

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Die Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern –
prozedurale Charakteristika und intraprozedurale Prädiktoren
für eine Terminierung in eine Atriale Tachykardie**

Rebecca Brigitte Wilhelmine Sondergeld

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Isabel Deisenhofer
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 30.06.2021 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.08.2022
angenommen.

Diese Arbeit ist meinen Eltern, Edelgard und Günter Sondergeld, in großer
Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Vorhofflimmern.....	1
1.1.1	Definition und Epidemiologie	1
1.1.2	Klassifikation und Klinische Präsentation.....	2
1.1.3	Ätiologie und Pathophysiologie.....	3
1.1.4	Diagnostik	4
1.1.5	Therapie.....	6
1.1.5.1	Akutbehandlung	6
1.1.5.2	Langzeitbehandlung	8
1.1.5.2.1	Antithrombotische Therapie.....	8
1.1.5.2.2	Medikamentöse frequenzkontrollierende Therapie	10
1.1.5.2.3	Medikamentöse Rhythmuskontrolle.....	11
1.1.5.2.4	Rhythmuskontrolle durch die Katheterablation.....	11
1.2	Vorhofflattern.....	12
1.2.1	Definition und Epidemiologie	12
1.2.2	Klinische Präsentation und Diagnostik.....	13
1.2.3	Therapie.....	16
1.3	Die Katheterablation von Vorhofflimmern	18
1.3.1	Durchführung und Technik der Katheterablation.....	18
1.3.1.1	Dreidimensionale elektroanatomische Mapping-Systeme.....	19
1.3.2	Ablationsstrategien.....	21
1.3.2.1	Pulmonalvenen-Isolation	21
1.3.2.2	Die „(modifizierte) stepwise approach“-Ablation.....	22
1.3.2.3	Die Ablation komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE)...	23
1.3.2.4	Lineare Ablationstechnik	25
1.3.2.5	Atriale Tachykardien nach der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern	25
1.3.3	Komplikationen.....	26
1.4	Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	26
2	METHODIK UND PATIENTENKOLLEKTIV	28
2.1	Datenerhebung	28
2.2	Die Ablationsprozedur	28

2.3	Follow-Up.....	30
3	STATISTIK.....	31
3.1	Statistische Auswertung.....	31
3.2	Angewandte Testverfahren.....	31
3.2.1	T-Test.....	31
3.2.2	Pearson Chi-Quadrat-Test.....	31
3.2.3	Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient.....	32
4	ERGEBNISSE.....	33
4.1	Patientenkollektiv.....	33
4.2	Die „modifizierte stepwise approach“-Ablation.....	36
4.2.1	Intraprozedurale Komplikationen.....	39
4.2.2	Klinische und diagnostische Charakteristika der nicht im SR-befindlichen Patienten nach CFAE-Ablation.....	39
4.2.3	Prädiktoren für das Auftreten von Aflu nach CFAE-Ablation.....	41
5	DISKUSSION.....	45
5.1	Erfolgsraten der verschiedenen Ablationskonzepte bei persistierendem Vorhofflimmern.....	45
5.1.1	Erfolgsraten der zirkumferentiellen PV-Isolation bei persistierendem Vorhofflimmern.....	45
5.1.2	Erfolgsraten der Kombination von PVI und dem Setzen linearer Ablationsläsionen.....	47
5.1.3	Erfolgsraten der Kombination von PVI und CFAE-Ablation bei persistierendem Vorhofflimmern.....	47
5.1.4	Die „(modifizierten) stepwise approach“-Ablation.....	48
5.1.5	Vorteile der „stepwise approach“-Ablation.....	48
5.2	Prädiktoren für die Terminierung von Afib in Aflu.....	50
5.3	Limitationen der Arbeit.....	51
5.4	Schlussfolgerung/ Fazit.....	51
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	55
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	57
8	ANHANG.....	70

8.1	Danksagung.....	70
------------	------------------------	-----------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACT	activated clotting time
ADP-Inhibitor	Adenosindiphosphat-Inhibitor
AFCL	Vorhofzykluslänge
Afib	Vorhofflimmern
Aflu	Vorhofflattern
ART	Atriale Reentry-Tachykardie
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Atriale Tachykardie
AV	atrioventrikular
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca ²⁺	Calcium
CFAE	komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
CL	Zykluslänge
(Afib-) Basis-CL	Vorhofflimmer-Zykluslänge
CMP	Kardiomyopathie
cGym ²	Einheit des Dosisflächenprodukts
CS	Koronarvenensinus
CT	Computertomographie
CTI	Cavotrikuspidaler Isthmus
CTI-Linie	Trikuspidalishmuslinie
DM	Diabetes mellitus
DOAC	direktes orales Antikoagulanz
EATCS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EP	Electrophysiology
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung

ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Cardioverter-Defibrillator
ICE	intrakardiale Echokardiographie
INR	International Normalized Ratio
i.v.	intravenös
IVC	Vena cava inferior
J	Joule
K ⁺	Kalium
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzerkrankung
kHZ	Kilohertz
KV	Kardioversion
LA	linker Vorhof
LAA	linkes Herzohr
LAO	left anterior oblique
LIPV	linke untere Pulmonalvene
LSPV	linke obere Pulmonalvene
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikulären Ejektionsfraktion
m	Meter
MI	Mitralisthmus
MI-Linie	Mitralisthmuslinie
min	Minuten
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mo	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
n	Patientenanzahl
N.	Nervus

NOAC	neues orales Antikoagulanz
NYHA	New York Heart Association
OAK	orale Antikoagulation
p	p-Wert (Signifikanzwert)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Positronenemissionstomographie
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenen-Isolation
®	Registered
RA	rechter Vorhof
RAA	rechtes Herzohr
RAO	right anterior oblique
RF-Ablation	Radiofrequenzstrom-Ablation
RIPV	rechte untere Pulmonalvene
RSPV	rechte obere Pulmonalvene
s	Sekunden
sog.	so genannt
SR	Sinusrhythmus
SVC	Vena cava superior
SVT	Supraventrikuläre Tachyarrhythmie
TEE	transoesophageale Echokardiographie
TIA	transiente ischämische Attacke
TM	Trademark
TTR	time in therapeutic range
UFH	unfraktioniertes Heparin
V.	Vena
vs.	versus
y	Jahre
z.B.	zum Beispiel
3D	dreidimensional

1 EINLEITUNG

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Vorhofflimmern (Afib) ist eine Form der Supraventrikulären Tachyarrhythmie (SVT), die eine komplexe Herzrhythmusstörung darstellt, deren Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist (Herold, 2013; Schotten, Verheule, Kirchhof, & Goette, 2011). Hierbei kommt es zu einem Mikro-Reentry im Vorhof sowie in den Mündungsbereichen der Pulmonalvenen (PV) (Herold, 2013). Eine ungeordnete, sich permanent ändernde Erregungsfront kreist so langsam im Vorhof, dass sie wiederholt auf erregbares Gewebe stößt (Herold, 2013). Aufgrund der hohen Vorhoffrequenz von 350 bis 600 Schlägen pro Minute bleibt eine hämodynamisch wirksame Kontraktion der Vorhöfe aus (Herold, 2013). Dadurch kommt es zu einer verminderten Ventrikelfüllung und zu einem Abfall des Herzzeitvolumens (HZV) (Herold, 2013; Stierle & Hartmann, 2013). Bei Patienten mit bereits vorbestehender Linksherzinsuffizienz kann daraus eine Verminderung des HZV von bis zu 40% resultieren (Herold, 2013). Aufgrund des hämodynamischen Vorhofstillstandes besteht ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Vorhoffthromben und folglich von arteriellen Embolien (Herold, 2013; Stierle & Hartmann, 2013).

Afib stellt mit einer Prävalenz von annähernd 3% in der Erwachsenen-Bevölkerung die derzeit häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung dar. Die Prävalenz von Afib steigt mit zunehmendem Alter an. Aufgrund des demographischen Wandels und der damit verbundenen Zunahme der Lebenserwartung und des durchschnittlichen Lebensalters, werden im Jahre 2030 schätzungsweise 14-17 Millionen Patienten in der Europäischen Union (EU) an Afib erkrankt sein (Kirchhof et al., 2016).

Die Komorbiditäten Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung (KHK), Herzklappenerkrankungen, Adipositas, Diabetes mellitus (DM) und die chronische Niereninsuffizienz begünstigen das Auftreten und Fortschreiten von Afib. Dementsprechend sollten diese Erkrankungen frühzeitig diagnostiziert und adäquat therapiert werden (Kirchhof et al., 2016; Zoni-Berisso, Lercari, Carazza, & Domenicucci, 2014).

Afib ist bei Männern mit einer 1,5-fachen und bei Frauen mit einer 2-fachen Erhöhung der Gesamtmortalität assoziiert. Insbesondere die kardiovaskuläre Mortalität ist bei

Patienten mit Afib erhöht, so dass diese häufiger einen plötzlichen Herztod, eine akute Herzinsuffizienz oder einen Schlaganfall erleiden. 20-30% der ischämischen Schlaganfälle treten dabei in Kombination mit Afib auf, welches häufig paroxysmal und klinisch stumm verläuft. Klinisch stumme Verläufe von Afib bergen das Risiko, dass die Arrhythmie unerkannt bleibt und somit auch die erforderliche Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe ausbleibt. Auch bei ausreichender therapeutischer Antikoagulation leiden Patienten mit Afib an einem erhöhten Risiko für die Ausbildung kognitiver Defizite und einer vaskulären Demenz. Die Patienten berichten oftmals von einer Einschränkung der Lebensqualität, die durch das Auftreten von Palpitationen, reduzierter Leistungsfähigkeit und anderer mit Afib assoziierter Symptome verursacht wird. 20-30% der Patienten leiden an einer linksventrikulären (LV) Dysfunktion. Zudem liegt eine erhöhte Hospitalisierungsrate mit 10-40 % der Afib-Patienten pro Jahr vor (Benjamin et al., 1998; Kirchhof et al., 2016).

1.1.2 Klassifikation und Klinische Präsentation

Afib stellt eine chronisch fortschreitende Erkrankung dar, die sich klinisch in fünf unterschiedliche Typen einteilen lässt.

Von erstmals diagnostiziertem Afib spricht man bei jedem Patienten, der erstmalig mit Afib vorstellig wird, unabhängig von der Dauer der Arrhythmie und der Schwere der assoziierten Symptomatik. Als paroxysmales Afib bezeichnet man Afib, welches sich in der Regel nach weniger als 48 Stunden, spätestens aber nach sieben Tagen, selbst limitiert. Persistierendes Afib liegt vor, wenn eine Episode länger als sieben Tage andauert und nur mit einer medikamentösen oder elektrischen Kardioversion (KV) terminiert werden kann. Langanhaltendes persistierendes Afib ist dadurch charakterisiert, dass die Afib-Episoden bereits mindestens ein Jahr oder länger andauern, bevor eine rhythmuserhaltende Therapie eingeleitet wird. Bei permanentem Afib wird die Herzrhythmusstörung durch den Patienten und Arzt akzeptiert und jegliche Form rhythmuserhaltender Maßnahmen unterlassen (Kirchhof et al., 2016).

Das klinische Bild von Afib kann sich sehr unterschiedlich präsentieren. Die Patienten berichten dabei von Symptomen, wie Palpitationen, thorakalen Schmerzen und Dyspnoe. Auch Angstgefühl, Abgeschlagenheit und Schwindel bis hin zu Synkopen sind bei Patienten mit Afib häufig. Es kann jedoch auch jegliche klinische Symptomatik fehlen, so dass sich Afib oftmals erst durch einen manifesten Schlaganfall oder die Exazerbation einer Herzinsuffizienz demaskiert (Fuster et al.,

2011; Herold, 2013; Kirchhof et al., 2016; Xiong, Proietti, Senoo, & Lip, 2015).

1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Man unterscheidet bei Afib in der Regel zwischen primärem und sekundärem Afib. Primäres bzw. idiopathisches Afib (sog. „lone atrial fibrillation“) tritt bei Herzgesunden ohne eine zugrundeliegende kardiale oder extrakardiale Ursache auf und betrifft ca. 15% der Afib-Patienten. Sekundär verursachtes Afib entsteht entweder aufgrund kardialer (z.B. KHK, Kardiomyopathie (CMP), Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen) oder extrakardialer [z.B. Arterielle Hypertonie, Hyperthyreose, alkoholtoxisch („Holiday-Heart-Syndrom“)] Ursachen. Afib entwickelt sich dabei besonders häufig auf dem Boden einer kardiovaskulären Erkrankung (Herold, 2013; Lewalter & Lüderitz, 2010).

Sowohl strukturelle atriale Veränderungen, als auch elektrophysiologische Mechanismen sind bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Afib beteiligt (Kirchhof et al., 2016).

Externe Ursachen, wie beispielsweise eine strukturelle Herzerkrankung oder ein arterieller Hypertonus, aber auch Afib selbst, führen zu langsam fortschreitenden, strukturellen Umbau-Prozessen des Vorhofmyokards (dem sog. „Atrial Remodeling“). Auf extrazellulärer Ebene kommt es dabei zu einer vermehrten Ablagerung von Kollagen und Amyloid sowie zu einer verstärkten Fibrosierung (Kirchhof et al. (2016); Nguyen, Fishbein, Chen, Chen, and Masroor (2009); Rocken et al. (2002)). Auf zellulärer Ebene ist eine Hypertrophie sowie Apoptose der Myozyten zu beobachten, was in einer Nekrose des Myokards resultieren kann. Dieser, teilweise irreversible, strukturelle Umbau im Bereich der Atrien führt zu einer elektrischen Dissoziation zwischen den Herzmuskelbündeln und somit zu einer heterogenen Erregungsausbreitung (Allessie et al., 2010; Kirchhof et al., 2016). Die Schädigung des Myokards begünstigt inflammatorische Prozesse, die Aktivierung von Thrombozyten und die Expression prothrombotischer Faktoren. Dies erhöht, gemeinsam mit der durch die strukturellen Myokardveränderungen bedingten Stase des Blutes, das Risiko zur Ausbildung kardialer Thromben. Diese entstehen besonders häufig im linken Vorhofohr (LAA) und können schwere Hirnembolien auslösen (Kirchhof et al., 2016).

Elektrophysiologisch lässt sich innerhalb der ersten Tage nach Auftreten von Afib eine Verkürzung der absoluten Refraktärzeit und der Zykluslänge (CL) beobachten. Dies resultiert aus einer Herunterregulation von L-Typ- Ca^{2+} -Kanälen und eines damit verbundenen verminderten Ca^{2+} -Einstroms in die Zelle sowie einer Heraufregulation

einwärts gerichteter K^+ -Kanäle. Diese Vorgänge sind maßgeblich an der Aufrechterhaltung und Beständigkeit von Afib beteiligt (Kirchhof et al., 2016; Schotten et al., 2011; Van Wagoner et al., 1999).

Der wesentliche Mechanismus für die Auslösung von Afib besteht in Form fokaler atrialer Ektopien. Diese entstehen häufig im Bereich der Mündungsstellen der PVs in den linken Vorhof (LA) (Haïssaguerre et al., 1998; Kirchhof et al., 2016; Schotten et al., 2011).

Eine weitere mögliche Erklärung für die elektrophysiologischen Vorgänge bei Afib wurde erstmals im Jahre 1959 von Moe und Abildskov mit der „multiple wavelet hypothesis“ beschrieben (Moe & Abildskov, 1959). Diese besagt, dass multiple, unabhängige Kreiserregungswellen die Basis des für Afib typischen, atrialen Chaos bilden. Diese Kreiserregungswellen sind maßgeblich für die Aufrechterhaltung der Arrhythmie verantwortlich, solange deren Anzahl nicht unter ein kritisches Niveau fällt (Kirchhof et al., 2016; Moe & Abildskov, 1959). Dabei tragen eine verkürzte Refraktärzeit, eine verlangsamte Erregungweiterleitung sowie eine Vergrößerung des Vorhofmyokards zur Stabilisierung und Aufrechterhaltung von Afib bei (Schotten et al., 2011).

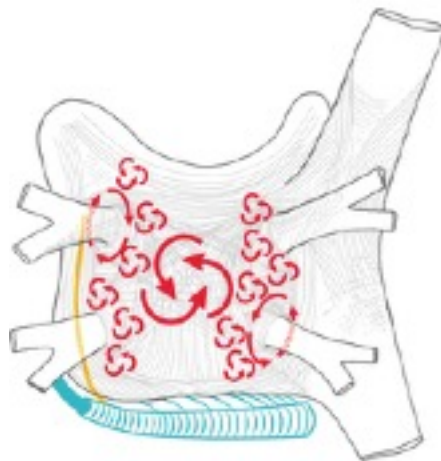


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Strukturen und Mechanismen von Afib. Ansicht von posterior auf den LA und RA. Die roten Pfeile kennzeichnen kleinere und größere Reentries, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Afib beteiligt sind (Calkins et al., 2012).

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnose von Afib wird mithilfe eines 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramms (EKG) gestellt. Afib ist durch unregelmäßige RR-Intervalle

(„Arrhythmia absoluta“) und fehlende P-Wellen gekennzeichnet (Kirchhof et al., 2016). Die Vorhofzykluslänge (AFCL) beschreibt das Intervall zwischen zwei Vorhofaktivierungen. Die AFCL ist charakteristischerweise variabel und meist kleiner als 200 Millisekunden (über 300 Schläge pro Minute) (Camm et al., 2010). Niedrigamplitudige, flimmerförmige Bewegungen der isoelektrischen Linie (sog. „Flimmerwellen“) zwischen den einzelnen QRS-Komplexen mit einer Vorhoffrequenz von 350 bis 600 Schlägen pro Minute sind typisch. Die Flimmerwellen sind dabei besonders gut in der Brustwandableitung V1 zu erkennen. Die QRS-Komplexe sind in der Regel schmal, bei vorbestehendem Schenkelblock können diese jedoch auch verbreitert sein. Aufgrund der unregelmäßigen Überleitung im AV-Knoten entsteht eine absolute Kammerarrhythmie. Man spricht bei Frequenzen zwischen 100 bis 180 Schlägen pro Minute und höher von einer Tachyarrhythmia absoluta. Von einer Bradyarrhythmia absoluta spricht man bei Frequenzen von unter 60 Schlägen pro Minute. Bei Frequenzen zwischen 60 und 99 Schlägen pro Minute liegt normofrequentes Afib vor (Herold, 2013; Stierle & Hartmann, 2013).

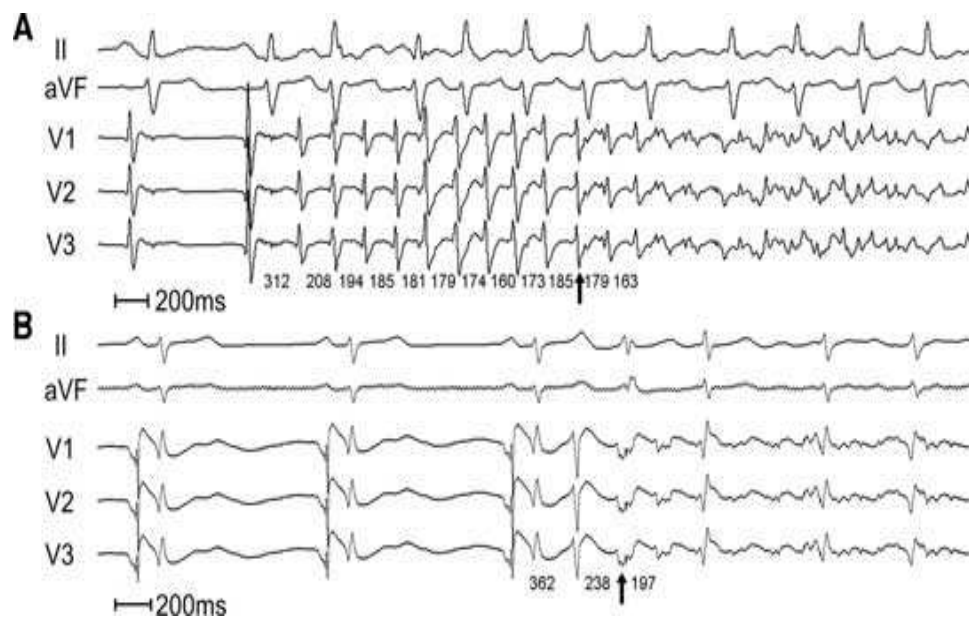


Abbildung 2: EKG-Ableitungen während der Initiierung von Afib-Episoden; der Beginn des Afib ist durch die Pfeile gekennzeichnet. A: EKG während der Initiierung einer Afib-Episode bei einem Patienten mit paroxysmalem Afib. B: EKG während der Initiierung einer Afib-Episode bei einem Patienten mit persistierendem Afib (Weber et al., 2007).

Aufgrund einer hohen Prävalenz von ca. 2,3% klinisch stumm verlaufenden Afibs in der älteren Bevölkerung, sollte bei Patienten mit einem Lebensalter über 65 Jahren, ein gelegentliches EKG-Screening oder die Palpation des Radialispulses zur frühzeitigen Detektion eines möglichen, „stummen“ Afibs erfolgen. Patienten, die

bereits einen ischämischen Schlaganfall oder eine transiente ischämische Attacke (TIA) erlitten haben, wird zudem ein Ruhe-EKG sowie ein EKG-Monitoring über 72 Stunden empfohlen. Bei Patienten, die Träger eines Schrittmachers oder eines implantierbaren Cardioverten-Defibrillators (ICD) sind, sollte bei der regelmäßigen Geräteauslesung auch nach atrialen Tachyarrhythmien gefahndet werden (Kirchhof et al., 2016).

