische Induktion von VHF mit einer signifikant geringeren Rezidivfreiheit nach 12 Monaten in den Kaplan-Meier-Analysen verbunden. Zudem sind bei diesen Patienten sowohl die Prozedurdauer insgesamt als auch die RF-Zeiten statistisch signifikant länger.

Des Weiteren zeigten sich in unserer Studie die Pulmonalvenen am häufigsten mechanisch vulnerabel, was die Rolle der Pulmonalvenen als Hauptfokus für VHF unterstreicht. Die genaue anatomische Lokalisation der mechanischen Induktion hat allerdings keinen Einfluss auf die Rezidivrate der Arrhythmie im weiteren Follow-Up nach Katheterablation.

Unsere Ergebnisse unterstützen den Stellenwert der Katheterablation als sichere und etablierte Therapiemethode für Patienten mit VHF. Die in der Studie betrachteten Patienten hatten durchschnittlich eine gut erhaltene kardiale Pumpfunktion. Für diese Patienten ist die PVI schon länger auch als „First Line“-Therapieoption in den Leitlinien verankert

(Kirchhof et al., 2016). Marrouche et al. konnten in der CASTLE-AF Studie 2018 zeigen, dass auch Patienten mit reduzierter EF von einer Katheterablation - verglichen mit der medikamentösen Therapie - profitieren (Marrouche et al., 2018). In Zukunft ist zu erwarten, dass auch bei dieser Patientenkohorte vermehrt eine PVI zur langfristigen Terminierung der Rhythmusstörung durchgeführt werden wird. Dies hat bereits Einklang in die Aktualisierung der amerikanischen Leitlinie der HRS, des American College of Cardiology und der American Heart Association zum Management von Patienten mit VHF von 2019 gefunden, wo empfohlen wird, dass die Katheterablation für Patienten mit Herzinsuffizienz und VHF als Therapieoption in Betracht gezogen werden kann (January et al., 2019).

Letztendlich ist der genaue pathophysiologische Mechanismus hinter der mechanischen Induktion von VHF während der Katheterablation weiterhin unklar und nicht identifiziert. Allerdings konnten wir in unserer Studie zeigen, dass die mechanische Induktion von Vorhofflimmern wahrscheinlich ein klinisch relevantes Substrat der Arrhythmie, verbunden mit geringeren Erfolgsaussichten der PVI, darstellt.

Limitationen

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie, und weist bedingt durch dieses Studiendesign einige Limitationen auf. Obwohl durch die angewandte statistische Methode des PS-Matchings eine annähernde Quasi-Randomisierung der beiden beobachteten Kohorten im Rahmen der Möglichkeiten erzielt wurde, werden bei dieser Methode dennoch nur davor festgelegte - und somit beobachtete - Confounder berücksichtigt. In der Studie wurden die drei Parameter Alter, EF und Geschlecht zur Berechnung der PS-Werte verwendet, alle anderen Baseline-Charakteristika wurden nicht hinzugezogen. Dies stellt eine Limitation des PS-Matchings dar, war aber bewusst so gewählt, um möglicherweise vorliegende statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Baseline-Charakteristika, welche die mechanische Induzierbarkeit beeinflussen könnten, zwischen den beiden Gruppen (mi+ Interventionsgruppe und mi- Kontrollgruppe) feststellen zu können und diese nicht durch die PS-Analyse auszuschließen. Außerdem wurden in die vorliegende Studie lediglich Patienten mit paroxysmalem VHF eingeschlossen, für Patienten mit persistierendem VHF lässt sich somit keine Aussage treffen. Hinsichtlich der anatomischen Lokalisation der intraprozeduralen mechanischen Induktion von VHF wurde lediglich zwischen linkem bzw. rechtem Atrium unterschieden, die mechanische Induktion in einem der beiden Vorhöfen jedoch nicht näher anatomisch klassifiziert. Somit lassen sich Aussagen über die Induktion im LA bzw. RA treffen, jedoch nicht über die genaue Lokalisation (zum Beispiel posteriore Wand) innerhalb des Atriums.

Um Rezidive frühzeitig festzustellen, wurden die Patienten nach der Ablation angehalten, sich im Abstand von drei, sechs und 12 Monaten zu den Follow-Up Untersuchungen sowie

beim Auftreten von Symptomen vorzustellen. Außerdem wurden bei jedem Patienten LZ-EKGs durchgeführt. Dennoch können stumme Rezidive der Arrhythmie so nie mit hundertprozentiger Sicherheit ausgeschlossen werden. Folglich konnten in unserer Studie eventuell nicht alle tatsächlich aufgetreten Rezidive detektiert werden. Des Weiteren gab es einige Patienten mit unvollständiger Nachsorge („lost to follow-up“; 27% in Abschnitt 2a bzw. 12% in Abschnitt 2b) und somit Zensuren in den Kaplan-Meier-Analysen.

Der in der Studie gewählte Follow-Up Zeitraum von 12 Monaten war zum Vergleich des rezidivfreien Überlebens geeignet, eine Aussage zur Bedeutung der mechanischen Induktion von VHF im Hinblick auf Spätrezidive der Rhythmusstörung lässt sich jedoch nicht treffen. Dazu wären Studien mit längerer Follow-Up Periode nötig.

Ausblick

Bei den Orten mechanischer Induktion von VHF während der Katheterablation handelt es sich scheinbar um Orte klinisch relevanter Substrate der Arrhythmie. Um die Bedeutung von mechanisch induziertem VHF während der PVI im Hinblick auf den Erfolg der Katheterablation sowie dessen prognostischen Wert genauer zu evaluieren und unsere Ergebnisse zu bestätigen, sind weitere Studien mit einer ausreichenden Patientenzahl und randomisierten Design notwendig.

6 Zusammenfassung

Während der Katheterablation, insbesondere der Pulmonalvenenisolation als die am häufigsten angewandte Ablationsstrategie bei paroxysmalem Vorhofflimmern, kann intraprozedural durch Manipulation mit dem Katheter mechanisch Vorhofflimmern induziert werden. Bisher gab es keine gesicherten Daten über die Inzidenz und Bedeutung dieser mechanischen Induktion von Vorhofflimmern im Hinblick auf den Erfolg der Katheterablation. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, die Beziehung zwischen intraprozeduraler mechanischer Induktion und dem Outcome der Ablation, gemessen an der Freiheit von Vorhofflimmern nach einem Jahr, in einer Propensity Score Analyse retrospektiv zu untersuchen.

Aus 1735 Patienten, die sich im Zeitraum von Februar 2011 bis einschließlich Juli 2016 einer Katheterablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern am Deutschen Herzzentrum München unterzogen, wurden 234 Patienten identifiziert, bei denen Vorhofflimmern intraprozedural mechanisch induziert wurde. Bei 186 der 234 Patienten handelte es sich bei der betrachteten Ablation um eine erstmalige Ablation, bei 48 Patienten um eine Reablation. Von allen 1735 Patienten wurden sowohl klinische als auch prozedurale Daten erfasst und eine ausführliche rhythmologische Anamnese erhoben. Follow-Up Untersuchungen fanden im Abstand von drei, sechs und 12 Monaten nach der Ablation statt.

Anhand der drei Parameter Alter, Geschlecht sowie der Ejektionsfraktion als Korrelat für die kardiale Pumpfunktion wurde für jeden Patienten ein Propensity Score Wert errechnet und durch 1:1 Matching der Werte je eine Interventions- und Kontrollgruppe für Patienten mit Erstablation bzw. für Patienten mit Reablation erstellt. In die Propensity Score Analysen wurden final 184 versus 184 (Erstablation) bzw. 47 versus 47 Patienten (Reablation) eingeschlossen, in Summe 462 Patienten. Hierdurch wurde eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen im retrospektiven Studiensetting ermöglicht. Der Erfolg der Katheterablation in Abhängigkeit der mechanischen Induktion von Vorhofflimmern bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern als Endpunkt der Studie wurde mithilfe von Kaplan-Meier Analysen und Hazard Ratios für die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Rezidivs untersucht. Als Erfolg wurde in der vorliegenden Arbeit die Freiheit von Vorhofflimmern nach einem Jahr unter Berücksichtigung einer 90-tägigen Blanking Periode definiert.

Durchschnittlich waren die 462 in die Propensity Score Analysen miteinbezogenen Patienten 62 Jahre alt und zu 59 Prozent männlich. Die Ejektionsfraktion war mit im Mittel 59,8 Prozent gut erhalten. Hinsichtlich der Baseline-Charakteristika ergaben sich keine

signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit mechanischer Induktion von Vorhofflimmern und der Kontrollkohorte. Bei den prozeduralen Daten zeigten sich in der Gruppe mit mechanisch induzierter Rhythmusstörung signifikant längere Radiofrequenz-Zeiten während der Ablation ($38,3 \pm 16,9$ versus $33,1 \pm 16,4$ Minuten; $p = 0,001$) und die Eingriffe dauerten insgesamt signifikant länger als in der Kontrollgruppe (126 ± 63 versus 114 ± 48 Minuten; $p = 0,029$). Besonders deutlich stellte sich der Unterschied bezüglich der Radiofrequenz-Zeiten bei jenen Patienten, die lediglich eine Pulmonalvenenisolation ohne weitere Ablationsstrategien wie Linien oder CFAE-Ablationen erhielten, dar ($38,9 \pm 16,2$ versus $30,7 \pm 14,5$ Minuten; $p < 0,001$).

Bei den 368 in die Propensity Score Analyse der Patienten mit Erstablation miteinbezogenen Patienten ergab sich bezüglich der Freiheit von Vorhofflimmern ein Jahr nach Ablation kein signifikanter Unterschied in den Kaplan-Meier-Kurven zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (rezidivfreies Überleben 68% versus 73%, $p = 0,110$; Hazard Ratio 1,2. 95%-KI: 0,83 bis 1,78, $p = 0,307$). Dennoch zeigte sich in der Frühphase nach 120 Tagen ein signifikanter Unterschied bei der Rezidivfreiheit zugunsten der Kontrollgruppe (rezidivfreies Überleben 82% versus 91%, $p = 0,007$; Hazard Ratio 2,1. 95%-KI: 1,15 bis 3,70, $p = 0,016$). Sofern im Beobachtungszeitraum der Studie erneute Ablationen stattfanden, konnte der Erfolg der Katheterablation auf 83 bzw. 86 Prozent gesteigert werden. Bei all jenen der 368 Patienten, die lediglich eine Pulmonalvenenisolation ohne zusätzliche Ablationsstrategien erhielten, war der Erfolg der Ablation gemessen am rezidivfreien Überleben nach einem Jahr in der Gruppe der Patienten ohne mechanische Induktion signifikant höher als in der Gruppe der Patienten mit intraprozedural mechanisch generiertem VHF (35% versus 26% Rezidive, $p = 0,030$; Hazard Ratio 1,4. 95%-KI: 0,92 bis 2,28, $p = 0,112$). Auch hier wuchs der Erfolg der PVI nach erneuter Ablation auf 78 bzw. 86 Prozent.

Bei 466 der in die Studie eingeschlossenen Patienten handelte es sich bei der betrachteten Ablation um eine erneute Ablation. Davon flossen 94 Patienten (47 versus 47) in die Propensity Score Analyse mit ein. In dieser Kohorte zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den Erfolg der Katheterablation nach 12 Monaten (rezidivfreies Überleben Interventionsgruppe mit mechanischer Induktion 57% versus Kontrollgruppe 77%, $p = 0,022$; Hazard Ratio 2,2. 95%-KI: 1,04 bis 4,52, $p = 0,040$).

In beiden Patientenkohorten (Erstablation bzw. Reablation) wurden bei denjenigen Patienten, bei denen intraprozedural mechanisch VHF induziert wurde, signifikant mehr Ablationsstrategien (CTI-Ablation, CFAE-Ablation, Linien, Triggerablation, Reentry) additiv zur klassischen Pulmonalvenenisolation als bei Patienten ohne mechanischer Induktion angewandt ($p = 0,015$ für Erstablation bzw. $p = 0,002$ für Reablation).

