

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Sicherheit, Durchführbarkeit und Effektivität der Katheterablation von Vorhofflimmern bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler

Sarah Michelle Lund

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

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang A. Weber

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Isabel Deisenhofer

2. apl. Prof. Dr. Stephan Nekolla

Die Dissertation wurde am 12.01.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung.....	8
1.1. Epidemiologische Daten und Relevanz der Thematik.....	8
1.2. Angeborene Herzfehler	10
1.2.1. Epidemiologie.....	10
1.2.2. Ätiologie	10
1.2.3. Einteilung	10
1.2.4. Die häufigsten angeborenen Herzfehler und deren Assoziation mit Vorhofflimmern	11
1.3. Vorhofflimmern	13
1.3.1. Definition	13
1.3.2. Klassifikation	13
1.3.3. Ätiologie	14
1.3.4. Pathogenese	16
1.3.5. Symptome	17
1.3.6. Komplikationen.....	18
1.3.7. Therapie	19
1.4. Katheterablation.....	22
1.4.1. Indikation.....	22
1.4.2. Ablationstechnik	23
1.4.3. Komplikationen.....	24
1.4.4. Erfolgsraten.....	25
1.5. Fragestellung	26
2. Methoden	28
2.1. Allgemeines	28
2.2. Studienpopulation	28
2.2.1. Allgemeines.....	28
2.2.2. Charakteristika der Studienpopulation	28
2.3. Charakteristika und Ablauf der Katheterablation	29
2.3.1. Präinterventionelle Diagnostik	29
2.3.2. Rahmenbedingungen.....	30
2.3.3. Durchführung der Katheterablation	31
2.3.4. Postinterventionelles Management.....	37
2.4. Follow-up	37
2.5. Endpunkte.....	38
2.6. Rezidive	38

2.7. Zusammenfassung der Datenakquise	38
3. Statistische Analyse	40
4. Ergebnisse	41
4.1. Allgemeines	41
4.1.1. Übersicht über die Basisdaten	41
4.1.2. Prozedurdaten.....	44
4.2. Erfolgsraten	45
4.2.1. Allgemeines.....	45
4.2.2. Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns.....	45
4.2.3 Abhängigkeit vom Schweregrad des angeborenen Herzfehlers.....	46
4.3. Komplikationen	47
5. Diskussion	50
5.1. Langzeiterfolg der Katheterablation von Vorhofflimmern bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler	50
5.1.1. Evaluierung der Ergebnisse in Bezug auf die Art des Vorhofflimmerns	50
5.1.2. Evaluierung der Ergebnisse in Bezug auf die Komplexität des angeborenen Herzfehlers.....	53
5.1.3. Übereinstimmung mit Ergebnissen aus anderen Studien.....	54
5.1.4. Resümee.....	57
5.2. Durchführbarkeit	58
5.2.1. Bildgebung	58
5.2.2. Problemquellen bei der Durchführung des Eingriffs	58
5.2.3. Beurteilung der Prozedurdaten	59
5.2.3. Vergleich der Durchführbarkeit der Ablation bei Patienten mit angeborenem Herzfehler in anderen Studien	60
5.3. Sicherheit und Prävalenz von Komplikationen	60
5.4. Zusammenfassung	62
5.5. Studienlimitationen	63
5.6. Ausblick	64
Literaturverzeichnis	65
Abbildungsverzeichnis.....	75
Tabellenverzeichnis.....	76
Danksagung	77

Für meine Familie

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACT	Activated Clotting Time (aktivierte Koagulationszeit)
AHF	Angeborener Herzfehler
ASD	Atriumseptumdefekt
BARC	Bleeding Academic Resortium Consortium
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CFAE	Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (complex fractionated atrial electrograms)
CT	Computertomografie
CS-Katheter	Koronarvenensinuskatheter
DHM	Deutsches Herzzentrum München
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMAH	Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
ESC	European Society of Cardiology
HRS	Heart Rhythm Society
IART	Intraatriale Reentry-Tachykardie
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAA	Linkes Herzohr (left atrial appendage)
OAK	Orale Antikoagulantien
PACES	Pediatric and Congenital Electrophysiology Society
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PV	Pulmonalvenen
PVI	Pulmonalvenenisolation
SD	Standardabweichung
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TGA	Transposition der großen Arterien
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TOF	Fallot-Tetralogie (Tetralogy of Fallot)
TSP	Transseptale Punktion

TUM	Technische Universität München
TVT	Tiefe Venenthrombose
VHF	Vorhofflimmern
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Statement:

Die Daten, die in dieser Dissertation zitiert werden, wurden bereits veröffentlicht (Kottmaier et al. 2020).

1. Einleitung

1.1. Epidemiologische Daten und Relevanz der Thematik

Das Vorhofflimmern (VHF) gilt als häufigste symptomatische Herzrhythmusstörung und stellt in der heutigen Welt eine ernstzunehmende Volkskrankheit dar. Die Prävalenz liegt in Deutschland in den mittleren Altersgruppen mittlerweile bei über 2% und nimmt mit steigendem Alter beträchtlich zu (Schnabel et al. 2012).

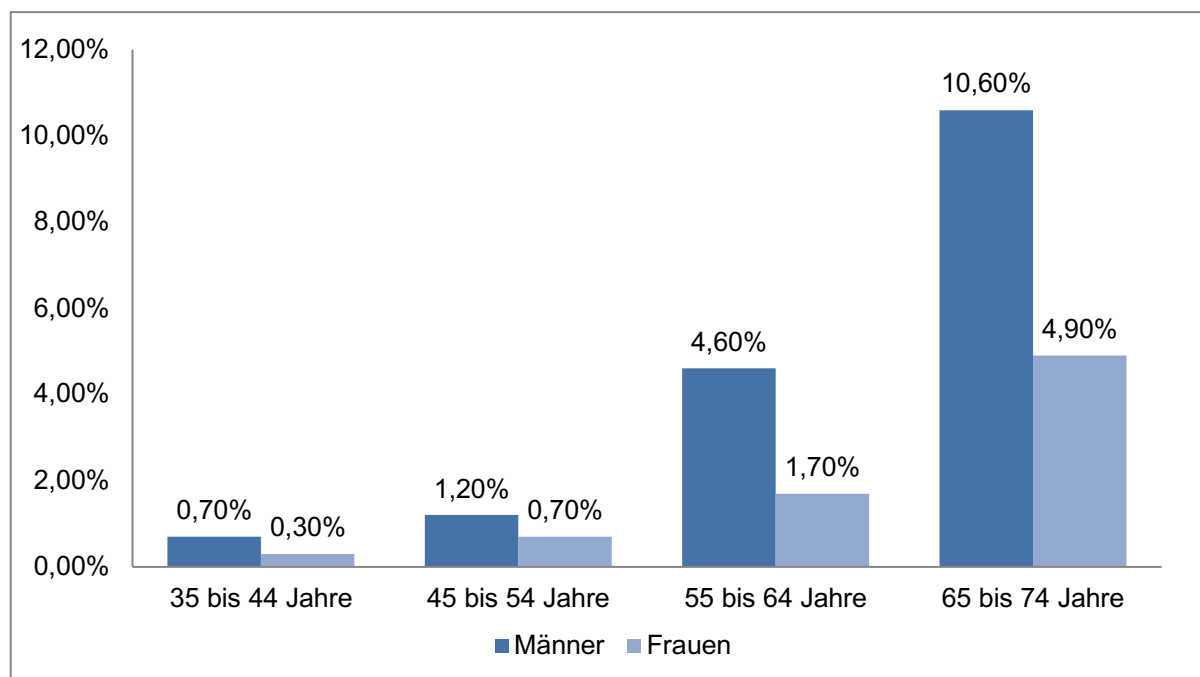


Abbildung 1: Prävalenz von Vorhofflimmern in Deutschland in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter (modifiziert) (Schnabel et al. 2012)

Die geschätzte Zahl an Betroffenen weltweit betrug 2010 etwa 33,5 Millionen, davon 12,6 Millionen Frauen, mit höherer Prävalenz in den Industrieländern (Chugh et al. 2014).

Im Hinblick auf die fortschreitende Bevölkerungsalterung sowie die wissenschaftlichen Fortschritte in der Detektion der Rhythmusstörung (Zungsonitopon und Link 2018) zeigte sich in den letzten Jahrzehnten eine stetige Zunahme von Inzidenz und Prävalenz (Chugh et al. 2014). Expertenschätzungen zufolge soll sich die Zahl der Betroffenen älter als 55 Jahre, bis 2060 verdoppeln (Chugh et al. 2014; Krijthe et al. 2013).

Neben den Herausforderungen der erhöhten Mortalität und der Rolle als Schlaganfall-Risikofaktor (Lee et al. 2018; Wolf et al. 1978) gewinnt die

Rhythmusstörung aufgrund der steigenden Hospitalisierungsraten und den hohen Gesundheitskosten auch zunehmend an gesundheitspolitischer Bedeutung (Ball et al. 2013).

Besonders anfällig für die Entwicklung von VHF sind Patienten mit angeborenem Herzfehler (AHF). Bei etwa 15% der Erwachsenen mit kongenitalem Herzvitium besteht eine atriale Arrhythmie, die im Vergleich zu AHF-Patienten ohne genannte Herzrhythmusstörung mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate um knapp 50% sowie einer Verdopplung des Risikos für kardiovaskuläre Komorbiditäten (Schlaganfall oder Herzinsuffizienz) verbunden ist (Bouchardy et al. 2009).

Anzumerken ist, dass Arrhythmien bei eben dieser Patientengruppe den häufigsten Grund für eine Hospitalisierung darstellen (Verheugt et al. 2010).

Während die intraatriale Reentry-Tachykardie (IART) im mittleren Erwachsenenalter als die häufigste Begleitkomplikation gilt, wird sie mit zunehmendem Alter von VHF abgelöst, welches bei den über 50-Jährigen als die dominierende Begleiterkrankung bekannt ist (Labombarda et al. 2017).

Da durch den großen chirurgischen Fortschritt heutzutage vermehrt das Erwachsenenalter erreicht wird (Marelli et al. 2014), stellt VHF vor allem bei AHF-Patienten eine bedeutende und nicht zu unterschätzende Herausforderung im klinischen Alltag dar. Silka M. et al. warnen vor einer potentiellen VHF-Epidemie bei älteren Patienten mit AHF (Silka und Bar-Cohen 2017).

Die Arrhythmie stellt für viele Betroffene, sowohl für Patienten mit, als auch ohne kongenitalen Herzfehler eine erhebliche Bürde dar und kann zu beträchtlichen Einschränkungen der Lebensqualität führen (Aliot et al. 2014). AHF-Patienten mit VHF sind häufig besonders belastet, da eine antiarrhythmische Therapie teilweise nur wenig Wirkung zeigt und das Nebenwirkungsprofil für junge Patienten meist nicht wünschenswert ist (Moore et al. 2018; Koyak et al. 2013). Die Katheterablation, welche heutzutage als Therapieoption kaum mehr wegzudenken ist und in der Normalbevölkerung schon lange als effiziente und sichere Methode eingesetzt wird, scheint auch für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler (EMAH) eine vielversprechende Methode zu sein.

Die Datenlage bezüglich Sicherheit, Durchführbarkeit und Langzeiterfolgsraten ist allerdings relativ gering und die genannten Parameter wurden bisher nur in wenigen kleinen Studien untersucht. Da die Größe dieser Patientengruppe allerdings weiterhin

zuzunehmen scheint und eine eingehende Auseinandersetzung mit der Katheterablation als bedeutende Therapieoption unabdingbar ist, erweist sich die gründliche Untersuchung bereits bestehender Techniken sowie die Entwicklung neuer Ablationsstrategien für diese spezielle Gruppe von Patienten als relevant.

1.2. Angeborene Herzfehler

1.2.1. Epidemiologie

Kongenitale Herzvitien, deren Prävalenz sich seit dem Jahr 2000 mehr als verdoppelt hat, gelten als häufigster angeborener Geburtsfehler und betreffen mehr als 1% aller Lebendgeburten (Marelli et al. 2014). Die Studie von Marelli et al. (2014) verdeutlicht zudem den steigenden Anteil von Erwachsenen an der gesamten AHF-Population, welcher heutzutage bereits etwa zwei Drittel ausmacht, was letztlich dem medizinischen Fortschritt in der Behandlung der AHF der letzten Jahrzehnte zuzuschreiben ist.