1.1.5 Therapie

Die Behandlung von Patienten mit Afib hat zum einen die Verbesserung der klinischen Symptomatik, zum anderen die Prävention schwerwiegender, mit Afib assoziierter Komplikationen zum Ziel (Camm et al., 2010). Die Therapie von Afib lässt sich in fünf Bereiche gliedern und sollte eingeleitet werden, sobald Afib elektrokardiographisch dokumentiert wurde. Diese fünf Bereiche umfassen die Akuttherapie, das Management der mit Afib assoziierten Risikofaktoren, die Einschätzung des Schlaganfallrisikos, die langfristige Frequenzkontrolle sowie die Rhythmuskontrolle (Kirchhof et al., 2016). Aufgrund der Komplexität und Vielschichtigkeit der Herzrhythmusstörung Afib, wird in den neuen europäischen Leitlinien von 2016 („2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS“) darüber hinaus die Wichtigkeit einer multidisziplinären Zusammenarbeit innerhalb der beteiligten ärztlichen Disziplinen und Förderung der eigenverantwortlichen Mitarbeit seitens der Patienten betont (Kirchhof et al., 2016).

1.1.5.1 Akutbehandlung

Die Akuttherapie von Afib dient der Frequenzkontrolle und hämodynamischen Stabilisierung. Die Ziel-Herzfrequenz (Ziel-HF) in Ruhe beträgt dabei weniger als 110 Schläge pro Minute. Eine striktere Frequenzkontrolle mit einer Ruhe-HF von weniger als 80 Schlägen in der Minute sollte nur bei Patienten mit anhaltender Symptomatik erfolgen (Camm et al., 2010; Kirchhof et al., 2016).

Die Frequenzkontrolle kann dabei mit verschiedenen Antiarrhythmika erfolgen, die entsprechend der kardiovaskulären Grunderkrankung, der klinischen Symptomatik und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) der Patienten ausgewählt werden. Bei hämodynamisch stabilen Patienten ohne kardiovaskuläre Grunderkrankung oder einer LVEF von mindestens 40%, wird die orale Gabe von Beta-Blockern oder Calcium-Antagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Verapamil/Diltiazem) für die

akute Frequenzkontrolle empfohlen. Bei hämodynamisch eingeschränkten Patienten sollte hingegen eine intravenöse Gabe bevorzugt werden. Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Hypotonie) oder einer LVEF von weniger als 40%, sollten intravenös Beta-Blocker oder Digitalisglykoside (Digoxin/Digitoxin) bzw. eine Kombination dieser beiden Antiarrhythmika erhalten. Bei Patienten mit schwerer, begleitender Herzinsuffizienz kann auf die intravenöse Applikation von Amiodaron zurückgegriffen werden. Bei instabilen Patienten sollte umgehend eine Frequenzkontrolle mittels medikamentöser oder elektrischer KV erfolgen (Camm et al., 2010; Kirchhof et al., 2016).

Die medikamentöse KV führt bei ca. 50% der Patienten mit Afib zu einer Wiederherstellung des Sinusrhythmus (SR) und erfolgt in der Regel intravenös. Die Klasse-Ic-Antiarrhythmika Flecainid und Propafenon führen zu guten Ergebnissen, sind jedoch bei Patienten mit einer mittel- oder hochgradigen strukturellen Herzerkrankung (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, KHK) kontraindiziert. Darüber hinaus können diese beiden Medikamente von ausgewählten Patienten auch als orale Einzeldosis zur selbstständigen KV im nicht-stationären Bereich eingenommen werden (sog. „pill in the pocket“-Prinzip). Das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron ist das einzige Medikament, das bei schwerer struktureller Herzerkrankung verabreicht werden darf. Der Effekt der KV tritt hierbei nach intravenöser Applikation mit einer Verzögerung von 8 bis 12 Stunden auf (Kirchhof et al., 2016).

Die elektrische KV ist die Therapie der Wahl zur unmittelbaren Wiederherstellung des SR bei hämodynamisch instabilen Patienten mit Afib. Die KV findet am sedierten Patienten unter kontinuierlichem Monitoring von Blutdruck und Pulsoximetrie statt. Die elektrische KV erfolgt bevorzugt mithilfe eines externen biphasischen kardioverten Defibrillators und in antero-posteriorer Elektrodenpositionierung. Um die Effektivität der elektrischen KV zu erhöhen, kann eine Vorbehandlung mit einem Antiarrhythmikum (z.B. Flecainid, Propafenon, Amiodaron) erfolgen (Kirchhof et al., 2016).

Da das Schlaganfallrisiko sowohl unter medikamentöser als auch elektrischer KV erhöht ist, sollten nicht-koagulierte Patienten, deren Afib bereits 48 Stunden oder länger besteht, drei Wochen vor bis vier Wochen nach der KV eine orale Antikoagulation (OAK) erhalten (Ziel-International normalized ratio (Ziel-INR) 2,0-3,0). Im Anschluss sollte die Notwendigkeit einer langfristigen Antikoagulation überprüft werden. Alternativ oder bei Notwendigkeit einer zeitnahen Durchführung der KV kann ein Ausschluss intrakardialer Thromben mittels transoesophagealer

Echokardiographie (TEE) erfolgen. Hiernach sollte sich ebenfalls eine mindestens vierwöchige oder lebenslange therapeutische OAK anschließen. Eine notfallmäßig durchgeführte sofortige KV bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte immer unter therapeutischer Heparinisierung erfolgen (Camm et al., 2010; Kirchhof et al., 2016).

1.1.5.2 Langzeitbehandlung

Die Langzeittherapie von Afib hat zum einen die Verbesserung der mit Afib assoziierten, klinischen Symptomatik und zum anderen die Prävention thromboembolischer Ereignisse zum Ziel. Sie setzt sich aus der Abwägung einer thromboembolischen Behandlung, einer frequenzkontrollierenden und gegebenenfalls rhythmuserhaltenden Therapie sowie einer Behandlung der kardiovaskulären Begleiterkrankungen zusammen (Kirchhof et al., 2016).

1.1.5.2.1 Antithrombotische Therapie

Patienten mit Afib weisen in der Regel ein erhöhtes Schlaganfallrisiko auf, weshalb der Großteil der Patienten mit Afib von einer antithrombotischen Therapie profitiert. Vor Einleitung einer antithrombotischen Therapie sollte jedoch immer das Risiko für einen Schlaganfall und eine intrakranielle Blutung bestimmt werden. Die Bestimmung des Schlaganfallrisikos sollte mithilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores erfolgen. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 bei männlichen und 2 bei weiblichen Patienten, kann eine OAK abhängig von den individuellen Gegebenheiten der Patienten erwogen werden. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 oder mehr Punkten bei männlichen und 3 oder mehr Punkten bei weiblichen Patienten sollte, aufgrund des deutlich erhöhten Schlaganfall-Risikos, eine OAK eingeleitet werden (Kirchhof et al., 2016).

CHA₂DS₂-VASc-Score	
Risikofaktor	Punkte
Chronische Herzinsuffizienz/ linksventrikuläre Dysfunktion	1
Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/Thrombembolie	2
Vaskuläre Vorerkrankung	1
Alter 65-75 Jahre	1
Sex Category (Weibliches Geschlecht)	1
Maximaler Score	9
CHA ₂ DS ₂ -VASc = C ongestive Heart failure, H ypertension, A ge ≥75 (doubled), D iabetes, S troke (doubled), V ascular disease, A ge 65-75, S ex category (female)	

Abbildung 3: CHA₂DS₂-VASc-Score (Kirchhof et al., 2016).

Die antithrombotische Therapie sollte dabei in erster Linie mit den neuen oralen Antikoagulantien (NOACs/DOACs) Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban erfolgen. Dabigatran stellt dabei einen direkten Thrombin-Inhibitor (Gerinnungsfaktor IIa) dar, während Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban ihre antithrombotische Wirkung über eine Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa (Stuart-Power-Faktor) erzielen. Alternativ kann die Antikoagulation auch mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) erfolgen. Für eine adäquate Schlaganfall-Prophylaxe sollte der Ziel-INR dabei zwischen 2,0 bis 3,0 oder höher liegen. Der Wirkspiegel (TTR= time in therapeutic range) sollte sich dabei im therapeutischen Bereich befinden und engmaschig kontrolliert werden. Bei mechanischem Herzklappen-Ersatz oder Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Mitralklappenstenose stellt die Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten sogar die einzige empfohlene Therapieoption dar (Kirchhof et al., 2016).

Der Einsatz von Thrombozytenaggregations-Hemmern wird für die Schlaganfall-

Prophylaxe bei Patienten mit Afib nicht mehr empfohlen. Von einer Kombination aus OAK und Thrombozytenaggregations-Hemmern (ASS, Clopidogrel) sollte, aufgrund des erhöhten Risikos einer intrakraniellen Blutung, bei Fehlen anderer Indikationen, die eine Thrombozytenaggregations-Hemmung erforderlich machen, ebenfalls abgesehen werden (Kirchhof et al., 2016).

Obwohl sich das Risiko einer intrakraniellen Blutung unter einer antithrombotischen Therapie erhöht, wird in den neuen europäischen Leitlinien von 2016 („2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS“) die Anwendung spezieller Risiko-Scores (z.B. HAS-BLED-Score) zur Abschätzung des Blutungsrisikos nicht mehr empfohlen. Stattdessen sollten bestimmte, modifizierbare Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko einer intrakraniellen Blutung einhergehen, identifiziert und adäquat therapiert werden, um Komplikationen zu vermeiden. Hierunter fallen als modifizierbare Risikofaktoren eine arterielle Hypertonie (mit systolischem Blutdruck-Wert >160 mmHg), ein schlecht eingestellter INR (TTR $<60\%$), ein erhöhter Alkoholkonsum (\geq acht alkoholische Getränke pro Woche) sowie eine mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziierte Begleitmedikation (Thrombozytenaggregations-Hemmer, Antiphlogistika). Potentiell modifizierbare Risikofaktoren umfassen die Therapie einer vorbestehenden Anämie sowie die Optimierung der Leber- und Nierenfunktionsparameter (Kirchhof et al., 2016).

Der Verschluss oder die Exzision des linken Vorhofohres (LAA) kann bei Patienten, die Kontraindikationen für eine Langzeittherapie mit einer OAK aufweisen oder die sich einem offenen herzchirurgischen Eingriff unterziehen, als therapeutische Option zur Prophylaxe eines Schlaganfalles erwogen werden. Dennoch sollten die Patienten auch nach Verschluss oder Exzision des LAA eine orale antithrombotische Therapie erhalten, sofern keine Kontraindikationen bezüglich einer OAK bestehen (Kirchhof et al., 2016).

1.1.5.2.2 Medikamentöse frequenzkontrollierende Therapie

Die medikamentöse Herzfrequenzkontrolle in der Langzeittherapie von Afib dient in erster Linie der Verbesserung der mit Afib assoziierten Symptomatik. Die Wahl des entsprechenden Medikamentes erfolgt dabei nach den Begleiterkrankungen und individuellen Präferenzen des Patienten. Bei Patienten mit einer LVEF $\geq 40\%$ kann eine medikamentöse Herzfrequenzkontrolle mit Beta-Blockern, Calcium-Antagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Verapamil/Diltiazem) oder

Digitalisglykosiden erfolgen. Patienten mit einer LVEF <40% sollten Beta-Blocker oder ein Digitalisglykosid bzw. eine Kombination dieser beiden Medikamente erhalten (Kirchhof et al., 2016). Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, bei denen mit einer Kombinationstherapie aus Beta-Blockern und einem Digitalisglykosid keine Symptomverbesserung erzielt werden konnte, kann der Einsatz von Amiodaron erwogen werden (Camm et al., 2010; Kirchhof et al., 2016).

1.1.5.2.3 Medikamentöse Rhythmuskontrolle

Die medikamentöse Rhythmuskontrolle hat die Verbesserung der mit Afib assoziierten Symptomatik der Patienten sowie die Reduktion von Afib-Episoden zum Ziel. Für die medikamentöse Langzeittherapie stehen als Antiarrhythmika Beta-Blocker (z.B. Metoprolol), Natrium-Kanal-Blocker (Propafenon, Flecainid) und Kalium-Kanal-Blocker (Amiodaron, Dronedaron, Sotalol) zur Verfügung. Bei der Wahl des entsprechenden Antiarrhythmikums steht in erster Linie die Therapiesicherheit im Vordergrund (Camm et al., 2010; Kirchhof et al., 2016). Bei erstmalig diagnostiziertem Afib sollte eine rhythmuserhaltende Therapie mit Beta-Blockern erwogen werden. Die Antiarrhythmika Dronedaron, Flecainid, Propafenon und Sotalol werden bei Patienten mit keiner oder nur geringgradiger struktureller Herzerkrankung als Medikamente der ersten Wahl empfohlen. Amiodaron ist das potenteste Antiarrhythmikum und Medikament der ersten Wahl bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Es sollte aufgrund seiner hohen Toxizität nur nach Therapieversagen weniger toxischer Antiarrhythmika eingesetzt werden (Camm et al., 2010; Kirchhof et al., 2016).

1.1.5.2.4 Rhythmuskontrolle durch die Katheterablation

Eine weitere Form der rhythmuserhaltenden Therapie bei paroxysmalem, persistierendem und langanhaltend persistierendem Afib stellt die Katheterablation dar. Ihr Stellenwert ist in der Behandlung von Afib in den letzten Jahren weiter gestiegen. An Effektivität kann sie gegenüber einer medikamentösen rhythmuserhaltenden Therapie als gleichwertig angesehen werden und besitzt den Vorteil der fehlenden medikamentösen Nebenwirkungen. Die Komplikationsrate beider Therapieformen ist ebenfalls vergleichbar (Kirchhof et al., 2016; Mont et al., 2014; Tsuneda et al., 2006). Bei Patienten mit symptomatischen Rezidiven von Afib unter einer Behandlung mit Antiarrhythmika stellt sie die Therapie der Wahl dar und kann bei ausgewählten Patienten auch bereits als Erstlinientherapie eingesetzt

werden (Kirchhof et al., 2016).

1.2 Vorhofflattern

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Typisches isthmusabhängiges Vorhofflattern (Aflu) stellt die häufigste Form der atrialen Makro-Reentry-Tachykardien dar. Hierbei lässt sich ein Makro-Reentry im rechten Vorhof (RA) beobachten, der anterior durch den Trikuspidalklappenring und posterior durch die Öffnungen der Vena cava superior (SVC) und Vena cava inferior (IVC), die Eustachische Klappe sowie die Crista terminalis begrenzt wird. Der Makro-Reentry mit kreisender Erregungsausbreitung im RA ist dabei typischerweise (zu ca. 90%) gegen den Uhrzeigersinn (counterclockwise) gerichtet und verläuft vom Vorhofdach entlang der anterioren und lateralen Vorhofwand nach inferior zu dem Vorhofseptum und der posterioren Vorhofwand sowie von dort ausgehend erneut nach superior zum Vorhofdach (Herold, 2013; Saoudi, Cosío, et al., 2001). Dabei bildet der cavotrikuspidale Isthmus (CTI), der sich zwischen der IVC, der Eustachischen Klappe, dem Koronarvenensinus (CS) und dem Trikuspidalklappenring befindet, den kritischen Bestandteil, der maßgeblich zur Aufrechterhaltung des Makro-Reentries beiträgt (Saoudi, Cosio, et al., 2001; Waldo, 2000).

Erfolgt der Makro-Reentry mit kreisender Erregungsausbreitung um die Trikuspidalklappe im RA in entgegengesetzter Richtung, spricht man von typischem Aflu im Uhrzeigersinn (clockwise). Hierbei verläuft der Makro-Reentry demnach von dem Vorhofdach und der posterioren Vorhofwand absteigend und entlang der anterioren und lateralen Vorhofwand aufsteigend, umkreist dabei jedoch die gleichen anatomischen und funktionalen Hindernisse, die auch beim typischen „counterclockwise“ Aflu beschrieben werden. Diese Form von typischem Aflu ist bei ca. 10% der Patienten zu beobachten (Saoudi, Cosio, et al., 2001).

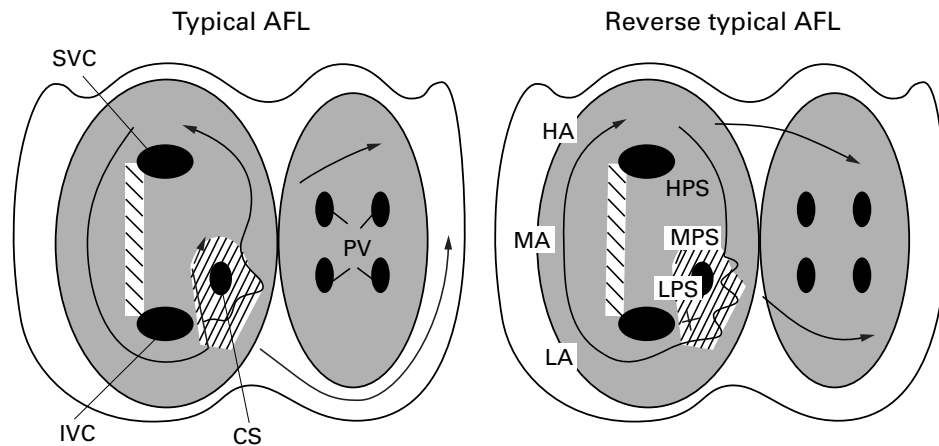


Abbildung 4: Schematische Darstellung von RA und LA in der left-anterior-oblique-Ansicht (LAO-Ansicht). Die Pfeile markieren die Richtung der Erregungsausbreitung. Die gestrichelten Areale kennzeichnen Zonen der langsamen Leitung und Leitungsblockierungen. LPS, MPS, HPS = untere, mittlere und hohe posteroseptale Wand. Linkes Bild: Typisches Aflu im Gegenuhrzeigersinn („counterclockwise“). Rechtes Bild: Typisches Aflu im Uhrzeigersinn („clockwise“) (Cosio, Arribas, Lopez-Gil, & Gonzalez, 1996; Waldo, 2000).

Atypisches Vorhofflattern nennt man jede Form von Atrialer Reentry-Tachykardie (ART) mit Makro-Reentry, die nicht die Kriterien des typischen Aflus erfüllt (Saoudi, Cosio, et al., 2001). Hierbei ist eine kreisende Erregung im RA oder LA zu beobachten, bei der der CTI nicht Teil des Erregungskreislaufes ist und die Trikuspidalklappe demnach nicht umkreist wird (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003).

Atypisches Aflu ist häufig durch eine chirurgisch oder degenerativ bedingte atriale Narbenbildung bedingt. Dabei erzeugen die atrialen Myokardnarbenareale (z.B. nach rechtsatrialer Atriectomie, MAZE-Operation oder Radiofrequenzablation von Afib) Hindernisse, um welche die Erregung bei atypischem Aflu kreist (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003; Saoudi, Cosio, et al., 2001).

Andere Makro-Reentries sind um anatomische Strukturen gerichtet, wie beispielsweise im LA um den Mitralklappenannulus oder die PVs, woraus dachabhängiges oder perimitrales Aflu resultiert (Cosio, Arribas, Lopez-Gil, & Palacios, 1996; Shah et al., 2010; Waldo, 2000).

1.2.2 Klinische Präsentation und Diagnostik

Aflu tritt oftmals bei Patienten mit vorausgegangener Herzerkrankung oder in den ersten Wochen nach einem offenen herzchirurgischen Eingriff auf, kann jedoch auch bei Herzgesunden vorkommen. Typisch ist ein paroxysmales Auftreten (Sekunden

bis Stunden), aber es werden auch länger andauernde, persistierende Formen beobachtet (Waldo, 2000).

Patienten mit Aflu berichten häufig über Symptome wie Palpationen, Abgeschlagenheit, Dyspnoe oder thorakale Schmerzen (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003). Aflu Patienten weisen ein den Patienten mit diagnostiziertem Vorhofflimmern (Afib) vergleichbares Schlaganfallrisiko auf, darüber hinaus kommt es häufig zu einem Wechsel von Aflu zu Afib. Ein Übergang von Afib zu Aflu ist ebenfalls möglich (Kirchhof et al., 2016).

Aflu ist durch einen regelmäßigen Rhythmus mit einer Vorhoffrequenz von ca. 250 bis 350 Schlägen pro Minute (min), bzw. durch eine Zykluslänge (CL) zwischen 190 und 250 Millisekunden (ms) gekennzeichnet (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003; Saoudi, Cosío, et al., 2001). Zumeist besteht ein schützender AV-Block zweiten Grades mit 2:1- oder 3:1-Überleitung auf die Ventrikel, wodurch sich die Frequenz der Herzkammern entsprechend reduziert. Der Wechsel zu einer 1:1-Überleitung der Vorhoffrequenz auf die Kammern und damit verbundener, lebensbedrohlicher Kammertachykardie ist jedoch möglich (Herold, 2013). Typischerweise findet sich bei Aflu im 12-Kanal-EKG keine isoelektrische Linie zwischen den einzelnen Flutterwellen (Herold, 2013).