Bezüglich der genauen anatomischen Lokalisation der Induktion von Vorhofflimmern bei den 234 Patienten mit intraprozedural mechanisch ausgelöster Rhythmusstörung ergab sich folgende Verteilung: Pulmonalvenen (41%) > linkes Atrium (40 %) > Vorhofseptum (10%) > rechtes Atrium (7%) > mehrere Lokalisationen (2%). Bei einer Induktion in den Pulmonalvenen zeigte sich dort die linke obere Pulmonalvene (40%) am vulnerabelsten, gefolgt vom Common Ostium bzw. beiden linken Pulmonalvenen (25%), der rechten oberen Pulmonalvene (10%), der linken unteren Pulmonalvene (8%), den beiden rechten Pulmonalvenen bzw. Common Ostium rechts (7%) und der rechten unteren Pulmonalvene (5%). Die Terminierung der angelaufenen Tachykardie erfolgte am häufigsten durch Kardioversion (41%), gefolgt von der Pulmonalvenenisolation (34%), einer spontanen Konversion in den Sinusrhythmus (18%) und CTI- bzw. CFAE-Ablation, Ablationslinien sowie gezielte Ablation eines Triggerpunkts (je 2 bzw. 1%). Im ANOVA-Test für die Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des anatomischen Orts der Induktion ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,76$), ebenso bei in versus außerhalb der Pulmonalvenen ausgelöstem VHF ($p = 0,69$).

Des Weiteren fielen während der Analyse der Ablationsprotokolle 15 Patienten auf, bei denen intraprozedural typisches Vorhofflattern mechanisch induziert wurde. 53 Prozent des Vorhofflatterns entstand während des Mappings im linken Atrium, 27 Prozent im rechten Atrium und in weiteren 20 Prozent kam es während der transeptalen Punktion zum Anlaufen von typischen Vorhofflattern. Beim Großteil der Patienten (40%, $n = 6$) konvertierte die Rhythmusstörung spontan zurück in den Sinusrhythmus, bei fünf Patienten ließ sie sich durch eine CTI-Ablation und bei einem Patienten durch das Ziehen einer Linie terminieren. Drei Patienten erhielten eine elektrische Kardioversion. Durch eine erneute Ablation im Studienzeitraum ließ sich auch bei diesen Patienten der Erfolg der Ablation um zwei Drittel steigern.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Wir konnten zeigen, dass die mechanische Induktion von Vorhofflimmern während der Katheterablation bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern für ausgewählte Patientenkohorten mit einer signifikant schlechteren Erfolgsrate der Ablation nach 12 Monaten assoziiert ist. Des Weiteren ist die intraprozedurale mechanische Induktion der Rhythmusstörung mit einer signifikant längeren Prozedurdauer sowie Radiofrequenz-Applikation während der Ablation verbunden. Orte der mechanischen Induktion von Vorhofflimmern während der Katheterablation scheinen folglich ein klinisch relevantes Substrat für die Arrhythmie darzustellen. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Propensity Score Analyse handelt, sind weitere Studien mit prospektivem Design nötig, um diese Ergebnisse zu bestätigen sowie die Rolle der intraprozeduralen mechanischen Induktion von Vorhofflimmern im Hinblick auf ihren prognostischen Wert weiter zu evaluieren.

A Anhang

A.1 Empfehlungsklassen und Evidenzgrade

Für diagnostische Maßnahmen und Therapieoptionen werden in den meisten Leitlinien Handlungsempfehlungen anhand von Evidenzniveaus gegeben. Die in dieser Arbeit angegebenen Empfehlungsklassen („Class of Recommendation“) und Evidenzgrade („Level of Evidence“) orientieren sich an den von der ESC empfohlenen und sind den aktuellen Leitlinien der ESC von 2016 zum Management von Vorhofflimmern sowie den Pocketleitlinien der DGK von 2016 entnommen (Kirchhof et al., 2016).

Empfehlungsklasse	Bedeutung
I	Evidenz bzw. genereller Konsens, dass eine Therapie oder Maßnahme effektiv und vorteilhaft ist
II	Widersprüchliche Evidenz über Nutzen und Effektivität der Therapie oder Maßnahme
<i>Ila</i>	<i>Widersprüchliche Evidenz, jedoch eher die Maßnahme/Therapie bevorzugend</i>
<i>Ilb</i>	<i>Widersprüchliche Evidenz; Effektivität und Nutzen sind weniger gut belegt</i>
III	Evidenz bzw. genereller Konsens, dass die betrachtete Maßnahme/Therapie nicht effektiv ist; und in einigen Fällen schädlich sein könnte

Tabelle 15: Empfehlungsklassen gem. ESC 2016 (Kirchhof et al., 2016)

Evidenzgrad	Bedeutung
A	Daten von multiplen randomisierten Studien oder Metaanalysen
B	Daten von einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht-randomisierten Studien
C	Expertenmeinung und -konsens, Daten von kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registerdaten

Tabelle 16: Evidenzgrade gem. ESC 2016 (Kirchhof et al., 2016)

Literaturverzeichnis

- Alboni, P., Botto, G.L., Baldi, N., Luzi, M., Russo, V., Gianfranchi, L., Marchi, P., Calzolari, M., Solano, A., Baroffio, R., Gaggioli, G., 2004. Outpatient Treatment of Recent-Onset Atrial Fibrillation with the “Pill-in-the-Pocket” Approach. *New England Journal of Medicine* 351, 2384–2391. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041233>
- Ali-Ahmed, F., Goyal, V., Patel, M., Orelaru, F., Haines, D.E., Wong, W.S., 2018. High-power, low-flow, short-ablation duration—the key to avoid collateral injury? *J Interv Card Electrophysiol*. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0473-5>
- Al-Khatib, S.M., Allen, N.L., Chatterjee, R., Crowley, M.J., Dupre, M.E., Kong, D.F., Lopes, R.D., Povsic, T.J., Raju, S.S., Shah, B., Kosinski, A.S., McBroom, A.J., Sanders, G.D., 2014. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 160, 760–773. <https://doi.org/10.7326/M13-1467>
- Allessie, M., Ausma, J., Schotten, U., 2002. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54, 230–246. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00258-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00258-4)
- Allessie, M.A., Boyden, P.A., Camm, A.J., Kléber, A.G., Lab, M.J., Legato, M.J., Rosen, M.R., Schwartz, P.J., Spooner, P.M., Wagoner, D.R.V., Waldo, A.L., 2001. Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. *Circulation* 103, 769–777. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.5.769>
- Arbelo, E., Brugada, J., Blomström-Lundqvist, C., Laroche, C., Kautzner, J., Pokushalov, E., Raatikainen, P., Efremidis, M., Hindricks, G., Barrera, A., Maggioni, A., Tavazzi, L., Dagres, N., 2017. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J* 38, 1303–1316. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw564>
- Arbelo, Elena, Brugada, J., Hindricks, G., Maggioni, A.P., Tavazzi, L., Vardas, P., Laroche, C., Anselme, F., Inama, G., Jais, P., Kalarus, Z., Kautzner, J., Lewalter, T., Mairesse, G.H., Perez-Villacastin, J., Riahi, S., Taborsky, M., Theodorakis, G., Trines, S.A., Brugada, J., Arbelo, Elena, Hindricks, G., Maggioni, A.P., Morgan, J., Tavazzi, L., Vardas, P., Alonso, A., Ferrari, R., Komajda, M., Tavazzi, L., Wood, D., Vardas, P., Brugada, J., Mairesse, G., Taborsky, M., Kautzner, J., Lewalter, T., Riahi, S., Jais, P., Anselme, F., Theodorakis, G., Inama, G., Trines, Serge, Kalarus, Z., Villacastin, J.P., Maggioni, A.P., Manini, M., Gracia, G., Laroche, C., Missiamenou, V., Taylor, C., Konte, M., Fiorucci, E., Lefrancq, E.F., Glénot, M., McNeill, P.-A., Bois, T., Heidbüchel, H., Nuyens, D., Boland, J., Dinraths, V., Herzet, J.-M., Hoffer, E., Malmendier, D., Massoz, M., Pourbaix, S., Ballant, E., Blommaert, D., Deceuninck, O., Dormal, F., Xhaet, O., De Potter, T., Geelen, P., Derycker, K., Duytschaever, M., Tavernier, R., Vandekerckhove, Y., Vankats, D., Bulava, A., Hanis, J., Sitek, D., Blahova, M., Cihak, R., Hanyasova, L., Jansova, H., Peichl, P., Tanzerova, M., Wichterle, D., Duda, J., Haman, L., Parizek, P., Coling, L., Neuzil, P., Petru, J., Sediva, L., Skoda, J., Chovancik, J., Fiala, M., Neuwirth, R., Karlsdottir, A., Pehrson, S., Gerdes, C., Jensen, H.K., Lukac, P., Nielsen, J.C., Hansen, J., Johannessen, A., Hansen, P.S., Pedersen, A.K., Heath, F.P., Hjortshoj, S., Thogersen, A.M., Da Costa, A., Martel, I., Romeyer-Bouchard, C., Sadki, N., Schmid, A., Haissaguerre, M., Hocini, M., Knecht, S., Sacher, F., Ait Said, M., Cauchemez, B., Ledoux, F., Thomas, O., Cebon, J.-P., Decarsin, N., Gras, D., Hervouet, S., Durand, C., Durand-Dubief, A., Poty, H., Babuty, D.,

- Pierre, B., Albenque, J.-P., Boveda, S., Combes, N., Mas, R., Hermida, J.-S., Kubala, M., Godin, B., Savouré, A., Soublin, Y., Defaye, P., Jacon, P., Brigadeau, F., Corbut, S., Flament-Balzola, F., Kacet, S., Klug, D., Lacroix, D., Copie, X., Gilles, L., Hocine, Z., Paziand, O., Piot, O., Crocq, C., Kaballu, G., Le Moal, V., Lotton, P., Mabo, P., Pavin, D., Andronache, M., De Chillou, C., Magnin-Poull, I., Deharo, J.-C., Durand, C., Franceschi, F., Peyrouse, E., Prevot, S., Etchegoin, M., Extramiana, F., Leenhardt, A., Messali, A., Heine, T., Schneider, A., Winter, N., Brachmann, J., Ritscher, G., Schertel-Gruenler, B., Simon, H., Sinha, A.-M., Turschner, O., Wystrach, A., Stemberg, M., Kuck, K.-H., Metzner, A., Tiltz, R., Wissner, E., Heitmann, K., Willems, S., Andresen, D., Mueller, S., Volkmer, M., Schmidt, B., Kostopoulou, A., Livanis, E., Voudris, V., Efremidis, M., Letsas, K., Tsikrikas, S., Christoforatu, E., Ioannidis, P., Katsivas, A., Kourouklis, S., Andrikopoulos, G., Rassias, I., Tzeis, S., Dakos, G., Paraskevaids, S., Stavropoulos, G., Theofilogiannakos, E., Vassilikos, V.P., Bongioni, M.G., Zucchelli, G., Raviele, A., Themistoclakis, S., Pratola, C., Tritto, M., Della Bella, P., Mazzone, P., Moltrasio, M., Tondo, C., Calo, L., De Luca, L., Guarracini, F., Lioy, E., Dozza, L., Frigoli, E., Giannelli, L., Pappone, C., Saviano, M., Schiavina, G., Vicedomini, G.G., De Ponti, R., Doni, L.A., Marazzi, R., Salerno-Uriarte, J.A., Tamborini, C., Anselmino, M., Ferraris, F., Gaita, F., Bertaglia, E., Brandolino, G., Zoppo, F., De Groot, N., Janse, P., Jordaens, L., Pison, L., Roos, C., Van Gelder, I., Manusama, R., Meijer, A., Van der Voort, P., Trines, S., Compier, M.G., Kazmierczak, J., Kornacewicz-Jach, Z., Wielusinski, M., Baran, J., Kulakowski, P., Dzidowski, M., Fuglewicz, A., Nowak, K., Pruszkowska-Skrzep, P., Wozniak, A., Nowak, S., Trusz-Gluza, M., Almendral, J., Atienza, F., Castellanos, E., De Diego, C., Ortiz, M., Moreno Planas, J., Perez Castellano, N., Benezet, J., Farre Muncharaz, J., Rubio Campal, J.M., Hernandez Madrid, A., Matia, R., Arana, E., Pedrote, A., Cozar, R., Peinado, R., Valverde, I., Arbelo, E., Berruezo, A., Calvo, N., Guiu, E., Hussein, S., Mont Girbau, L., 2014a. The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: an European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 35, 1466–1478. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu001>
- Arbelo, E., Guiu, E., Bisbal, F., Ramos, P., Borrás, R., Andreu, D., Tolosana, J.M., Berruezo, A., Brugada, J., Mont, L., 2014b. Benefit of Left Atrial Roof Linear Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Prospective, Randomized Study. *J Am Heart Assoc* 3. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000877>
- Aslanidi, O.V., Colman, M.A., Varela, M., Zhao, J., Smaill, B.H., Hancox, J.C., Boyett, M.R., Zhang, H., 2013. Heterogeneous and anisotropic integrative model of pulmonary veins: computational study of arrhythmogenic substrate for atrial fibrillation. *Interface Focus* 3. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2012.0069>
- Ausma, J., Wijffels, M., Thoné, F., Wouters, L., Allessie, M., Borgers, M., 1997. Structural Changes of Atrial Myocardium due to Sustained Atrial Fibrillation in the Goat. *Circulation* 96, 3157–3163. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.3157>
- Aviles, R.J., Martin, D.O., Apperson-Hansen, C., Houghtaling, P.L., Rautaharju, P., Kronmal, R.A., Tracy, R.P., Wagoner, D.R.V., Psaty, B.M., Lauer, M.S., Chung, M.K., 2003. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation* 108, 3006–3010. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F>
- Baek, S., Park, S.H., Won, E., Park, Y.R., Kim, H.J., 2015. Propensity Score Matching: A Conceptual Review for Radiology Researchers. *Korean J Radiol* 16, 286–296. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.2.286>
- Bansal, N., Zelnick, L.R., Alonso, A., Benjamin, E.J., Boer, I.H. de, Deo, R., Katz, R., Kestenbaum, B., Mathew, J., Robinson-Cohen, C., Sarnak, M.J., Shlipak, M.G.,