1.2.2. Ätiologie

AHF entstehen meist in der 3.-8. Schwangerschaftswoche, dem Zeitraum, in dem sich die embryonale Herzentwicklung abspielt. Ätiologisch können sowohl genetische Ursachen, als auch exogene Faktoren, wie toxische oder infektiöse Auslöser in Betracht gezogen werden.

1.2.3. Einteilung

Funktionelle und morphologische Korrelate kongenitaler Herzfehler stellen Obstruktionen an Gefäßen oder Klappen, ebenso wie die Entwicklung von Shunts (Links-Rechts-Shunt, Rechts-Links-Shunt) zwischen verschiedenen Hohlräumen oder Gefäßen des Herzens dar. Eine Einteilung der AHF kann nach resultierender Shunt-Richtung (Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt versus Herzfehler mit Rechts-Links-Shunt) sowie durch das Fehlen oder Vorkommen einer Zyanose (zyanotische versus azyanotische Herzfehler) erfolgen. Während die azyanotischen Herzvitien überwiegend mit einem Links-Rechts-Shunt einhergehen, liegt bei den selteneren zyanotischen Formen, die durch eine verminderte Sauerstoffsättigung des Blutes gekennzeichnet sind, häufig ein Rechts-Links-Shunt vor. Ein zyanotisches Vitium kann von Beginn an vorliegen oder sich erst im Laufe der Zeit entwickeln, wie beispielsweise durch Shuntumkehr aufgrund der Eisenmenger-Reaktion bei einem Ventrikelseptumdefekt.

Zusätzlich können kongenitale Fehlbildungen des Herzens oder der großen Gefäße in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. Die PAN Studie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie von Lindinger et al. aus dem Jahr 2010 identifizierte eine Gesamtprävalenz der AHF von 1,1% bei Neugeborenen in Deutschland, wobei 60% den leichten, 27% den moderaten und 12% den schweren Vitien zugeordnet wurden. Laut Lindinger (2010) macht der Ventrikelseptumdefekt (VSD) dabei fast die Hälfte aller AHF aus, gefolgt vom Atriumseptumdefekt (ASD) mit 17%. Zu den häufigsten zyanotischen Herzfehlern zählen die Fallot-Tetralogie (TOF) und die Transposition der großen Arterien (TGA) (Lindinger et al. 2010).

Abbildung (Abb.) 2 stellt die wichtigsten AHF sowie deren relative Häufigkeit dar.

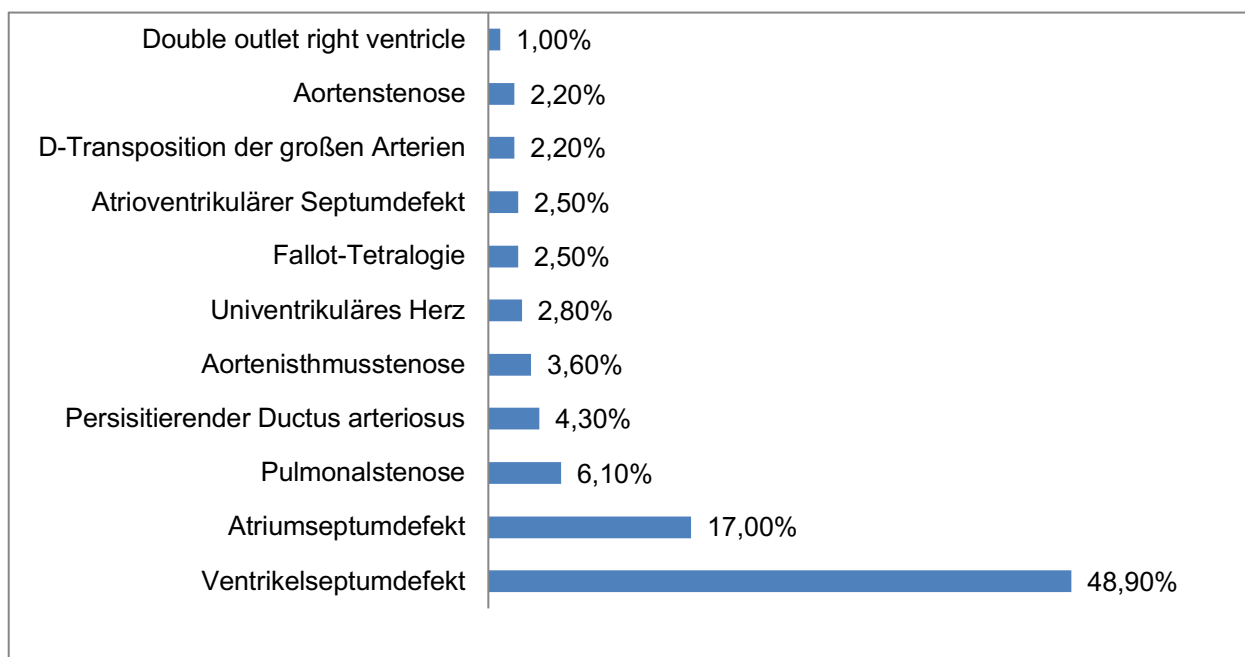


Abbildung 2: Relativer Anteil der häufigsten angeborenen Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland (modifiziert) (Lindinger et al. 2010)

1.2.4. Die häufigsten angeborenen Herzfehler und deren Assoziation mit Vorhofflimmern

Der ASD ist gekennzeichnet durch eine abnorme Öffnung im Bereich des Vorhofseptums und zeichnet sich durch die Entwicklung eines Links-Rechts-Shunts mit daraus resultierender Volumenbelastung des rechten Vorhofs und Ventrikels sowie der Lungenstrombahn aus. Es wird zwischen Defekten vom Ostium-primum-, Ostium-secundum- und Sinus-venosus-Typ unterschieden, die die drei häufigsten Defektarten darstellen. Klinisch äußert sich der ASD abhängig von der Größe der

pathologischen Öffnung des Septums. Kleinere Pathologien werden meist erst im Erwachsenenalter symptomatisch.

Bei einem VSD hingegen liegt ein unvollständiger Schluss des Ventrikelseptums vor, welcher ebenfalls ursächlich für einen Links-Rechts-Shunt sein kann. Bedingt durch die erhöhte Lungendurchblutung kommt es hier allerdings zur Volumenbelastung des linken Ventrikels mit resultierender Dilatation und kompensatorischer Hypertrophie. Der Defekt ist meist im membranösen Teil des Septums (Pars membranacea), seltener auch im muskulären Teil (Pars muscularis) zu finden.

Bei beiden Septumpathologien kann es im Endstadium durch eine fibröse Veränderung der kleinen Lungengefäße und der daraus resultierenden pulmonalen Hypertonie zu einer Druckbelastung des rechten Herzens und somit zur Shunt-Umkehr, der sogenannten Eisenmenger-Reaktion, kommen.

Die Defekte können operativ oder gegebenenfalls auch interventionell verschlossen werden. Der perkutane Verschluss stellt heutzutage eine Alternative zur traditionellen offenen Herzchirurgie dar.

Bei im höheren Lebensalter erfolgter chirurgischer Reparatur des angeborenen Defekts bei Patienten mit ASD ist die Inzidenz von VHF höher als bei Durchführung des Eingriffs im jüngeren Alter (Roos-Hesselink et al. 2003).

Unter den AHF-Patienten entwickelt sich VHF zunehmend mit wachsender Anzahl an Operationen und steigendem Lebensalter sowie mit erhöhtem Komplexitätsgrad der angeborenen Läsion (Moe et al. 2017; Mandalenakis et al. 2018).

Allerdings betrifft die Rhythmusstörung diese Patienten häufig bereits zu einem früheren Zeitpunkt als den Durchschnitt der Normalbevölkerung (Teuwen et al. 2015).

Als mögliche Therapieoptionen bei VHF kommen für EMAH zum einen Pharmakotherapie zur Thromboembolieprophylaxe, Frequenz- oder Rhythmuskontrolle und zum anderen die Katheterablation sowie alternativ die chirurgische Ablation in Frage (Khairy et al. 2014). Auf diese therapeutischen Möglichkeiten wird in 1.3.7. und 1.4. näher eingegangen.

1.3. Vorhofflimmern

1.3.1. Definition

VHF zählt zu den supraventrikulären Herzrhythmusstörungen und gilt als eine der häufigsten Arrhythmien. Charakteristisch sind schnelle, unregelmäßige Erregungen des Vorhofs mit daraus resultierenden unkoordinierten Kontraktionen. Es können Vorhofflimmerfrequenzen von >350 Schläge/Minute beobachtet werden.

Aufgrund der insuffizienten Vorhofkontraktion und unregelmäßigen Erregungsüberleitung in die Kammer, die durch die Filterfunktion des AV-Knotens bestimmt wird, ist die normale rhythmische Abfolge von Systole und Diastole gestört. Dies führt zu einer Beeinträchtigung der regelrechten Pumpfunktion des Herzens und kann unter Umständen hämodynamische Konsequenzen verursachen.

Neben einer Reduktion des Herzzeitvolumens treten typischerweise Blutdruckschwankungen durch ungleichmäßige Kammeraktionen mit demzufolge beträchtlich schwankenden Schlagvolumina auf. Messbare Herzfrequenzen können deutlich variieren und werden allein durch die Überleitungsfunktion des AV-Knotens bestimmt.

Die Diagnose wird mittels EKG gestellt. Statt klassischen P-Wellen finden sich typische Flimmerwellen, die der unkoordinierten Vorhoferregung entsprechen sowie unregelmäßige RR-Intervalle, die das Korrelat der ungleichmäßigen Überleitung in die Kammer darstellen.

Charakteristischerweise handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die häufig einen progredienten Verlauf vorweist (Padfield et al. 2017).

1.3.2. Klassifikation

Es wird unterschieden zwischen der paroxysmalen, der persistierenden und der permanenten Form. Paroxysmales VHF kann bis zu sieben Tage anhalten und terminiert meist spontan innerhalb von 48 Stunden. Ein Übergang in die persistierende Form, die laut Definition länger als sieben Tage andauert und bei der eine Konversion in den Sinusrhythmus nur durch therapeutische Optionen gelingt, ist möglich. Innerhalb von zehn Jahren geht paroxysmales VHF bei mehr als einem Drittel der Patienten in die persistierende Form über (Padfield et al. 2017). Ein zeitliches Andauern der Rhythmusstörung von über einem Jahr wird auch als lange persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet. Auch hier ist die Rhythmisierung noch

erwünscht, wohingegen die permanente Form nicht kardiovertierbar ist. Die Ausprägung der verschiedenen Unterformen kann jedoch deutlich variieren, von gelegentlich auftretenden, kurzen, bis hin zu häufigen, langanhaltenden VHF-Episoden, die im Wechsel mit dem normalen Sinusrhythmus auftreten.

1.3.3. Ätiologie

Der Entstehung von VHF liegen mehrere kardiale sowie extrakardiale Ursachen zugrunde. Kann jedoch keiner dieser Auslöser detektiert werden, spricht man von idiopathischem VHF („lone atrial fibrillation“) (Kirchhof et al. 2016).

In mehreren Studien wurde bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren und dem Auftreten von VHF festgestellt.

Männer sind nachweislich häufiger betroffen als Frauen und die kumulative Inzidenz steigt vor allem ab dem sechsten Lebensjahrzent, bei Frauen jedoch erst ein Jahrzehnt später (Magnussen et al. 2017). Das Risiko VHF zu entwickeln ist für Männer in etwa 1,5- bis 2-fach höher und die Risikofaktoren für die Entwicklung der Arrhythmie sowie klinische Symptome und Prognose unterscheiden sich zwischen den Geschlechtern (Ko et al. 2016).

Neben dem Alter, stellt der arterielle Hypertonus einen weiteren bedeutenden prädisponierenden Faktor dar, der aufgrund seiner hohen Prävalenz in der Gesamtbevölkerung von besonderer Relevanz ist (Benjamin et al. 1994; Mills et al. 2016). Langjähriger Hypertonus kann strukturelle Umbauprozesse induzieren, wobei vor allem die Dilatation des Atriums die Entstehung von Vorhofflimmern zu begünstigen scheint (Manninger et al. 2018). Neben den strukturellen lassen sich auch elektrische Veränderungen nachweisen, wie eine Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit sowie eine deutliche Leitungsheterogenität in verschiedenen Arealen des Atriums (Medi et al. 2011). Diese strukturellen und elektrischen Remodeling-Prozesse im Vorhof sind assoziiert mit einer höheren Neigung zur Entwicklung von VHF (Wijffels et al. 1995).