Beim typischen isthmusabhängigem Aflu, welches gegen den Uhrzeigersinn („counterclockwise“) gerichtet ist, zeigen sich im 12-Kanal-EKG charakteristischerweise negative „sägezahnartige“ Flutterwellen in den Extremitäten-Ableitungen II, III und aVF sowie positive Flutterwellen in der Brustwand-Ableitung V1 (siehe Abbildung 5) (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003; Saoudi, Cosio, et al., 2001).



Abbildung 5: 12-Kanal-EKG eines Patienten mit typischem Aflu, das gegen den Uhrzeigersinn („counterclockwise“) gerichtet ist. Die negativen Flatterwellen sind in den inferioren Ableitungen (II, III, aVF), positive Flatterwellen zeigen sich in der Ableitung V1 (Saoudi, Cosio, et al., 2001).

Typisches isthmusabhängiges Aflu, welches im Uhrzeigersinn („clockwise“) verläuft, ist durch positive „sägezahnartige“ Flatterwellen in den Ableitungen II, III und aVF sowie negativen Flatterwellen in V1 gekennzeichnet (siehe Abbildung 6) (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003; Saoudi, Cosio, et al., 2001).



Abbildung 6: 12-Kanal-EKG eines Patienten mit typischem Aflu, welches im Uhrzeigersinn („clockwise“) verläuft. In den inferioren Ableitungen (II, III, aVF) sind positive Flutterwellen zu beobachten, während in der Ableitung V1 negative Flutterwellen erkennbar sind. (Saoudi, Cosio, et al., 2001).

Atypisches Aflu präsentiert sich im 12-Kanal-EKG sehr heterogen, mit regelmäßig auftretenden Flutterwellen und unterschiedlicher P-Wellen-Morphologie, weshalb hierbei zu einer genauen Identifizierung der ursächlichen anatomischen Strukturen und Makro-Reentry-Mechanismen eine Elektrophysiologische Untersuchung (EPU) erfolgen sollte (Kalman et al., 1997; Saoudi, Cosío, et al., 2001).

1.2.3 Therapie

Die Akuttherapie von Aflu ist primär von der klinischen Symptomatik des Patienten abhängig. Bei stabilem klinischen Zustand des Patienten umfasst die Therapie die Gabe von AV-Knoten blockierender Substanzen, eine elektrische KV oder ein „Atrial overdrive pacing“ (Atriale Überstimulation) (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003). Zur Frequenzkontrolle werden AV-Knoten blockierende Substanzen eingesetzt, wie Beta-Blocker und/oder die Calcium-Kanal-Blocker Diltiazem oder Verapamil (Kirchhof et

al., 2016).

Zur medikamentösen KV werden die Antiarrhythmika Flecainid, Propafenon, Dofetilid sowie intravenös (i.v.) appliziertes Ibutilid eingesetzt. Es sollte eine Kombination mit frequenzkontrollierenden Substanzen angestrebt werden, um eine mögliche 1:1-Überleitung auf die Ventrikel zu verhindern (Kirchhof et al., 2016).

Bei hämodynamischer Instabilität oder akuter Herzinsuffizienz ist eine elektrische KV zur unmittelbaren Wiederherstellung des SR indiziert (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003). Dabei ist in der Regel eine Stromstärke von 50-100 Joule (J) für eine Konversion in den SR ausreichend (Kirchhof et al., 2016; Reisinger et al., 2010). Eine KV (medikamentös, elektrisch oder per Ablation) sollte immer nur bei Bestehen einer ausreichenden Antikoagulation (INR von 2,0 bis 3,0), einem kürzer als 48 Stunden andauerndem Aflu oder nach dem Ausschluss kardialer Thromben mittels TEE erfolgen. Auch bei negativer TEE sollte im Anschluss eine antikoagulative Therapie eingeleitet werden (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003).

„Atrial overdrive pacing“ (Atriale Überstimulation) stellt eine therapeutische Alternative zu einer elektrischen KV dar. Es wird bevorzugt bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen eingesetzt und erfolgt vorwiegend transoesophageal. Es sollte eine Kombination mit der Gabe antiarrhythmischer Substanzen (z.B. Procainamid, Ibutilid oder Propafenon) erfolgen, um das mögliche Risiko einer Induktion von Afib zu senken und die Effektivität zu einer Konversion in den SR zu erhöhen (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003).

In der Langzeittherapie des Aflu werden Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Flecainid) in Kombination mit Beta-Blockern oder Calcium-Kanal-Blockern eingesetzt, um einer 1:1-AV-Überleitung entgegenzuwirken (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003). Bei Versagen der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie oder bei Wunsch des Patienten, sollte die Katheterablation als Therapie der Wahl durchgeführt werden. Bei der Therapie von typischem isthmusabhängigem Aflu werden mit der Ablation des CTI Erfolgsraten von 90-95% erzielt (Kirchhof et al., 2016; Spector et al., 2009). Die Katheterablation des CTI stellt dabei ein vergleichsweise sicheres und gegenüber der antiarrhythmischen medikamentösen Therapie überlegenes Verfahren dar, das dementsprechend bei rezidivierendem Aflu Anwendung finden sollte. Die Katheterablation der linksatrialen Makro-Reentry-Tachykardien stellt hingegen ein komplexeres Verfahren dar, welches niedrigere Erfolgsraten aufweist und mit einer höheren Anzahl an Rezidiven verbunden ist (Huo et al., 2014; Kirchhof et al., 2016).

Patienten mit Aflu haben ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Schlaganfalls.

Da die Wahrscheinlichkeit dieser Patienten einen Hirninfarkt zu erleiden mit dem Schlaganfallrisiko der Patienten die an Afib leiden vergleichbar ist, gelten bei Patienten mit Aflu die gleichen Therapieempfehlungen zur Antikoagulation und Schlaganfallprophylaxe wie bei Patienten mit Afib (Kirchhof et al., 2016).

1.3 Die Katheterablation von Vorhofflimmern

1.3.1 Durchführung und Technik der Katheterablation

Die Katheterablation von Afib wird am sedierten Patienten in einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) durchgeführt. Es stehen Radiofrequenzstrom- und Kryoablations-Kathetersysteme zur Verfügung. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Katheterablation mittels Radiofrequenzstrom-(RF)-Ablation. Hierbei fließt ein Wechselstrom mit einer Frequenz von 500 - 1000 Kilohertz (kHz) zwischen der Ablationskatheterspitze und einer auf der Haut angebrachten Elektrode, wodurch eine lokale Gewebserwärmung mit nachfolgender Koagulationsnekrose im Bereich der Ablationskatheterspitze erzeugt wird. Mithilfe von Temperatursensoren an der Ablationskatheterspitze werden die lokale Temperaturabgabe sowie die erzeugte Energie gemessen. Zudem erfolgt durch eine Spülung der Katheter eine gleichmäßige Kühlung über die Katheterspitze. Dies dient der Verhinderung einer Überhitzung der Ablationskatheterspitze und hilft das Risiko einer möglichen Thrombenbildung zu reduzieren. Des Weiteren kann dadurch eine bessere Überwachung der intraprozeduralen Läsionsbildung erzielt werden (Calkins et al., 2012; Lewalter & Lüderitz, 2010). Zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse sollte intraprozedural eine intravenöse Bolusgabe von unfractioniertem Heparin (UFH) erfolgen und eine „activated clotting time“ (ACT) von 300 bis 350 Sekunden (s) aufrechterhalten werden (Calkins et al., 2012).

Zu Beginn der Prozedur wird die Vena (V.) femoralis punktiert und ein Ablationskatheter über die IVC in den RA vorgeschoben. Im Anschluss erfolgt die transeptale Punktion, um in den LA zu gelangen. Intrakardiale Mapping-Systeme erlauben eine exakte dreidimensionale anatomische Rekonstruktion der Vorhöfe sowie die genaue Lokalisation des Substrates. Sie sollten bei der Untersuchung und Ablation komplexer Arrhythmien eingesetzt werden, um eine sichere Identifikation und Darstellung der Ablationsziele zu gewährleisten sowie die intraprozedurale Strahlendosis zu minimieren (Calkins et al., 2012; Lewalter & Lüderitz, 2010).

1.3.1.1 Dreidimensionale elektroanatomische Mapping-Systeme

Es stehen verschiedene dreidimensionale elektroanatomische Mapping-Systeme (3D-Mapping-Systeme) für die katheterinterventionelle Diagnostik und Therapie zur Verfügung. Zu den klinisch am häufigsten eingesetzten 3D-Mapping-Systemen zählen dabei das CARTO®-System und das EnSite-NavX™-System (Abbott, Minneapolis, MN, USA) (Calkins et al., 2012; Halbfass et al., 2012).

Das CARTO®-System basiert auf der Verwendung sehr schwacher magnetischer Felder, die spezielle Katheter anhand in der Katheterspitze integrierter Sensoren intrakardial lokalisieren können. Durch drei unter dem Untersuchungstisch angeordneten Magnetspulen werden drei unterschiedliche magnetische Felder erzeugt. Die Berechnung des Abstandes der Ablationskatheterspitze zu den drei unterschiedlichen Magnetspulen ermöglicht schließlich die genaue räumliche Ortsbestimmung. Hierdurch erlaubt sich die gleichzeitige Erfassung der Lokalisation eines Punktes im Raum mit der Größe und dem Zeitpunkt eines intrakardialen elektrischen Potentials (Calkins et al., 2012; Halbfass et al., 2012). Auf diese Weise lässt sich durch das „Abtasten“ der endokardialen Oberfläche ein dreidimensionales Bild der entsprechenden Herzhöhle virtuell rekonstruieren. Anhand der lokalen elektrischen Potentiale, die während des intrakardialen „Abtastens“ bei Wandkontakt des Ablationskatheters registriert werden, kann im Anschluss die intrakardiale Erregungsausbreitung und somit der Verlauf einer Tachykardie in einem sog. „Aktivierungsmap“ abgebildet werden. Dies gelingt durch die Registrierung des zeitlichen Abstandes zwischen dem an dem jeweiligen Ort herrschenden, intrakardialen elektrischen Potentials und der Erregung in einer Referenzableitung mittels farbcodierter Darstellung des Erregungsablaufes (Calkins et al., 2012; Halbfass, Turschner, Mahnkopf, & Brachmann, 2012). Dabei kennzeichnet Rot die Areale, die am frühesten erregt werden, während Dunkelblau und Violett die zuletzt aktivierten Bereiche markieren. Areale deren Aktivierungssequenzen sich zwischen diesen beiden Bereichen befinden, werden in absteigender Reihenfolge mit Gelb, Grün und Türkis kenntlich gemacht (Knackstedt, Schauerte, & Kirchhof, 2008). „Aktivierungsmaps“ werden insbesondere bei Atrialen Tachykardien (ATs) erstellt und bieten die Möglichkeit einer Renavigation zuvor detektierter Leitpunkte und Nachweismöglichkeiten von unerwünschten Leitungsblockierungen nach erfolgter Katheterablation (Schmitt, Zrenner, & Schömig, 2002).

Des Weiteren kann ein „Votagemap“ erstellt werden, das eine lokale Erfassung der Potentialgröße der einzelnen intrakardialen Punkte ermöglicht. Dies erlaubt die

Detektion und Darstellung von Bereichen mit verminderter Potentialgröße, wie beispielsweise Narbenareale im Myokard (Halbfass et al., 2012).

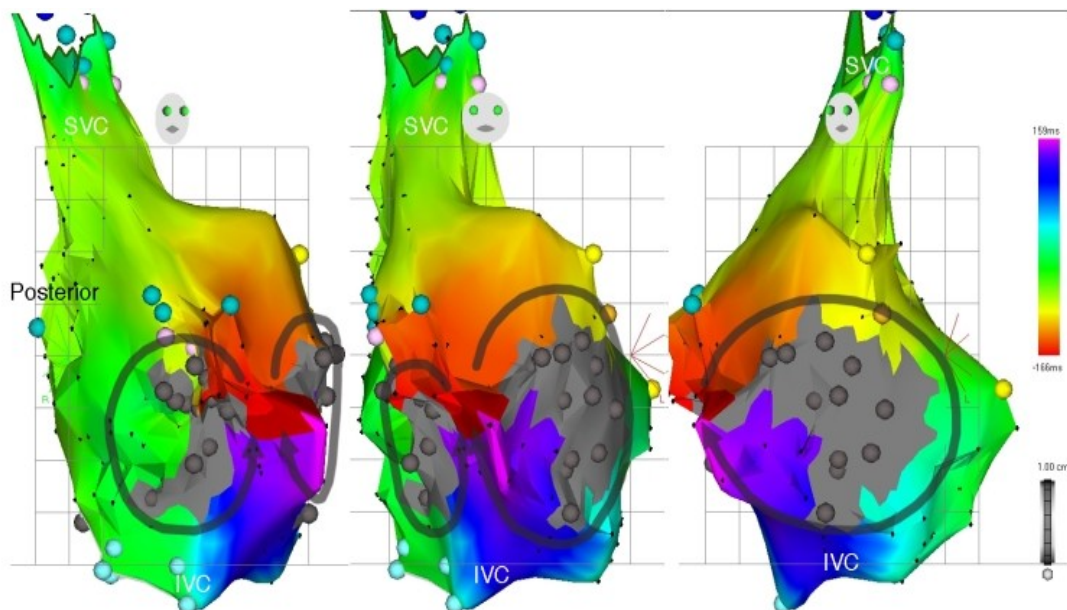


Abbildung 7: CARTO®-System - „Aktivierungsmap“ des RA bei einem Patienten mit atypischem Aflu. Linkes Bild: RAO-Ansicht. Mittleres Bild: antero-posteriore Ansicht. Rechtes Bild: LAO-Ansicht (Bhakta & Miller, 2008).

Das EnSite-NavX®-System stellt ein nicht-fluoroskopisches 3D-Mapping-System dar, bei dem ein nieder-energetisches elektrisches Feld erzeugt wird. Hierzu werden drei Elektrodenpaare auf der Thoraxoberfläche in den drei orthogonalen Richtungen (ventral-dorsal, links-rechts, kranial-kaudal) mit dem Herzen im Zentrum angebracht. Nach Erzeugung elektrischer Ströme an den Elektrodenpaaren, wird jeweils ein intrakardialer Spannungsgradient entlang der drei Richtungen aufgebaut. Die an jeder Elektrode der intrakardial eingebrachten Katheter gemessene Spannung verändert sich dabei proportional zur Distanz der Elektrode zu den Hautelektrodenpaaren (Estner et al., 2007; Halbfass et al., 2012). So können die Bewegungen des Katheters registriert und in Form eines virtuellen dreidimensionalen Bildes in „real-time“ dargestellt werden. Durch „Entlangtasten“ eines Katheters entlang der Herzwand besteht außerdem die Möglichkeit ein geometrisches Modell der jeweiligen Herzhöhle zu erstellen. Auf diesem geometrischen Modell kann im Anschluss beispielsweise eine farbcodierte Darstellung eines „Aktivierungsmaps“ erfolgen, was sich insbesondere bei komplexen Arrhythmien als Vorteil erweist. Ein Vorteil des EnSite-NavX®-Systems besteht in der Möglichkeit der Verwendung konventioneller und herstellerunabhängiger Ablationskatheter. Des Weiteren lässt sich durch die Verwendung des EnSite-NavX®-Systems eine deutliche Reduktion der Fluoroskopie-

, Untersuchungs- und Durchleuchtungsdauer erzielen. Dies beruht auf einer permanenten „real-time“-Darstellung der räumlichen Beziehung zwischen dem Ablations- und dem Mapping-Katheter. Hierdurch lassen sich eine Katheterdislokation oder ein insuffizienter Kontakt zwischen dem Katheter und der Herzwand auch ohne Durchleuchtung unmittelbar registrieren (Estner et al., 2007; Halbfass et al., 2012).

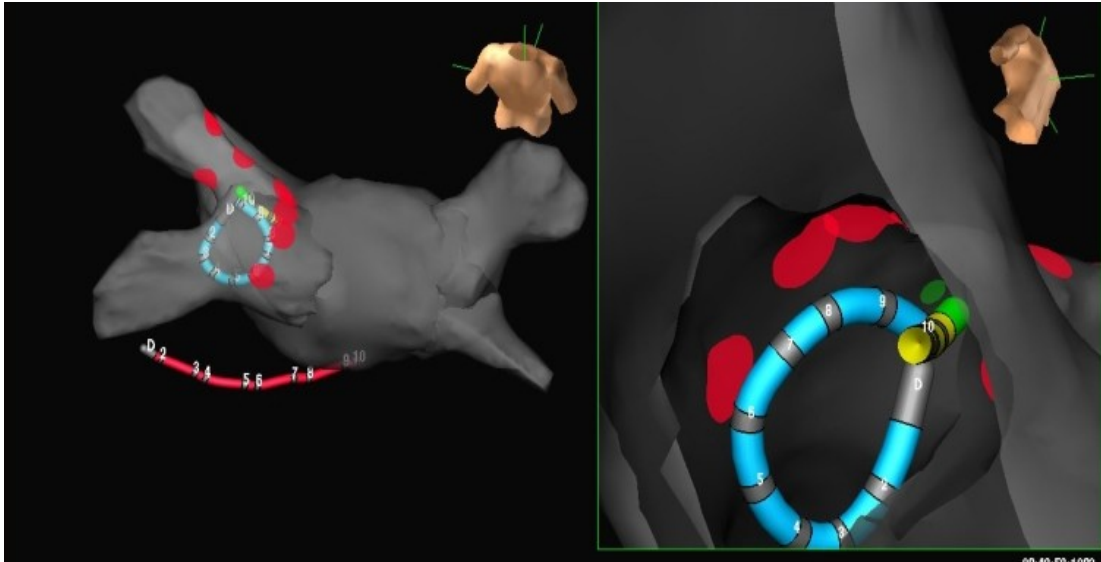


Abbildung 8: EnSite-NavX®-System – „Map“ des LA und der PVs. Linkes Bild: Intrakardiale Mapping- und Ablationskatheter sowie decapolar-zirkulärer Katheter im LSPV-Ostium einliegend. Ein weiterer decapolarer Katheter befindet sich im CS. Rechtes Bild: Vergrößerte Ansicht. Die roten Punkte markieren Ablationsläsionen (Bhakta & Miller, 2008).

1.3.2 Ablationsstrategien

1.3.2.1 Pulmonalvenen-Isolation

In einer Arbeit von Haissaguerre et al. konnte gezeigt werden, dass die PVs meistens die Ursprungsorte für das Auslösen und Aufrechterhalten von paroxysmalem Afib darstellen (Haissaguerre et al., 2004). Für die Detektion der PV-Potentiale werden Spiral-, Basket- oder Lasso-Katheter verwendet, die im Rahmen der EPU in die PVs eingebracht werden. Die elektrische PV-Isolation (PVI) und die damit verbundene Elimination der fokalen atrialen Ektopien erfolgt durch eine segment- oder punktförmig angelegte Ablation nahe der PV-Ostien ((Calkins et al., 2012; Ouyang et al., 2004). Die zirkumferentielle Isolation der PVs hat sich als Standardverfahren für die Therapie von paroxysmalem und persistierendem Afib etabliert und geht mit hohen Erfolgsraten einher (Calkins et al., 2012; Ouyang et al., 2004). Ziel dieser Ablationsstrategie stellt dabei die vollständige elektrische Isolation der PVs dar. Aufgrund der Regenerationsfähigkeit des Myokardgewebes bilden sich, nach der

zunächst vollständigen und erfolgreichen PVI, jedoch stellenweise Erregungslücken innerhalb der Isolationszirkel. Aus diesem Grunde müssen sich ca. 25 – 30% der Patienten einer Reablation unterziehen (Calkins et al., 2012; Deisenhofer et al., 2003; Rostock et al., 2010). Die Identifikation der Erregungslücken innerhalb der Isolationslinien und der anschließende Nachweis der vollständigen PVI kann erneut mit Hilfe eines zirkumferentiellen Katheters erfolgen. Der zirkumferentielle Katheter wird dabei zur Registrierung der frühesten Erregung zunächst in der ipsilateralen oberen PV und anschließend in der unteren PV platziert. Innerhalb des elektrophysiologischen Eingriffes sollte nach erfolgreicher Isolation der PVs für ca. zwanzig Minuten ein kontinuierliches Monitoring der PVs erfolgen, um eine frühzeitige Identifikation möglicher Erregungslücken zu erzielen (Calkins et al., 2012; Deisenhofer et al., 2003; Rostock et al., 2010).

1.3.2.2 Die „(modifizierte) stepwise approach“-Ablation

Während sich bei einem Großteil der Patienten mit paroxysmalem Afib durch einen Eingriff mit einer zirkumferentiellen PVI Afib dauerhaft behandeln lässt, ist dieses Verfahren bei Patienten mit persistierendem oder langanhaltend persistierendem Afib für die Erzielung einer dauerhaften Konversion in den SR häufig nicht ausreichend. Bei der Katheterablation von Patienten mit persistierendem und langanhaltend persistierendem Afib hat sich ein schrittweises, mehrstufiges Vorgehen, die sog. „(modifizierte) stepwise approach“-Ablation, zur erfolgreichen Behandlung und Terminierung der Arrhythmie etabliert. Durch die Bordeaux-Gruppe wurde das exakte Vorgehen der „stepwise approach“-Ablation wie folgt beschrieben (Calkins et al., 2012; Haissaguerre et al., 2005).