- Sotoodehnia, N., Young, B., Heckbert, S.R., 2017. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *CJASN* 12, 1386–1398. <https://doi.org/10.2215/CJN.01860217>
- Bassand, J.-P., Accetta, G., Camm, A.J., Cools, F., Fitzmaurice, D.A., Fox, K.A.A., Goldhaber, S.Z., Goto, S., Haas, S., Hacke, W., Kayani, G., Mantovani, L.G., Misselwitz, F., ten Cate, H., Turpie, A.G.G., Verheugt, F.W.A., Kakkar, A.K., 2016. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J* 37, 2882–2889. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw233>
- Benjamin, E.J., Levy, D., Vaziri, S.M., D'Agostino, R.B., Belanger, A.J., Wolf, P.A., 1994. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 271, 840–844. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510350050036>
- Boersma, L.V.A., Castella, M., Boven, W. van, Berruezo, A., Yilmaz, A., Nadal, M., Sandoval, E., Calvo, N., Brugada, J., Kelder, J., Wijffels, M., Mont, L., 2012. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Versus Surgical Ablation Treatment (FAST) Clinical Perspective: A 2-Center Randomized Clinical Trial. *Circulation* 125, 23–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047>
- Boriani, G., Diemberger, I., Biffi, M., Domenichini, G., Martignani, C., Valzania, C., Branzi, A., 2007. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation or atrial flutter in clinical practice: predictors of long-term outcome. *International Journal of Clinical Practice* 61, 748–756. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01298.x>
- Boriani, G., Glotzer, T.V., Santini, M., West, T.M., De Melis, M., Sepsi, M., Gasparini, M., Lewalter, T., Camm, J.A., Singer, D.E., 2014. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10 000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 35, 508–516. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh491>
- Bourier, F., Duchateau, J., Vlachos, K., Lam, A., Martin, C.A., Takigawa, M., Kitamura, T., Frontera, A., Cheniti, G., Pambrun, T., Klotz, N., Denis, A., Derval, N., Cochet, H., Sacher, F., Hocini, M., Haïssaguerre, M., Jais, P., 2018. High-power short-duration versus standard radiofrequency ablation: Insights on lesion metrics. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 29, 1570–1575. <https://doi.org/10.1111/jce.13724>
- Bourier, F., Hofmann, M., Kathan, A., Reents, T., Zeilberger, M., Pracht, L., Kottmaier, M., Risse, E., Brooks, S., Koch-Buttner, K., Telishevska, M., Lengauer, S., Kornmayr, M.L., Hessling, G., Deisenhofer, I. (2018). Early recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation is associated with poor outcome. *European Heart Journal*, 39 (Supplement), 816-817
- Brooks, A.G., Stiles, M.K., Laborderie, J., Lau, D.H., Kuklik, P., Shipp, N.J., Hsu, L.-F., Sanders, P., 2010. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: A systematic review. *Heart Rhythm* 7, 835–846. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.017>
- Bumgarner, J.M., Lambert, C.T., Hussein, A.A., Cantillon, D.J., Baranowski, B., Wolski, K., Lindsay, B.D., Wazni, O.M., Tarakji, K.G., 2018. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 71, 2381–2388. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.003>
- Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y.-H., Saad, E.B., Aguinaga, L., Akar, J.G., Badhwar, V., Brugada, J., Camm, J., Chen, P.-S., Chen, S.-A., Chung, M.K., Nielsen, J.C., Curtis, A.B., Davies, D.W., Day, J.D., d'Avila, A., de Groot,

- N.M.S.N., Di Biase, L., Duytschaever, M., Edgerton, J.R., Ellenbogen, K.A., Ellinor, P.T., Ernst, S., Fenelon, G., Gerstenfeld, E.P., Haines, D.E., Haissaguerre, M., Helm, R.H., Hylek, E., Jackman, W.M., Jalife, J., Kalman, J.M., Kautzner, J., Kottkamp, H., Kuck, K.H., Kumagai, K., Lee, R., Lewalter, T., Lindsay, B.D., Macle, L., Mansour, M., Marchlinski, F.E., Michaud, G.F., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Okumura, K., Packer, D., Pokushalov, E., Reynolds, M.R., Sanders, P., Scanavacca, M., Schilling, R., Tondo, C., Tsao, H.-M., Verma, A., Wilber, D.J., Yamane, T., 2017. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 14, e275–e444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>
- Calkins, H., Kuck, K.H., Cappato, R., Brugada, J., Camm, A.J., Chen, S.-A., Crijns, H.J.G., Damiano Jr., R.J., Davies, D.W., DiMarco, J., Edgerton, J., Ellenbogen, K., Ezekowitz, M.D., Haines, D.E., Haissaguerre, M., Hindricks, G., Iesaka, Y., Jackman, W., Jalife, J., Jais, P., Kalman, J., Keane, D., Kim, Y.-H., Kirchhof, P., Klein, G., Kottkamp, H., Kumagai, K., Lindsay, B.D., Mansour, M., Marchlinski, F.E., McCarthy, P.M., Mont, J.L., Morady, F., Nademanee, K., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Packer, D.L., Pappone, C., Prystowsky, E., Raviele, A., Reddy, V., Ruskin, J.N., Shemin, R.J., Tsao, H.-M., Wilber, D., 2012. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 9, 632-696.e21. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.12.016>
- Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y.H., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Gelder, V., C, I., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Haldal, M., Hohloser, S.H., Kolh, P., Le Heuzey, J.-Y., Ponikowski, P., Rutten, F.H., Vahanian, A., Auricchio, A., Bax, J., Ceconi, C., Dean, V., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hobbs, R., Kearney, P., McDonagh, T., Popescu, B.A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P.A., Tendera, M., Vardas, P.E., Widimsky, P., Vardas, P.E., Agladze, V., Aliot, E., Balabanski, T., Blomstrom-Lundqvist, C., Capucci, A., Crijns, H., Dahlöf, B., Folliguet, T., Glikson, M., Goethals, M., Gulba, D.C., Ho, S.Y., Klautz, R.J.M., Kose, S., McMurray, J., Perrone Filardi, P., Raatikainen, P., Salvador, M.J., Schalij, M.J., Shpektor, A., Sousa, J., Stepinska, J., Uuetoa, H., Zamorano, J.L., Zupan, I., 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31, 2369–2429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>
- Camm, A.J., Lip, G.Y.H., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S.H., Hindricks, G., Kirchhof, P., Bax, J.J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P.,

- Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B.A., Reiner, Ž., Sechtem, U., Sirnes, P.A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Vardas, P., Al-Attar, N., Alfieri, O., Angelini, A., Blömstrom-Lundqvist, C., Colonna, P., De Sutter, J., Ernst, S., Goette, A., Gorenek, B., Hatala, R., Heidbüchel, H., Heldal, M., Kristensen, S.D., Kolh, P., Le Heuzey, J.-Y., Mavrakis, H., Mont, L., Filardi, P.P., Ponikowski, P., Prendergast, B., Rutten, F.H., Schotten, U., Gelder, V., C, I., Verheugt, F.W.A., 2012. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillationAn update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillationDeveloped with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 14, 1385–1413. <https://doi.org/10.1093/europace/eus305>
- Cappato, R., Calkins, H., Chen, S.-A., Davies, W., Iesaka, Y., Kalman, J., Kim, Y.-H., Klein, G., Natale, A., Packer, D., Skanes, A., Ambrogi, F., Biganzoli, E., 2010. Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial FibrillationCLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 3, 32–38. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.859116>
- Carlsson, J., Erdogan, A., Guettler, N., Schulte, B., Lay, D., Neuzner, J., Hamm, C.W., Pitschner, H.F., 2001. Myocardial Injury During Radiofrequency Catheter Ablation: Comparison of Focal and Linear Lesions. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 24, 962–968. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.00962.x>
- Carlsson, J. örg, Miketic, S., Windeler, J. ürgen, Cuneo, A., Haun, S., Micus, S., Walter, S., Tebbe, U., 2003. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *Journal of the American College of Cardiology* 41, 1690–1696. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00332-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00332-2)
- Chan, P., Wong, C., Poh, Y.C., Pun, L., Leung, W.W., Wong, Y., Wong, M.M., Poh, M., Chu, D.W., Siu, C., 2016. Diagnostic Performance of a Smartphone-Based Photoplethysmographic Application for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *J Am Heart Assoc* 5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003428>
- Chang, H.-Y., Lo, L.-W., Lin, Y.-J., Chang, S.-L., Hu, Y.-F., Li, C.-H., Chao, T.-F., Chung, F.-P., Ha, T.L., Singhal, R., Chong, E., Yin, W.-H., Tsao, H.-M., Hsieh, M.-H., Chen, S.-A., 2013. Long-Term Outcome of Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation Originating from Nonpulmonary Vein Ectopy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 24, 250–258. <https://doi.org/10.1111/jce.12036>
- Chen, J., Dagues, N., Hocini, M., Fauchier, L., Bongiorni, M.G., Defaye, P., Hernandez-Madrid, A., Estner, H., Sciaraffia, E., Blomström-Lundqvist, C., Blomström-Lundqvist, C., Bongiorni, M.G., Chen, J., Dagues, N., Estner, H., Hernandez-Madrid, A., Hocini, M., Larsen, T.B., Pison, L., Potpara, T., Proclemer, A., Sciaraffia, E., Todd, D., Savelieva, I., 2015. Catheter ablation for atrial fibrillation: results from the first European Snapshot Survey on Procedural Routines for Atrial Fibrillation Ablation (ESS-PRAFA) Part II. *Europace* 17, 1727–1732. <https://doi.org/10.1093/europace/euv315>
- Chugh, S.S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E.J., Gillum, R.F., Kim, Y.-H., McAnulty, J.H., Zheng, Z.-J., Forouzanfar, M.H., Naghavi, M., Mensah, G.A., Ezzati, M., Murray, C.J.L., 2013. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* CIRCULATIONAHA.113.005119. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
- Chugh, S.S., Roth, G.A., Gillum, R.F., Mensah, G.A., 2014. Global Burden of Atrial Fibrillation in Developed and Developing Nations. *Global Heart, The Global*