Darüber hinaus wurde in der Framingham-Herz-Studie der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus, linksventrikulärer Hypertrophie, Herzinsuffizienz, einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Kardiomyopathien sowie dem Vorliegen von Klappenpathologien mit dem erhöhten Auftreten von VHF beschrieben (Benjamin et al. 1994).

Entzündliche Herzerkrankungen, wie beispielsweise die Perikarditis können ebenfalls für die Entwicklung der Rhythmusstörung prädisponieren (Imazio et al. 2015).

Während Patienten nach größeren extrakardialen Eingriffen nicht selten VHF entwickeln, ist das Risiko nach kardialen Eingriffen noch um einiges höher (Bhave et al. 2012; Maisel et al. 2001).

Bei Arrhythmien, die nach exzessivem Alkoholkonsum in Erscheinung treten, spricht man vom sogenannten Holiday-Heart-Syndrom (Ettinger et al. 1978).

Im Laufe der Zeit wurde das Sammelsurium an Risikofaktoren durch viele neue Erkenntnisse aus Studien erweitert.

Während Übergewicht bekanntermaßen mit dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist, besteht auch ein starker Zusammenhang mit der Entwicklung von VHF (Wang et al. 2004).

Als weiterer wichtiger Risikofaktor ist auch das Rauchen zu nennen (Heeringa et al. 2008).

Körperliche Fitness gilt bis zu einem gewissen Maß als protektiver Faktor, erhöhte körperliche Belastung bewirkt jedoch gegenteiliges (Khan et al. 2015).

Auch ein erhöhter Pulsdruck und Atemwegserkrankungen, wie die obstruktive Schlafapnoe gehen mit einem höheren VHF-Risiko einher (Mitchell et al. 2007; Gami et al. 2004).

Zudem sind akute Lungenerkrankungen, wie die Lungenembolie, aber auch chronische, wie die COPD, mit der Entwicklung von VHF assoziiert (Grymonprez et al. 2019; Ng et al. 2016).

Darüber hinaus spielt die Genetik nachweislich eine Rolle. In mehreren genomweiten Studien wurde bereits eine Assoziation zwischen bestimmten genetischen Varianten und dem Vorliegen von VHF nachgewiesen (Nielsen et al. 2018).

Eine Reihe an Komorbiditäten, die zuvor bereits als Risikofaktoren aufgelistet wurden, treten in der Patientenpopulation mit kongenitalem Herzfehler im Vergleich zur Normalbevölkerung vermehrt auf, wodurch die Gefahr der Arrhythmieentstehung bei diesen von Grund auf größer ist (Bracher et al. 2017). Hinzu kommt, dass bei diesen Patienten häufig bereits korrigierende kardiale Eingriffe durchgeführt wurden, die, wie bereits erwähnt für die Entwicklung einer Arrhythmie prädisponieren.

1.3.4. Pathogenese

Bezüglich der Pathogenese von VHF bestehen heutzutage noch große Wissenslücken. Mechanismen von Initiierung und Aufrechterhaltung der Herzrhythmusstörung sind trotz jahrelangen Forschungen immer noch nicht vollständig verstanden. Allerdings liegen verschiedene Theorien vor, die mögliche Erklärungsmodelle für die Mechanismen der Arrhythmogenese liefern.

Moe et al. stellen Ende der 1950er Jahre die sogenannte „Multiple-wavelet“-Theorie vor. Danach handelt es sich bei VHF um eine selbsterhaltende Erkrankung, bei der viele kleine autonome Erregungskreise in beiden Vorhöfen bestehen, die sich bei einem Aufeinandertreffen gegenseitig auslöschen oder gegebenenfalls die Entstehung von möglichen neuen Reentry-Kreisläufen begünstigen können und somit zur Aufrechterhaltung der Arrhythmie führen (Moe und Abildskov 1959).

Eine neue Sichtweise, die bis heute große Zustimmung erfährt und als wichtige Grundlage heutiger Ablationsstrategien dient, liefern 1998 Haissaguerre et al. Nach deren Auffassung entsteht VHF durch Entladungen ektopter Foci, die vorwiegend in den Pulmonalvenen (PV) lokalisiert sind (Haïssaguerre et al. 1998). Fokale Trigger, die nicht den PV entspringen, können ebenfalls vorkommen, sind jedoch deutlich seltener zu verzeichnen (Santangeli et al. 2016).

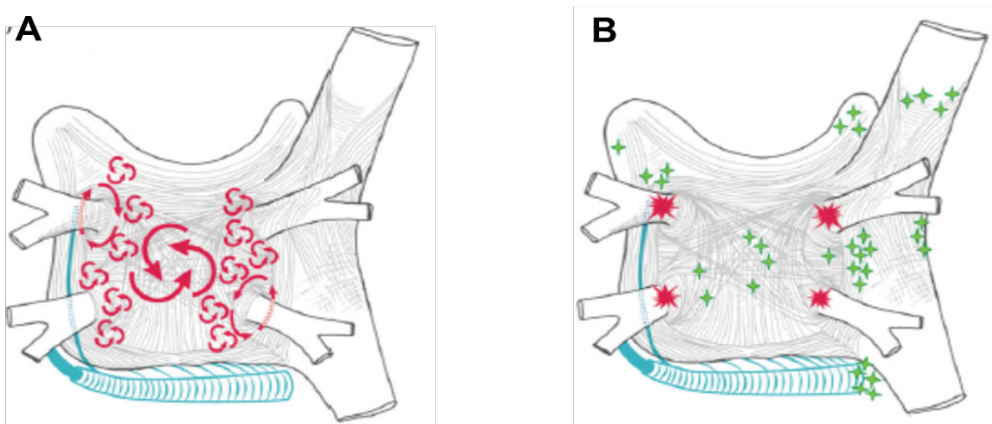


Abbildung 3: Hypothesen zur Entstehung von VHF. (A) „Multiple-wavelet“-Hypothese. Zu sehen sind multiple Reentry-Kreisläufe, die sich ungeordnet über den Vorhof ausbreiten. (B) Fokale Trigger-Hypothese. Abgebildet sind typische Lokalisationen der ektopter Foci an den Pulmonalvenen (rot) sowie an anderen Lokalisationen (grün). (Calkins et al. 2007)

Im Jahr 2004 identifizieren Nademanee et al. komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (CFAEs), die über ein dreidimensionales Mapping-System detektiert werden können, als neue Ablationsziele (Nademanee et al. 2004).

In den letzten Jahrzehnten kamen noch weitere Konzepte auf, wie die Rotoren-Hypothese, die besagt, dass ein oder mehrere Rotoren VHF generieren und aufrechterhalten können (Vaquero et al. 2008).

Diese zahlreichen Theorien bieten die Grundlage für verschiedenste Therapieansätze, wie die Cox-Maze-Operation, die Pulmonalvenenablation (PVI), die Ablation von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen sowie rotorbasierte Ablationsverfahren.

Bei VHF handelt es sich zumeist um eine chronische, progressive Erkrankung (Wijffels et al. 1995). Diese Progression, die Wijffels et al. (1995) mit dem Ausdruck „Atrial Fibrillation begets Atrial Fibrillation“ beschreiben, lässt sich durch elektrische und strukturelle Remodelingprozesse im Herzen erklären. Bei anhaltenden VHF-Episoden kommt es zu elektrophysiologischen Veränderungen im Myokard, die eine Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung begünstigen (Wijffels et al. 1995; Morillo et al. 1995). Die Autoren zeigen zudem auf, dass bei zunehmender Arrhythmiedauer strukturelle Remodelingprozesse induziert werden können, die gegebenenfalls in der Entstehung eines arrhythmogenen Substrates resultieren (Wijffels et al. 1995).

1.3.5. Symptome

Die Klinik bei VHF-Patienten variiert beträchtlich, von fehlenden, bis hin zu stark einschränkenden Beschwerden. Man grenzt das symptomatische, vom asymptomatischen, „stillen“ VHF ab, welches häufig nur durch Zufall oder teilweise ein Leben lang nicht diagnostiziert wird. Nach dem EHRA-Score der European Heart Rhythm Association (EHRA) lassen sich mit VHF assoziierte Symptome in vier Klassen einteilen (siehe Tabelle 1) (Kirchhof et al. 2016).

Klasse 1	Keine Symptome
Klasse 2	Milde Symptome ohne Beeinträchtigung der normalen Alltagsaktivität
Klasse 3	Schwere Symptome mit Einschränkung der normalen Alltagsaktivität
Klasse 4	Alltagsaktivitäten sind nicht mehr möglich

Tabelle 1: EHRA-Klassifizierung von Symptomen (modifiziert) (Kirchhof et al. 2016)

Sowohl die Symptome der Rhythmusstörung, als auch die Therapie mit möglichen Nebenwirkungen verursachen häufig eine deutliche Reduktion der Lebensqualität (Aliot et al. 2014).

Die Betroffenen klagen oftmals über Palpitationen, die nicht selten in Verbindung mit Angst und Beunruhigung stehen. Zahlreiche Patienten berichten von einer simultan zu den Episoden auftretenden deutlichen Leistungseinschränkung sowie von einem plötzlich auftretenden Schwäche- oder Schwindelgefühl bis hin zu Synkopen. Zudem kann ein unangenehmes Gefühl der Brustenge, unter Umständen begleitet von Dyspnoe, vorliegen.

Auch die daraus resultierende psychische Belastung ist nicht zu vernachlässigen, da VHF oftmals mit Depressionen und Angstzuständen einhergeht (Thrall et al. 2007). Des Weiteren ist eine erhöhte Suizid tendenz nachweisbar und die Anzahl an Suizidversuchen ist im Vergleich zur Gesamtpopulation erhöht (Hu und Lin 2019).

1.3.6. Komplikationen

Die Gesamtmortalität von VHF-Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung etwa um das Vierfache erhöht, wobei die Mehrheit der Todesursachen kardiovaskulär bedingt sind (Fauchier et al. 2016). Die Hauptkomplikation besteht in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz, was auch die häufigste Todesursache bei dieser Patientengruppe darstellt (Odutayo et al. 2016; Fauchier et al. 2016).

Auch das Risiko für thromboembolische Komplikationen ist nicht zu vernachlässigen. Nach der Framingham-Herz-Studie ist das Apoplex-Risiko für Patienten mit chronischem VHF etwa um das Fünffache und bei Koinzidenz mit rheumatischen Herzerkrankungen sogar um das 17-fache erhöht (Wolf et al. 1978). Somit ist eine regelrechte Schlaganfallprophylaxe bei EMAH von großer Relevanz.

Die Hospitalisierungsrate bedingt durch VHF ist hoch mit in den letzten Jahrzehnten steigender Tendenz. Zwischen 1999 und 2013 stiegen in den USA sowohl die Hospitalisierungsrate, als auch die mit der Behandlung verbundenen Kosten stetig, primär bedingt durch kostenintensivere Therapiemaßnahmen, wie unter anderem die zunehmende Anwendung von Verfahren wie der Katheterablation (Freeman et al. 2017).

Langjähriges VHF führt schneller zu einer Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit und zudem lässt sich eine erhöhte Tendenz zur Entwicklung einer Demenz feststellen (Singh-Manoux et al. 2017).

Die erhöhte Mortalität und Morbidität bei VHF-Patienten sowie die mit VHF verbundene Symptombürde verdeutlichen die ausgesprochene Bedeutsamkeit von präventiven Maßnahmen.

1.3.7. Therapie

1.3.7.1. Allgemeines

Die Therapie besteht grundsätzlich aus vier Säulen: Orale Antikoagulation, Rhythmus- und Frequenzkontrolle sowie dem Management von prädisponierenden oder auslösenden Faktoren. Bezüglich Sicherheit, Anwendbarkeit und Effektivität von Therapieoptionen für EMAH ist die Datenlage teilweise noch gering. Aufgrund von mangelnden Kenntnissen zur Entstehung der Arrhythmie gibt es für diese spezielle Patientengruppe heute noch kein ideales, vollkommen zufriedenstellendes Therapiekonzept und unter Umständen sind individualisierte Ansätze erforderlich.