Zunächst erfolgt die zirkumferentielle Isolation der PVs. Im Anschluss wird eine Ablation komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE) durchgeführt. Sollte hierdurch keine Konversion in den SR oder eine AT erfolgen, wird zusätzlich eine Anlage linearer Ablationsläsionen empfohlen (Calkins et al., 2012; Haissaguerre et al., 2005). Anschließend erfolgt eine Kardioversion (CV), falls noch keine Terminierung in den SR erfolgt ist. Die Linien werden im Sinusrhythmus getestet und „nachgezogen“, falls noch kein bidirektionaler Block vorliegen sollte. Endpunkt der Prozedur war hierbei die Terminierung von Afib. Sowohl die CFAE-Ablation als auch die linearen Ablationsstrategien dienen der Elimination des elektrophysiologischen, arrhythmogenen Substrates, welches als maßgebliche Ursache für die Aufrechterhaltung von Afib nach PVI erachtet wird (sog. elektrokardiographische

Substratmodifikation) (O'Neill et al., 2009; A. Verma et al., 2015).

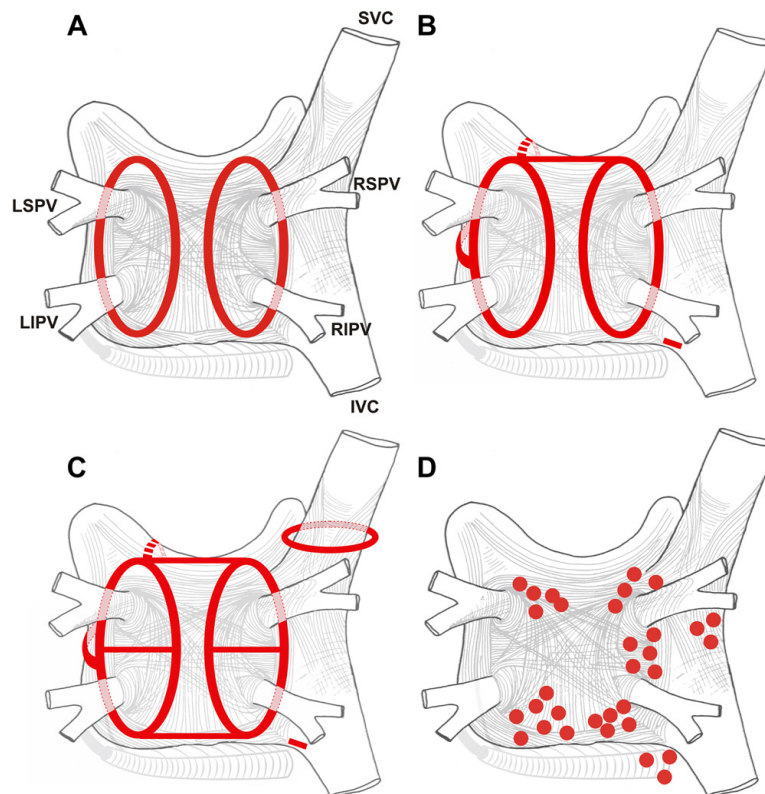


Abbildung 9: Ansicht von posterior auf den LA und RA. Schematische Darstellung der Ablationsstrategien (rote Linien und Punkte) bei Afib. A: Zirkumferentielle PVI der rechten und linken PV's. B: PVI der rechten und linken PV's, LA-Dachlinie zwischen RSPV und LSPV, Mitralisthmuslinie zwischen der Mitralklappe und der LIPV, anteriore Linie zwischen der LA-Dachlinie und dem Mitralannulus, lineare Linie am CTI. C: Wie in Abb. B mit zusätzlichen linearen Ablationsläsionen zwischen den oberen und unteren PVs, einer posterior-inferioren Linie zur elektrischen Isolation der posterioren LA-Wand sowie einer zirkumferentiellen Läsion um die SVC. D: Häufige Orte der CFAE-Ablation (Calkins et al., 2012).

Bei der sogenannten „modifizierten stepwise approach“-Ablation wird eine PVI und anschließend eine CFAE-Ablation durchgeführt. Ein Setzen von linearen Ablationsläsionen erfolgt, wenn Afib in eine AT terminiert. Wenn Afib nach der PVI und CFAE-Ablation nicht in eine AT terminiert erfolgt eine externe CV (Wright, 2015).

In dieser Arbeit wurde die „modifizierte stepwise approach“-Ablation angewandt.

1.3.2.3 Die Ablation komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE)

Als CFAE werden nach der Beschreibung von Nademanee et al. atriale Elektrogramme bezeichnet, die definitionsgemäß entweder eine sehr kurze CL von $\leq 120\text{ms}$ über einen Zeitraum von 10 s aufweisen oder mindestens zwei Ausschläge

mit einer kontinuierlichen elektrischen Aktivität über eine Zeitspanne von 8 bis 10 s beinhalten (Calkins et al., 2012; Estner et al., 2008; Nademanee et al., 2004). Es lassen sich in der Regel niedrigamplitudige multiple elektrische Potentiale zwischen 0,06 und 0,25 mV ableiten (Calkins et al., 2012).

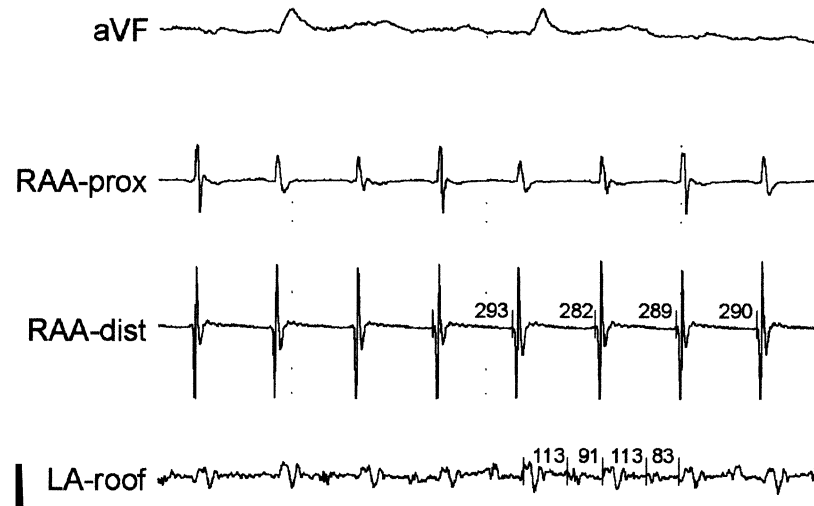


Abbildung 10: CFAE mit sehr kurzer CL-Länge im Bereich des LA-Daches (LA-roof) (Nademanee et al., 2004).

Die CFAE können entweder mithilfe eines intrakardialen 3D-Mapping-Systems oder durch die Katheter und deren intrakardialer Ableitungen über das Electrophysiology (EP)-Recording-System identifiziert werden. Sie sind meist in Bereichen mit langsamer Erregungsweiterleitung sowie an den Umschlagpunkten der Flimmerwellen lokalisiert. Die CFAE markieren elektrophysiologisch die Areale, die als wesentlich für die Aufrechterhaltung von Afib angesehen werden (elektrophysiologisches, arrhythmogenes Substrat). Die Ablation der CFAE geht mit einer Verlängerung der CL und einer stärker geordneten, weniger chaotischen Erregungsausbreitung in den Vorhöfen einher, wodurch letztendlich eine Terminierung von Afib erzielt werden kann. Dadurch stellen sie wichtige Zielorte der RF-Ablation von persistierendem und langanhaltend persistierendem Afib dar (Konings, Smeets, Penn, Wellens, & Allessie, 1997; Nademanee et al., 2004).

Bei paroxysmalem Afib lässt sich hingegen durch die zusätzliche Ablation der CFAE keine langfristige Verbesserung der Rezidivrate erzielen (Deisenhofer et al., 2009). Auch die zusätzliche Anlage linearer Ablationsläsionen ist mit dem vermehrten Auftreten von linksatrialem Aflu assoziiert und sollte unterlassen werden. Somit stellt die zirkumferentielle PVI die Therapie der Wahl zur Behandlung von paroxysmalem Afib dar (Calkins et al., 2012).

Ziel der Ablationsprozedur von paroxysmalem und persistierendem Afib ist die Freiheit von Afib im Verlauf. Bei Konversion von Afib in eine AT oder ein Aflu werden diese mithilfe des intrakardialen 3D-Mapping-Systems identifiziert. Im Anschluss erfolgt die Ablation der jeweiligen Arrhythmie. Sollte hierdurch keine Konversion in den SR gelingen, wird eine externe KV zur Wiederherstellung des SR durchgeführt (Calkins et al., 2012).

1.3.2.4 Lineare Ablationstechnik

Konnte mit der zirkumferentiellen PVI in Kombination mit der CFAE-Ablation kein Sistieren der Arrhythmie erzielt werden, besteht in der zusätzlichen Anlage linearer Ablationsläsionen im LA eine weitere Strategie für eine erfolgreiche Terminierung von Afib. Häufige Orte der linearen Ablation stellen dabei das LA-Dach, der Mitralisthmus sowie die Region zwischen dem LA-Dach und dem Mitralannulus dar. Dementsprechend werden die linearen Ablationsläsionen als LA-Dachlinie (zwischen rechter (RSPV) und linker oberer Pulmonalvene (LSPV)), Mitralisthmuslinie (zwischen dem Mitralklappenannulus und der linken unteren PV (LIPV)) sowie anteriore Linie (zwischen der LA-Dachlinie und dem Mitralannulus) bezeichnet. Den Endpunkt der linearen Ablationsläsionen bildet der Nachweis einer vollständigen Blockierung der Erregungsleitung in beiden Richtungen der Linie (sog. bidirektionaler Block) (Calkins et al., 2012).

1.3.2.5 Atriale Tachykardien nach der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern

Patienten mit persistierendem Afib, bei denen durch Ablation eine Konversion von Afib in den SR erzielt werden konnte, haben verglichen zu Patienten, die als Endpunkt der Prozedur eine AT oder ein Afib aufweisen, ein deutlich geringeres Risiko ein Afib-Rezidiv zu entwickeln. Somit stellt die Terminierung der Arrhythmie in den SR einen wichtigen Prädiktor für den Langzeiterfolg bei der Ablation von persistierendem Afib dar und sollte stets als prozeduraler Endpunkt angestrebt werden (Ammar et al., 2013; Ammar-Busch et al., 2017).

Sollte AT nach der Ablation von Afib auftreten, wird mittels Entrainment der „Flutter“-Mechanismus identifiziert und durch die Anlage von Ablationslinien terminiert.

Die ATs können sowohl intraprozedural (direkt), als auch postprozedural (verzögert) auftreten, wobei unterschiedliche Mechanismen für die jeweilige Form der AT

verantwortlich gemacht werden. Die intraprozeduralen ATs entstehen dabei im Rahmen der „modifizierten stepwise approach“-Ablation von persistierendem Afib, wenn sich die für Afib typische chaotische Erregungsausbreitung in den stärker geordneten, langsameren Rhythmus einer AT organisiert (Calkins et al., 2012; Shah et al., 2010).

Patienten bei denen ein Persistieren oder Wiederauftreten einer atrialen Arrhythmie (AT oder Afib) 6 bis 12 Wochen nach Ablation dokumentiert wurde, sollten eine rhythmuserhaltende Therapie erhalten. Dies betrifft ca. 20 bis 40% der Patienten nach Erstablation. Eine medikamentöse, antiarrhythmische Therapie hat sich hierbei sowohl in der Akut- als auch in der Langzeittherapie als wenig wirksam erwiesen. Aus diesem Grunde hat sich in der langfristigen rhythmuskontrollierenden Behandlung von Afib-Rezidiven die Katheterablation (Re-Ablation) etabliert. Oftmals müssen die PVs einer Re-Isolation unterzogen werden, aber auch andere Foci sollten zunächst mithilfe eines intrakardialen 3D-Mapping-Systems lokalisiert und im Anschluss per Ablation eliminiert werden (Calkins et al., 2012; Shah et al., 2010). Lässt sich die Arrhythmie mittels Katheterablation nicht terminieren, kann eine externe elektrische KV erfolgen (Calkins et al., 2012).

1.3.3 Komplikationen

Die Perikardtamponade stellt mit einer relativen Inzidenz von 1,2-1,3% die am häufigsten auftretende potentiell lebensbedrohliche Komplikation im Rahmen der Katheterablation von Afib dar. Des Weiteren kann es nach der Katheterablation zu akuten (0,32%), chronischen (1,3%) und interventionspflichtigen (0,6%) PV-Stenosen sowie zu einer atrioösophagealen Fistelbildung (0,1%) kommen. Das Auftreten eines Pseudoaneurysmas der Arteria (A.) femoralis (0,53%), die Ausbildung einer atriovenösen Fistel (0,43%) sowie eine Parese des Nervus (N.) phrenicus mit dauerhafter Zwerchfelllähmung (0,4%) sind als weitere Komplikationen zu nennen (Calkins et al., 2012; Gupta et al., 2013). Der Schlaganfall und die TIA zählen ebenfalls zu den schweren vaskulären Komplikationen und treten mit einer relativen Inzidenz von 0,6% auf. Das Mortalitätsrisiko ist mit einer Inzidenz von 0,06% als gering einzustufen (Gupta et al., 2013; Kirchhof et al., 2016).

1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Afib ist eine komplexe und schwerwiegende Erkrankung, die aufgrund ihrer zunehmenden Häufigkeit, der mit ihr verbundenen verminderten Lebensqualität sowie

des deutlich erhöhten Schlaganfall- und Sterberisikos, eine therapeutische, interdisziplinäre Herausforderung darstellt. Neben der medikamentösen Rhythmuskontrolle, die oftmals mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergeht und allein der Symptomverbesserung dient, rückt die Katheterablation als symptomatischer und kurativer Therapieansatz zunehmend in den Fokus der therapeutischen Optionen. Auch in den neuen europäischen Leitlinien von 2016 („2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS“) wird der Stellenwert der Katheterablation weiterhin deutlich gestärkt und sie wird mittlerweile als First-Line-Therapie bei Patienten mit symptomatischen Rezidiven von Afib unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie empfohlen (Kirchhof et al., 2016).

Ziel dieser Arbeit ist es den Erfolg einer Erstablation in der „modifizierten stepwise approach“-Technik unter Einbeziehung der elektrokardiographischen Substratmodifikation von persistierendem Afib zu evaluieren. Dabei sollen die unterschiedlichen Erfolgsraten der verschiedenen Ablationsschritte in der Terminierung von Afib und Wiederherstellung von SR dargestellt werden. Des Weiteren sollen die für das Auftreten von Afib-Rezidiven relevanten prädisponierenden Faktoren identifiziert und dargelegt werden.

In größeren randomisierten Studien, wie der STAR-AF-2-Studie („Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Part 2“) oder der CHASE-AF-Studie („Catheter Ablation of persistent Atrial Fibrillation“) konnte die Ablation von CFAEs nicht eindeutig überzeugen. In diesen Studien zeigte sich jedoch insgesamt eine niedrige intraprozedurale Terminierungsrate in ATs (Atul Verma et al., 2015; Vogler et al., 2015).

2 METHODIK UND PATIENTENKOLLEKTIV

2.1 Datenerhebung

Insgesamt wurden die Daten von 436 Patienten mit der Diagnose persistierendes oder langanhaltend persistierendes Afib erfasst, bei denen zwischen Februar 2011 und Oktober 2015 erstmalig eine Katheterablation von Afib durchgeführt wurde. Die Datenerhebung erfolgte vorwiegend retrospektiv aus den Patientenakten und den Ablationsprotokollen der elektronisch angelegten Datenbank des Deutschen Herzzentrums München.

2.2 Die Ablationsprozedur

Die Katheterablation des persistierenden Afib erfolgte am sedierten Patienten im Rahmen einer EPU in der „modifizierten stepwise approach“-Ablationsmethode. Die Patienten wurden mindestens vier Wochen vor dem Eingriff oral antikoaguliert, wobei der Ziel-INR > 2 betrug. Zudem wurde zum Ausschluss intrakardialer Thromben eine CT-Angiografie-Untersuchung, sowie bei Kontraindikationen für eine CT-Angiografie-Untersuchung, eine transoesophageale Echokardiographie durchgeführt. Eine bestehende antiarrhythmische Therapie wurde drei bis fünf Halbwertszeiten vor Prozedurbeginn abgesetzt. Die Ablationsprozedur erfolgte unter Analgosedierung mit Fentanyl, Midazolam und Propofol. Im Anschluss wurde eine Acht-F-Schleuse in eine der beiden Venae (Vv.) femorales sowie eine Vier-F-Schleuse in eine der beiden Arteriae (Aa.) femorales platziert. Letztere diente dabei der Patientenüberwachung. Nach Bestimmung der ACT zur Kontrolle der Blutgerinnung unter Heparinisierung mithilfe eines Heparin-Perfusors (Ziel-ACT-Wert ≥ 300 s), erfolgte die Anlage eines achtpoligen steuerbaren Katheters (EP•XT, C.R. Bard, Lowell, MA, USA), der über die V. femoralis in den CS vorgeschoben wurde. Ein gespülter Radiofrequenzablationskatheter (Therapy Cool Path™, Abbott, St. Paul, MN, USA oder Navistar Thermocool™, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) und eine steuerbare Schleuse wurden nach transseptaler Punktion oder Zugang über ein vorhandenes offenes Foramen ovale in den LA vorgeschoben. Die maximale Energieabgabe des Radiofrequenzablationskatheters betrug dabei 35 Watt, mit einer Temperaturbegrenzung von 43°C und einer maximalen Ablationsdauer von 240 Sekunden pro Anwendung. Über die steuerbare Schleuse erfolgte im Anschluss die

Einführung eines beweglichen zirkulären Mappingkatheters [Orbiter PV™ (Bard, Lowell, MA, USA) oder Lasso™ (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA)] in den LA. Nach Anschluss eines 3-D-Mappingsystems (NavX®, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA oder Carto®, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) konnte ein virtuelles, dreidimensionales Bild des LA erstellt werden und eine Bestimmung der exakten Katheterposition erfolgen. Mithilfe des beweglichen zirkulären Mappingskatheters, der in einer PV am proximalen Ostium platziert wird, wurden die PV-Potentiale aufgezeichnet und anschließend analysiert. Während der Katheterablation erfolgen Radiofrequenz-Abgaben an den Orten mit der frühesten PV-Aktivierung.

Der erste Schritt der Ablationsprozedur umfasste die PVI. Anschließend wurde die elektrische Isolation der PVs geprüft. Bei der Detektion von Erregungslücken (sogenannten „gaps“) wurde eine erneute Radiofrequenzabgabe durchgeführt, um eine vollständige Elimination der registrierten PV-Potentiale zu erreichen. Vor und nach dem ersten Ablationsschritt, der PVI, wurde die AF-CL im LAA gemessen. Als zweiter Ablationsschritt erfolgte die Ablation der CFAE im LA sowie falls erforderlich im RA und Coronarsinus. Falls sich das Afib in eine AT terminieren ließ, erfolgte die Identifikation des jeweiligen AT-Mechanismus mithilfe von Entrainment-Manövern. Im Anschluss erfolgte die Ablation der AT durch die Anlage von linearen Läsionen.

Eine Einteilung des LA in die Bereiche anterior, posterior, lateral und septal, diente der genaueren Lokalisation des „localized“ Reentry innerhalb des LA. Die registrierten „localized“ Reentries wurden anschließend fokal ablatiert. Konnte ein positives „Entrainment“ im Bereich von zwei oder mehr Abschnitten registriert werden, wurde dies als AT mit Makro-Reentry bezeichnet und eine Terminierung desselben mithilfe linearer Ablationsläsionen angestrebt. Die Ablationsläsionen wurden abhängig von der jeweiligen Lokalisation des registrierten Makro-Reentry innerhalb des LA angewandt. Bei einem dachabhängigen Makro-Reentry wurde eine LA-Dachlinie zwischen der RSPV und der LSPV gezogen. Bei einem perimitralen Makro-Reentry erfolgte entweder die Anlage einer Mitralisthmuslinie zwischen dem lateralen Mitralklappenannulus und der LIPV oder eine anteriore Linie zwischen der LSPV und dem anterioren Mitralklappenannulus. Konnte typisches Aflu registriert werden, wurde eine CTI-Linie gezogen. Der Nachweis für den Erfolg der linearen Ablationsläsionen und einer vollständigen bidirektionalen Blockierung der Erregungsleitung in beiden Richtungen der Linie erfolgte mithilfe von „differential pacing“ und wurde erzielt, wenn der Abstand zwischen den beiden ausgelösten Erregungspotenzialen entlang der Ablationslinie ausreichend groß war.

Konnte hierdurch ausschließlich ein spontaner Wechsel einer AT in eine andere Form von AT erzielt werden, jedoch keine Terminierung in den SR, wurde die AT erneut mittels des Mapping-Systems erfasst und anschließend ablatiert. Bei Ausbleiben einer Konversion in den SR und Verbleiben in Afib oder einer AT wurde schließlich eine externe elektrische KV durchgeführt.