- Burden of Cardiovascular Diseases 9, 113–119.
<https://doi.org/10.1016/j.ghheart.2014.01.004>
- Cochet, H., Dubois, R., Yamashita, S., Al Jefairi, N., Berte, B., Sellal, J.-M., Hooks, D., Frontera, A., Amraoui, S., Zemoura, A., Denis, A., Derval, N., Sacher, F., Corneloup, O., Latrabe, V., Clément-Guinaudeau, S., Relan, J., Zahid, S., Boyle, P.M., Trayanova, N.A., Bernus, O., Montaudon, M., Laurent, F., Hocini, M., Haïssaguerre, M., Jaïs, P., 2018. Relationship Between Fibrosis Detected on Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance and Re-Entrant Activity Assessed With Electrocardiographic Imaging in Human Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 4, 17–29.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.07.019>
- Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P.A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B.S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C.D., Wallentin, L. and, 2009. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 361, 1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
- Cosedis Nielsen, J., Johannessen, A., Raatikainen, P., Hindricks, G., Walfridsson, H., Kongstad, O., Pehrson, S., Englund, A., Hartikainen, J., Mortensen, L.S., Hansen, P.S., 2012. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 367, 1587–1595.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113566>
- Cosio, F.G., López-Gil, M., Goicolea, A., Arribas, F., Barroso, J.L., 1993. Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter. *Am. J. Cardiol.* 71, 705–709.
- Cox, J.L., Boineau, J.P., Schuessler, R.B., Ferguson, T.B., Cain, M.E., Lindsay, B.D., Corr, P.B., Kater, K.M., Lappas, D.G., 1991. Successful surgical treatment of atrial fibrillation: Review and clinical update. *JAMA, JAMA (Chicago, Ill.), JAMA : the journal of the American Medical Association, JAMA : the journal of the American Medical Association., JAMA: The Journal of the American Medical Association, Journal of the American Medical Association* 266, 1976–1980.
- Dagres, N., Lewalter, T., Lip, G.Y.H., Pison, L., Proclemer, A., Blomström-Lundqvist, C., 2013. Current practice of antiarrhythmic drug therapy for prevention of atrial fibrillation in Europe: The European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 15, 478–481. <https://doi.org/10.1093/europace/eut063>
- Dallaglio, P.D., Betts, T.R., Ginks, M., Bashir, Y., Anguera, I., Rajappan, K., 2016. The Role of Adenosine in Pulmonary Vein Isolation: A Critical Review [WWW Document]. *Cardiology Research and Practice*.
<https://doi.org/10.1155/2016/8632509>
- De Greef, Y., Schwagten, B., Chierchia, G.B., de Asmundis, C., Stockman, D., Buyschaert, I., 2018. Diagnosis-to-ablation time as a predictor of success: early choice for pulmonary vein isolation and long-term outcome in atrial fibrillation: results from the Middelheim-PVI Registry. *Europace* 20, 589–595.
<https://doi.org/10.1093/europace/euw426>
- Dilaveris, P.E., Kennedy, H.L., 2017. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clinical Cardiology* 40, 413–418.
<https://doi.org/10.1002/clc.22667>
- Djoussé, L., Levy, D., Benjamin, E.J., Blease, S.J., Russ, A., Larson, M.G., Massaro, J.M., D'Agostino, R.B., Wolf, P.A., Ellison, R.C., 2004. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *American Journal of Cardiology* 93, 710–713. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.004>

- Eitel, C., Ince, H., Brachmann, J., Kuck, K.-H., Willems, S., Gerds-Li, J.-H., Tebbenjohanns, J., Richardt, G., Hochadel, M., Senges, J., Tilz, R.R., 2019. Atrial fibrillation ablation strategies and outcome in patients with heart failure: insights from the German ablation registry. *Clin Res Cardiol.* <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01411-3>
- El Haddad, M., Taghji Philippe, Philips Thomas, Wolf Michael, Demolder Anthony, Choudhury Rajin, Knecht Sébastien, Vandekerckhove Yves, Tavernier Rene, Nakagawa Hiroshi, Duytschaever Mattias, 2017. Determinants of Acute and Late Pulmonary Vein Reconnection in Contact Force–Guided Pulmonary Vein Isolation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 10, e004867. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004867>
- Estner, H.L., Deisenhofer, I., Luik, A., Ndrepepa, G., von Bary, C., Zrenner, B., Schmitt, C., 2006. Electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration by the use of a non-fluoroscopic navigation system (NavX®). *Europace* 8, 583–587. <https://doi.org/10.1093/europace/eul079>
- Fiala, M., Wichterle, D., Bulková, V., Škňouřil, L., Nevřalová, R., Toman, O., Dorda, M., Januška, J., Špinar, J., 2014. A prospective evaluation of haemodynamics, functional status, and quality of life after radiofrequency catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Europace* 16, 15–25. <https://doi.org/10.1093/europace/eut161>
- Fichtner, S., Hessling, G., Ammar, S., Reents, T., Estner, H.L., Jilek, C., Kathan, S., Büchner, M., Dillier, R., Deisenhofer, I., 2013. A Prospective Randomized Study Comparing Isolation of the Arrhythmogenic Vein Versus All Veins in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Clinical Cardiology* 36, 422–426. <https://doi.org/10.1002/clc.22132>
- Flaker, G.C., Belew, K., Beckman, K., Vidaillet, H., Kron, J., Safford, R., Mickel, M., Barrell, P., 2005. Asymptomatic atrial fibrillation: Demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *American Heart Journal* 149, 657–663. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.06.032>
- Freeman, J.V., Simon, D.N., Go, A.S., Spertus, J., Fonarow, G.C., Gersh, B.J., Hylek, E.M., Kowey, P.R., Mahaffey, K.W., Thomas, L.E., Chang, P., Peterson, E.D., Piccini, J.P., 2015. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 8, 393–402. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303>
- Frost, L., Vestergaard, P., 2004. Alcohol and Risk of Atrial Fibrillation or Flutter: A Cohort Study. *Arch Intern Med* 164, 1993–1998. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.18.1993>
- Frost, L., Vestergaard, P., Mosekilde, L., 2004. Hyperthyroidism and Risk of Atrial Fibrillation or Flutter: A Population-Based Study. *Arch Intern Med* 164, 1675–1678. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.15.1675>
- Fuster, V., Rydén, L.E., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A., Halperin, J.L., Heuzey, J.-Y.L., Kay, G.N., Lowe, J.E., Olsson, S.B., Prystowsky, E.N., Tamargo, J.L., Wann, S., Members, A.T.F., Smith, S.C., Jacobs, A.K., Adams, C.D., Anderson, J.L., Antman, E.M., Halperin, J.L., Hunt, S.A., Nishimura, R., Ornato, J.P., Page, R.L., Riegel, B., Guidelines, E.C. for P., Priori, S.G., Blanc, J.-J., Budaj, A., Camm, A.J., Dean, V., Deckers, J.W., Despres, C., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Tamargo, J.L.,

- Zamorano, J.L., 2006. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 114, e257–e354. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292>
- Gami, A.S., Pressman, G., Caples, S.M., Kanagala, R., Gard, J.J., Davison, D.E., Malouf, J.F., Ammash, N.M., Friedman, P.A., Somers, V.K., 2004. Association of Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 110, 364–367. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E>
- Ganesan, A.N., Shipp, N.J., Brooks, A.G., Kuklik, P., Lau, D.H., Lim, H.S., Sullivan, T., Roberts-Thomson, K.C., Sanders, P., 2013. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004549>
- Gaynor, S.L., Diodato, M.D., Prasad, S.M., Ishii, Y., Schuessler, R.B., Bailey, M.S., Damiano, N.R., Bloch, J.B., Moon, M.R., Damiano, R.J., 2004. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 128, 535–542. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.02.044>
- Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Braunwald, E., Murphy, S.A., Wiviott, S.D., Halperin, J.L., Waldo, A.L., Ezekowitz, M.D., Weitz, J.I., Špinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L.T., Patel, S.P., Patel, I., Hanyok, J.J., Mercuri, M., Antman, E.M., 2013. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 369, 2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., Chang, Y., Henault, L.E., Selby, J.V., Singer, D.E., 2001. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285, 2370–2375. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>
- Gómez-Outes, A., Terleira-Fernández, A., Calvo-Rojas, G., Suárez-Gea, M.L., Vargas-Castrillón, E., 2016. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on European patients. *Br J Clin Pharmacol* 82, 633–644. <https://doi.org/10.1111/bcp.13005>
- Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J.V., Lopes, R.D., Hylek, E.M., Hanna, M., Al-Khalidi, H.R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M.C., Diaz, R., Easton, J.D., Ezekowitz, J.A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B.J., Golitsyn, S., Goto, S., Hermosillo, A.G., Hohnloser, S.H., Horowitz, J., Mohan, P., Jansky, P., Lewis, B.S., Lopez-Sendon, J.L., Pais, P., Parkhomenko, A., Verheugt, F.W.A., Zhu, J., Wallentin, L., 2011. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 365, 981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
- Groenveld, H.F., Crijns, H.J.G.M., Van den Berg, M.P., Van Sonderen, E., Alings, A.M., Tijssen, J.G.P., Hillege, H.L., Tuininga, Y.S., Van Veldhuisen, D.J., Ranchor, A.V., Van Gelder, I.C., 2011. The Effect of Rate Control on Quality of Life in Patients With Permanent Atrial Fibrillation: Data From the RACE II (Rate Control

- Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 58, 1795–1803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.055>
- Grubman, E., Pavri, B.B., Lyle, S., Reynolds, C., Denofrio, D., Kocovic, D.Z., 1999. Histopathologic Effects of Radiofrequency Catheter Ablation in Previously Infarcted Human Myocardium. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 10, 336–342. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1999.tb00680.x>
- Hagens, V.E., Ranchor, A.V., Van Sonderen, E., Bosker, H.A., Kamp, O., Tijssen, J.G.P., Kingma, J.H., Crijns, H.J.G.M., Van Gelder, I.C., 2004. 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* 43, 241–247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.08.037>
- Haines, D.E., 1991. Determinants of Lesion Size During Radiofrequency Catheter Ablation: The Role of Electrode-Tissue Contact Pressure and Duration of Energy Delivery. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2, 509–515. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1991.tb01353.x>
- Haïssaguerre, M., Gencel, L., Fischer, B., Métayer, P.L., Poquet, F., Marcus, F.I., Clémenty, J., 1994. Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 5, 1045–1052. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1994.tb01146.x>
- Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D.C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P., Clémenty, J., 1998. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine* 339, 659–666. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>
- Haïssaguerre, M., Shah, D.C., Jaïs, P., Hocini, M., Yamane, T., Deisenhofer, I., Garrigue, S., Clémenty, J., 2000. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology, Converging Electrical Therapies for the Heart* 86, K9–K19. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01186-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01186-3)
- Hakalahti, A., Biancari, F., Nielsen, J.C., Raatikainen, M.J.P., 2015. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace* 17, 370–378. <https://doi.org/10.1093/europace/euu376>
- Haukoos, J.S., Lewis, R.J., 2015. The Propensity Score. *JAMA* 314, 1637–1638. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13480>
- Heidt, S.T., Kratz, A., Najarian, K., Hassett, A.L., Oral, H., Gonzalez, R., Nallamothu, B.K., Clauw, D., Ghanbari, H., 2016. Symptoms In Atrial Fibrillation: A Contemporary Review And Future Directions. *J Atr Fibrillation* 9. <https://doi.org/10.4022/jafib.1422>
- Hernández-Madrid, A., Svendsen, J.H., Lip, G.Y.H., Gelder, V., C, I., Dobreanu, D., Blomstrom-Lundqvist, C., 2013. Cardioversion for atrial fibrillation in current European practice: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 15, 915–918. <https://doi.org/10.1093/europace/eut143>
- Hindricks, G., Pokushalov, E., Urban, L., Taborsky, M., Kuck, K.-H., Lebedev, D., Rieger, G., Pürerfellner, H., XPECT Trial Investigators, 2010. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3, 141–147. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.877852>
- Hocini, M., Jaïs, P., Sanders, P., Takahashi, Y., Rotter, M., Rostock, T., Hsu, L.-F., Sacher, F., Reuter, S., Clémenty, J., Haïssaguerre, M., 2005. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a