1.3.7.2. Orale Antikoagulation

Im Rahmen der Schlaganfallprävention ist eine Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) in den meisten Fällen empfehlenswert. Anhand des CHA₂DS₂VASc-Scores kann eine Risikoabschätzung für das Auftreten eines Schlaganfalls bei Patienten mit VHF erfolgen (siehe Tabelle 2). Dieser Score wird aus folgenden Parametern berechnet: Herzinsuffizienz, Hypertension, Alter zwischen 65 und 74 Jahren, Diabetes mellitus, Gefäßerkrankung sowie weibliches Geschlecht ergeben je einen Punkt, während ein Schlaganfall, beziehungsweise eine TIA (transitorische ischämische Attacke) in der Vorgeschichte oder ein Alter ≥ 75 Jahre je zwei Punkte ausmachen.

Laut den aktuellen Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology), sollte für Frauen bei einem Punktescore ≥ 2 sowie bei Männern bereits bei einem Punktwert ≥ 1 eine orale Antikoagulation in Erwägung gezogen werden (Kirchhof et al. 2016).

Risikofaktor	Punkte
Chronische Herzinsuffizienz oder reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion	1
Arterieller Hypertonus	1
Alter \geq 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall, TIA oder thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte	2
Vaskuläre Vorerkrankungen (pAVK, Aortenplaque, Zustand nach Myokardinfarkt)	1
Alter 65 bis 74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 2: CHA₂DS₂VASc-Score (modifiziert) (Kirchhof et al. 2016)

Die bessere Steuerbarkeit und der Verzicht auf ständige Gerinnungskontrollen erklären den Wandel hin zu den DOAKs. Auch mehrere Studien zeigen die Vorteile der Verwendung von direkten oralen Antikoagulantien gegenüber Vitamin-K-Antagonisten auf (López-López et al. 2017). Allerdings birgt die regelmäßige Einnahme dieser Substanzen auch ein erhöhtes Blutungsrisiko, dessen Ausmaß mithilfe des HAS-BLED-Scores eingeschätzt werden kann. Somit ist es für die Therapieentscheidung grundsätzlich von Bedeutung, zwischen dem Schutz vor thromboembolischen Ereignissen auf der einen, und einem erhöhten Risiko einer Blutung auf der anderen Seite abzuwägen.

Besonders für AHF-Patienten, deren Risiko für thromboembolische Ereignisse mit steigender Komplexität des Herzfehlers zunimmt, ist die Thromboseprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten oder DOAKs relevant (Khairy et al. 2016). Es herrschen noch Unklarheiten, ob die genannten Scores, die weder das Vorliegen eines Herzfehlers, noch dessen Art und Schweregrad berücksichtigen für EMAH angewendet werden können (Khairy et al. 2016; Heidendael et al. 2015).

Nach der Konsenserklärung der PACES (Pediatric and Congenital Electrophysiology Society) und HRS (Heart Rhythm Society) wird für Erwachsene mit schwerem AHF und VHF eine dauerhafte orale Antikoagulation empfohlen, was auch für moderate Formen vielversprechend zu sein scheint (Khairy et al. 2014). Khairy et al. raten, die erwähnten Scores bei leichten Fehlbildungen mit in die Entscheidungsfindung einzubeziehen (Khairy et al. 2014).

1.3.7.3. Frequenzkontrolle

Mit negativ dromotropen Medikamenten kann eine Verlangsamung der Erregungsleitung erreicht werden. Hierzu eignen sich Betablocker, kardiale

Glykoside sowie Calciumkanalblocker oder gegebenenfalls eine Kombinationstherapie aus diesen. Auf Antiarrhythmika wird aufgrund der großen Bandbreite an unerwünschten Nebenwirkungen nur bei Therapieversagen oder anderen speziellen Indikationen zurückgegriffen (Kirchhof et al. 2016).

Bei unzureichender Wirkung der pharmakologischen Therapie gibt es noch weitere, invasive Möglichkeiten, die Herzfrequenz zu limitieren. Hier spielt die AV-Knoten Ablation mit anschließender Schrittmacherimplantation eine entscheidende Rolle.

Für Erwachsene mit leichtem AHF sehen PACES und HRS in ihrem Konsensdokument die primäre Frequenzkontrolle als sinnvolle Maßnahme an, während für moderate und schwere Formen die Rhythmuskontrolle als Erstlinientherapie präferiert werden sollte (Khairy et al. 2014).

1.3.7.4. Rhythmuskontrolle

Bei einigen Patienten können die Beschwerden bereits durch die Frequenzkontrolle gelindert werden, bei anderen ist wiederum eine Kontrolle des Herzrhythmus zur Verbesserung der eingeschränkten Lebensqualität notwendig.

In Akutsituationen stehen vor allem die Termination der Arrhythmie sowie die Wiederherstellung des Sinusrhythmus im Vordergrund. Hierbei besteht die Möglichkeit der direkten Kardioversion oder einer pharmakologischen Kardioversion, die unter anderem auch vom Patienten selbst durchgeführt werden kann (das sogenannte „Pill in the Pocket“ Konzept). Die intravenöse Verabreichung von Amiodaron, Flecainid, Propafenon, Ibutilid oder Vernaklarant wird zu einer Rückführung in den Sinusrhythmus eingesetzt (Kirchhof et al. 2016). Eine Alternative bietet die äußere elektrische Kardioversion mit einem externen Defibrillator, die nach den ESC Leitlinien von Kirchhof et al. (2016) die Therapieoption erster Wahl bei hämodynamisch instabilen Patienten darstellt.

Kardioversionen sind jedoch mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Etwa jeder sechzehnte Schlaganfall bei Patienten mit paroxysmalen oder persistierenden Vorhofflimmern tritt infolge einer Kardioversion auf (Palomäki et al. 2016). Aus diesem Grund wird bei länger als 48 Stunden bestehendem Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation drei Wochen vor und mindestens vier Wochen nach einer Kardioversion empfohlen (Kirchhof et al. 2016).

Die eigenständige orale Selbstverabreichung einer Einmaldosis Flecainid oder Propafenon zur Rhythmuskontrolle wird heutzutage als weiterer Therapieansatz zur Rhythmuskontrolle angewandt. Dieser sogenannte „Pill in the pocket“ Ansatz stellt eine gute Möglichkeit dar, die Anzahl an Besuchen in Notaufnahmen sowie die Hospitalisierungsrate zu senken und ist häufig mit einer hohen Compliance verbunden (Alboni et al. 2004). Eine häufig nebenwirkungsreiche antiarrhythmische Dauertherapie kann somit gegebenenfalls ersetzt werden. Die Anzahl an Patienten mit Therapieversagen oder zum Teil auftretende unerwünschte Nebenwirkungen dürfen allerdings auch nicht außer Acht gelassen werden (Andrade et al. 2018).

Eine Langzeitbehandlung mit Antiarrhythmika ist jedoch durch die zahlreichen Nebenwirkungen oft nicht wünschenswert.

PACES und HRS empfehlen Amiodaron, oder alternativ Dofetilid als Antiarrhythmikum erster Wahl bei Patienten mit AHF und ventrikulärer Hypertrophie oder Dysfunktion (Khairy et al. 2014). Bei Erwachsenen mit einfachem oder moderatem kongenitalen Herzfehler und ohne genannte Begleitfaktoren, kann alternativ auf Flecainid, Propafenon oder Sotalol, und bei schwerem AHF ebenfalls auf Sotalol zurückgegriffen werden (Khairy et al. 2014).

EMAH scheinen bei Therapie mit Amiodaron besonders anfällig für die Entwicklung von Nebenwirkungen, wie unter anderem Schilddrüsenfunktionsstörungen, zu sein (Moore et al. 2018).

Somit kommt die Katheterablation für AHF-Patienten oft als einzig effektive Option zur Rhythmuskontrolle in Frage. Auf dieses Verfahren wird im Folgenden näher eingegangen.

1.4. Katheterablation

1.4.1. Indikation

Die Katheterablation hat sich in den letzten Jahren als bedeutendes Therapieverfahren etabliert und wird im Allgemeinen bei symptomatischem VHF als Zweitlinientherapie im Rahmen der Rhythmuskontrolle bei mangelnder Wirksamkeit oder Intoleranz gegenüber Antiarrhythmika empfohlen (Calkins et al. 2018). Während Calkins et al. (2018) in ihrem Expertenkonsensus Dokument zur Katheterablation von VHF für paroxysmales VHF eine klare Therapieempfehlung

aussprechen, wird diese Therapieoption bei der persistierenden Form ebenfalls als sinnvoll erachtet und sollte in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden.

Seit einiger Zeit steht in Diskussion, ob eine frühere Durchführung der Katheterablation als Option in der Erstlinientherapie sinnvoll erscheint. Erkenntnisse aus Studien zeigen eine Überlegenheit der Katheterablation als First-Line-Behandlung bei paroxysmalem VHF gegenüber der antiarrhythmischen Therapie (Morillo et al. 2014; Nielsen et al. 2017). Entscheidend sind hier zum einen Patientenpräferenzen und zum anderen sollte das potentielle Komplikationsrisiko des Eingriffs bedacht werden.

PACES und HRS empfehlen für EMAH, die Katheterablation als Therapieoption bei symptomatischem VHF, das nicht adäquat auf eine antiarrhythmische Therapie anspricht, in Betracht zu ziehen (Khairy et al. 2014).

1.4.2. Ablationstechnik

Die PVI gilt als der Goldstandard für die invasive Behandlung, sowohl für paroxysmales, als auch für permanentes VHF. Grundlage für dieses Vorgehen bildet die Tatsache, dass elektrische Impulse, welche VHF induzieren, häufig den PV entspringen (Haïssaguerre et al. 1998). Ziel dieses Verfahrens ist die komplette elektrische Isolation aller PV.

Es handelt sich um einen minimalinvasiven Eingriff. Etablierte Vorgehensweisen stellen die „Punkt für Punkt“-Ablation mit Hochfrequenzstrom sowie die Kryoballonablation dar. Das Grundprinzip dieser Techniken besteht darin, mittels Hitze, beziehungsweise Kälte, eine Nekrose der impulsgebenden Zellen zu induzieren, um eine Isolation der PV vom linken Vorhof zu erzielen.

Die „Fire and Ice“-Studie stellte vergleichbare Ergebnisse bei paroxysmalem VHF in Bezug auf Sicherheit und Effektivität zwischen den beiden genannten Methoden fest (Kuck et al. 2016).

Häufig wird zusätzlich zur besseren Visualisierung ein elektroanatomisches 3D-Mapping-System genutzt, dessen Verwendung auch für die Ablation bei EMAH angeraten wird (Khairy et al. 2014).

Elektrophysiologen weltweit arbeiten stets an der Entwicklung neuer Ablationsstrategien, die zusätzlich zur PVI angewendet werden können und größere Erfolgsquoten sowie geringere Rezidivraten erbringen sollen. Darunter fallen unter

anderem substratbasierte Vorgehensweisen für die Behandlung von persistierendem VHF. Hierbei häufig angewandte Techniken stellen das Anlegen zusätzlicher linearer Läsionen im linken Atrium (Kettering et al. 2017) oder die Ablation von CFAEs (Nademanee et al. 2004) dar, um nur einige der zahlreich entwickelten Strategien zu nennen.

Laut des Expertenkonsensus Dokuments von Calkins et al. (2018) ist es sinnvoll, vor allem bei persistierendem VHF, zusätzliche Ablationsstrategien in Betracht zu ziehen. Eine Übereinstimmung darüber, welche dieser Strategien die beste Option darstellt, gibt es bisher noch nicht. Auch die STAR AF 2 Studie aus dem Jahre 2015, welche die Durchführung einer PVI allein mit PVI plus CFAE Ablation und PVI plus linearer Ablation bei Patienten mit persistierendem VHF verglich, zeigte keinen zusätzlichen Vorteil in der Verwendung dieser Techniken ergänzend zur PVI (Verma et al. 2015).

Die Entwicklung neuer, zielgerichteter Strategien ist wünschenswert, vor allem um die Langzeiterfolge der Katheterablation von persistierendem VHF zu verbessern. Wie bereits angedeutet ist die Datenlage bei Patienten mit AHF in Bezug auf Ablationsstrategien gering. Die Erkenntnisse der wenigen durchgeführten Studien werden zu einem späteren Zeitpunkt in dieser Arbeit nochmals ausführlich diskutiert und verglichen.

1.4.3. Komplikationen

Da es sich bei der Katheterablation von VHF um einen komplexen interventionellen Eingriff handelt, ist dieser unausweichlich mit einem gewissen Komplikationsrisiko verbunden, welches bei der Therapieentscheidung bedacht werden muss. Die möglichen Komplikationen des Eingriffs sind in der Literatur gut erfasst.