2.3 Follow-Up

Für das klinische Follow-Up der Patienten nach Durchführung einer Katheterablation wurden die Patienten 1, 3, 6 und 12 Monate nach Katheterablation zu Kontrolluntersuchungen in die Follow-Up-Ambulanz einbestellt. Die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in der Follow-Up-Ambulanz zur Einschätzung des Therapieerfolges umfassen eine detaillierte Anamneseerhebung und die Anfertigung eines Ruhe-EKGs sowie eines Sieben-Tage-Langzeit-EKGs. Des Weiteren erfolgt, falls vorhanden, eine Device-Kontrolle eines Herzschrittmachers oder Defibrillators. 3 und 6 Monate nach der Ablationsprozedur wird eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

Die Daten der Follow-Up-Untersuchungen für das in dieser Studie verwendete Patientenkollektiv wurden nicht miterfasst, weshalb eine spezifische Aussage zum Follow-Up und den Erfolgsraten der „modifizierten stepwise approach“-Ablation dieser Studie nicht möglich ist.

Innerhalb der ersten sechs bis zwölf Wochen nach Katheterablation kommt es aufgrund von Inflammations- und Remodelling-Prozessen im Vorhofmyokard häufig zum Auftreten von Frührezidiven von Afib, die sich jedoch in den meisten Fällen selbstständig zurückbilden. Aus diesem Grund wurden in dieser, auch als „blanking-period“ bezeichneten Phase, invasive Maßnahmen oder Re-Ablationen unterlassen. Innerhalb dieses Zeitraumes waren Antiarrhythmika zur rezidivprophylaktischen Behandlung zugelassen. Bei länger als zwei Tage anhaltendem Afib wurde, außer innerhalb der ersten zehn Tage nach der Ablationsprozedur, die Durchführung einer externen elektrischen KV empfohlen.

3 STATISTIK

3.1 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Patientendaten erfolgte mithilfe der Datenverarbeitungsprogramme IBM SPSS Statistics Version 22 und Version 25, GraphPad PRISM7.0d sowie Microsoft Excel Version 16.16.27. Es wurden bei stetigen Variablen der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Zudem erfolgte gegebenenfalls die Bestimmung des Mittelwertes sowie des Interquartilsabstandes. Häufigkeitsberechnungen wurden bei zwei- und dreiwertigen Variablen angewandt. Zudem wurden uni- und multivariate Analysen durchgeführt. Das Signifikanzniveau für die statistischen Testungen betrug $\alpha < 0,05$.

3.2 Angewandte Testverfahren

3.2.1 T-Test

Wir verwendeten den T-Test um zu prüfen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten zweier Variablen besteht. Die Variablen müssen von Intervall-Niveau und normal verteilt sein. Es gibt hierbei zwei Variationen, eine für unabhängige Stichproben (verschiedene Gruppen Respondenten mit Scores auf der gleichen Variable) und eine für abhängige Stichproben (die gleiche Gruppe von Respondenten auf unterschiedlichen Variablen) (Brinks, 2002).

3.2.2 Pearson Chi-Quadrat-Test

Der Pearson Chi-Quadrat-Test wurde als Testverfahren in dieser Arbeit angewendet um zu prüfen, ob sich die Häufigkeitsverteilung einer kategorialen Variable von einer bestimmten theoretisch angenommenen Häufigkeitsverteilung unterscheidet. Hierbei kann die erwartete Verteilung beliebig sein. Um eine beobachtete Verteilung auf Normalverteilung zu prüfen, wird die beobachtete Verteilung mit einer theoretischen Normalverteilung verglichen (Zürich, 2021).

Unter kategorialen Variablen versteht man die nominalskalierten Variablen (die möglichen Ausprägungen eines Merkmals können unterschieden werden, weisen

aber keine bestimmte Rangfolge auf) und die ordinalskalierten Variablen (enthalten Nominal-Informationen sowie Informationen über die Rangfolge der Variablenwerte) (Zürich, 2020b).

3.2.3 Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient

Ein Rangkorrelationskoeffizient ist ein parameterfreies Maß für Korrelationen. Wir verwendeten den Rangkorrelationskoeffizienten um den linearen Zusammenhang zweier mindestens ordinalskalierter Variablen zu berechnen. Unter einem linearen Zusammenhang versteht man eine gleichsinnige (positive) Korrelation oder eine gegenläufige (negative) Korrelation. Hierbei äußert er keine Annahmen über die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Variablen. Der Spearman-Korrelationskoeffizient r_{sp} ist ein Rangkorrelationskoeffizient, bei dem die Korrelation zwischen den Rängen der Datenpunkte berechnet wird. Die Messwerte werden durch Ränge ersetzt, mit welchen der Test durchgeführt wird, wodurch der Test ausschließlich auf der Ordnung der Daten (größer als, kleiner als) beruht, ohne dabei die Abstände zwischen den Werten zu berücksichtigen (Zürich, 2020a).

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientenkollektiv

Die Studiengruppe der 436 Patienten setzte sich aus 290 (66,5%) Männern und 146 (33,5%) Frauen zusammen. Das durchschnittliche Patientenalter betrug $65,6 \pm 9,7$ Lebensjahre. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) befand sich mit $28,2 \pm 2,0 \text{ kg/m}^2$ im präadipösen Bereich.

Eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von weniger als 45 Prozent (%) war bei 39 Patienten (8,9%) zu beobachten. Der durchschnittliche LA-Diameter betrug $47,7 \pm 7 \text{ mm}$, die durchschnittliche LA-Area $26,2 \pm 5,8 \text{ cm}^2$ sowie die durchschnittliche Septumdicke $11,6 \pm 2,2 \text{ mm}$. Der Mittelwert des endsystolischen LVs lag bei $35,7 \pm 8,7 \text{ mm}$, der Mittelwert des enddiastolischen LVs betrug $49,9 \pm 7,8 \text{ mm}$. Die Symptombdauer lag im Mittel bei $40,9 \pm 47,9$ Monaten. Die Eigenschaften des Patientenkollektivs sind in Tabelle 1 dargestellt.

Eigenschaften des Patientenkollektivs

Patientenanzahl	n = 436 (100%)
▪ Männer	n = 290 (66,5%)
▪ Frauen	n = 146 (33,5%)
Patientenalter (y)	$65,6 \pm 9,7$
BMI (kg/m^2)	$28,2 \pm 2,0$
LVEF < 45% (n)	39 (8,9 %)
LA Diameter (mm)	$47,7 \pm 7$
LA Area (cm^2)	$26,2 \pm 5,8$
Septumdicke (mm)	$11,6 \pm 2,1$
LV endsystolisch (mm)	$35,7 \pm 8,7$
LV enddiastolisch (mm)	$49,9 \pm 7,8$
Symptombdauer (mo)	$40,9 \pm 47,9$

Tabelle 1: Klinische Eigenschaften des Patientenkollektivs. Die binären Variablen sind als Häufigkeiten (Prozent), die stetigen Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung aufgeführt.

Bei den 436 Patienten wurden die Begleiterkrankungen erfasst, die für das Auftreten von Afib und die Prognose wesentlich sind. Diese werden gemeinsam mit der numerischen und prozentualen Häufigkeit ihres Auftretens innerhalb des

Patientenkollektivs in Tabelle 2 aufgeführt.

Als häufige Komorbiditäten konnten hierbei eine Arterielle Hypertonie mit 78,4% (342 Patienten), eine Herzinsuffizienz mit 76,6% (334 Patienten), eine Mitralklappeninsuffizienz mit 26,6% (116 Patienten) sowie eine KHK mit 24,5% (107 Patienten) detektiert werden. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz trat bei 13,8% der Patienten auf (60 Patienten), ein Diabetes mellitus bei 11,7% der Patienten (51 Patienten), eine Niereninsuffizienz bei 9,9% der Patienten (41 Patienten), eine Aortenklappeninsuffizienz bei 8,5% der Patienten (37 Patienten) und eine Hyperthyreose bei 8% der Patienten (35 Patienten). Bei 7,3% der Patienten (32 Patienten) konnten in der Vorgeschichte ein Stroke (Schlaganfall) oder eine transiente ischämische Attacke (TIA) nachgewiesen werden (siehe Tabelle 2).

Komorbiditäten des Patientenkollektivs

Begleiterkrankung	n (%)
Arterielle Hypertonie	n = 342 (78,4%)
Herzinsuffizienz (NYHA I-IV)	n = 334 (76,6%)
Koronare Herzerkrankung (KHK)	n = 107 (24,5%)
Diabetes mellitus (DM)	n = 51 (11,7%)
Niereninsuffizienz (Stadium I-IV)	n = 43 (9,9%)
Hyperthyreose (aktuell oder früher)	n = 35 (8,0%)
Z. n. Stroke/TIA	n = 32 (7,3%)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	n = 11 (2,5%)
Aortenklappeninsuffizienz	n = 37 (8,5%)
Aortenklappenstenose	n = 8 (1,8%)
kombiniertes Aortenklappenvitium	n = 9 (2,1%)
Mitralklappeninsuffizienz	n = 116 (26,6%)
Mitralklappenstenose	n = 3 (0,7%)
kombiniertes Mitralklappenvitium	n = 2 (0,5%)
Pulmonalklappeninsuffizienz	n = 2 (0,5%)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	n = 60 (13,8%)
Atriumseptumdefekt	n = 17 (3,9%)
Schrittmacher (SM)	n = 14 (3,2%)
Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator (ICD)	n = 14 (3,2%)

Tabelle 2: Komorbiditäten des Patientenkollektivs: Angabe der Variablen als Häufigkeiten mit den Prozentangaben (%) in den Klammern.

Die aktuelle, kardiologisch relevante Medikation des Patientenkollektivs ist in Tabelle 3 aufgeführt. 432 Patienten (99,1%) waren oral antikoaguliert. 396 Patienten (90,8%) erhielten ein Antiarrhythmikum, 265 Patienten (60,8%) einen ACE-Hemmer oder Angiotensin-2-Rezeptor-Antagonisten. 185 Patienten (42,4%) waren mit einem Diuretikum und 163 Patienten (37,4%) mit einem Statin vormediziert. 83 Patienten (19,0%) wurden mit ASS therapiert, 69 Patienten (15,8%) erhielten eine Medikation mit Digitalis und 23 Patienten (5,3%) wurden mit einem ADP-Rezeptor-Blocker behandelt.

Medikation des Patientenkollektivs	n (%)
orale Antikoagulantien	n = 432 (99,1%)
Antiarrhythmikum	n = 396 (90,8%)
ACE-Hemmer, Angiotensin-2-Rezeptor-Antagonist	n = 265 (60,8%)
Diuretikum	n = 185 (42,4%)
Statin	n = 163 (37,4%)
Acetylsalicylsäure (ASS)	n = 83 (19,0%)
Digitalis	n = 69 (15,8%)
ADP-Rezeptor-Blocker (Clopidogrel/Prasugrel)	n = 23 (5,3%)
Amiodaron in der Vorgeschichte	n = 10 (2,3%)
KV in der Vorgeschichte	n = 274 (62,8%)

Tabelle 3: Medikation des Patientenkollektivs: Angabe der Variablen als Häufigkeiten mit den Prozentangaben in Klammern.

Es wurden ausschließlich Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen die Diagnosekriterien von persistierendem oder langanhaltend persistierendem Afib erfüllt waren und die zugleich im Vorfeld noch keine Katheterablation von Afib erhalten hatten. Bei 396 (90,8%) der insgesamt 436 Patienten war in der Vorgeschichte bereits eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie erfolgt, 274 Patienten (62,8%) hatten sich zuvor mindestens einem elektrischen Kardioversionsversuch unterzogen. Eine Vorbehandlung mit Amiodaron war bei 10 Patienten (2,3%) erfolgt.

4.2 Die „modifizierte stepwise approach“-Ablation

Im Rahmen der „modifizierten stepwise approach“-Ablation wurde bei 436 eingeschlossenen Patienten eine PVI durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine Ablation der CFAE.

Bei 203 Patienten (46,6%) wurden eine oder mehrere Ablationslinien gezogen. Bei 233 (53,4%) Patienten erfolgte keine Anlage von Ablationslinien. In Tabelle 4 werden die unterschiedlichen Ablationslinien in ihrer Häufigkeit und Kombinationen während der Ablationsprozedur aufgeführt.

Die „modifizierte stepwise approach“-Ablation des Afib	n (%)
PVI	n = 436 (100%)
PVI + CFAE	n = 436 (100%)
PVI + CFAE + Linien	n = 203 (46,6%)
Anteriore Linie	n = 23 (5,3%)
Anteriore Linie + Dachlinie	n = 99 (22,7%)
Anteriore Linie + Dachlinie + sonstige	n = 2 (0,5%)
Anteriore Linie + Dachlinie + CTI-Linie	n = 12 (2,8%)
Anteriore Linie + CTI-Linie	n = 2 (0,5%)
Dachlinie	n = 34 (7,8%)
Dachlinie + MI-Linie	n = 4 (0,9%)
Dachlinie + CTI-Linie	n = 8 (1,8%)
MI-Linie	n = 1 (0,2%)
CTI-Linie	n = 17 (3,9%)
Sonstige	n = 1 (0,2%)
Keine	n = 233 (53,4%)

Tabelle 4: Die „modifizierte stepwise approach“-Ablation des Afib: Angabe der Variablen als Häufigkeiten mit den Prozentangaben in Klammern.

In das Patientenkollektiv wurden Patientinnen und Patienten zwischen 27 und 83 Jahren eingeschlossen. Eine Vorablation stellte ein Ausschlusskriterium für den Einschluss in die Studie dar. Vor der Ablationsprozedur wurde eine TEE oder

Computertomographie (CT) zum Ausschluss eines intraatrialen Thrombus durchgeführt.

Zu Beginn der „modifizierten stepwise approach“-Ablation wurde bei 436 Patienten Afib nachgewiesen. Nach der Ablation der PVs waren bei 431 Patienten (98,9%) alle PVs isoliert. Bei 2 Patienten (0,5%) war die RIPV nicht isoliert, bei einem Patienten (0,2%) waren mehrere PVs nicht isoliert und bei 2 Patienten (0,5%) fehlte die Angabe.

Bei 280 Patienten (64,2%) konnten die CFAE im LA, RA und CS lokalisiert werden. Bei 67 Patienten (15,4%) waren die CFAE ausschließlich im LA lokalisiert. Bei 15 Patienten (3,4%) befanden sich die CFAE im LA und RA, bei 68 Patienten (15,6%) konnten die CFAE im LA und CS lokalisiert werden. Bei 6 Patienten (1,4%) wurden während der Ablationsprozedur keine CFAE identifiziert (siehe Tabelle 5).

Lokalisation der CFAE	n (%)
LA	n = 67 (15,4%)
LA und RA	n = 15 (3,4%)
LA, RA und CS	n = 280 (64,2%)
LA und CS	n = 68 (15,6%)
Keine	n = 6 (1,4%)

Tabelle 5: Lokalisation der CFAE: Angabe der Variablen als Häufigkeiten mit den Prozentangaben in Klammern.

Nach der CFAE-Ablation verblieben 242 Patienten (55,5%) im Afib. 194 Patienten (44,5%) wechselten nach der CFAE-Ablation in ein Aflu.

Nach der Ablationsprozedur wurde bei 327 Patienten (75%) der Rhythmus durch eine externe KV in den SR terminiert. Bei 4 Patienten (0,9%) verlief die KV nicht erfolgreich. Bei 105 Patienten (24,1%) konnte nach der „modifizierten stepwise approach“-Ablation SR erzielt werden, eine KV entfiel bei diesen Patienten (siehe Abbildung 2).

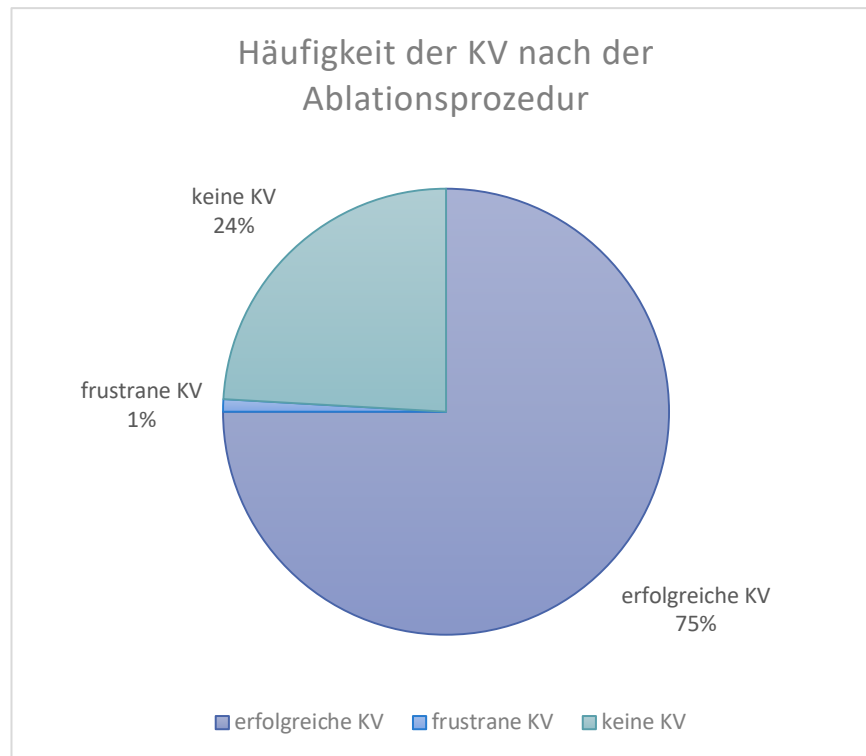


Abbildung 2: KV versus nicht durchgeführte KV. Angaben als Häufigkeiten in Prozent.

Während der „modifizierten stepwise approach“-Ablation betrug der Mittelwert der Prozedurdauer 3 Stunden und $28 \pm 0,04$ Minuten. Die durchschnittliche Radiofrequenz-Ablationsdauer lag bei $79,6 \pm 26,9$ Minuten, der Mittelwert der Röntgendurchleuchtungszeit betrug $23,9 \pm 14,7$ Minuten. Im Mittel wurde eine Strahlendosis in Höhe von $2091,4 \pm 2728,5$ cGym² erfasst. Die durchschnittliche Ablationstemperatur betrug $34,3 \pm 14,7$ °C. Der LA-Druck befand sich im Mittel bei $14,9 \pm 10,7$ mmHg (siehe Tabelle 6).

Daten der Untersuchung

Prozedurdauer (h:min)	$3:28 \pm 0,04$
Radiofrequenz-Ablationsdauer (min)	$79,6 \pm 26,9$
Röntgendurchleuchtungszeit (min)	$23,9 \pm 14,7$
Strahlendosis (cGym ²)	$2091,4 \pm 2728,5$
Ablationstemperatur (°C)	$34,3 \pm 14,7$
LA-Druck (mmHg)	$14,9 \pm 10,7$

Tabelle 6: Untersuchungsdaten: Radiofrequenz-Ablationsdauer (Mittelwert \pm Standardabweichung).

4.2.1 Intraprozedurale Komplikationen

Insgesamt kam es während der Ablationsprozedur zu einer erfassten Komplikation in Form eines passageren Sinusarrests.

4.2.2 Klinische und diagnostische Charakteristika der nicht im SR-befindlichen Patienten nach CFAE-Ablation

In der Studie wurden die klinischen und diagnostischen Charakteristika der Patienten erfasst, die sich nach der CFAE-Ablation nicht im SR befanden. 242 Patienten (55,5%) verblieben nach CFAE-Ablation im Afib, bei 194 Patienten (44,5%) konnte nach CFAE-Ablation Aflu erzielt werden. Von den untersuchten Variablen ließ sich bei neun Variablen ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Afib und den Patienten mit Aflu nach CFAE-Ablation nachweisen.

Bei folgenden Variablen wurde die Analyse mittels t-Test durchgeführt: Alter, BMI, EF, endsystolischer LV-Diameter, enddiastolischer LV-Diameter, LA-Diameter, LA-Fläche, LA-Druck, CL nach PVI und CL nach CFAE, Prozedurdauer, Radiofrequenz-Ablationsdauer, Röntgendurchleuchtungszeit, Strahlendosis und Symptombdauer.

Hierbei zeigte sich für die LA-Fläche ($p = 0,0073$), die CL nach PVI ($p < 0,0001$), die CL nach CFAE ($p < 0,0001$), die Röntgendurchleuchtungszeit ($p = 0,0003$) und die Symptombdauer ($p = 0,036$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die nach CFAE-Ablation in ein Aflu wechselten und den Patienten, bei denen Afib persistierte (siehe Tabelle 7).

Für die Variablen Alter ($p = 0,46$), BMI ($p = 0,56$), EF ($p = 0,54$), endsystolischer LV-Diameter ($p = 0,42$), enddiastolischer LV-Diameter ($p = 0,51$), LA-Diameter ($p = 0,11$), LA-Druck ($p = 0,51$), Prozedurdauer ($p = 0,21$), Radiofrequenz-Ablationsdauer ($p = 0,072$) sowie Strahlendosis ($p = 0,22$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (siehe Tabelle 7).