- prospective randomized study. *Circulation* 112, 3688–3696. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541052>
- Hohnloser, S.H., Kuck, K.-H., Lilienthal, J., 2000. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *The Lancet* 356, 1789–1794. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03230-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03230-X)
- Holmes, D.R., Doshi, S.K., Kar, S., Price, M.J., Sanchez, J.M., Sievert, H., Valderrabano, M., Reddy, V.Y., 2015. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 65, 2614–2623. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.025>
- Holmes, D.R., Kar, S., Price, M.J., Whisenant, B., Sievert, H., Doshi, S.K., Huber, K., Reddy, V.Y., 2014. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy: The PREVAIL Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 64, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.029>
- Hu, X., Jiang, J., Ma, Y., Tang, A., 2016. Is there still a role for additional linear ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? An Updated Meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology* 209, 266–274. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.076>
- Huang, S.K.S., Graham, A.R., Wharton, K., 1988. Radiofrequency Catheter Ablation of the Left and Right Ventricles: Anatomic and Electrophysiologic Observations. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 11, 449–459. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1988.tb06006.x>
- Huang, S.-Y., Chen, Y.-C., Kao, Y.-H., Hsieh, M.-H., Chen, Y.-A., Chen, W.-P., Lin, Y.-K., Chen, S.-A., Chen, Y.-J., 2016. Renal failure induces atrial arrhythmogenesis from discrepant electrophysiological remodeling and calcium regulation in pulmonary veins, sinoatrial node, and atria. *International Journal of Cardiology* 202, 846–857. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.004>
- Jais, P., Haïssaguerre, M., Shah, D.C., Chouairi, S., Gencel, L., Hocini, M., Clémenty, J., 1997. A Focal Source of Atrial Fibrillation Treated by Discrete Radiofrequency Ablation. *Circulation* 95, 572–576. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.3.572>
- Jaïs, P., Hocini, M., Hsu, L.F., Sanders, P., Scavee, C., Weerasooriya, R., Macle, L., Raybaud, F., Garrigue, S., Shah, D.C., Le, P.M., Clémenty, J., Haïssaguerre, M., 2004. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 110, 2996–3002. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146917.75041.58>
- Jaïs, P., Hocini, M., Macle, L., Choi, K.-J., Deisenhofer, I., Weerasooriya, R., Shah, D.C., Garrigue, S., Raybaud, F., Scavee, C., Metayer, P.L., Clémenty, J., Haïssaguerre, M., 2002. Distinctive Electrophysiological Properties of Pulmonary Veins in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 106, 2479–2485. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000036744.39782.9F>
- January, C.T., Wann, L.S., Calkins, H., Field, M.E., Chen, L.Y., Furie, K.L., Cigarroa, J.E., Heidenreich, P.A., Cleveland, J.C., Murray, K.T., Ellinor, P.T., Shea, J.B., Ezekowitz, M.D., Tracy, C.M., Yancy, C.W., 2019. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 0. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.024>

- Joshi, S., Choi, A.D., Kamath, G.S., Raiszadeh, F., Marrero, D., Badheka, A., Mittal, S., Steinberg, J.S., 2009. 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* 20, 1089–1094. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01506.x>
- Kannel, W.B., Wolf, P.A., Benjamin, E.J., Levy, D., 1998. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates 1. *The American Journal of Cardiology* 82, 2N-9N. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00583-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00583-9)
- Katrtsis, D.G., Pokushalov, E., Romanov, A., Giazitzoglou, E., Siontis, G.C.M., Po, S.S., Camm, A.J., Ioannidis, J.P.A., 2013. Autonomic Denervation Added to Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 62, 2318–2325. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.053>
- Khan, I.A., Mehta, N.J., Gowda, R.M., 2003. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 89, 239–248. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(02\)00477-1](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(02)00477-1)
- Kiliszek, M., Opolski, G., Włodarczyk, P., Dąbrowski, R., Ponikowski, P., 2014. Cardioversion of Atrial Fibrillation (RHYTHM-AF) International Registry in Poland. *Cardiology Journal* 21, 484–491. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2014.0018>
- Kirchhof, P., Andresen, D., Bosch, R., Borggrefe, M., Meinertz, T., Parade, U., Ravens, U., Samol, A., Steinbeck, G., Treszl, A., Wegscheider, K., Breithardt, G., 2012. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *The Lancet* 380, 238–246. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60570-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60570-4)
- Kirchhof, P., Auricchio, A., Bax, J., Crijns, H., Camm, J., Diener, H.-C., Goette, A., Hindricks, G., Hohnloser, S., Kappenberger, L., Kuck, K.-H., Lip, G.Y.H., Olsson, B., Meinertz, T., Priori, S., Ravens, U., Steinbeck, G., Svernhage, E., Tijssen, J., Vincent, A., Breithardt, G., 2007. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 28, 2803–2817. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm358>
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H.-C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A.S., Oldgren, J., Popescu, B.A., Schotten, U., Putte, B.V., Vardas, P., Agewall, S., Camm, J., Esquivias, G.B., Budts, W., Carerj, S., Casselman, F., Coca, A., Caterina, R.D., Deftereos, S., Dobrev, D., Ferro, J.M., Filippatos, G., Fitzsimons, D., Gorenek, B., Guenoun, M., Hohnloser, S.H., Kolh, P., Lip, G.Y.H., Manolis, A., McMurray, J., Ponikowski, P., Rosenhek, R., Ruschitzka, F., Savelieva, I., Sharma, S., Suwalski, P., Tamargo, J.L., Taylor, C.J., Gelder, I.C.V., Voors, A.A., Windecker, S., Zamorano, J.L., Zeppenfeld, K., 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 37, 2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Kirchhof, P., Eckardt, L., Loh, P., Weber, K., Fischer, R.-J., Seidl, K.-H., Böcker, D., Breithardt, G., Haverkamp, W., Borggrefe, M., 2002. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *The Lancet* 360, 1275–1279. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11315-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11315-8)

- Kirchhof, P., Mönnig, G., Wasmer, K., Heinecke, A., Breithardt, G., Eckardt, L., Böcker, D., 2005. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J* 26, 1292–1297. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi160>
- Kobori, A., Shizuta, S., Inoue, K., Kaitani, K., Morimoto, T., Nakazawa, Y., Ozawa, T., Kurotobi, T., Morishima, I., Miura, F., Watanabe, T., Masuda, M., Naito, M., Fujimoto, H., Nishida, T., Furukawa, Y., Shirayama, T., Tanaka, M., Okajima, K., Yao, T., Egami, Y., Satomi, K., Noda, T., Miyamoto, K., Haruna, T., Kawaji, T., Yoshizawa, T., Toyota, T., Yahata, M., Nakai, K., Sugiyama, H., Higashi, Y., Ito, M., Horie, M., Kusano, K.F., Shimizu, W., Kamakura, S., Kimura, T., 2015. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J* 36, 3276–3287. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv457>
- Krijthe, B.P., Kunst, A., Benjamin, E.J., Lip, G.Y.H., Franco, O.H., Hofman, A., Witteman, J.C.M., Stricker, B.H., Heeringa, J., 2013. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 34, 2746–2751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht280>
- Kuck, K.-H., Boecker, D., Chun, J., Deneke, T., Hindricks, G., Hoffmann, E., Piorkowski, C., Willems, S., 2017. Qualitätskriterien zur Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe* 11. <https://doi.org/10.1007/s12181-017-0146-0>
- Kuck, K.-H., 2017. CABANA: after all, a positive trial. *European Heart Journal* 39, 2771–2771. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy382>
- Kuck, K.-H., Brugada, J., Fürnkranz, A., Metzner, A., Ouyang, F., Chun, K.R.J., Elvan, A., Arentz, T., Bestehorn, K., Pocock, S.J., Albenque, J.-P., Tondo, C., 2016a. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 374, 2235–2245. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602014>
- Kuck, K.-H., Hoffmann, B.A., Ernst, S., Wegscheider, K., Treszl, A., Metzner, A., Eckardt, L., Lewalter, T., Breithardt, G., Willems, S., 2016b. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 9, e003337. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003337>
- Kumar, K., Zimetbaum, P.J., 2013. Antiarrhythmic Drugs 2013: State of the Art. *Curr Cardiol Rep* 15, 410. <https://doi.org/10.1007/s11886-013-0410-2>
- Lafuente-Lafuente, C., Valembois, L., Bergmann, J.-F., Belmin, J., 2015. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* CD005049. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub4>
- Lawrance, C.P., Henn, M.C., Miller, J., Sinn, L.A., Schuessler, R.B., Maniar, H.S., Damiano, R.J., 2014. A Minimally Invasive Cox-Maze IV is as Effective as Sternotomy While Decreasing Major Morbidity and Hospital Stay. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148, 955–962. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.064>
- Letsas, K.P., Weber, R., Bürkle, G., Mihas, C.C., Minners, J., Kalusche, D., Arentz, T., 2009. Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace* 11, 158–163. <https://doi.org/10.1093/europace/eun309>
- Lim, H.S., Schultz, C., Dang, J., Alasady, M., Lau, D.H., Brooks, A.G., Wong, C.X., Roberts-Thomson, K.C., Young, G.D., Worthley, M.I., Sanders, P., Willoughby, S.R., 2014. Time Course of Inflammation, Myocardial Injury, and Prothrombotic Response After Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation.

- Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 7, 83–89.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000876>
- Lim, H.S., Willoughby, S.R., Schultz, C., Gan, C., Alasady, M., Lau, D.H., Leong, D.P., Brooks, A.G., Young, G.D., Kistler, P.M., Kalman, J.M., Worthley, M.I., Sanders, P., 2013. Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Thrombogenesis in Humans: Impact of Rate and Rhythm. *Journal of the American College of Cardiology* 61, 852–860.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.046>
- Lim, K.-T., Davis, M.J.E., Powell, A., Arnolda, L., Moulden, K., Bulsara, M., Weerasooriya, R., 2007. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 9, 498–505.
<https://doi.org/10.1093/europace/eum091>
- Lin, D., Santangeli, P., Zado, E.S., Bala, R., Hutchinson, M.D., Riley, M.P., Frankel, D.S., Garcia, F., Dixit, S., Callans, D.J., Marchlinski, F.E., 2015. Electrophysiologic findings and long-term outcomes in patients undergoing third or more catheter ablation procedures for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 26, 371–377. <https://doi.org/10.1111/jce.12603>
- Lin, H., Chen, Y.-H., Hou, J.-W., Lu, Z.-Y., Xiang, Y., Li, Y.-G., 2017. Role of contact force-guided radiofrequency catheter ablation for treatment of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 28, 994–1005. <https://doi.org/10.1111/jce.13264>
- Lin, H.-J., Wolf, P.A., Kelly-Hayes, M., Beiser, A.S., Kase, C.S., Benjamin, E.J., D'Agostino, R.B., 1996. Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *Stroke* 27, 1760–1764. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.10.1760>
- Lip, G.Y.H., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D.A., Crijns, H.J.G.M., 2010. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 137, 263–272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
- Lloyd-Jones, D.M., Wang, T.J., Leip, E.P., Larson, M.G., Levy, D., Vasan, R.S., D'Agostino, R.B., Massaro, J.M., Beiser, A., Wolf, P.A., Benjamin, E.J., 2004. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. *Circulation* 110, 1042–1046. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42>
- Lo, L.-W., Lin, Y.-J., Chang, S.-L., Hu, Y.-F., Chung, F.-P., Chen, S.-A., 2017. Beyond Pulmonary Vein Isolation: the Role of Additional Sites in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 19, 86. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0884-4>
- López-López, J.A., Sterne, J.A.C., Thom, H.H.Z., Higgins, J.P.T., Hingorani, A.D., Okoli, G.N., Davies, P.A., Bodalia, P.N., Bryden, P.A., Welton, N.J., Hollingworth, W., Caldwell, D.M., Savović, J., Dias, S., Salisbury, C., Eaton, D., Stephens-Boal, A., Sofat, R., 2017. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 359, j5058. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5058>
- Luik, A., Kunzmann, K., Hörmann, P., Schmidt, K., Radzewitz, A., Bramlage, P., Schenk, T., Schymik, G., Merkel, M., Kieser, M., Schmitt, C., 2017. Cryoballoon vs. open irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: long-term FreezeAF outcomes. *BMC Cardiovasc Disord* 17. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0566-6>
- Macle, L., Jaïs, P., Weerasooriya, R., Hocini, M., Shah, D.C., Choi, K.-J., Scavée, C., Raybaud, F., Clémenty, J., Haïssaguerre, M., 2002. Irrigated-tip catheter ablation of pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 13, 1067–1073.