Nach einer Datenerhebung von Arbelo et al. (2012) aus 72 Zentren, 10 europäischer Länder, liegt die Komplikationsrate bei 7,7%, wobei kardiovaskuläre Komplikationen, hauptsächlich präsentiert durch Perikardkomplikationen (kardiale Perforation, Perikarditis), mit 3,3% den größten Teil ausmachen. Vaskuläre Komplikationen, wie die AV-Fistel, Pseudoaneurysmata, Hämatome oder periphere thromboembolische Ereignisse treten bei 1,3% der Patienten auf, während es in 0,6% der Fälle zu einem Schlaganfall oder einer TIA kommt (Arbelo et al. 2012). Außerdem berichten Arbelo et al. (2012) von 0,6 % der Patienten, die pulmonale Komplikationen, wie einen Hämatothorax, Pneumothorax, oder einen Pleuraerguss entwickeln.

Eine Perikardtamponade, die potentiell lebensbedrohlich ist, tritt laut einer deutschlandweiten Analyse in 0,9% der durchgeführten Ablationen von VHF auf (Bollmann et al. 2018). Aufgrund der Häufigkeit und der potentiellen Lebensbedrohlichkeit ist eine Detektion während und nach dem Eingriff von großer Bedeutung.

Durch die Arbeit an den PV besteht vor allem bei deren elektrischer Isolation die Gefahr einer Pulmonalvenenstenose (Teunissen et al. 2017).

Auch der Phrenikusnerv wird, seiner Lage und seinem Verlauf auf dem Perikard geschuldet, zur potenziellen Gefahrenquelle für Läsionen. Verletzungen des Zwerchfellnerven treten allerdings nur sehr selten auf (Sacher et al. 2006).

Aufgrund der Nähe des linken Atriums zum Ösophagus können ösophageale Komplikationen auftreten, welche von Erythemen bis hin zu Ulzera oder der Entstehung der sehr gefürchteten und mit hoher Problematik verbundenen atrio-ösophagealen Fistel reichen (Pappone et al. 2004; Singh et al. 2008). Auch für umliegende Strukturen, wie den periösophagealen vagalen Nervenplexus besteht potentielle Verletzungsgefahr (Tsuboi et al. 2014).

Nach Cappato et al. führt die Katheterablation von VHF bei einem von 1000 Patienten zu einem tödlichen Ausgang, wobei die Perikardtamponade etwa 25 % der Todesfälle verursacht (Cappato et al. 2009).

1.4.4. Erfolgsraten

Die Katheterablation ist eine effektive Methode zur Rhythmuskontrolle bei VHF-Patienten. Langfristige Freiheit von Arrhythmien kann erreicht werden, jedoch oftmals erst nach multiplen Eingriffen (Ganesan et al. 2013).

Die ersten drei Monate nach einer Ablation werden auch als „blanking phase“ bezeichnet. In dieser vulnerablen Phase ist das erneute Auftreten von VHF, Vorhofflattern oder atrialen Tachykardien nicht sofort als Therapieversagen zu werten. Da es in dieser Zeit jedoch häufig zu frühen Rezidiven kommt, wird eine dreimonatige antiarrhythmische Therapie, die nachweislich dieses Risiko minimiert, empfohlen und bei erneutem Auftreten von VHF in dieser Periode kann mit Antiarrhythmika, Kardioversion oder alternativ mit erneuter Ablation behandelt werden (Roux et al. 2009; Kirchhof et al. 2016).

Nach Park et al. (2014) stellen Rekonnektionen der Pulmonalvenen einen häufigen Grund für Therapieversagen dar. Als Ursache wird unter anderem ein inadäquater Anpressdruck („contact force“) mit der Katheterspitze an der Herzwand diskutiert, sodass lediglich ein reversibles Zellödem entsteht. (Park et al. 2014)

Nach einer weltweiten Untersuchung zwischen 2003 und 2006 von 16 309 Ablationspatienten erweist sich die Katheterablation von VHF in etwa 70% der Fälle, ohne weitere antiarrhythmische Therapie (80% der Fälle mit zusätzlicher antiarrhythmischer Therapie), nach durchschnittlich 1,3 Eingriffen als effektiv. Signifikante Unterschiede zeigen sich in den Erfolgsraten bei paroxysmalem und persistierendem VHF. Der Gesamterfolg (nach mehreren Eingriffen) ohne zusätzliche antiarrhythmische Therapie beläuft sich bei paroxysmalen VHF auf 74,9% und bei persistierendem auf knapp 10% weniger. (Cappato et al. 2010)

Dies ist unter anderem auf die steigende Komplexität des Eingriffs bei persistierendem VHF zurückzuführen, da sowohl die linksatriale Struktur, als auch dessen Funktion bei Fortschreiten von paroxysmalem zu persistierendem VHF zunehmend Abnormalitäten aufweist (Gupta et al. 2014; Vos et al. 2010).

Erfolgsraten bei Patienten mit AHF ähneln denen ohne AHF und bieten somit eine wichtige Therapieoption für diese Patientengruppe, die zuvor nur auf die Wirksamkeit von Antiarrhythmika angewiesen war. Philip et al. zeigen in ihrer Kohorte von 36 Patienten Erfolgsraten von 42% ohne zusätzliche antiarrhythmische Therapie (84% mit antiarrhythmischer Therapie) 300 Tage nach der Ablation. Im 4-jährigen Follow-up sinken diese Werte auf 27% (61%) (Philip et al. 2012).

1.5. Fragestellung

Da AHF-Patienten heutzutage zunehmend das Erwachsenenalter erreichen, leiden als Konsequenz immer mehr dieser Patienten unter VHF (Silka und Bar-Cohen 2017). Aus der Tatsache, dass eine antiarrhythmische Therapie im Rahmen der Erstlinientherapie bei dieser Patientengruppe teilweise wenig effektiv ist und mit vermehrten Nebenwirkungen behaftet ist (Moore et al. 2018), resultiert, dass sich heute immer mehr EMAH einer Katheterablation unterziehen. Nichtsdestotrotz herrscht ein Mangel an Ablationsstrategien und Studiendaten bezüglich des Behandlungserfolges. Zusätzlich ist die Katheterablation durch potenzielle Unterschiede in der Entstehung sowie Aufrechterhaltung der Arrhythmie bei dieser Patientengruppe oftmals verkompliziert.

Daher stellen sich folgende Fragen:

-Durchführbarkeit: Sind Katheterablationen bei AHF-Patienten ohne weiteres durchführbar oder ist der Eingriff durch anatomische Abnormalitäten nur eingeschränkt umsetzbar? Ist der normale Ablationsablauf, wie er bei der Normalbevölkerung zum Einsatz kommt, durch Narbengewebe oder gegebenenfalls vorhandene kardiale Devices aus vorherigen korrigierenden Operationen erschwert? Hier stellt sich vor allem die Frage, ob die transseptale Punktion (TSP) bei bereits versorgtem ASD grundsätzlich möglich ist, oder ob zunehmend alternative Zugangswege zum linken Atrium in Betracht gezogen werden müssen.

-Sicherheit: Ist der Eingriff unter ununterbrochener Antikoagulation sicher durchführbar oder besteht ein höheres Gefahrenpotential durch vermehrtes Auftreten von unerwünschten Komplikationen?

-Erfolg: Führen Ablationen bei diesen Patienten langfristig zum Erfolg? Wie verhalten sich die Erfolgsraten nach einem beziehungsweise mehreren Eingriffen im Vergleich zur Normalpopulation? Besteht bei EMAH aufgrund unterschiedlicher Entstehungs- und Aufrechterhaltungsmechanismen der Arrhythmie oder durch Vorliegen eines potenziell veränderten Substrates, bedingt durch Narbengewebe sowie gegebenenfalls vorliegendes Fremdmaterial (Occluder, Patches etc.) aus vorherigen Operationen, ein höheres Rezidivrisiko? Sind die Erfolgsquoten abhängig vom Schweregrad des AHFs (leicht, moderat, schwer) oder von der Art der Arrhythmie (paroxysmal, persistierend)?

2. Methoden

2.1. Allgemeines

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive klinische Studie. Die Gesamtheit der Daten wird den Datenbanken des Deutschen Herzzentrums München (DHM) entnommen. Hierbei wird auf alle vorliegenden Unterlagen zur Krankheitsgeschichte der Patienten sowie Informationen zur durchgeführten Katheterablation einschließlich Komplikationsrate, Nachsorge und Follow-up Untersuchungen zurückgegriffen. Des Weiteren wird die kinder-kardiologische Datenbank nach zurückliegenden Eingriffen zur Korrektur der vorliegenden AHF durchsucht. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München (TUM) nach ethischer und rechtlicher Zulässigkeit geprüft und genehmigt.

2.2. Studienpopulation

2.2.1. Allgemeines

Alle EMAH (n=46), die sich in den Jahren von 2013 bis 2017 im DHM zur Katheterablation bei bekanntem VHF vorstellen, werden in die Studie inkludiert. Unter den Studienteilnehmern dominiert das männliche Geschlecht (n=25, 54%). Die eingeschlossenen Patienten sind zwischen 20 und 77 Jahre alt und das mittlere Alter beträgt $52,8 \pm 13$ Jahre.

2.2.2. Charakteristika der Studienpopulation

Von allen 46 Patienten liegt bei 18 (39%) paroxysmales und bei 28 (61%) persistierendes VHF vor.

Insgesamt zeigen sich unter allen Studienpatienten neun unterschiedliche Arten von AHF. Bei dem deutlich am häufigsten auftretenden Typus handelt es sich um den ASD, der 27/46 Patienten betrifft. Unter diesen befinden sich sowohl ASD I (Primumtyp), als auch ASD II (Sekundumtyp). Der Großteil dieser Defekte wurde in der Vergangenheit operativ versorgt (n=15). Ein interventioneller Verschluss mittels Device erfolgte bei zehn der 27 Patienten und bei 2/27 wurde eine Kombination aus operativem und Device-Verschluss durchgeführt. Bei der zweithäufigsten Variante handelt es sich um den VSD (n=4). Eine Ebstein Anomalie, eine Fehlmündung der Pulmonalvenen oder ein singulärer Ventrikel, liegt bei jeweils drei Patienten vor. Zwei

Patienten sind von einer TOF sowie weitere zwei vom Shone-Komplex und je ein Patient von einer Trikuspidalatresie oder einer TGA betroffen.

Alle AHF werden nach dem 2014 veröffentlichten PACES/HRS Expertenkonsensus Dokument abhängig vom Schweregrad, in leichte, moderate und schwere Herzfehler eingeteilt (Khairy et al. 2014). Die meisten AHF (46%) können in die Kategorie „leicht“ eingeordnet werden (n=21), während sich 41% (n=19) den „moderaten“ und nur 13% (n=6) dem höchsten Schweregrad zuordnen lassen. Bei einigen Patienten liegen mehrere Anomalien gleichzeitig vor. Hier erfolgt die Einteilung nach dem „schwersten“ der vorliegenden Herzfehler.

Zur Erfassung des für die Einschätzung des thromboembolischen Risikos bei VHF relevanten CHA₂DS₂-VASc-Scores werden die Patientenakten nach den für die Berechnung erforderlichen Risikofaktoren durchsucht. Bei 4% der Patienten (n=4) liegt eine Herzinsuffizienz vor. Hierzu werden alle AHF-Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (EF) <45% gezählt. Deutlich mehr, 41% der Studienteilnehmer sind von arteriellem Hypertonus betroffen (n=19), während Diabetes mellitus bei nur 7% der Patienten bekannt ist (n=3). Eine TIA, ein Schlaganfall-Ereignis oder eine positive thromboembolische Vorgeschichte ist bei 11% (n=5) zu verzeichnen und 9% der Studienteilnehmer (n=4) leiden unter bekannten vaskulären Erkrankungen, wie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), der koronaren Herzkrankheit (KHK) oder der cerebralen arteriellen Verschlusskrankheit (cAVK). Auch die Anzahl der Frauen (n=21) sowie die Zuordnung zu den Altersgruppen 65-74 Jahre (n=5) und ≥75 Jahre (n=4) sind für die Berechnung des Scores relevant.