Vergleich der nicht-invasiven und invasiven Parameter der Patientengruppen Afib und Aflu nach CFAE-Ablation

Risikofaktor	Afib (n=242)	Aflu (n=194)	p-Wert
Alter (Jahre)	65,4 ± 9,6	64,7 ± 9,8	0,46
BMI (kg/m ²)	28,4 ± 2,1	28,1 ± 2,0	0,56
EF (%)	55,5 ± 8,5	55,0 ± 8,6	0,54
Endsystolischer LV-Diameter (mm)	36,1 ± 8,6	35,3 ± 8,8	0,42
Enddiastolischer LV-Diameter (mm)	49,7 ± 8,1	50,2 ± 7,4	0,51
LA-Diameter (mm)	48,3 ± 7,4	46,9 ± 6,8	0,11
LA-Fläche (cm²)	29,0 ± 6,1	27,3 ± 5,4	0,0073
LA-Druck (mmHg)	15,3 ± 14,0	14,5 ± 4,0	0,51
CL nach PVI (ms)	160,1 ± 14,5	187,4 ± 24,4	<0,0001
CL nach CFAE (ms)	179,0 ± 12,5	246,2 ± 34,4	<0,0001
Prozedurdauer (min)	211,4 ± 57,6	204,3 ± 59,1	0,21
Radiofrequenz-Ablationsdauer (min)	81,7 ± 26,3	77,0 ± 27,4	0,072
Röntgendurchleuchtungszeit (min)	21,6 ± 13,5	26,7 ± 15,7	0,0003
Strahlendosis (cGym ²)	2001 ± 3348	2332 ± 1911	0,22
Symptomdauer (mo)	46,0 ± 51,8	35,2 ± 42,4	0,036

Tabelle 7: t-Test: Vergleich der nicht-invasiven und invasiven Parameter der Patientengruppen Afib und Aflu nach CFAE-Ablation. Die stetigen Variablen sind als Mittelwert ± Standardabweichung aufgeführt. Für die einzelnen Einflussgrößen wurde der p-Wert angegeben. Signifikante Werte sind hervorgehoben dargestellt.

Für die Variablen Geschlecht und die Komorbiditäten wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Hierbei ließ sich nur für die Komorbidität Diabetes mellitus ($p = 0,033$) sowie für das weibliche Geschlecht ($p = 0,042$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven feststellen (siehe Tabelle 8).

Vergleich der nicht-invasiven und invasiven Parameter der Patientengruppen Afib und Aflu nach CFAE-Ablation

Risikofaktor	Afib (n=242)	Aflu (n=194)	p-Wert
Geschlecht	m = 171	m = 119	0,042
	w = 71	w = 75	
Aortenklappenpathologie	32	22	0,66
Pulmonalklappenpathologie	0	2	0,20
Mitralklappenpathologie	66	55	0,83
Trikuspidalklappenpathologie	31	29	0,58
Kongenitaler Herzfehler (ASD, VSD)	12	5	0,22
pAVK	4	7	0,23
Herzinsuffizienz (NYHA I-IV)	176	157	0,054
Arterielle Hypertonie	190	150	0,82
KHK	57	50	0,65
Pyrimidin-Medikation	12	11	0,83
Hyperthyreose	17	18	0,48
Diabetes mellitus	20	29	0,033
Niereninsuffizienz	25	18	0,75
Stroke/TIA	20	12	0,46
Statin-Medikation (Hypercholesterinämie)	86	77	0,43
Amiodaron in der Vorgeschichte	6	4	0,99
Erfolgreiche Kardioversion	133	103	0,7
Atriotomie	7	11	0,16
Herzschrittmacher	6	8	0,42
ICD	8	7	0,99

Tabelle 8: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der nicht-invasiven und invasiven Parameter der Patientengruppen Afib und Aflu nach CFAE-Ablation. Für die einzelnen Einflussgrößen wurde der p-Wert angegeben. Signifikante Werte sind hervorgehoben dargestellt.

4.2.3 Prädiktoren für das Auftreten von Aflu nach CFAE-Ablation

Von den untersuchten Variablen ließen sich verschiedene Variablen als Prädiktoren für die Terminierung von Afib in Aflu nach CFAE-Ablation identifizieren. In der univariaten Analyse waren das weibliche Geschlecht ($p = 0,04$) signifikant mit dem Auftreten von Aflu nach CFAE-Ablation assoziiert (siehe Tabelle 9).

Die LA-Fläche ($p = 0,007$) sowie die Symptombdauer ($p = 0,04$) waren ebenfalls signifikant mit dem Auftreten von Aflu nach der CFAE-Ablation assoziiert (siehe Tabelle 9).

Als weitere signifikante Prädiktoren erwiesen sich die CL nach PVI ($p < 0,0001$) sowie die CL nach CFAE ($p < 0,0001$). Zudem stellten sich die Komorbiditäten Herzinsuffizienz ($p = 0,02$) und Diabetes mellitus ($p = 0,03$) als signifikante Risikofaktoren dar (siehe Tabelle 9).

Die Parameter Alter ($p = 0,46$), BMI ($p = 0,35$), LA-Diameter ($p = 0,11$), endsystolischer ($p = 0,42$) und enddiastolischer LV-Diameter ($p = 0,51$), EF ($p = 0,54$) sowie Radiofrequenz-Ablationsdauer ($p = 0,072$) erwiesen sich nicht als statistisch signifikante Risikofaktoren.

Bei den Komorbiditäten zeigte sich ebenfalls keine Signifikanz für die Parameter KHK ($p = 0,64$), pAVK ($p = 0,2$), Hyperthyreose ($p = 0,59$), Arterielle Hypertonie ($p = 0,64$), Niereninsuffizienz ($p = 0,65$), Stroke/TIA ($p = 0,4$), Aortenklappenpathologie ($p = 0,6$), Pulmonalklappenpathologie ($p = 0,12$), Mitralklappenpathologie ($p = 0,67$), Trikuspidalklappenpathologie ($p = 0,58$) sowie kongenitaler Herzfehler ($p = 0,2$). Zudem konnte keine Signifikanz für eine Medikation mit Statinen ($p = 0,38$) oder ADP-Rezeptorantagonisten ($p = 0,75$) nachgewiesen werden. Das Vorliegen einer erfolgreichen KV in der Vorgeschichte ($p = 0,72$) war ebenfalls nicht mit dem Auftreten von Aflu nach CFAE-Ablation assoziiert.

In der multivariaten Analyse zeigte sich für die in der univariaten Analyse als statistisch signifikant nachgewiesenen Prädiktoren eine Signifikanz für die CL nach PVI ($p = 0,0014$) und die CL nach CFAE ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 10).

Univariate Analyse der Prädiktoren für Aflu nach CFAE-Ablation

Risikofaktor	r-Koeffizient	p-Wert
Alter (Jahre)	-0,035	0,46
Geschlecht (w)	0,098	0,04
BMI (kg/m ²)	-0,012	0,35
LA-Diameter (mm)	-0,092	0,11
LA-Fläche (cm²)	-0,15	0,007
Endsystolischer LV-Diameter (mm)	-0,046	0,42
Enddiastolischer LV-Diameter (mm)	0,037	0,51
EF (%)	-0,032	0,54
Radiofrequenzablationsdauer (min)	-0,086	0,072
Symptomdauer (mo)	-0,11	0,04
CL nach PVI (ms)	0,57	<0,0001
CL nach CFAE (ms)	0,8	<0,0001
KHK	0,022	0,64
pAVK	0,061	0,2
Hyperthyreose	0,026	0,59
Arterielle Hypertonie	-0,022	0,64
Herzinsuffizienz	0,11	0,02
Diabetes mellitus	0,1	0,03
Niereninsuffizienz	-0,022	0,65
Stroke/TIA	-0,041	0,4
Statin-Medikation (Hypercholesterinämie)	0,043	0,38
Amiodaron in der Vorgeschichte	-0,014	0,77
Erfolgreiche Kardioversion	-0,017	0,72
Aortenklappenpathologie	-0,026	0,6
Pulmonalklappenpathologie	0,077	0,12
Mitralklappenpathologie	0,021	0,67
Trikuspidalklappenpathologie	0,027	0,58
Kongenitaler Herzfehler (ASD, VSD)	-0,06	0,2
ADP-Rezeptorantagonist	0,015	0,75

Tabelle 9: Univariate Analyse. Prädiktoren für Aflu nach CFAE-Ablation. Für die einzelnen Einflussgrößen ist der P-Wert angegeben. Spearman's rank Korrelation-Koeffizient r. Signifikante Werte sind hervorgehoben dargestellt.

Multivariate Analyse der Prädiktoren für Aflu nach CFAE-Ablation

Risikofaktor	p-Wert
Geschlecht (w)	0,18
LA-Fläche (mm ²)	0,88
Symptomdauer (mo)	0,1
CL nach PVI (ms)	0,0014
CL nach CFAE (ms)	<0,0001
Herzinsuffizienz	0,18
Diabetes mellitus	0,68

Tabelle 10: Multivariate Analyse. Prädiktoren für Aflu nach CFAE-Ablation. Für die einzelnen Einflussgrößen ist der P-Wert angegeben. Signifikante Werte sind hervorgehoben dargestellt.

5 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwiefern sich die Terminierung von Afib in eine AT im Rahmen der „modifizierten stepwise approach“-Ablation unter Einbeziehung der elektrokardiographischen Substratmodifikation durch invasive oder nicht-invasive Parameter bzw. Risikofaktoren einschätzen lässt.

5.1 Erfolgsraten der verschiedenen Ablationskonzepte bei persistierendem Vorhofflimmern

5.1.1 Erfolgsraten der zirkumferentiellen PV-Isolation bei persistierendem Vorhofflimmern

Haïssaguerre beschrieb 1998, dass die fokalen atrialen Ektopien im Bereich der PVs vornehmlich für die Entstehung paroxysmalen Afibs verantwortlich sind, woraus sich die PV-Isolation als wichtige Intervention bei Patienten mit paroxysmalem Afib etabliert hat, bei denen eine medikamentöse Rhythmuskontrolle nicht den erwünschten Erfolg erbracht hatte (Camm et al., 2010; Haïssaguerre et al., 1998). Bei persistierendem Afib liegen der Rhythmusstörung komplexere elektrophysiologische und strukturelle Veränderungen des Vorhofmyokards zugrunde. Hierbei sind nicht nur die initialen Trigger, die zur Entstehung der Afib führen, sondern auch die Substrate, die zur Aufrechterhaltung des Afib beitragen, zu berücksichtigen. Mit einer alleinigen PV-Isolation konnte bei Patienten mit persistierendem Afib nur eine geringere Erfolgsrate [n = 84 von 179 (47%)] erzielt werden, im Gegensatz zu den Patienten bei denen eine PV-Isolation mit einer CFAE-Ablation kombiniert worden war [n = 112 von 181 (62%)] (Hayward et al., 2011). Dementsprechend werden bei persistierendem Afib im Anschluss an die PV-Isolation häufig weitere Ablationsstrategien mit einer zusätzlichen Substratmodifikation, wie der Ablation in Arealen mit komplexen fraktionierten atrialen Elektrogrammen oder dem Ziehen atrialer linearer Läsionen, durchgeführt.

In dieser Arbeit konnte bei keinem Patienten mit persistierendem Afib nach der alleinigen Durchführung einer PVI SR nachgewiesen werden.

Da die PVI, im Gegensatz zum Behandlungserfolg bei Patienten mit paroxysmalem Afib mit Rezidivfreiheitsraten von 70 bis 80 Prozent, bei Patienten mit persistierendem

Afib für einen langfristigen Erfolg nicht ausreichend wirksam erschien, wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen nach Methoden einer erweiterten Ablationsstrategie gesucht. Man ging davon aus, dass eine Kombinationstherapie im Sinne einer „modifizierten stepwise approach“-Ablation (PVI plus CFAE-Ablation, sowie bei Auftreten einer AT das Ziehen linearer Ablationsläsionen) die Erfolgsrate der Ablationstherapie bei persistierendem Afib verbessern würde (Sohal et al., 2015; Verma et al., 2015).

In der multizentrischen STAR-AF-II-Studie wurden 589 Patienten mit persistierendem Afib in einem 1:4:4-Verhältnis drei verschiedenen Behandlungsgruppen zugeteilt. Dabei wurde bei allen Studienteilnehmern eine PVI durchgeführt, die bei 67 Patienten die einzige Behandlungsstrategie blieb. In der zweiten Gruppe mit 263 Patienten erfolgte eine PVI mit CFAE-Ablation. In der dritten Gruppe mit 259 Patienten wurde neben der PVI das Ziehen von linearen Ablationsläsionen (LA-Dach-Linie und Mitralisthmus-Linie) durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die Freiheit von Afib-Rezidiven innerhalb eines Follow-Up-Zeitraumes von 18 Monaten. Nach 18 Monaten waren 59% der Patienten, bei denen eine alleinige PVI durchgeführt worden war, frei von Afib, im Vergleich zu 49% der Patienten, bei denen eine PVI kombiniert mit einer CFAE-Ablation durchgeführt worden war sowie 46% der Patienten, bei denen eine PVI mit anschließender Setzung linearer Ablationsläsionen erfolgt war. Somit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der drei Patientenkollektive. Zusammenfassend zeigte sich bei dieser Studie bei Anwendung der ausgedehnten Katheterablation verglichen zur PVI kein rezidivprophylaktischer Vorteil der ausgedehnten Katheterablation (Sohal et al., 2015; A. Verma et al., 2015).

In der CHASE-AF-Studie wurden bei 205 Patienten mit persistierendem Afib zwei Patientenkollektive gebildet und die alleinige Durchführung einer PVI mit der Durchführung einer Kombinationstherapie von PVI und CFAE-Ablation und ggf. Anlage von linearen Ablationsläsionen („Full-Defrag-Gruppe) hinsichtlich der Rezidivfreiheit von Afib miteinander verglichen. Es erfolgten 3 Follow-Up-Kontrollen über 12 Monate. Während des Follow-Up-Zeitraumes wurden 241 Ablationen durchgeführt (im Mittel 1,59/Patient in der PVI-Gruppe, 1,55/Patient in der Full Defrag-Gruppe). Hinsichtlich der Rezidivfreiheit von Afib zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Hinsichtlich der periinterventionellen Komplikationen gab es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (PVI / Full Defrag: 5,1% / 13,3%, $p = 0,078$). Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen der Prozedurdauer ($124,9 \pm 36,5$ vs. $220,6 \pm 58,2$ Minuten), der Durchleuchtungszeit ($26,9 \pm 12,3$ vs. $52,7 \pm 18,3$ Minuten)

und der Dauer der RF-Applikation ($45 \pm 22,5$ vs. $99,9 \pm 36,2$ Minuten), die in der Full-Defrag-Gruppe signifikant verlängert waren (alle $p < 0,001$) (Vogler et al., 2015).

Wie bereits erwähnt, konnte in diesen Studien jedoch eine niedrige intraprozedurale Terminierungsrate in ATs erzielt werden (Atul Verma et al., 2015; Vogler et al., 2015).

5.1.2 Erfolgsraten der Kombination von PVI und dem Setzen linearer Ablationsläsionen

Da die alleinige PVI zur Erzielung von SR bei Patienten mit persistierendem Afib häufig nicht ausreichend ist, wurden weitere Ablationsstrategien entwickelt. Bei der linksatrialen Substratmodifikation werden mithilfe des elektroanatomischen Mappingsystems die Areale des linken Atriums identifiziert, die zur Aufrechterhaltung des Afib beitragen. Insbesondere das LA-Dach, der Mitralisthmus sowie der Bereich zwischen dem LA-Dach und dem Mitralannulus, stellen Areale für die Anlage von linearen Ablationsläsionen dar. Den Zielpunkt der linearen Ablation stellt der bidirektionale Leitungsblock dar (Calkins et al., 2012; Willems et al., 2006). In der Studie von Willems wurde im Langzeit-Follow-Up nach 487 Tagen eine Steigerung der Erfolgsrate von 20% nach alleiniger PVI, auf 69% nach Durchführung einer PVI in Kombination mit der linksatrialen Substratmodifikation gezeigt (Willems et al., 2006).

In unserer Studie konvertierte kein Patient nach Durchführung der PVI in den SR.

5.1.3 Erfolgsraten der Kombination von PVI und CFAE-Ablation bei persistierendem Vorhofflimmern

Im Anschluss an die PVI erfolgt das elektroanatomische Mapping zur Identifikation der fraktionierten atrialen Potentiale. Diese werden nach erfolgreicher Detektion ablatiert mit dem Ziel, das Afib zu terminieren und SR zu erzielen. In einer Studie von Nademanee et al. wurde die Hypothese entwickelt, dass CFAE-Areale maßgeblich an der Aufrechterhaltung von Afib beteiligt sind und Ablationen in diesen Bereichen zu einer Terminierung des Afib beitragen können. In der Studie von Nademanee und dessen Arbeitsgruppe wurde das Auftreten von CFAE insbesondere im interatrialen Septum, dem LA-Dach, dem linken posteroseptalen Mitralannulus, den PVs und dem CS-Ostium detektiert. Ablationen in diesen Arealen resultierten in einer Terminierung von Afib bei 115 von 121 Patienten. Eine anschließende KV musste nicht durchgeführt werden (Nademanee, Lockwood, Oketani, & Gidney, 2010).

Im Rahmen unserer Studie konnte bei 105 Patienten (24,1%) nach der „modifizierten stepwise approach“-Ablation SR erzielt werden.

5.1.4 Die „(modifizierten) stepwise approach“-Ablation

Im Rahmen der „stepwise approach“-Ablation bei persistierendem Afib wird, wie bereits erwähnt, als initialer Schritt die PVI durchgeführt. Anschließend erfolgt eine Ablation der CFAE Areale sowie die Anlage linearer Ablationsläsionen. Ziel dieses Verfahrens ist es, bei den Patienten intraprozedural SR oder eine AT zu erzielen.

Im Rahmen einer Studie der Bordeaux-Arbeitsgruppe konnte mithilfe der „stepwise approach“-Ablation bei 87% der Patienten mit chronischem Afib während der Prozedur und in einer 11 ± 6 -Monate Follow-Up-Periode bei 95% der Patienten SR erzielt werden (Haissaguerre et al., 2005). In einer ähnlichen Studie lag die Erfolgsrate der stepwise approach-Ablation bei 55% (Letsas, Efremidis, Charalampous, Tsikrikas, & Sideris, 2011; Matsuo et al., 2009; Takahashi et al., 2008).

Da sich die Pathomechanismen von paroxysmalem und persistierendem Afib unterscheiden, ist bei persistierendem Afib, aufgrund des komplexeren Pathomechanismus, eine umfangreichere Ablationsprozedur notwendig, die neben der PVI auch eine Ablation der arrhythmogenen Substrate im RA und CS umfasst. Ziel hierbei ist es eine Terminierung von Afib zu erzielen (Rostock et al., 2008).

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass im Rahmen der „modifizierten stepwise approach“-Ablation bei 17 Patienten (3,9%) nach PVI Afib in Aflu terminierte. Nach der CFAE-Ablation terminierten 194 Patienten (44,5%) in Aflu, 105 Patienten (24,1%) in den SR. 242 Patienten (55,5%) verblieben im Afib.

Postuliert man, dass eine intraprozedurale Terminierung von Afib mit einem besseren Outcome assoziiert ist, dann bestätigt dies die Notwendigkeit der Durchführung einer mehrstufigen Ablationsstrategie, um bei Patienten mit einem persistierendem Afib Sinusrhythmus zu erzielen.

5.1.5 Vorteile der „stepwise approach“-Ablation

Im Gegensatz zu Patienten mit paroxysmalem Afib, bei denen sich der Ausgangspunkt der Arrhythmie meistens an den PVs befindet, liegt dem persistierenden Afib ein komplizierterer Mechanismus zu Grunde, der einen

umfangreicheren Ablationsprozess im Sinne der „stepwise approach“-Ablation benötigt (Rostock et al., 2008). Bei paroxysmalem Afib hat sich die Katheterablation bereits als standardisierte Behandlungsoption in den Behandlungsleitlinien etabliert. Die Langzeit-Erfolgsrate der PVI liegt dabei zwischen 70% und 80% nach 5-Jahren sowie 1,5 Prozeduren pro Patienten (Schreiber et al., 2015). Die Behandlungsprozeduren von Patienten mit Afib umfassen, wie bereits aufgeführt, umfangreichere Ablationsprozesse (PVI, CFAE, lineare Läsionen), für die sich bisher noch kein standardisiertes Verfahren etabliert hat (Schreiber et al., 2015). In der Studie von Schreiber et al. wurden die 5-Jahres-Erfolgsraten nach der „stepwise approach“-Ablation von persistierendem Afib sowie die Prädiktoren für ein Rezidiv untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Verwendung dieses Verfahrens nur eine begrenzte langfristige Rezidivfreiheit bietet, die meist die Durchführung wiederholter Ablationsprozeduren benötigt. In der Studie von Schreiber et al. korrelieren die Anzahl der Ablationsprozeduren, das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung sowie das Geschlecht mit dem Erfolg des Ergebnisses. Die Erfolgsraten bei Einzel- und Mehrfach-Prozeduren liegen hierbei zwischen 20,1% und 55,9% (Schreiber et al., 2015).