- Macle, L., Khairy, P., Weerasooriya, R., Novak, P., Verma, A., Willems, S., Arentz, T., Deisenhofer, I., Veenhuyzen, G., Scavée, C., Jaïs, P., Puererfellner, H., Levesque, S., Andrade, J.G., Rivard, L., Guerra, P.G., Dubuc, M., Thibault, B., Talajic, M., Roy, D., Nattel, S., 2015. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *The Lancet* 386, 672–679. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60026-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60026-5)
- Mantovan, R., Macle, L., De Martino, G., Chen, J., Morillo, C.A., Novak, P., Calzolari, V., Khaykin, Y., Guerra, P.G., Nair, G., Torrecilla, E.G., Verma, A., 2013. Relationship of Quality of Life With Procedural Success of Atrial Fibrillation (AF) Ablation and Postablation AF Burden: Substudy of the STAR AF Randomized Trial. *Canadian Journal of Cardiology* 29, 1211–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.06.006>
- Marijon, E., Fazaa, S., Narayanan, K., Guy-Moyat, B., Bouzeman, A., Providencia, R., Treguer, F., Combes, N., Bortone, A., Boveda, S., Combes, S., Albenque, J.-P., 2014. Real-Time Contact Force Sensing for Pulmonary Vein Isolation in the Setting of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Procedural and 1-Year Results. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 25, 130–137. <https://doi.org/10.1111/jce.12303>
- Mark, D.B., Anstrom, K.J., Sheng, S., Piccini, J.P., Baloch, K.N., Monahan, K.H., Daniels, M.R., Bahnson, T.D., Poole, J.E., Rosenberg, Y., Lee, K.L., Packer, D.L., 2019. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321, 1275–1285. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0692>
- Marrouche, N.F., Brachmann, J., Andresen, D., Siebels, J., Boersma, L., Jordaens, L., Merkely, B., Pokushalov, E., Sanders, P., Proff, J., Schunkert, H., Christ, H., Vogt, J., Bänsch, D., 2018. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 378, 417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
- Marrouche, N.F., Wilber, D., Hindricks, G., Jais, P., Akoum, N., Marchlinski, F., Kholmovski, E., Burgon, N., Hu, N., Mont, L., Deneke, T., Duytschaever, M., Neumann, T., Mansour, M., Mahnkopf, C., Herweg, B., Daoud, E., Wissner, E., Bansmann, P., Brachmann, J., 2014. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA* 311, 498–506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>
- McManus, D.D., Chong, J.W., Soni, A., Saczynski, J.S., Esa, N., Napolitano, C., Darling, C.E., Boyer, E., Rosen, R.K., Floyd, K.C., Chon, K.H., 2016. PULSESMART: Pulse-based Arrhythmia Discrimination Using a Novel Smartphone Application. *J Cardiovasc Electrophysiol* 27, 51–57. <https://doi.org/10.1111/jce.12842>
- Meier, B., Blaauw, Y., Khatlab, A.A., Lewalter, T., Sievert, H., Tondo, C., Glikson, M., 2014. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 16, 1397–1416. <https://doi.org/10.1093/europace/euu174>
- Melby, S.J., Zierer, A., Bailey, M.S., Cox, J.L., Lawton, J.S., Munfakh, N., Crabtree, T.D., Moazami, N., Huddleston, C.B., Moon, M.R., Damiano, R.J., 2006. A New Era in the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Surg* 244, 583–592. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000237654.00841.26>
- Mesquita, J., Ferreira, A.M., Cavaco, D., Carmo, P., Madeira, M., Freitas, P., Costa, F.M., Morgado, F., Mendes, M., Adragão, P., 2018. Impact of prophylactic cavotricuspid isthmus ablation in atrial fibrillation recurrence after a first pulmonary vein isolation procedure. *International Journal of Cardiology* 259, 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.025>

- Miller, J.M., Kalra, V., Das, M.K., Jain, R., Garlie, J.B., Brewster, J.A., Dandamudi, G., 2017. Clinical Benefit of Ablating Localized Sources for Human Atrial Fibrillation: The Indiana University FIRM Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 69, 1247–1256. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.079>
- Moe, G.K., Abildskov, J.A., 1959. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American Heart Journal* 58, 59–70. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(59\)90274-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(59)90274-1)
- Moe, G.K., Rheinboldt, W.C., Abildskov, J.A., 1964. A computer model of atrial fibrillation. *American Heart Journal* 67, 200–220. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(64\)90371-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(64)90371-0)
- Mondillo, S., Sabatini, L., Agricola, E., Ammataro, T., Guerrini, F., Barbati, R., Pastore, M., Fineschi, D., Nami, R., 2000. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 75, 227–232. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(00\)00336-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(00)00336-3)
- Mont, L., Bisbal, F., Hernández-Madrid, A., Pérez-Castellano, N., Viñolas, X., Arenal, A., Arribas, F., Fernández-Lozano, I., Bodegas, A., Cobos, A., Matía, R., Pérez-Villacastín, J., Guerra, J.M., Ávila, P., López-Gil, M., Castro, V., Arana, J.I., Brugada, J., 2014. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 35, 501–507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh457>
- Morillo, C.A., Klein, G.J., Jones, D.L., Guiraudon, C.M., 1995. Chronic Rapid Atrial Pacing: Structural, Functional, and Electrophysiological Characteristics of a New Model of Sustained Atrial Fibrillation. *Circulation* 91, 1588–1595. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.5.1588>
- Morillo, C.A., Verma, A., Connolly, S.J., Kuck, K.H., Nair, G.M., Champagne, J., Sterns, L.D., Beresh, H., Healey, J.S., Natale, A., 2014. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): A Randomized Trial. *JAMA* 311, 692–700. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.467>
- Müssigbrodt, A., John, S., Kosiuk, J., Richter, S., Hindricks, G., Bollmann, A., 2016. Vernakalant-facilitated electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace* 18, 51–56. <https://doi.org/10.1093/europace/euv194>
- Naccarelli, G.V., Varker, H., Lin, J., Schulman, K.L., 2009. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Flutter in the United States. *The American Journal of Cardiology* 104, 1534–1539. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.022>
- Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T., Khunnawat, C., Ngarmukos, T., 2004. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology* 43, 2044–2053. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.054>
- Nakagawa, H., Yamanashi, W.S., Pitha, J.V., Arruda, M., Wang, X., Ohtomo, K., Beckman, K.J., McClelland, J.H., Lazzara, R., Jackman, W.M., 1995. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation* 91, 2264–2273. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.8.2264>
- Natale, A., Newby, K.H., Pisanó, E., Leonelli, F., Fanelli, R., Potenza, D., Beheiry, S., Tomassoni, G., 2000. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic

- therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *Journal of the American College of Cardiology* 35, 1898–1904. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00635-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00635-5)
- Natale, A., Reddy, V.Y., Monir, G., Wilber, D.J., Lindsay, B.D., McElderry, H.T., Kantipudi, C., Mansour, M.C., Melby, D.P., Packer, D.L., Nakagawa, H., Zhang, B., Stagg, R.B., Boo, L.M., Marchlinski, F.E., 2014. Paroxysmal AF Catheter Ablation With a Contact Force Sensing Catheter: Results of the Prospective, Multicenter SMART-AF Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 64, 647–656. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.072>
- Nattel, S., 2002. New ideas about atrial fibrillation 50 years on [WWW Document]. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/415219a>
- Nattel, S., Harada, M., 2014. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Recent Advances and Translational Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 2335–2345. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.555>
- Nguyen, B.L., Fishbein, M.C., Chen, L.S., Chen, P.-S., Masroor, S., 2009. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 6, 454–460. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.01.010>
- Nieuwlaat, R., Capucci, A., Camm, A.J., Olsson, S.B., Andresen, D., Davies, D.W., Cobbe, S., Breithardt, G., Le Heuzey, J.-Y., Prins, M.H., Lévy, S., Crijns, H.J.G.M., 2005. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member CountriesThe Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 26, 2422–2434. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi505>
- Nikolaidou, T., Channer, K.S., 2009. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgraduate Medical Journal* 85, 303–312. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.068908>
- Nölker, G., Mayer, J., Boldt, L.-H., Seidl, K., Driel, V.V., Massa, T., Kollum, M., Brachmann, J., Deneke, T., Hindricks, G., Jung, W., Brunner, K.J., Kraus, S., Hümmer, A., Lewalter, T., 2016. Performance of an Implantable Cardiac Monitor to Detect Atrial Fibrillation: Results of the DETECT AF Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 27, 1403–1410. <https://doi.org/10.1111/jce.13089>
- Oakes, R.S., Badger, T.J., Kholmovski, E.G., Akoum, N., Burgon, N.S., Fish, E.N., Blauer, J.J.E., Rao, S.N., DiBella, E.V.R., Segerson, N.M., Daccarett, M., Windfelder, J., McGann, C.J., Parker, D., MacLeod, R.S., Marrouche, N.F., 2009. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 119, 1758–1767. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877>
- Ohlmeier, C., Mikolajczyk, R., Haverkamp, W., Garbe, E., 2013. Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace* 15, 1436–1444. <https://doi.org/10.1093/europace/eut048>
- Oral, H., Chugh, A., Yoshida, K., Sarrazin, J.F., Kuhne, M., Crawford, T., Chalfoun, N., Wells, D., Boonyapisit, W., Veerareddy, S., Billakanty, S., Wong, W.S., Good, E., Jongnarangsin, K., Pelosi, F., Bogun, F., Morady, F., 2009. A Randomized Assessment of the Incremental Role of Ablation of Complex Fractionated Atrial Electrograms After Antral Pulmonary Vein Isolation for Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 53, 782–789. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.054>
- Oral, H., Knight, B.P., Özyaydin, M., Tada, H., Chugh, A., Hassan, S., Scharf, C., Lai, S.W.K., Greenstein, R., Pelosi, F., Strickberger, S.A., Morady, F., 2002. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation.