2.3. Charakteristika und Ablauf der Katheterablation

2.3.1. Präinterventionelle Diagnostik

Computertomografie

Bei allen Patienten wird weniger als 24 Stunden vor dem Eingriff eine kontrastmittelverstärkte kardiale Computertomografie (CT) mit dem Somatom Definition Flash CT-Scanner (Siemens, Forchheim, Deutschland) durchgeführt. Dies eröffnet die Möglichkeit, sich bereits vorab mit den anatomischen Gegebenheiten des linken Atriums und der PV vertraut zu machen. Pulmonalvenenstenosen können aufgedeckt oder optimalerweise ausgeschlossen werden. Abweichungen von der klassischen Anatomie der Lungenvenen, bei der zwei rechte (Vena pulmonalis dextra

superior und inferior) und zwei linke Venen (Vena pulmonalis sinistra superior und inferior) jeweils getrennt voneinander in den linken Vorhof münden, können frühzeitig erfasst werden und das Ablationsvorgehen potenziell beeinflussen sowie gegebenenfalls die Entwicklung von bestimmten Komplikationen vermeiden. Ebenso bietet die CT-Untersuchung die Möglichkeit, die Einmündung des Koronarvenensinus in den rechten Vorhof zu analysieren. Anatomische kardiale Anomalien sind vor allem bei AHF-Patienten häufig vorhanden und deren Kenntnis ist für den Eingriff von entscheidender Relevanz. Zusätzlich entnimmt der Untersucher diesem bildgebenden Verfahren wichtige Informationen bezüglich der Lagebeziehungen zu benachbarten Strukturen des linken Atriums, wie dem Ösophagus oder Gefäß- und Nervenbahnen, um intraprozedurale Verletzungen dieser besser zu verhindern. Die CT-Aufnahmen werden später in das während des Eingriffs verwendete Mapping-System integriert, um die Anatomie noch genauer und detailreicher darzustellen und das Ablationsvorgehen somit zu erleichtern. Eine weitere wichtige Information, die der kardialen CT-Bildgebung vor Durchführung der Katheterablation entnommen wird, ist der Ausschluss von Thromben im linken Atrium, hierbei vor allem im LAA (left atrial appendage, linkes Herzohr). Die Verwendung eines Dual-Source CT gilt als sehr sensitive Methode zur Thrombus Identifikation im linken Atrium vor einer Ablation (Kottmaier et al. 2019).

Transösophageale Echokardiografie

Ist die Durchführung einer CT durch gewisse Umstände nicht möglich, wie beispielsweise durch Kontraindikationen gegen die Kontrastmittelinjektion, wird auf die Transösophageale Echokardiografie (TEE) zurückgegriffen. Dasselbe gilt für Patienten, bei denen ein Thrombus im linken Vorhof detektiert oder nicht klar ausgeschlossen werden kann.

Die TEE stellt heutzutage, die Detektion von Thromben im linken Atrium vor einer Katheterablation betreffend, den diagnostischen Goldstandard dar (Calkins et al. 2018).

2.3.2. Rahmenbedingungen

Zahlreiche Studienteilnehmer werden aufgrund des erhöhten Schlaganfall Risikoprofils bereits zuvor dauerhaft mit oralen Antikoagulantien (OAK) medikamentös behandelt. Hierunter fallen zum einen Vitamin-K-Antagonisten, wie Phenprocoumon, mit dem Ziel einen INR (International Normalized Ratio) von zwei

bis drei aufrechtzuerhalten und zum anderen NOAKs, wie Apixaban, Dabigatran Rivaroxaban sowie Edoxaban. Bei allen Patienten wird die Katheterablation unter ununterbrochener oraler Antikoagulation durchgeführt. Studienteilnehmer ohne vorherige regelmäßige Antikoagulation, beginnen eine Woche vor Ablationsbeginn mit der Einnahme von OAKs. Im Falle von Apixaban oder Dabigatran, erhalten die Patienten ihre volle morgendliche Dosis, während die Gabe bei Rivaroxaban oder Edoxaban aufgeteilt wird, wobei die eine Dosishälfte morgens und die andere am Abend verabreicht wurde.

Die übliche Nüchternperiode von 6 Stunden vor dem Eingriff wird beachtet.

2.3.3. Durchführung der Katheterablation

Vorbereitung und Anästhesie

Die Katheterablation vollzieht sich im elektrophysiologischen Labor des DHM. Zu Beginn erfolgt die optimale Lagerung des Patienten auf dem Untersuchungstisch. Die zu punktierende Stelle wird mit einem sterilen Lochtuch ausgelegt und anschließend eine Hautdesinfektion dieses Bereiches durchgeführt. Die Verabreichung von Analgetika und Sedativa im Rahmen einer Analgosedierung zu Beginn des Eingriffs ist erforderlich, um Schmerzempfindungen während der Prozedur zu verhindern oder störende Bewegungen zu minimieren. Dies wird durch die parenterale Gabe von Propofol, Midazolam und Fentanyl gewährleistet. Während des Eingriffs erfolgt ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter mittels Elektrokardiogramm, sowohl intrakardial als auch oberflächlich abgeleitet, sowie eine dauerhafte Messung des arteriellen Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung durch Pulsoxymetrie.

Zugang zum linken Atrium

Transfemorale Zugang

Zuerst wird der gewünschte Bereich mithilfe eines Lokalanästhetikums örtlich betäubt. Der Zugang zum Gefäßsystem erfolgt über die Vena femoralis. Im Rahmen der sogenannten Seldinger-Technik punktiert der Untersucher die Femoralvene. Im Falle einer erfolgreichen Punktion, was sich durch Füllen der Punktionskanüle mit Blut zeigt, kann der Mandrain zurückgezogen werden. Im nächsten Schritt wird ein Führungsdraht über die im Gefäß verbleibende Kanüle eingeführt. Nach vorheriger Entfernung der Kanüle, führt der Untersucher über oben genanntes Führungswerkzeug verschiedene Schleusen ein, die später der Katheterplatzierung

dienen und schiebt diese vorsichtig vor bis zum gewünschten Ort vor. Um die Schleusen ins Gefäß einbringen zu können, wird die Punktionsstelle zuvor mittels eines Dilatators erweitert und anschließend über diesen eingeführt. Für den Koronarvenensinuskatheter (CS-Katheter) wird eine 6-8F-Schleuse und für Ablations- und Mappingkatheter je eine transseptale Schleuse (Agilis NxT, Abbott, Illinois, USA) verwendet. Nach erfolgreicher Platzierung kann der Führungsdraht aus dem Gefäßsystem entfernt und die Schleusen mit isotonischer Kochsalzlösung gespült werden.

Einführen der Diagnostikkatheter

Über die eingebrachten Gefäßschleusen können nun die verschiedenen relevanten Katheter eingeführt werden. Auf diesem Wege platziert der Untersucher zuerst einen steuerbaren 8-poligen CS-Katheter (EPXT, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) im Koronarvenensinus. Die Platzierung erfolgt unter kontinuierlicher fluoroskopischer Durchleuchtung.

Der CS-Katheter dient als Diagnostikkatheter der Abgabe von elektrischen Stimuli und zudem als Referenzkatheter bei der Ableitung von Elektrogrammen während der Ablation.

Transseptale Punktion

Um das linke Atrium zu erreichen, ist die Punktion des interatrialen Septums erforderlich. Zur Durchführung der TSP werden steuerbare transseptale Schleusen (Agilis NxT, Abbott, Illinois, USA) über die rechte Femoralvene zur Vena cava superior vorgeschoben und anschließend unter Röntgendurchleuchtung im rechten Atrium nahe der Fossa ovalis platziert. Anschließend führt der Untersucher eine Nadel vom Brockenbrough-Typ über die genannten Schleusen ein und führt daraufhin eine einfache TSP mit doppeltem Zugang zum linken Atrium durch.

Bei schwierigen anatomischen Gegebenheiten erfolgt zur Erleichterung der TSP die Integration der zuvor angefertigten CT-Aufnahmen in das 3D-Mapping System (Carto, Biosense Webster, Diamond Bar, Kalifornien, USA oder NavX, Abbott, Illinois, USA).

Fehlgeschlagene TSP

Für Patienten, bei denen eine TSP nicht ohne weiteres durchgeführt werden kann oder nicht möglich ist, muss ein alternativer Zugang zum linken Atrium erwogen werden. Hier wählt der Untersucher den retrograden Zugang, entgegen des Blutstroms, über die Femoralarterie. Der Katheter wird bis zur Aorta geführt und anschließend über die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingebracht. Im nächsten Schritt erfolgt die Passage über die Mitralklappe, um schließlich das linke Atrium zu erreichen. Aufgrund der Steifigkeit und der eingeschränkten Lenkbarkeit des Katheters durch den Untersucher, stellt der manuell gesteuerte retrograde Zugang auch für erfahrene Untersucher eine große Herausforderung dar (Swan und Frogoudaki 2018). Daher wird zur Erleichterung des Eingriffs auf das Stereotaxis System (Stereotaxis Inc., St. Louis, Missouri, USA) zurückgegriffen. Bei diesem handelt es sich um ein magnetisches Navigationssystem, welches sich von extern durch den Untersucher steuern lässt. Es besteht aus einem neben dem Patienten positionierten Magneten und einem Katheter mit magnetischer Spitze.

Heparin-gabe

Nach erfolgreicher Punktion von rechts- nach linksatrial, wird intravenös ein Heparin Bolus zur Antikoagulation verabreicht. Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert mit 50-60 IE pro Kilogramm Körpergewicht und richtet sich nach dem Ausgangswert der ACT (Activated clotting time, aktivierte Gerinnungszeit) mit einem Cut-off Wert von 170 Sekunden. Ziel ist es die ACT über 300 Sekunden zu halten. Der Wert wird anschließend mindestens alle 30 Minuten überprüft und gegebenenfalls durch weitere Heparin-gabe in den gewünschten Zielbereich gebracht.

Vorgehen im linken Atrium

Platzierung der Mapping- und Ablationskatheter

Nach erfolgreicher TSP, beziehungsweise Schaffen eines Zugangs zum linken Atrium, werden weitere für die Ablation relevanten Kathetersysteme unterschiedlicher Funktion über die eingebrachten steuerbaren Schleusen platziert. Dies führt der Untersucher ebenfalls unter fluoroskopischer Durchleuchtung durch.

Folgende Katheter werden verwendet:

1. Zirkulärer Mappingkatheter (Carto, Biosense Webster, Kalifornien, USA oder NavX, Abbott, Illinois, USA): Ermöglicht als Teil eines Mapping Systems die 3-dimensionale elektroanatomische Darstellung des Herzens.

2. Gespülter Ablationskatheter mit 3,5 mm Spitze (Spülung mit 17 ml/min): Zur Durchführung der Ablation (FlexAbility SE, Abbott, Illinois, USA oder Thermocool Smarttouch SF, Biosense Webster, Kalifornien, USA).

Während im ersten Schritt das Mapping des linken Atriums sowie der PV erfolgt, werden anschließend zusätzlich die Lungenvenen angiografisch dargestellt.

Mappingkatheter und -system

Bei allen Patienten kommt ein dreidimensionales Mapping System zur Erstellung einer elektroanatomischen Map zum Einsatz. Folgendes setzt sich zusammen aus einem Mappingkatheter mit integriertem Sensor sowie einem sogenannten „locator pad“ unter dem Untersuchungstisch, das aus drei Spulen besteht, die magnetische Wechselfelder geringer Stärke generieren (Gepstein und Evans 1998). Durch Bewegung des Katheters werden Spannungsänderungen im Magnetfeld induziert, die anschließend vom Sensor erfasst und an einen Prozessor weitergeleitet werden, der die Signale anschließend verarbeitet (Gepstein und Evans 1998).

Anatomische Map: Mithilfe dieser Informationen kann die Position des Katheters berechnet und durch Abtasten des Endokards die genaue Lage mit einer Genauigkeit von <1mm dreidimensional und in Echtzeit abgebildet werden (Gepstein und Evans 1998). Auf diesem Wege kann eine 3-D Rekonstruktion des linken Atriums erfolgen. Um die Anatomie noch genauer und detailreicher darstellen zu können, werden die im Rahmen der Voruntersuchungen angefertigten kardialen CT-Scans in das 3D-Mapping System integriert.