Ammar et al. konnte darstellen, dass im Rahmen der Ablationsprozedur die Terminierung in den SR, verglichen mit einem Wechsel in eine AT oder Persistieren von Afib am Ende der Ablationsprozedur, mit den höchsten Erfolgsraten (42% gegenüber 13% und 25%) verbunden ist (Ammar et al., 2013). In der Studie von Ammar et al. zeigte sich, dass die Terminierung von Afib zu SR insbesondere von zwei Faktoren abhängig zu sein scheint: zum einen von dem prozentualen Anteil der Patienten bei denen intermediär ein Wechsel in eine AT erzielt werden kann, zum anderen von dem Anteil der Patienten, die am Ende der Prozedur in den SR terminieren (Ammar et al., 2013). Zudem wurde in dieser Studie die Hypothese, dass die Organisation von Afib in eine AT als Endpunkt der Katheterablation von persistierendem Afib ausreichend sei, als fraglich beurteilt. Es konnte gezeigt werden, dass die Beendigung von Afib in eine AT nach einer einzigen Ablationsprozedur nicht mit einem günstigen Outcome verbunden war, sondern eine hohe Rate von wiederkehrenden ATs in den Follow-Up-Untersuchungen auftrat. Des Weiteren konnte in dieser Studie dargelegt werden, dass in Folge einer CFAE-Ablation häufiger ATs auftreten, während im Anschluss an die lineare Ablation häufiger Afib-Rezidive vorkommen. Hierbei bleibt, laut Ammar et al. umstritten, ob der Wechsel in eine AT eine tiefgreifende Substratmodifikation widerspiegelt, wodurch die Vorhöfe in der Folge nicht länger Afib aufrechterhalten können oder ob sie einen proarrhythmischen

Effekt darstellt, indem sie Areale mit langsamer Leitung schaffen (Ammar et al., 2013). Im Rahmen der ATTAC-CFAE-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten die Ablation der AT in „gleicher“ Sitzung mit einem besseren Outcome assoziiert ist, als die externe KV der AT nach Terminierung aus Afib. So scheint die intraprozedurale Terminierung in eine AT nicht ein passagerer Effekt durch eine Ödembildung zu sein, sondern Ausdruck einer tiefgreifenden Substratmodifikation (Ammar et al., 2011; Reents, 2016). Wiederholte Ablationen nach dem Auftreten einer AT scheinen jedoch insgesamt mit einer höheren Erfolgsrate verbunden zu sein, als die wiederholte Ablation von wiederkehrendem persistierendem Afib (Ammar et al., 2011; Ammar et al., 2013; Schreiber et al., 2015).

Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von Elayi et al. kein Effekt auf den langfristigen Ablationserfolg durch die Terminierung in den SR dargestellt werden, es konnte jedoch die wiederauftretende Arrhythmieform (AT versus Afib) vorhergesagt werden (Elayi et al., 2010; Schreiber et al., 2015).

5.2 Prädiktoren für die Terminierung von Afib in Aflu

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass im Rahmen der „modifizierten stepwise approach“-Ablation unter Einbeziehung der elektrokardiographischen Substratmodifikation die LA-Fläche ($p = 0,0073$), die CL nach PVI ($p < 0,0001$), die CL nach CFAE ($p < 0,0001$), die Röntgendurchleuchtungszeit ($p = 0,0003$), die Symptombdauer ($p = 0,036$) sowie die Komorbidität Diabetes mellitus ($p = 0,033$) sich in der Analyse statistisch signifikant zwischen den Patienten, die nach der CFAE-Ablation in Afib verblieben und den Patienten, die nach der CFAE-Ablation in Aflu terminierten, unterscheiden.

Als signifikante Prädiktoren für das Auftreten von Aflu nach CFAE-Ablation wurden in der univariaten Analyse das weibliche Geschlecht ($p = 0,04$), die LA-Fläche ($p = 0,007$), die Symptombdauer ($p = 0,04$), die CL nach PVI ($p < 0,0001$) sowie die CL nach CFAE ($p < 0,0001$) detektiert. Zudem zeigte sich die Komorbidität Herzinsuffizienz ($p = 0,02$) und Diabetes mellitus ($p = 0,03$) signifikant häufiger mit dem Auftreten von Aflu nach CFAE-Ablation assoziiert. In der multivariaten Analyse konnte für die in der univariaten Analyse als statistisch signifikant nachgewiesenen Prädiktoren eine Signifikanz für die CL nach PVI ($p = 0,0014$) und die CL nach CFAE ($p < 0,0001$) erzielt werden.

Zusammenfassend lässt sich durch diese Arbeit zeigen, dass atriale Remodelling-

Prozesse nicht mit der Afib-Dauer assoziiert sind und möglicherweise unabhängig von dieser auftreten. Ein signifikanter Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren für eine Terminierung von Afib in Aflu konnte nicht gezeigt werden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Amiodaron in der Vorgeschichte ($p = 0,99$) und der Durchführung einer erfolgreichen KV in der Vorgeschichte ($p = 0,72$) konnte ebenfalls nicht festgestellt werden.

5.3 Limitationen der Arbeit

Diese Studie ist monozentrisch, retrospektiv und nicht-randomisiert durchgeführt worden. Sie umfasst eine begrenzte Patientenzahl von 436 Patienten. Für aussagekräftigere Ergebnisse wären ein multizentrisches Studiendesign unter Einbeziehung mehrerer Kliniken, in denen die „modifizierte stepwise approach“-Ablation etabliert ist, sowie höhere Patientenzahlen notwendig. Die „modifizierte stepwise approach“-Ablationsprozedur erfolgt unabhängig vom Untersucher nach dem vorgegebenen Algorithmus. Jedoch könnten die unterschiedlichen Erfahrungen der Untersucher als Einflussgröße auf die Studienergebnisse einwirken. Zudem fanden keine Follow-Up-Untersuchungen statt, weshalb keine Aussagen zum kurz- und langfristigen Erfolg der Ablationsprozeduren, der Rezidivrate oder Mortalität des Patientenkollektivs möglich sind.

5.4 Schlussfolgerung/ Fazit

Die „(modifizierte) stepwise approach“-Ablation als Therapie von persistierendem Afib wird in der Medizin weiterhin kontrovers diskutiert. Verschiedene Studien, wie die CHASE-AF-Studie und die STAR-AF-II-Studie konnten in ihren Ergebnissen keinen eindeutigen Vorteil bezüglich der Freiheit von Afib bei Anwendung der CFAE-Ablation plus PVI, im Vergleich zu einer alleinigen PVI, zeigen. In der STAR-AF-II-Studie wurde die Terminierung in SR während der Ablationsprozedur als stärkster Prädiktor für eine Freiheit von Afib gewertet (Kochhauser et al., 2017). In einer Studie von Haïssaguerre et al. wurden 20 Studien bezüglich einer Terminierung von Afib während der Ablationsprozedur analysiert. 17 von 20 Studien konnten einen besseren Outcome in den Patientenkollektiven zeigen, in denen Afib während der Ablationsprozedur terminierte (Haïssaguerre et al., 2005). Die Terminierung von Afib während der Ablationsprozedur stellt demnach einen wichtigen Prädiktor für den

Erfolg der Ablation dar. In einer Studie von Ammar et al. konnte gezeigt werden, dass bei 191 Patienten mit persistierendem Afib, die im Rahmen der „(modifizierten) stepwise approach“-Ablation direkt in den SR terminierten nach 12 Monaten eine höhere Rate an SR aufwiesen (42%) als die Patienten, die nach dem Auftreten von ATs (13%) oder persistierendem Afib (25%) kardiovertiert werden mussten (Ammar et al., 2013).

In einer Studie der Bordeaux-Gruppe konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Patienten, bei denen eine „(modifizierte) stepwise approach“-Ablation durchgeführt wurde, mit anschließender Terminierung des Afib, eine höhere Rate von Afib-Freiheit aufwiesen, als die Patienten bei denen Afib persistierte (O'Neill et al., 2009). In der Mehrheit der Studien wurde ein positiver Effekt auf die Langzeiterfolgsrate von Afib-Terminierung während der Anwendung einer „(modifizierten) stepwise approach“-Ablation beschrieben.

Es finden sich jedoch auch gegensätzliche Studienergebnisse. In einer Studie von Wang et al. wurden 293 Patienten mit persistierendem Afib untersucht. Bei 45% kam es während der Katheterablation zu einer Terminierung von Afib in den SR, während bei 55% der Patienten eine KV durchgeführt werden musste. Bezüglich der Früh-Rezidive (38,2% vs. 43,8%) oder Aufrechterhaltung von SR (67,2% vs. 59,8%) in der Follow-Up-Untersuchung (23 ± 7 Monate) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Wang et al., 2012).

Insgesamt gibt es bisher wenige Studien über die weiteren Prädiktoren für die intraprozedurale Terminierung von persistierendem Afib. Eine Verlängerung der CL-Basis während der Ablation könnte stellvertretend für eine effektive Substratmodifikation angesehen werden und als Endpunkt für eine Ablation von persistierendem Afib herangezogen werden. Bezüglich dieser Hypothese zeigen verschiedene Studien unterschiedliche Ergebnisse. In einem Teil der publizierten Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem langfristigen Erfolg und dem akuten Terminieren von Afib während der Ablationsprozedur gezeigt werden, während andere Studien diese Ergebnisse nicht bestätigen konnten. Im Jahr 2017 untersuchte Kochhäuser in einer Substudie der STAR-AF-II-Studie den Einfluss der Afib-Terminierung und der Verlängerung der CL-Basis auf die Freiheit von Afib in der Patientenpopulation. Kochhäuser et al. stellten fest, dass in multivariaten Studien die frühe Terminierung in den SR den stärksten Prädiktor darstellte (Hazard Ratio 0,67, $p = 0,004$), wenn auch eine Terminierung von Afib einen univariaten Prädiktor für den Erfolg aufzeigte. Patienten, bei denen vor Ablationsbeginn SR festgestellt werden

konnte, hatten eine signifikant höhere Freiheit von Afib, als Patienten, bei denen Afib persistierte (63% vs. 44%, $p = 0,007$) (Kochhauser et al., 2017). Andere unabhängige Studien kamen hingegen zu anderen Schlussfolgerungen. In einer Studie von Drewitz und Rostock et al. beispielsweise wurde festgestellt, dass die CL-Basis der einzige unabhängige Prädiktor für eine Afib-Terminierung in SR sei (Drewitz et al., 2010). Eine kürzere CL-Basis konnte jedoch eine Terminierung von Afib in eine AT anzeigen. Vor der Terminierung von Afib in eine AT konnte bei den Patienten ein Anstieg des mittleren CL-Basis-Werts detektiert werden (Drewitz et al., 2010). Haissaguerre et al. konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der CL-Basis (Ausgangswert vor der Ablation) und dem Outcome nach der Ablationsprozedur aufzeigen. In der Studie kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine Verlängerung der CL-Basis während der Ablationsprozedur im proportionalen Zusammenhang zur Terminierung und infolgedessen Nicht-Induzierbarkeit von Afib stehe (Haissaguerre et al., 2004).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die LA-Fläche ($p = 0,0073$), die CL nach PVI ($p < 0,0001$), die CL nach CFAE ($p < 0,0001$), die Röntgendurchleuchtungszeit ($p = 0,0003$), die Symptombdauer ($p = 0,036$) sowie die Komorbidität Diabetes mellitus ($p = 0,033$) signifikante Prädiktoren für eine intraprozedurale Terminierung von Afib darstellen.

In der univariaten Analyse waren das weibliche Geschlecht ($p = 0,04$), die LA-Fläche ($p = 0,007$) und die Symptombdauer ($p = 0,04$) signifikant mit dem Auftreten von Aflu nach der CFAE-Ablation assoziiert.

Als weitere signifikante Prädiktoren erwiesen sich die CL nach PVI ($p < 0,0001$) sowie die CL nach CFAE ($p < 0,0001$). Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei den Komorbiditäten Herzinsuffizienz ($p = 0,02$) und Diabetes mellitus ($p = 0,03$) in der univariaten Analyse (siehe Tabelle 9).

In der multivariaten Analyse erwiesen sich die CL nach PVI ($p = 0,0014$) und die CL nach CFAE ($p < 0,0001$) weiterhin als signifikante Prädiktoren für das Auftreten von Aflu nach Durchführung der CFAE-Ablation.

Bezüglich der Behandlungsempfehlung der Ablation von persistierendem Afib besteht, neben der Durchführung einer PVI, weiterhin wenig Konsens. Insbesondere das Fehlen eines eindeutigen Endpunktes der Ablationsprozedur trägt zu der Schwierigkeit der Findung einer klaren Behandlungsempfehlung bei. In dieser Studie konnte kein nicht-invasiver Parameter, der eine intraprozedurale Terminierung von Afib voraussagen könnte, identifiziert werden. Auch die hohe Rezidivrate nach

alleiniger PVI erfordert im Falle der Notwendigkeit einer oder mehrere Reablationen weitere Strategien. In verschiedenen Studien konnte vorwiegend bei Patienten nach erfolgloser antiarrhythmischer Therapie eine Steigerung der Lebensqualität nach Durchführung einer Katheterablation, im Vergleich zu einer reinen antiarrhythmischen Therapie, nachgewiesen werden (Bonanno, Paccanaro, La Vecchia, Ometto, & Fontanelli, 2010). In einer Studie von Fichtner et al. bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität nach Katheterablation von Patienten mit Afib konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität der Patienten, unabhängig vom Ablationserfolg, im Langzeitverlauf verbessert. Die Patienten mit erfolgreicher Katheterablation weisen hierbei insgesamt eine höhere Verbesserung der Lebensqualität auf (Fichtner et al., 2012). Nach erfolgreicher Katheterablation von persistierendem Afib wird in den europäischen Leitlinien eine Fortführung der OAK abhängig vom CHA₂DS₂-VASc-Score empfohlen (Camm et al., 2010). In einer Studie von Fichtner et al. konnte in einer Studie mit 365 Patienten nach erfolgreicher Katheterablation von paroxysmalem Afib bei 24 Patienten (6,7 %) des Patientenkollektives ein Rezidiv von Afib im Mittel nach 41 Monaten festgestellt werden, was die Empfehlung einer Fortführung der OAK bestätigt (Fichtner et al., 2010).

6 ZUSAMMENFASSUNG

Persistierendes Afib stellt eine häufige, progrediente und schwerwiegende Erkrankung dar, deren Inzidenz aufgrund der demografischen Entwicklung weiterhin ansteigt. Da die Erfolgsraten der Katheterablation von paroxysmalem Afib mit 70-80% über den Erfolgsraten bei Ablation von persistierendem oder permanentem Afib liegen, sollte der Zeitpunkt für eine Katheterablation frühzeitig erwogen werden (Kuck et al., 2017). In der neuen Leitlinie wird die Katheterablation von Afib nach einem erfolglosen medikamentösen antiarrhythmischen Therapieversuch oder wenn eine Therapie mit Antiarrhythmika frustan war, empfohlen. Eine antikoagulative Therapie sollte acht Wochen nach Katheterablation erfolgen und bei Patienten, bei denen sich eine dauerhafte Indikation anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores ergibt, lebenslang etabliert werden (Kuck et al., 2017).

Aufgrund der komplexen Pathophysiologie von persistierendem Afib sind die Langzeitergebnisse der Katheterablation von persistierendem Afib, im Gegensatz zu den Ergebnissen bei paroxysmalem Afib, bei dem sich die PVI als Therapie der Wahl bereits etabliert hat, weiterhin unbefriedigend. Eine alleinige PVI erscheint bei persistierendem Afib für einen langfristigen Erfolg nicht zu genügen. Aus diesem Grund hat sich die „(modifizierte) stepwise approach“-Ablation als mögliche, nicht unumstrittene Strategie zur Behandlung von persistierendem Afib entwickelt (Schreiber et al., 2015). In Folge der Katheterablation kommt es häufig zum Auftreten von ATs, einer im Gegensatz zum Afib mechanistisch besser verstandenen Arrhythmie, die als möglicher Zwischenschritt im Prozess zur Herstellung von SR gewertet wird (Ammar et al., 2011). Es werden häufig mehrmalige Reablationen benötigt, bis eine dauerhafte Konversion in den SR erzielt wird (Ammar et al., 2011).

In dieser Arbeit wurden die intraprozeduralen Prädiktoren für eine Terminierung in eine AT bei insgesamt 436 Patienten untersucht.

Intraprozedural kam es insgesamt zu einer Komplikation in Form eines passageren Sinusarrest.

Während der „modifizierten stepwise approach“-Ablation betrug der Mittelwert der Prozedurdauer 3 Stunden und 28 ($\pm 0,04$) min. Die Radiofrequenz-Ablationsdauer betrug im Mittel 79,6 ($\pm 26,9$) min, die Röntgendurchleuchtungszeit im Mittel 23,9 ($\pm 14,7$) min und Strahlendosis hatte einen Mittelwert von 2091,4 ($\pm 2728,5$) cGym². Die durchschnittliche Ablationstemperatur betrug 34,3 \pm 14,7 °C. Der LA-Druck lag im Mittel bei 14,9 \pm 10,7mmHg (siehe Tabelle 6).

Nach der CFAE-Ablation verblieben 242 Patienten (55,5%) im Afib. 194 Patienten (44,5%) wechselten nach der CFAE-Ablation in ein Aflu. Nach der Ablationsprozedur konnte bei 327 Patienten (75%) der Rhythmus durch eine externe KV in SR terminiert werden. Bei 4 Patienten (0,9%) verlief der KV-Versuch frustan. 105 Patienten (24,1%) terminierten nach der „modifizierten stepwise approach“-Ablation in den SR, so dass keine externe KV erfolgen musste (siehe Abbildung 2).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die LA-Fläche ($p = 0,0073$), CL nach PVI ($p < 0,0001$), CL nach CFAE ($p < 0,0001$), Röntgendurchleuchtungszeit ($p = 0,0003$) und Symptombdauer ($p = 0,036$) sowie die Komorbidität Diabetes mellitus ($p = 0,033$) signifikante Prädiktoren für eine intraprozedurale Terminierung von Afib darstellen (siehe Tabelle 7 und 8).

Das weibliche Geschlecht ($p = 0,04$), die LA-Fläche ($p = 0,007$), die Symptombdauer ($p = 0,04$), die CL nach PVI ($p < 0,0001$), die CL nach CFAE ($p < 0,0001$) sowie die Komorbiditäten Herzinsuffizienz ($p = 0,02$) und Diabetes mellitus ($p = 0,03$) erwiesen sich in der univariaten Analyse als signifikante Prädiktoren für das Persistieren von Afib und den Wechsel in Aflu nach der CFAE-Ablation (siehe Tabelle 9). In der multivariaten Analyse konnte für die in der univariaten Analyse als statistisch signifikant nachgewiesenen Prädiktoren eine Signifikanz für die CL nach PVI ($p = 0,0014$) und die CL nach CFAE ($p < 0,0001$) gezeigt werden (siehe Tabelle 10).

Ein Zusammenhang zwischen atrialen Remodelling-Prozessen und der Afib-Dauer konnte nicht gezeigt werden. Ein signifikanter Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren für eine Terminierung von Afib in ein Aflu konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Eine Signifikanz zwischen der Gabe von Amiodaron in der Vorgeschichte ($p = 0,77$) und der Durchführung einer erfolgreichen KV in der Vorgeschichte ($p = 0,72$) konnte nicht detektiert werden (siehe Tabelle 9).