- Journal of the American College of Cardiology 40, 100–104. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01939-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01939-3)
- Pappone, C., Augello, G., Sala, S., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Gulletta, S., Paglino, G., Mazzone, P., Sora, N., Greiss, I., Santagostino, A., LiVolsi, L., Pappone, N., Radinovic, A., Manguso, F., Santinelli, V., 2006. A Randomized Trial of Circumferential Pulmonary Vein Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation: The APAF Study. *Journal of the American College of Cardiology* 48, 2340–2347. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.037>
- Pappone, C., Oreto, G., Lamberti, F., Vicedomini, G., Loricchio, M.L., Shpun, S., Rillo, M., Calabrò, M.P., Conversano, A., Ben-Haim, S.A., Cappato, R., Chierchia, S., 1999. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Using a 3D Mapping System. *Circulation* 100, 1203–1208. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.11.1203>
- Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., Pan, G., Singer, D.E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J.L., Hankey, G.J., Piccini, J.P., Becker, R.C., Nessel, C.C., Paolini, J.F., Berkowitz, S.D., Fox, K.A.A., Califf, R.M. and, 2011. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 365, 883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
- Phan, K., Phan, S., Thiagalingam, A., Medi, C., Yan, T.D., 2016. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 49, 1044–1051. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv180>
- Phillips, K.P., 2013. Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review of the Published Data. *J Atr Fibrillation* 6. <https://doi.org/10.4022/jafib.935>
- Pokushalov, E., Romanov, A., Melis, M.D., Artyomenko, S., Baranova, V., Losik, D., Bairamova, S., Karaskov, A., Mittal, S., Steinberg, J.S., 2013. Progression of Atrial Fibrillation After a Failed Initial Ablation Procedure in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 6, 754–760. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000495>
- Poole, J.E., 2018. CABANA Trial - Recurrence of Atrial Arrhythmias in the Catheter Ablation Versus [WWW Document]. URL <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Clinical-Trial-Updates/181458-cabana-trial-recurrence-of-atrial-arrhythmias-in-the-catheter-ablation-versus-antiarrhythmic-drug-therapy-for-atrial-fibrillation> (accessed 2.25.19).
- Reddy, V.Y., Doshi, S.K., Kar, S., Gibson, D.N., Price, M.J., Huber, K., Horton, R.P., Buchbinder, M., Neuzil, P., Gordon, N.T., Holmes, D.R., 2017. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *Journal of the American College of Cardiology* 70, 2964–2975. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.021>
- Reiffel, J.A., Verma, A., Kowey, P.R., Halperin, J.L., Gersh, B.J., Wachter, R., Pouliot, E., Ziegler, P.D., 2017. Incidence of Previously Undiagnosed Atrial Fibrillation Using Insertable Cardiac Monitors in a High-Risk Population: The REVEAL AF Study. *JAMA Cardiol* 2, 1120–1127. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3180>
- Rienstra, M., Lubitz, S.A., Mahida, S., Magnani, J.W., Fontes, J.D., Sinner, M.F., Van Gelder, I.C., Ellinor, P.T., Benjamin, E.J., 2012. Symptoms and Functional Status of Patients with Atrial Fibrillation: State-of-the-Art and Future Research Opportunities. *Circulation* 125, 2933–2943. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450>
- Ringborg, A., Nieuwlaat, R., Lindgren, P., Jönsson, B., Fidan, D., Maggioni, A.P., Lopez-Sendon, J., Stepinska, J., Cokkinos, D.V., Crijns, H.J.G.M., 2008. Costs of atrial

- fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 10, 403–411. <https://doi.org/10.1093/europace/eun048>
- Ruff, C.T., Giugliano, R.P., Braunwald, E., Hoffman, E.B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M.D., Camm, A.J., Weitz, J.I., Lewis, B.S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., Antman, E.M., 2014. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 383, 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- Saito, T., Waki, K., Becker, A.E., 2000. Left Atrial Myocardial Extension onto Pulmonary Veins in Humans: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 11, 888–894. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2000.tb00068.x>
- Salukhe, T.V., Willems, S., Drewitz, I., Steven, D., Hoffmann, B.A., Heitmann, K., Rostock, T., 2012. Propofol sedation administered by cardiologists without assisted ventilation for long cardiac interventions: an assessment of 1000 consecutive patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Europace* 14, 325–330. <https://doi.org/10.1093/europace/eur328>
- Sanna, T., Diener, H.-C., Passman, R.S., Di Lazzaro, V., Bernstein, R.A., Morillo, C.A., Rymer, M.M., Thijs, V., Rogers, T., Beckers, F., Lindborg, K., Brachmann, J., 2014. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 370, 2478–2486. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>
- Savelieva, I., Camm, A.J., 2000. Clinical Relevance of Silent Atrial Fibrillation: Prevalence, Prognosis, Quality of Life, and Management. *J Interv Card Electrophysiol* 4, 369–382. <https://doi.org/10.1023/A:1009823001707>
- Scherlag, B.J., Nakagawa, H., Jackman, W.M., Yamanashi, W.S., Patterson, E., Po, S., Lazzara, R., 2005. Electrical Stimulation to Identify Neural Elements on the Heart: Their Role in Atrial Fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 13, 37–42. <https://doi.org/10.1007/s10840-005-2492-2>
- Scherr, D., Dalal, D., Cheema, A., Cheng, A., Henrikson, C.A., Spragg, D., Marine, J.E., Berger, R.D., Calkins, H., Dong, J., 2007. Automated detection and characterization of complex fractionated atrial electrograms in human left atrium during atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 4, 1013–1020. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.04.021>
- Scherr, D., Khairy, P., Miyazaki, S., Aurillac-Lavignolle, V., Pascale, P., Wilton, S.B., Ramoul, K., Komatsu, Y., Roten, L., Jadidi, A., Linton, N., Pedersen, M., Daly, M., O'Neill, M., Knecht, S., Weerasooriya, R., Rostock, T., Manninger, M., Cochet, H., Shah, A.J., Yeim, S., Denis, A., Derval, N., Hocini, M., Sacher, F., Haissaguerre, M., Jais, P., 2015. Five-Year Outcome of Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Using Termination of Atrial Fibrillation as a Procedural Endpoint. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*.
- Schnabel, R.B., Wilde, S., Wild, P.S., Munzel, T., Blankenberg, S., 2012. Atrial Fibrillation: Its Prevalence and Risk Factor Profile in the German General Population. *Dtsch Arztebl Int* 109, 293–299. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0293>
- Schotten, U., Ausma, J., Stellbrink, C., Sabatschus, I., Vogel, M., Frechen, D., Schoendube, F., Hanrath, P., Allessie, M.A., 2001. Cellular Mechanisms of Depressed Atrial Contractility in Patients With Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation* 103, 691–698. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.5.691>
- Schotten, U., Greiser, M., Benke, D., Buerkel, K., Ehrenteidt, B., Stellbrink, C., Vazquez-Jimenez, J.F., Schoendube, F., Hanrath, P., Allessie, M., 2002. Atrial fibrillation-induced atrial contractile dysfunction: a tachycardiomyopathy of a different sort. *Cardiovasc Res* 53, 192–201. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00453-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00453-9)

- Selmer, C., Olesen, J.B., Hansen, M.L., Lindhardsen, J., Olsen, A.-M.S., Madsen, J.C., Faber, J., Hansen, P.R., Pedersen, O.D., Torp-Pedersen, C., Gislason, G.H., 2012. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 345, e7895. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7895>
- Servatius, H., Höfeler, T., Hoffmann, B.A., Sultan, A., Lüker, J., Schäffer, B., Willems, S., Steven, D., 2016. Propofol sedation administered by cardiologists for patients undergoing catheter ablation for ventricular tachycardia. *Europace* 18, 1245–1251. <https://doi.org/10.1093/europace/euv303>
- Shah, D.C., Jaïs Pierre, Haïssaguerre Michel, Chouairi Salah, Takahashi Atsusi, Hocini Mélèze, Garrigue Stéphane, Clémenty Jacques, 1997. Three-dimensional Mapping of the Common Atrial Flutter Circuit in the Right Atrium. *Circulation* 96, 3904–3912. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.11.3904>
- Shah, D.C., Sunthorn, H., Burri, H., Gentil-Baron, P., 2007. Evaluation of an Individualized Strategy of Cavotricuspid Isthmus Ablation as an Adjunct to Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 18, 926–930. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00896.x>
- Shah, S., Barakat, A.F., Saliba, W.I., Rehman, K.A., Tarakji, K.G., Rickard, J., Bassiouny, M., Baranowski, B., Tchou, P., Bhargava, M., Chung, M., Dresing, T., Callahan, T., Cantillon, D., Kanj, M., Lindsay, B.D., Wazni, O.M., Ayman, A.H., 2018. Recurrent Atrial Fibrillation After Initial Long-Term Ablation Success. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 11, e005785. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005785>
- Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T.S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., Haeusler, K.G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Collins, R., Camm, A.J., Heidbüchel, H., Lip, G.Y.H., Weitz, J., Fauchier, L., Lane, D., Boriani, G., Goette, A., Keegan, R., MacFadyen, R., Chiang, C.-E., Joung, B., Shimizu, W., 2018. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 39, 1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
- Steinbeck, G., Sinner, M.F., Lutz, M., Müller-Nurasyid, M., Käab, S., Reinecke, H., 2018. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy452>
- Stephan, W., Khairy Paul, Andrade Jason G., Hoffmann Boris A., Levesque Sylvie, Verma Atul, Weerasooriya Rukshen, Novak Paul, Arentz Thomas, Deisenhofer Isabel, Rostock Thomas, Steven Daniel, Rivard Lena, Guerra Peter G., Dyrda Katia, Mondesert Blandine, Dubuc Marc, Thibault Bernard, Talajic Mario, Roy Denis, Nattel Stanley, Macle Laurent, 2016. Redefining the Blanking Period After Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 9, e003909. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003909>
- Stewart, S., Hart, C.L., Hole, D.J., McMurray, J.J.V., 2002. 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* 113, 359–364. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01236-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01236-6)
- Sultan, A., Lüker, J., Andresen, D., Kuck, K.H., Hoffmann, E., Brachmann, J., Hochadel, M., Willems, S., Eckardt, L., Lewalter, T., Senges, J., Steven, D., 2017. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry. *Sci Rep* 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16938-6>
- Takigawa, M., Takahashi, A., Kuwahara, T., Okubo, K., Takahashi, Y., Nakashima, E., Watari, Y., Yamao, K., Nakajima, J., Takagi, K., Kimura, S., Hikita, H., Hirao, K., Isobe, M., 2015. Impact of Non-Pulmonary Vein Foci on the Outcome of the

- Second Session of Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 26, 739–746. <https://doi.org/10.1111/jce.12681>
- Takigawa, M., Takahashi, A., Kuwahara, T., Okubo, K., Takahashi, Y., Watari, Y., Nakashima, E., Nakajima, J., Yamao, K., Takagi, K., Tanaka, Y., Fujino, T., Kimura, S., Hikita, H., Hirao, K., Isobe, M., 2017. Long-term outcome after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Impact of different atrial fibrillation foci. *International Journal of Cardiology* 227, 407–412. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.028>
- Takigawa, M., Takahashi, A., Kuwahara, T., Okubo, K., Takahashi, Y., Watari, Y., Takagi, K., Fujino, T., Kimura, S., Hikita, H., Tomita, M., Hirao, K., Isobe, M., 2014. Long-Term Follow-Up After Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation CLINICAL PERSPECTIVE: The Incidence of Recurrence and Progression of Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 7, 267–273. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000471>
- Tan, E.S., Rienstra, M., Wiesfeld, A.C.P., Schoonderwoerd, B.A., Hobbel, H.H.F., Gelder, V., C, I., 2008. Long-term outcome of the atrioventricular node ablation and pacemaker implantation for symptomatic refractory atrial fibrillation. *Europace* 10, 412–418. <https://doi.org/10.1093/europace/eun020>
- Tang, R.-B., Yan, X.-L., Dong, J.-Z., Kalifa, J., Long, D.-Y., Yu, R.-H., Bai, R., Kang, J.-P., Wu, J.-H., Sang, C.-H., Ning, M., Jiang, C.-X., Salim, M., Ma, C.-S., 2014. Predictors of recurrence after a repeat ablation procedure for paroxysmal atrial fibrillation: role of left atrial enlargement. *Europace* 16, 1569–1574. <https://doi.org/10.1093/europace/euu013>
- Thomas, S.P., Aggarwal, G., Boyd, A.C., Jin, Y., Ross, D.L., 2004. A comparison of open irrigated and non-irrigated tip catheter ablation for pulmonary vein isolation. *Europace* 6, 330–335. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2004.03.001>
- Thrall, G., Lane, D., Carroll, D., Lip, G.Y.H., 2006. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine* 119, 448.e1–448.e19. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.057>
- Ulimoen, S.R., Enger, S., Carlson, J., Platonov, P.G., Pripp, A.H., Abdelnoor, M., Arnesen, H., Gjesdal, K., Tveit, A., 2013. Comparison of Four Single-Drug Regimens on Ventricular Rate and Arrhythmia-Related Symptoms in Patients With Permanent Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology* 111, 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.020>
- Van Gelder, I.C., Groenveld, H.F., Crijns, H.J.G.M., Tuininga, Y.S., Tijssen, J.G.P., Alings, A.M., Hillege, H.L., Bergsma-Kadijk, J.A., Cornel, J.H., Kamp, O., Tukkier, R., Bosker, H.A., Van Veldhuisen, D.J., Van den Berg, M.P., 2010. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 362, 1363–1373. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001337>
- Verma, A., Jiang, C., Betts, T.R., Chen, J., Deisenhofer, I., Mantovan, R., Macle, L., Morillo, C.A., Haverkamp, W., Weerasooriya, R., Albenque, J.-P., Nardi, S., Menardi, E., Novak, P., Sanders, P., 2015. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 372, 1812–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408288>
- Verma, A., Mantovan, R., Macle, L., De Martino, G., Chen, J., Morillo, C.A., Novak, P., Calzolari, V., Guerra, P.G., Nair, G., Torrecilla, E.G., Khaykin, Y., 2010. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J* 31, 1344–1356. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq041>
- Walfridsson, H., Walfridsson, U., Nielsen, J.C., Johannessen, A., Raatikainen, P., Janzon, M., Levin, L.A., Aronsson, M., Hindricks, G., Kongstad, O., Pehrson, S., Englund,