Elektrische Map: Zusätzlich zu den anatomischen Informationen, erfasst der Sensor auch elektrische Informationen. In sogenannten Aktivierungsmaps oder Propagationmaps können die Orte der frühesten Erregung (rot), gefolgt von gelb, grün, blau, sowie der spätesten Erregung (violett) dargestellt werden (Gepstein und Evans 1998). Mithilfe dieser Darstellungsform ist auch die Identifizierung von modifizierten Substraten, wie Narbengewebe aus zurückliegenden Operationen und von fokalen Loci oder Makro-Reentries möglich. In Voltagemaps können Orte mit CFAEs identifiziert werden (Nademanee et al. 2004).

Die Verwendung dieses Systems ermöglicht es, Fluoroskopiedosis und Eingriffsdauer zu minimieren und anatomischen Gegebenheiten optimal und schnell darzustellen (Stabile et al. 2012). Zudem erhöht es Sicherheit und Effizienz der Katheterablation (Suleiman et al. 2007).

Nach elektroanatomischer Visualisierung auf einem Bildschirm am Arbeitsplatz, besteht die Möglichkeit verschiedenste Maßnahmen durchzuführen, wie Bewegung oder Rotation der Map, welche die Orientierung während der Intervention erleichtern. Ebenso können verschiedene Markierungen im 3-D Modell gesetzt werden, um mögliche weitere Ablationsziele zu kennzeichnen.

Durchführung der Ablation bei paroxysmale VHF

Bei Patienten mit paroxysmale VHF erfolgt eine PVI mittels eines zirkulären Mappingkatheters, der im PV-Ostium platziert wird sowie eines Ablationskatheters mit 3,5 mm Spitze und einer Spülflussrate von 17 ml/min. Im Rahmen der PVI abladet der Untersucher unter Navigation durch den Mappingkatheter mithilfe von Radiofrequenzstrom zirkumferentiell im antralen Bereich der PV. Bei Radiofrequenzstrom handelt es sich um einen Hochfrequenzstrom, der durch den Ablationskatheter für durchschnittlich 30 bis 60 Sekunden mit einer Leistung von 30 bis 40 Watt appliziert wird. Die Radiofrequenzabgabe erfolgt mit einer maximalen Temperatur von 43 Grad Celsius. Dieser Vorgang wird so lange durchgeführt, bis die elektrische Isolierung der PV vom linken Atrium bis zum vollständigen Leitungsblock erreicht wird. Ob der Vorgang erfolgreich war, kann anschließend mithilfe des Mappingkatheters nachgewiesen werden, der das Vorhandensein von PV-Signalen anzeigt. Bei Darstellung von elektrischen Signalen aus den PV muss erneut abladet werden. Nach 20-minütiger Wartezeit folgt eine erneute Erfolgsüberprüfung. Als Endpunkt wird das Auftreten eines Sinusrhythmus beziehungsweise eine fehlende Induzierbarkeit von VHF nach Stimulation durch den CS-Katheter definiert. Im Falle des Auftretens von VHF kommt die Kardioversion zum Einsatz.

Durchführung der Ablation bei Patienten mit persistierendem VHF

Bei den AHF-Patienten, die unter persistierendem VHF leiden, kommt hingegen ein modifizierter, stufenweiser Ansatz zum Einsatz (O'Neill et al. 2006). Bei diesem handelt es sich um eine Erweiterung der PVI um die Ablation von CFAEs sowie das Setzen Linearer Läsionen.

Zu Beginn führt der Untersucher eine PVI durch (wie bereits oben beschrieben). Zusätzlich zur PVI erfolgt die Ablation von CFAEs im linken und rechten Atrium sowie im Koronarsinus. Diese werden mit Hilfe eines automatisierten Algorithmus der CARTO Software detektiert und auf der 3D-Map dargestellt.

Nademanee et al. definieren CFAEs erstmals im Jahr 2004 als fraktionierte atriale Elektrogramme mit ≥ 2 Ausschlägen und/oder Schwankungen der Grundlinie mit kontinuierlichen Deflektionen, die einem dauerhaft verlängertem Aktivierungskomplex entsprechen, wobei die Aufzeichnungsdauer mindestens 10 Sekunden beträgt (Nademanee et al. 2004). Zudem beschreibt er diese als atriale Elektrogramme mit einer kurzen Zykluslänge ≤ 120 Millisekunden, die gemittelt 10 Sekunden aufgezeichnet werden können (Nademanee et al. 2004).

Als Endpunkte werden die Ausschaltung aller Areale mit CFAEs festgelegt und/oder die Überführung in den Sinusrhythmus.

Während der Ablation auftretende Makro-Reentry-Erregungen eliminiert der Untersucher durch das Setzen linearer Läsionen.

Eine kontinuierliche Dachlinie zwischen rechter und linker oberer PV terminiert Reentry-Kreisläufe im Bereich des Daches.

Im Falle eines perimitralen Makro-Reentry erfolgt die Ablation des Mitral-Isthmus.

Ein bestehendes Vorhofflattern wird durch eine Ablationslinie am cavotrikuspidalen Isthmus beendet.

Endpunkt beim Erzeugen linearer Läsionen ist das Schaffen eines nachweisbaren bidirektionalen Leitungsblocks.

Ende der Prozedur

Nach Beendigung des Eingriffs erfolgt eine Echokardiografie, um eine iatrogen verursachte Ergussbildung des Perikards auszuschließen.

Auf eine Protamingabe im Anschluss an die Prozedur zur Antagonisierung der Heparinwirkung wird verzichtet.

Nach einer vierstündigen Wartezeit werden schließlich alle Schleusen vorsichtig aus dem Gefäßsystem entfernt. Im Anschluss erfolgt eine manuelle Kompression der Punktionsstelle bis zum Stoppen der Blutung und Einsetzen der Hämostase. Eine

elastische Kompressionsbandage sollte für sechs Stunden angelegt werden, um Schmerzen zu reduzieren und eine Schwellung der Leistengegend zu unterdrücken.

Die Patienten erhalten nach PE-Ausschluss ihre gewohnte Dosis Vitamin-K-Antagonisten oder DOAKs, im Falle von Dabigatran oder Apixaban. Patienten mit Edoxaban oder Rivaroxaban erhalten die zweite Hälfte, nach morgendlicher Einnahme der ersten Dosis.

2.3.4. Postinterventionelles Management

Am Folgetag wird erneut eine Echokardiografie durchgeführt, um Flüssigkeitsansammlungen im Perikard auszuschließen. Zusätzlich erfolgt die Inspektion der Punktionsstelle mittels Doppler-Sonografie mit genauer Befundung und Dokumentation sichtbarer vaskulärer Komplikationen. Zu diesen zählen Hämatome <5cm, Hämatome >5cm, retroperitoneale Hämatome, arteriovenöse Fisteln sowie Pseudoaneurysmata. All diese Komplikationen werden nach den BARC (Bleeding Academic Research Consortium) Blutungsdefinitionen beurteilt und bewertet (Mehran et al. 2011).

Die orale Antikoagulation sollte für alle Studienteilnehmer noch für mindestens drei Monate fortgeführt werden. Patienten, die aufgrund eines erhöhten CHA₂DS₂-VASc-Scores oder anderer gegebenen Indikationen bereits regelmäßig Gerinnungshemmer einnahmen, verfolgen ihren Antikoagulationsplan wie gehabt.

Vor Entlassung wird die Zugangsstelle noch einmal gründlich inspiziert und auf Wundinfektionen überprüft.

2.4. Follow-up

Die Patienten werden in Intervallen von einem, drei, sechs, zwölf und achtzehn Monaten wiederholt ins DHM zur Follow-up Untersuchung einbestellt. Hier erfolgt eine erneute Anamnese mit besonderem Augenmerk auf Rezidive einer Rhythmusstörung beziehungsweise bestehende Symptombefreiheit. Zudem werden alle EMAH erneut klinisch untersucht inklusive Inspektion der Punktionsstelle und der Durchführung einer Echokardiografie. Zum Nachweis von Rezidivfreiheit sollen die Patienten für sieben Tage ein Langzeit-EKG (Holter) am Körper tragen, das anschließend in der Klinik ausgewertet wird.

2.5. Endpunkte

Als primärer Endpunkt der Arbeit wird die Symptombfreiheit von jeglicher, länger als 30 Sekunden andauernden atrialen Arrhythmie, die ohne zusätzliche Durchführung einer antiarrhythmischen Therapie in einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten auftritt, festgelegt.

Den sekundären Endpunkt der Studie stellt die Abwesenheit von sämtlichen, länger als 30 Sekunden anhaltenden atrialen Arrhythmien, ohne zusätzliche Einnahme von Antiarrhythmika innerhalb eines 18-monatigen Zeitraums, nach mehreren Ablationen dar.

2.6. Rezidive

Bei symptomatischen Rezidiven während der Blanking-Periode von drei Monaten erfolgt eine Medikation mit Antiarrhythmika und/oder gegebenenfalls eine Kardioversion, um eine Konversion in den Sinusrhythmus zu erreichen. Bei asymptomatischen Rezidiven wird hingegen auf eine Therapie verzichtet. Nach der Blanking-Periode erneut symptomatisch gewordenen Patienten legen die Untersucher unter anderem die erneute Ablation nahe. Insgesamt werden bei den Patienten zwischen null und acht Rezidiveingriffe durchgeführt. Als Ultima Ratio raten die behandelnden Ärzte unter Umständen zur Ablation des AV-Knotens.

2.7. Zusammenfassung der Datenakquise

Die Daten der insgesamt 46 in die Studie eingeschlossenen EMAH, die sich zur Katheterablation vorstellen, werden mit Augenmerk auf spezifische Informationen und Ereignisse analysiert:

- Alter, Geschlecht
- Art des VHF's (paroxysmal versus persistierend)
- Art des AHF's (inklusive Zyanose Zeit)
- Klassifizierung und Art des Verschlusses bei ASD
- Vorbefunde: Schlaganfall oder TIA, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus vaskuläre Erkrankungen
- Anzahl der Katheterablationen/Rezidive
- Verlauf und Durchführbarkeit des Eingriffs

-Eingriffsparameter: Prozedurzeit, Fluoroskopiedosis

-Komplikationen:

Komplikationen
Hämatom<5cm
Hämatom>5cm
Retroperitoneales Hämatom
Pseudoaneurysma
AV-Fistel
Perikarderguss<5mm
Perikarderguss>5mm
Perikardtampnade
Thromboembolische Ereignisse

Tabelle 3: Übersicht der untersuchten Komplikationen

Zu den thromboembolischen Ereignissen zählen unter anderem die tiefe Beinvenenthrombose (TVT), die pulmonale und peripher arterielle Embolie sowie Schlaganfälle oder die TIA.

Blutungskomplikationen werden in verschiedene Schweregrade eingeteilt:

Leichte Blutungskomplikation	Schwere Blutungskomplikation
Hämatome ohne Notwendigkeit einer Bluttransfusion oder eines operativen Eingriffs	Jede Art von Blutung mit Notwendigkeit einer Bluttransfusion
Perikarderguss ohne Notwendigkeit einer Intervention	Intrakranielle Blutung
	Hämatome/Retroperitoneale Hämatome mit Notwendigkeit eines operativen Eingriffs
	Perikarderguss oder Perikardtampnade mit Notwendigkeit einer Drainage oder Intervention

Tabelle 4: Leichte und schwere Blutungskomplikationen

3. Statistische Analyse

Die den Datenbanken des DHM entnommenen Fakten werden in Microsoft Excel Version 2007 (Microsoft Inc., Redmond, Washington, USA) hinterlegt. Die statistische Auswertung erfolgt mittels SPSS Version 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Die quantitativen, kontinuierlichen Variablen (Prozedurzeit, Fluoroskopiedosis, Anzahl der Ablationen etc.) werden jeweils als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder gegebenenfalls als Medianwert mit den entsprechenden Quartilen angegeben.

Die vorwiegend nominalskalierten kategorialen Daten (Geschlecht, AHF-Schweregrad, Typ des Vorhofflimmerns etc.) werden als absolute und relative Häufigkeiten und zusätzlich als Prozentangaben dargestellt.

Zur Durchführung univariater Vergleiche werden t-Tests sowie Chi-Quadrat-Tests angewandt. Zu Beginn wird die Nullhypothese festgelegt, dass sich die Gruppen nicht unterscheiden, die Alternativhypothese hingegen besagt das Gegenteilige.

Mittels t-Test wird ermittelt, ob sich die Mittelwerte der quantitativen, metrischen Daten von zwei Stichproben statistisch signifikant unterscheiden. Ob ein kategoriales, nominalskaliertes Merkmal zwischen zwei Gruppen gleich verteilt ist oder ob zwei Merkmale eine stochastische Unabhängigkeit aufweisen, kann mit Hilfe des χ^2 -Tests nach Pearson festgestellt und analysiert werden.