Insgesamt existieren bisher nur wenige Daten zu den Prädiktoren für Rezidivfreiheit, den anzustrebenden Katheterablationsendpunkten sowie dem Langzeit-Erfolg nach Katheterablation von persistierendem Afib, weshalb weiterhin ein durchaus hoher Bedarf an der Durchführung randomisierter kontrollierter und multizentrischer Studien mit Langzeit-Follow-Up und Assessment zur Erhebung der Lebensqualität besteht.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Allesie, M. A., de Groot, N. M. S., Houben, R. P. M., Schotten, U., Boersma, E., Smeets, J. L., & Crijns, H. J. (2010). Electropathological Substrate of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease. *Longitudinal Dissociation*, 3(6), 606-615. doi:10.1161/circep.109.910125
- 2 Ammar, S., Hessling, G., Reents, T., Fichtner, S., Wu, J., Zhu, P., Kathan, S., Estner, H. L., Jilek, C., Kolb, C., Haller, B., & Deisenhofer, I. (2011). Arrhythmia type after persistent atrial fibrillation ablation predicts success of the repeat procedure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4(5), 609-614. doi:10.1161/circep.111.963256
- 3 Ammar, S., Hessling, G., Reents, T., Paulik, M., Fichtner, S., Schon, P., Dillier, R., Kathan, S., Jilek, C., Kolb, C., Haller, B., & Deisenhofer, I. (2013). Importance of sinus rhythm as endpoint of persistent atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 24(4), 388-395. doi:10.1111/jce.12045
- 4 Ammar-Busch, S., Bourier, F., Reents, T., Semmler, V., Telishevska, M., Kathan, S., Hofmann, M., Hessling, G., & Deisenhofer, I. (2017). Ablation of Complex Fractionated Electrograms With or Without ADditional LINEar Lesions for Persistent Atrial Fibrillation (The ADLINE Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*. doi:10.1111/jce.13206
- 5 Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Kannel, W. B., & Levy, D. (1998). Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 98(10), 946-952.
- 6 Bhakta, D., & Miller, J. M. (2008). Principles of electroanatomic mapping. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 8(1), 32-50.
- 7 Blomstrom-Lundqvist, C., Scheinman, M. M., Aliot, E. M., Alpert, J. S., Calkins, H., Camm, A. J., Campbell, W. B., Haines, D. E., Kuck, K. H., Lerman, B. B.,

- Miller, D. D., Shaeffer, C. W., Stevenson, W. G., Tomaselli, G. F., Antman, E. M., Smith, S. C., Jr., Alpert, J. S., Faxon, D. P., Fuster, V., Gibbons, R. J., Gregoratos, G., Hiratzka, L. F., Hunt, S. A., Jacobs, A. K., Russell, R. O., Jr., Priori, S. G., Blanc, J. J., Budaj, A., Burgos, E. F., Cowie, M., Deckers, J. W., Garcia, M. A., Klein, W. W., Lekakis, J., Lindahl, B., Mazzotta, G., Morais, J. C., Oto, A., Smiseth, O., & Trappe, H. J. (2003). ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 42(8), 1493-1531.
- 8 Bonanno, C., Paccanaro, M., La Vecchia, L., Ometto, R., & Fontanelli, A. (2010). Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 11(6), 408-418. doi:10.2459/JCM.0b013e328332e926
- 9 Brinks, M. (2002). <Datenverarbeitung Datenanalyse mittels SPSS®.pdf>.
- 10 Calkins, H., Kuck, K. H., Cappato, R., Brugada, J., Camm, A. J., Chen, S. A., Crijns, H. J., Damiano, R. J., Jr., Davies, D. W., DiMarco, J., Edgerton, J., Ellenbogen, K., Ezekowitz, M. D., Haines, D. E., Haissaguerre, M., Hindricks, G., Iesaka, Y., Jackman, W., Jalife, J., Jais, P., Kalman, J., Keane, D., Kim, Y. H., Kirchhof, P., Klein, G., Kottkamp, H., Kumagai, K., Lindsay, B. D., Mansour, M., Marchlinski, F. E., McCarthy, P. M., Mont, J. L., Morady, F., Nademanee, K., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Packer, D. L., Pappone, C., Prystowsky, E., Raviele, A., Reddy, V., Ruskin, J. N., Shemin, R. J., Tsao, H. M., & Wilber, D. (2012). 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. *J Interv Card Electrophysiol*, 33(2), 171-257. doi:10.1007/s10840-012-9672-7
- 11 Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y. H., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S.,

- Van Gelder, I. C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Hjalmarsson, 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., Sirtori, C. R., 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). *European Heart Journal*, *31*(19), 2369-2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278
- 12 Cosio, F. G., Arribas, F., Lopez-Gil, M., & Gonzalez, H. D. (1996). Radiofrequency ablation of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *7*(1), 60-70.
- 13 Cosio, F. G., Arribas, F., Lopez-Gil, M., & Palacios, J. (1996). Atrial flutter mapping and ablation. I. Studying atrial flutter mechanisms by mapping and entrainment. *Pacing Clin Electrophysiol*, *19*(5), 841-853.
- 14 Deisenhofer, I., Estner, H., Reents, T., Fichtner, S., Bauer, A., Wu, J., Kolb, C., Zrenner, B., Schmitt, C., & Hessling, G. (2009). Does electrogram guided substrate ablation add to the success of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? A prospective, randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *20*(5), 514-521. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01379.x
- 15 Deisenhofer, I., Schneider, M. A., Bohlen-Knauf, M., Zrenner, B., Ndrepepa, G., Schmierer, S., Weber, S., Schreieck, J. J., Weyerbrock, S., & Schmitt, C. (2003). Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, *91*(2), 159-163.

- 16 Drewitz, I., Willems, S., Salukhe, T. V., Steven, D., Hoffmann, B. A., Servatius, H., Bock, K., Aydin, M. A., Wegscheider, K., Meinertz, T., & Rostock, T. (2010). Atrial fibrillation cycle length is a sole independent predictor of a substrate for consecutive arrhythmias in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3(4), 351-360. doi:10.1161/circep.110.945279
- 17 Elayi, C. S., Di Biase, L., Barrett, C., Ching, C. K., al Aly, M., Lucciola, M., Bai, R., Horton, R., Fahmy, T. S., Verma, A., Khaykin, Y., Shah, J., Morales, G., Hongo, R., Hao, S., Beheiry, S., Arruda, M., Schweikert, R. A., Cummings, J., Burkhardt, J. D., Wang, P., Al-Ahmad, A., Cauchemez, B., Gaita, F., & Natale, A. (2010). Atrial fibrillation termination as a procedural endpoint during ablation in long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 7(9), 1216-1223. doi:10.1016/j.hrthm.2010.01.038
- 18 Estner, H. L., Hessling, G., Luik, A., Reents, T., Konietzko, A., Ucer, E., Wu, J., Kolb, C., Zrenner, B., & Deisenhofer, I. (2007). [Use of the NavX navigation system in ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 18(3), 131-139. doi:10.1007/s00399-007-0573-x
- 19 Estner, H. L., Hessling, G., Ndrepepa, G., Luik, A., Schmitt, C., Konietzko, A., Ucer, E., Wu, J., Kolb, C., Pflaumer, A., Zrenner, B., & Deisenhofer, I. (2008). Acute effects and long-term outcome of pulmonary vein isolation in combination with electrogram-guided substrate ablation for persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 101(3), 332-337. doi:10.1016/j.amjcard.2007.08.053
- 20 Fichtner, S., Czudnochowsky, U., Hessling, G., Reents, T., Estner, H., Wu, J., Jilek, C., Ammar, S., Karch, M. R., & Deisenhofer, I. (2010). Very late relapse of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: incidence and results of repeat ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 33(10), 1258-1263. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02808.x
- 21 Fichtner, S., Deisenhofer, I., Kindsmuller, S., Dzijan-Horn, M., Tzeis, S., Reents, T., Wu, J., Luise Estner, H., Jilek, C., Ammar, S., Kathan, S., Hessling, G., & Ladwig, K. H. (2012). Prospective assessment of short- and long-term quality of life after ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*,

- 23(2), 121-127. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02165.x
- 22 Fuster, V., Rydén, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., Halperin, J. L., Kay, G. N., Le Huezey, J.-Y., Lowe, J. E., Olsson, S. B., Prystowsky, E. N., Tamargo, J. L., & Wann, L. S. (2011). 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*, 123(10), 269-367. doi:10.1161/CIR.0b013e318214876d
- 23 Gupta, A., Perera, T., Ganesan, A., Sullivan, T., Lau, D. H., Roberts-Thomson, K. C., Brooks, A. G., & Sanders, P. (2013). Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6(6), 1082-1088. doi:10.1161/circep.113.000768
- 24 Haissaguerre, M., Hocini, M., Sanders, P., Sacher, F., Rotter, M., Takahashi, Y., Rostock, T., Hsu, L. F., Bordachar, P., Reuter, S., Roudaut, R., Clementy, J., & Jais, P. (2005). Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16(11), 1138-1147. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.00308.x
- 25 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(10), 659-666. doi:10.1056/nejm199809033391003
- 26 Haissaguerre, M., Sanders, P., Hocini, M., Hsu, L. F., Shah, D. C., Scavee, C., Takahashi, Y., Rotter, M., Pasquie, J. L., Garrigue, S., Clementy, J., & Jais, P. (2004). Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation*, 109(24), 3007-3013. doi:10.1161/01.Cir.0000130645.95357.97

- 27 Halbfass, P., Turschner, O., Mahnkopf, C., & Brachmann, J. (2012). [Three-dimensional mapping systems]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 23(4), 269-274. doi:10.1007/s00399-012-0237-3
- 28 Hayward, R. M., Upadhyay, G. A., Mela, T., Ellinor, P. T., Barrett, C. D., Heist, E. K., Verma, A., Choudhry, N. K., & Singh, J. P. (2011). Pulmonary vein isolation with complex fractionated atrial electrogram ablation for paroxysmal and nonparoxysmal atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm*, 8(7), 994-1000. doi:10.1016/j.hrthm.2011.02.033
- 29 Herold, G. (2013). *Innere Medizin*: Köln: Herold.
- 30 Huo, Y., Schoenbauer, R., Richter, S., Rolf, S., Sommer, P., Arya, A., Rastan, A., Doll, N., Mohr, F. W., Hindricks, G., Piorkowski, C., & Gaspar, T. (2014). Atrial arrhythmias following surgical AF ablation: electrophysiological findings, ablation strategies, and clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25(7), 725-738. doi:10.1111/jce.12406
- 31 Kalman, J. M., Olgin, J. E., Saxon, L. A., Lee, R. J., Scheinman, M. M., & Lesh, M. D. (1997). Electrocardiographic and electrophysiologic characterization of atypical atrial flutter in man: use of activation and entrainment mapping and implications for catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 8(2), 121-144.
- 32 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., Van Putte, B., Vardas, P., Agewall, S., Camm, J., Baron Esquivias, G., Budts, W., Carerj, S., Casselman, F., Coca, A., De Caterina, R., Deftereos, S., Dobrev, D., Ferro, 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., Van Gelder, I. C., 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(38), 2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210

- 33 Knackstedt, C., Schauerte, P., & Kirchhof, P. (2008). Electro-anatomic mapping systems in arrhythmias. *EP Europace*, *10*(suppl_3), 28-34. doi:10.1093/europace/eun225
- 34 Kochhauser, S., Jiang, C. Y., 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., & Verma, A. (2017). Impact of acute atrial fibrillation termination and prolongation of atrial fibrillation cycle length on the outcome of ablation of persistent atrial fibrillation: A substudy of the STAR AF II trial. *Heart Rhythm*, *14*(4), 476-483. doi:10.1016/j.hrthm.2016.12.033
- 35 Konings, K. T., Smeets, J. L., Penn, O. C., Wellens, H. J., & Allessie, M. A. (1997). Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*, *95*(5), 1231-1241.
- 36 Kuck, K. H., Böcker, D., Chun, J., Deneke, T., Hindricks, G., Hoffmann, E., Piorkowski, C., & Willems, S. (2017). Qualitätskriterien zur Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern. *Der Kardiologe*, *11*(3), 161-182. doi:10.1007/s12181-017-0146-0
- 37 Letsas, K. P., Efremidis, M., Charalampous, C., Tsirikas, S., & Sideris, A. (2011). Current ablation strategies for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract*, *2011*, 376969. doi:10.4061/2011/376969
- 38 Lewalter, T., & Lüderitz, B. (2010). *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie* (6. ed.): Heidelberg: Springer.
- 39 Matsuo, S., Lellouche, N., Wright, M., Bevilacqua, M., Knecht, S., Nault, I., Lim, K.-T., Arantes, L., O'Neill, M. D., Platonov, P. G., Carlson, J., Sacher, F., Hocini, M., Jaïs, P., & Haïssaguerre, M. (2009). Clinical Predictors of Termination and Clinical Outcome of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, *54*(9), 788-795. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.081>

- 40 Moe, G. K., & Abildskov, J. A. (1959). Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 58(1), 59-70.
- 41 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). *European Heart Journal*, 35(8), 501-507. doi:10.1093/eurheartj/eh457
- 42 Nademanee, K., Lockwood, E., Oketani, N., & Gidney, B. (2010). Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *J Cardiol*, 55(1), 1-12. doi:10.1016/j.jjcc.2009.11.002
- 43 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. *J Am Coll Cardiol*, 43(11), 2044-2053. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.054
- 44 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(4), 454-460. doi:10.1016/j.hrthm.2009.01.010
- 45 O'Neill, M. D., Wright, M., Knecht, S., Jais, P., Hocini, M., Takahashi, Y., Jonsson, A., Sacher, F., Matsuo, S., Lim, K. T., Arantes, L., Derval, N., Lellouche, N., Nault, I., Bordachar, P., Clementy, J., & Haissaguerre, M. (2009). Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J*, 30(9), 1105-1112. doi:10.1093/eurheartj/ehp063
- 46 Ouyang, F., Bansch, D., Ernst, S., Schaumann, A., Hachiya, H., Chen, M., Chun, J., Falk, P., Khanedani, A., Antz, M., & Kuck, K. H. (2004). Complete

- isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 110(15), 2090-2096. doi:10.1161/01.cir.0000144459.37455.ee
- 47 Reents, T., MD, Jilek, Clemens, MD, Kottmaier, Marc, MD et al. (2016). PO02-136 - To ablate or not ablate: Significance of atrial tachycardias occurring during persistent atrial fibrillation - a randomized study. *Heart Rhythm Society*.
- 48 Reisinger, J., Gstrein, C., Winter, T., Zeindlhofer, E., Hollinger, K., Mori, M., Schiller, A., Winter, A., Geiger, H., & Siostrzonek, P. (2010). Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med*, 28(2), 159-165. doi:10.1016/j.ajem.2008.10.028
- 49 Rocken, C., Peters, B., Juenemann, G., Saeger, W., Klein, H. U., Huth, C., Roessner, A., & Goette, A. (2002). Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 106(16), 2091-2097.
- 50 Rostock, T., Drewitz, I., Steven, D., Hoffmann, B. A., Salukhe, T. V., Bock, K., Servatius, H., Aydin, M. A., Meinertz, T., & Willems, S. (2010). Characterization, mapping, and catheter ablation of recurrent atrial tachycardias after stepwise ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3(2), 160-169. doi:10.1161/circep.109.899021
- 51 Rostock, T., Steven, D., Hoffmann, B., Servatius, H., Drewitz, I., Sydow, K., Mullerleile, K., Ventura, R., Wegscheider, K., Meinertz, T., & Willems, S. (2008). Chronic atrial fibrillation is a biatrial arrhythmia: data from catheter ablation of chronic atrial fibrillation aiming arrhythmia termination using a sequential ablation approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1(5), 344-353. doi:10.1161/circep.108.772392
- 52 Saoudi, N., Cosio, F., Waldo, A., Chen, S. A., Iesaka, Y., Lesh, M., Saksena, S., Salerno, J., & Schoels, W. (2001). Classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiologic mechanism and anatomic bases: a statement from a joint expert group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American

- Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 12(7), 852-866.
- 53 Saoudi, N., Cosío, F., Waldo, A., Chen, S. A., Iesaka, Y., Lesh, M., Saksena, S., Salerno, J., & Schoels, W. (2001). A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. A Statement from a Joint Expert Group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal*, 22(14), 1162-1182. doi:10.1053/euhj.2001.2658
- 54 Schmitt, C., Zrenner, B., & Schömig, A. (2002). Behandlung von Herzrhythmusstörungen: Neue dreidimensionale Mappingverfahren erweitern das therapeutische Spektrum. *Dtsch Arztebl International*, 99(9), 562-. Retrieved from <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=30633>
- 55 Schotten, U., Verheule, S., Kirchhof, P., & Goette, A. (2011). Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*, 91(1), 265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009
- 56 Schreiber, D., Rostock, T., Fröhlich, M., Sultan, A., Servatius, H., Hoffmann, B. A., Lüker, J., Berner, I., Schäffer, B., Wegscheider, K., Lezius, S., Willems, S., & Steven, D. (2015). Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8(2), 308-317. doi:10.1161/circep.114.001672
- 57 Shah, A. J., Jadidi, A., Liu, X., Miyazaki, S., Forclaz, A., Nault, I., Rivard, L., Linton, N., Xhaet, O., Derval, N., Sacher, F., Bordachar, P., Ritter, P., Hocini, M., Jais, P., & Haissaguerre, M. (2010). Atrial Tachycardias Arising from Ablation of Atrial Fibrillation: A Proarrhythmic Bump or an Antiarrhythmic Turn? *Cardiology Research and Practice*, 2010, 1-9. doi:10.4061/2010/950763
- 58 Sohal, M., Choudhury, R., Taghji, P., Louw, R., Wolf, M., Fedida, J.,

- Vandekerckhove, Y., Tavernier, R., Duytschaever, M., & Knecht, S. (2015). Is Mapping of Complex Fractionated Electrograms Obsolete? *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 4(2), 109-115. doi:10.15420/aer.2015.04.02.109
- 59 Spector, P., Reynolds, M. R., Calkins, H., Sondhi, M., Xu, Y., Martin, A., Williams, C. J., & Sledge, I. (2009). Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*, 104(5), 671-677. doi:10.1016/j.amjcard.2009.04.040
- 60 Stierle, U., & Hartmann, F. (2013). Herzrhythmusstörungen. In *Klinikleitfaden Kardiologie* (5th ed., pp. 375-461): Elsevier.
- 61 Takahashi, Y., O'Neill, M. D., Hocini, M., Dubois, R., Matsuo, S., Knecht, S., Mahapatra, S., Lim, K.-T., Jaïs, P., Jonsson, A., Sacher, F., Sanders, P., Rostock, T., Bordachar, P., Clémenty, J., Klein, G. J., & Haïssaguerre, M. (2008). Characterization of Electrograms Associated With Termination of Chronic Atrial Fibrillation by Catheter Ablation. *J Am Coll Cardiol*, 51(10), 1003-1010. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.056>
- 62 Tsuneda, T., Yamashita, T., Fukunami, M., Kumagai, K., Niwano, S., Okumura, K., & Inoue, H. (2006). Rate control and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: the Quality of Life and Atrial Fibrillation (QOLAF) Study. *Circ J*, 70(8), 965-970.
- 63 Van Wagoner, D. R., Pond, A. L., Lamorgese, M., Rossie, S. S., McCarthy, P. M., & Nerbonne, J. M. (1999). Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*, 85(5), 428-436.
- 64 Verma, A., Jiang, C.-y., 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(19), 1812-1822. doi:10.1056/NEJMoa1408288
- 65 Verma, A., Jiang, C. Y., 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. *N Engl J Med*, *372*(19), 1812-1822. doi:10.1056/NEJMoa1408288
- 66 Vogler, J., Willems, S., Sultan, A., Schreiber, D., Lüker, J., Servatius, H., Schäffer, B., Moser, J., Hoffmann, B. A., & Steven, D. (2015). Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation. *J Am Coll Cardiol*, *66*(24), 2743-2752. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.088
- 67 Waldo, A. L. (2000). Treatment of atrial flutter. *Heart*, *84*(2), 227-232. doi:10.1136/heart.84.2.227
- 68 Wang, P., Dong, J. Z., Long, D. Y., Ning, M., Tang, R. B., Yu, R. H., Xue, Z. M., Sang, C. H., Jiang, C. X., & Ma, C. S. (2012). Impact of different termination modes on atrial fibrillation termination in catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)*, *125*(11), 1877-1883.
- 69 Weber, S., Ndrepepa, G., Schneider, M., Deisenhofer, I., Zrenner, B., & Schmitt, C. (2007). Electrophysiological differences of the spontaneous onset of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, *30*(3), 295-303. doi:10.1111/j.1540-8159.2007.00669.x
- 70 Willems, S., Klemm, H., Rostock, T., Brandstrup, B., Ventura, R., Steven, D., Risius, T., Lutomsky, B., & Meinertz, T. (2006). Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur Heart J*, *27*(23), 2871-2878. doi:10.1093/eurheartj/ehl093
- 71 Wright, M. (2015). Ablation of Persistent AF: Have We Come Full Circle, or Are We Chasing Our Tails? *J Am Coll Cardiol*, *66*(24), 2753-2756. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.089
- 72 Xiong, Q., Proietti, M., Senoo, K., & Lip, G. Y. (2015). Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences

and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*, 191, 172-177.
doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.011

- 73 Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T., & Domenicucci, S. (2014). Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*, 6, 213-220. doi:10.2147/clep.s47385
- 74 Zürich, U. (2020a, 23.12.2020). Methodenberatung-Rangkorrelation nach Spearman. Retrieved from https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhänge/rangkorrelation.html
- 75 Zürich, U. (2020b, 23.12.2020). Methodenberatung-Skalenniveau. Retrieved from <https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/skalenniveau.html>
- 76 Zürich, U. (2021, 16.02.2021). Methodenberatung-Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse). Retrieved from https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/proportionen/pearsonuntersch.html

8 ANHANG

8.1 Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Isabel Deisenhofer, Leiterin der Abteilung für Elektrophysiologie des Deutschen Herzzentrums München, für Ihre Anregungen zu dieser wissenschaftlichen Arbeit, die Bereitstellung der Thematik sowie die fortwährende Unterstützung bei deren Erstellung bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Schunkert, Direktor des Deutschen Herzzentrums München, für die Ermöglichung dieser wissenschaftlichen Arbeit an seinem Institut bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zudem Herrn PD Dr. med. Marc Kottmaier für seine engagierte fachliche Betreuung und persönliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Zudem möchte ich mich bei dem gesamten Team der Elektrophysiologie des Deutschen Herzzentrums München für die Einarbeitung in die interessante Thematik sowie engagierte und freundliche Unterstützung bedanken.

Mein besonders großer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht und mich in jeglicher Art und Weise unterstützt haben. Darüber hinaus gilt mein großer Dank insbesondere meinem Ehemann Dr. med. Michael Schmutzer für seine stetige, große Unterstützung und unermüdliche Motivation bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