- A., Hartikainen, J., Mortensen, L.S., Hansen, P.S., 2015. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace* 17, 215–221. <https://doi.org/10.1093/europace/euu342>
- Wang, S., Liu, L., Zou, C., 2014. Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery ablation and radiofrequency catheter ablation on treating paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, controlled short-term trial. *Chin Med J (Engl)* 127, 2567–2570.
- Wang, T.J., Parise, H., Levy, D., D'Agostino, R.B., Wolf, P.A., Vasani, R.S., Benjamin, E.J., 2004. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA* 292, 2471–2477. <https://doi.org/10.1001/jama.292.20.2471>
- Wasserlauf, J., You, C., Ruchi, P., Valys, A., David, A., Passman, R., 2019. Smartwatch Performance for the Detection and Quantification of Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 12, e006834. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006834>
- Wijffels, M.C.E.F., Dorland, R., Allessie, M.A., 1999. Pharmacologic Cardioversion of Chronic Atrial Fibrillation in the Goat by Class IA, IC, and III Drugs. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 10, 178–193. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1999.tb00660.x>
- Wijffels, M.C.E.F., Kirchhof, C.J.H.J., Dorland, R., Allessie, M.A., 1995. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation: A Study in Awake Chronically Instrumented Goats. *Circulation* 92, 1954–1968. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.7.1954>
- Winkle, R.A., Moskovitz, R., Hardwin Mead, R., Engel, G., Kong, M.H., Fleming, W., Salcedo, J., Patrawala, R.A., Tranter, J.H., Shai, I., 2018. Atrial fibrillation ablation using very short duration 50 W ablations and contact force sensing catheters. *J Interv Card Electrophysiol* 52, 1–8. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0322-6>
- Wittkampf, F.H.M., Nakagawa, H., 2006. RF Catheter Ablation: Lessons on Lesions. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 29, 1285–1297. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00533.x>
- Wittkampf, Hauer, Robles de Medina, 1989. Control of radiofrequency lesion size by power regulation. *Circulation* 80, 962–968. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.4.962>
- Wolf, P.A., Abbott, R.D., Kannel, W.B., 1991. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983–988. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>
- Wyse, D.G., Waldo, A.L., DiMarco, J., Domanski, M.J., Rosenberg, Y., Schron, E.B., Kellen, J.C., Greene, H.L., Mickel, M.C., Dalquist, J.E., Corley, S.D., Investigators, T.A.F.F.I. of R.M. (AFFIRM), 2002. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 347, 1825–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021328>
- Yue, L., Feng, J., Gaspo, R., Li, G.-R., Wang, Z., Nattel, S., 1997. Ionic Remodeling Underlying Action Potential Changes in a Canine Model of Atrial Fibrillation. *Circulation Research* 81, 512–525. <https://doi.org/10.1161/01.RES.81.4.512>
- Zhang, B., Zhen, Y., Tao, A., Zhang, G., 2014. Efficacy of selective arrhythmogenic pulmonary veins isolation versus empirical all pulmonary veins isolation for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized and observational studies. *J Interv Card Electrophysiol* 39, 233–240. <https://doi.org/10.1007/s10840-013-9865-8>
- Zipes, D.P., Knope, R.F., 1972. Electrical properties of the thoracic veins. *The American Journal of Cardiology* 29, 372–376. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(72\)90533-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90533-4)

Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T., Domenicucci, S., 2014. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 6, 213–220.
<https://doi.org/10.2147/CLEP.S47385>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EHRA Score zur Einteilung von VHF anhand der Beschwerden	8
Tabelle 2: CHA ₂ DS ₂ -VASc – Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit VHF	13
Tabelle 3: Übersicht über die mit der Katheterablation verbundenen Komplikationen mit Angabe der Fallzahl sowie Prozentangabe.	38
Tabelle 4: Übersicht über die Baseline-Charakteristika der in die Studie eingeschlossener Patienten (n = 1735) vor dem PS Matching.....	43
Tabelle 5: Übersicht über die prozeduralen Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten (n = 1735) vor dem PS Matching.....	44
Tabelle 6: Übersicht über die Baseline-Charakteristika der in die PS-Analysen zur Rezidivfreiheit nach einem Jahr eingeschlossenen Patienten (n = 462).	46
Tabelle 7: Übersicht über die prozeduralen Daten der in die PS-Analysen zur Rezidivfreiheit nach einem Jahr eingeschlossenen Patienten (n = 462), sowie der RF Zeit der Patienten mit lediglich PVI (n = 250).	47
Tabelle 8: Baseline-Charakteristika der Patienten in Abschnitt 2a vor PS-Matching.	48
Tabelle 9: Baseline-Charakteristika der Patienten in Abschnitt 2a nach PS-Matching.....	50
Tabelle 10: Darstellung der Ablationsstrategien additiv zur PVI in Abschnitt 2a.	51
Tabelle 11: Baseline-Charakteristika der Patienten aus Abschnitt 2b vor PS-Matching.....	56
Tabelle 12: Baseline-Charakteristika der Patienten aus Abschnitt 2b nach PS-Matching. .	58
Tabelle 13: Darstellung der Ablationsstrategien additiv zur PVI in Abschnitt 2b.	59
Tabelle 14: Patientencharakteristika der Patienten mit mechanisch induziertem typischen Vorhofflimmern.	65
Tabelle 15: Empfehlungsklassen gem. ESC 2016 (Kirchhof et al., 2016)	86
Tabelle 16: Evidenzgrade gem. ESC 2016 (Kirchhof et al., 2016)	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des linken Atriums mittels 3D-Mappingsystem Carto 3.....	19
Abbildung 2: Fluoroskopische Darstellung des linken Atriums (PA-Ansicht) während der PVI.	22
Abbildung 3: Mechanisch induziertes VHF in den intra- sowie extrakardialen EKG-Ableitungen während der Ablation.	24
Abbildung 4: Ablaufdiagramm der Studie (Abschnitt 2) mit Angabe der Patientenzahlen.	31
Abbildung 5: Kreisdiagramm zur Übersicht der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie.	34
Abbildung 6: Darstellung der Katheterplatzierung vor der Ablation in der Fluoroskopie sowie im 3D-Mappingsystem.	36
Abbildung 7: Übersicht der Verteilung des errechneten Propensity Scores in Abschnitt 2a jeweils vor und nach dem Matching für Gruppe 1 (mechanisch induziertes VHF) und Gruppe 2 (Kontrollgruppe).	49
Abbildung 8: Verteilung des Propensity Scores vor und nach dem PS-Matching in Abschnitt 2a.	50
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben der Patienten aus Abschnitt 2a nach einem Jahr inklusive Angabe der verbliebenen Fälle (number at risk).	53
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben für Patienten aus Abschnitt 2a mit lediglich PVI als Ablationsverfahren inklusive Angabe der verbliebenen Fälle (number at risk).	55
Abbildung 11: Übersicht der Verteilung des errechneten Propensity Scores in Abschnitt 2b jeweils vor und nach dem Matching für Gruppe 1 (mechanisch induziertes VHF) und Gruppe 2 (Kontrollgruppe).	57
Abbildung 12: Verteilung des Propensity Scores vor und nach dem PS-Matching in Abschnitt 2b.	58
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben für Patienten aus Abschnitt 2b nach einem Jahr inklusive der verbliebenen Fälle (number at risk).	61
Abbildung 14: Anatomische Lokalisation der mechanischen Induktion von VHF während der Ablation.	63
Abbildung 15: Art der Terminierung der intraprozeduralen mechanischen Induktion von VHF.....	64
Abbildung 16: Angewandte Ablationsverfahren bei intraprozedural mechanisch induziertem AFL.	66
Abbildung 17: Anatomische Lokalisation des mechanisch induzierten Vorhofflatterns. ...	67

Abbildung 18: Art der Terminierung des intraprozedural induzierten Vorhofflatterns.68

Publikationsliste

Kongressbeiträge im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit:

M. Zeilberger, L. Pracht, M. Hofmann, S. Kathan, M. Kottmaier, T. Reents, G. Hessling, F. Bourier, I. Deisenhofer: Mechanical inducibility of atrial fibrillation in pulmonary vein isolation procedures is associated with inferior outcome: a propensity score matched analysis. *European Heart Journal* (2018) 39 (Supplement), 199-200

Postervortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology (ESC), München 2018

F. Bourier, **M. Zeilberger**, M. Hofmann, L. Pracht, S. Kathan, T. Reents, G. Heßling, I. Deisenhofer: Mechanical inducibility of atrial fibrillation in pulmonary vein isolation procedures is a predictor of outcome: a propensity score matched analysis. *Clin Res Cardiol* 107, Suppl 1, April 2018 [V965]

Vortrag auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Mannheim 2018

L. Pracht, M. Hofmann, S. Kathan, **M. Zeilberger**, T. Reents, G. Hessling, F. Bourier, I. Deisenhofer: Oral anticoagulation continuation vs. discontinuation after catheter-ablation of paroxysmal atrial fibrillation - incidence of cerebral insults and severe hemorrhagic complications. *European Heart Journal* (2018) 39 (Supplement), 1009

Postervortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology (ESC), München 2018

F. Bourier, M. Hofmann, A. Kathan, T. Reents, **M. Zeilberger**, L. Pracht, M. Kottmaier, E. Risse, S. Brooks, K. Koch-Buttner, M. Telishevska, S. Lengauer, M.L. Kornmayr, G. Hessling, I. Deisenhofer: Early recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation is associated with poor outcome. *European Heart Journal* (2018) 39 (Supplement), 816-817

Postervortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology (ESC), München 2018

Danksagung

Ich danke Frau Prof. Isabel Deisenhofer, Leiterin der Abteilung für Elektrophysiologie am Deutschen Herzzentrum München, für die freundliche Überlassung des Themas und Unterstützung bei der Durchführung der Promotionsarbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. Felix Bourier für seine tatkräftige Unterstützung bei der Entstehung und Durchführung der vorliegenden Dissertation.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Elektrophysiologie am Deutschen Herzzentrum München.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie, die mir immer hilfreich und unterstützend zur Seite stehen.