Weitere Vergleiche zwischen den Studienpopulationen können mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test gezogen werden sowie die Zuordnung zur selben Grundgesamtheit untersucht werden.

Das Erreichen eines p-Wertes $< 0,05$ wird als statistisch signifikant definiert.

Mithilfe der Kaplan-Meier Methode können die Erfolgsraten, beziehungsweise Rezidivfreiheit nach einer oder multiplen Ablationen, in Abhängigkeit zum AHF Schweregrad analysiert werden.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeines

4.1.1. Übersicht über die Basisdaten

Basisdaten	
Alter (Jahre)	52,8±13
Geschlecht (männlich)	n=25 (54%)
Vorhofflimmern	
Paroxysmal	n=18 (39%)
Persistierend	n=28 (61%)
AHF Schweregrad	
Leicht	n=21 (46%)
Moderat	n=19 (41%)
Schwer	n=6 (13%)

Tabelle 5: Allgemeine Basisdaten der Studienteilnehmer

Basisdaten	
Vorerkrankungen	
Herzinsuffizienz	n=2 (4%)
Arterieller Hypertonus	n=19 (41%)
Diabetes	n=3 (7%)
Thromboembolische Ereignisse	n=5 (11%)
Vaskuläre Erkrankungen	n=4 (9%)

Tabelle 6: Vorerkrankungen der Studienteilnehmer

Eine Übersicht über die Basisdaten sowie Vorerkrankungen der Studienteilnehmer zeigen Tabelle 5 und 6.

Das mittlere Alter der zum Großteil männlichen Studienpopulation (54%) beträgt zum Zeitpunkt der Ablation 52,8±13 Jahre. Neben der Kategorisierung des VHF's in paroxysmal (n=18; 39%) und persistierend (n=28; 61%) erfolgt die Einteilung des AHF's in leicht (n=21; 46%), moderat (n=19; 41%) und schwer (n=6; 13%).

Wie häufig eine bestimmte Art des VHF (paroxysmal oder persistierend) auftritt, variiert in Abhängigkeit vom Schweregrad des AHFs. Tabelle 6 zeigt hierzu eine Übersichtsdarstellung. 43% (n=9) der Patienten mit leichtem AHF leiden unter paroxysmalem VHF sowie 42% (n=8) der Studienteilnehmer mit moderatem und 17% (n=1) der Erwachsenen mit schwerem AHF. Persistierendes VHF tritt mit zunehmendem Schweregrad des AHFs mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auf. Bei 57% (n=12) der Patienten mit leichtem, 58% (n=11) mit moderatem und 83% (n=5) mit schwerem AHF.

AHF Schweregrad	Paroxysmales VHF	Persistierendes VHF
Leicht	n=9 (43%)	n=12 (57%)
Moderat	n=8 (42%)	n=11 (58%)
Schwer	n=1 (17%)	n=5 (83%)

Tabelle 7: Auftreten von paroxysmalem und persistierendem VHF in Abhängigkeit vom AHF Schweregrad

CHA₂DS₂-VASc-Score

Der zur Berechnung des Schlaganfallrisikos angewandte Score liegt bei der untersuchten Population zwischen null und sechs Punkten. Abbildung 4 zeigt die mittels des CHA₂DS₂-VASc-Scores errechneten Punkte bei Männern und Frauen. Bei einem Großteil der Frauen (44%) sowie der Männer (81%) ergibt sich ein Punktescore ≤1. Der durchschnittliche CHA₂DS₂-VASc-Score liegt bei Patienten mit leichtem AHF bei 2,3±1,85, bei Studienteilnehmern mit moderatem AHF bei 1,4±1,3 und bei Erwachsenen mit schwerem kongenitalem Herzvitium bei 0,3±0,5.

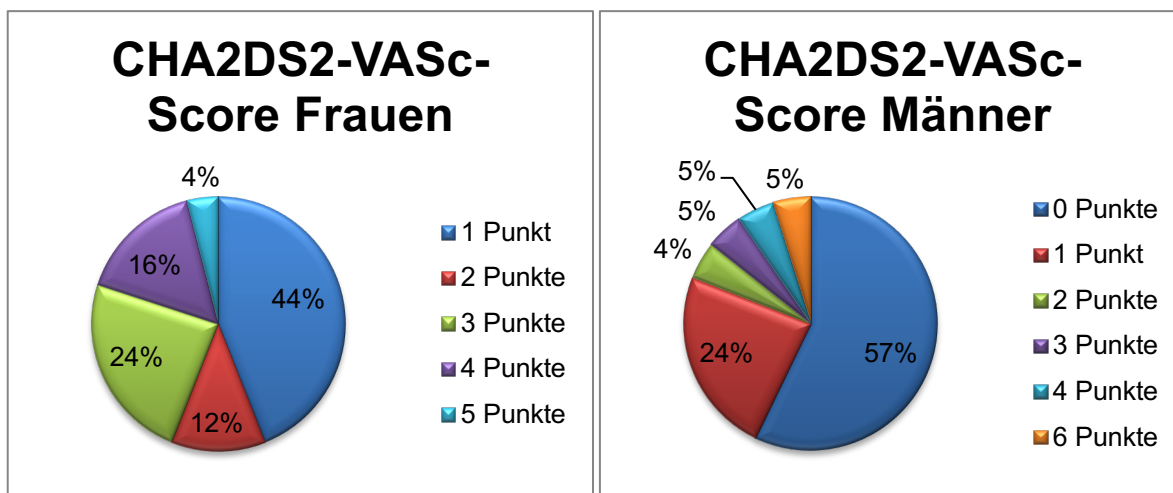


Abbildung 4: CHA₂DS₂-VASc-Score der Frauen und Männer

Orale Antikoagulation

41% (n=19) der Patienten werden mit Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon) antikoaguliert, darunter 6/19 mit paroxysmalem und 13/19 mit persistierendem VHF. Die restlichen 59% (n=27) stehen während der Ablation unter dem Einfluss von NOAKs. Zu diesen zählen Rivaroxaban (n=10), Apixaban (n=13) und Edoxaban (n=4). Unter den 13 Studienteilnehmern mit Apixaban erfolgt bei einem Studienteilnehmer die orale Antikoagulation in reduzierter Dosis aufgrund einer bekannten chronischen Nierenerkrankung.

Orale Antikoagulation	Paroxysmales VHF	Persistierendes VHF	Gesamt
Vitamin-K Antagonisten	n=6	n=13	n=19 (41%)
NOAKs			n=27 (59%)
<i>Rivaroxaban</i>	n=7	n=3	n=10
<i>Apixaban</i>	n=5	n=8	n=13
<i>Edoxaban</i>	n=0	n=4	n=4

Tabelle 8: Orale Antikoagulation der Studienpopulation

Zyanosezeit

Die mittlere Zyanosezeit, also der Zeitraum von der Geburt bis zur ersten Operation, beziehungsweise bis zum ersten interventionellen Eingriff, beträgt bei den AHF-

Patienten im Mittel $28,8 \pm 21,6$ Jahre. Tabelle 9 zeigt die Zyanosezeiten in Abhängigkeit vom Schweregrad des AHFs.

AHF Schweregrad	Zyanosezeit
leicht	$41,2 \pm 19,1$ Jahre
moderat	$17,8 \pm 17,0$ Jahre
schwer	$9,5 \pm 9,4$ Jahre

Tabelle 9: Zyanosezeiten in Abhängigkeit vom AHF Schweregrad

4.1.2. Prozedurdaten

Allgemeines

Im Mittleren werden $2,1 \pm 1,4$ Katheterablationen pro Patient durchgeführt mit einer Spannweite von einem, bis zu acht durchgeführten Eingriffen. Die mittlere Eingriffsdauer beträgt dabei $175,4 \pm 71,1$ Minuten. $47,4 \pm 2,7$ Minuten werden hierbei im Mittel mit Radiofrequenzstrom gearbeitet (RF-Zeit). Die Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen dauert während des Eingriffs im Mittel $18,8 \pm 13,2$ Minuten mit einer Fluoroskopiedosis von $1541,34 \pm 1633,23$ cGy x cm².

Basisdaten	
<i>Prozedurdaten</i>	
Prozedurzeit (min)	$175,4 \pm 71,1$
RF-Zeit (min)	$47,4 \pm 2,7$
Fluoroskopiezeit (min)	$18,8 \pm 13,2$
Fluoroskopie Dosis (cGy x cm²)	$1541,34 \pm 1633,23$
Anzahl der Ablationen	$2,1 \pm 1,4$
Zugang zum linken Atrium	
TSP	n=43 (93%)
retrograd	n=3 (7%)

Tabelle 10: Prozedurdaten

Transseptale Punktion

Bei der überwiegenden Mehrheit der Studienteilnehmer (n=43; 93%) ist der Zugang zum linken Atrium mittels TSP möglich. Diese Zugangsstrategie ist bei einer kleinen

Gruppe (n=3; 7%) allerdings nicht durchführbar. Hier muss alternativ der retrograde Zugang zum linken Atrium mithilfe eines Stereotaxis Systems gewählt werden. Alle drei zählen zur Gruppe der ASD-Patienten, deren Defekt operativ versorgt wurde.

4.2. Erfolgsraten

4.2.1. Allgemeines

Die Langzeiterfolgsrate setzt Symptomfreiheit von jeglicher Form von atrialer Arrhythmie 18 Monate nach der zuletzt durchgeführten Katheterablation voraus. Die fehlende Einnahme antiarrhythmischer Medikation stellt ein weiteres Erfordernis für die Definition der Endpunkte dar. Nach dieser Definition beträgt der Langzeiterfolg der gesamten Studienpopulation nach nur einem Eingriff 42% (p=0,003). Nach mehreren Ablationen, im Durchschnitt $2,1 \pm 1,4$, steigt die Gesamterfolgsrate auf 61% (p=0,05).

4.2.2. Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns

Nach einer Ablation

Rezidivfreiheit nach 18 Monaten, nach nur einer Katheterablation (ohne die Einnahme von Antiarrhythmika) findet sich bei 61% der Patienten mit paroxysmalen VHF sowie bei 29% mit persistierendem VHF (p=0,003).

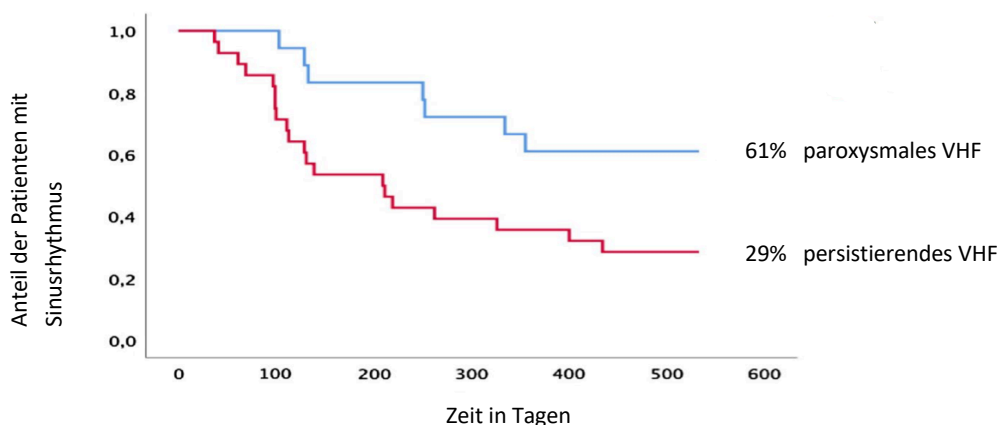


Abbildung 5: Rezidivfreiheit nach 18 Monaten nach einer Katheterablation (ohne antiarrhythmische Therapie) in Abhängigkeit von der Art des VHF (paroxysmal, persistierend)

Nach mehreren Ablationen

Nach mehreren Katheterablationen zeigt sich Symptombfreiheit (ohne antiarrhythmische Therapie) bei 82% der Studienteilnehmer mit paroxysmalem, sowie bei 48% mit persistierendem VHF ($p=0,05$). Unter allen 18 Studienteilnehmern mit paroxysmalem VHF wird Rezidivfreiheit nach 18 Monaten von sieben der neun Erwachsenen mit leichtem AHF und von fünf der restlichen 9 mit schwerem oder moderatem AHF erreicht.

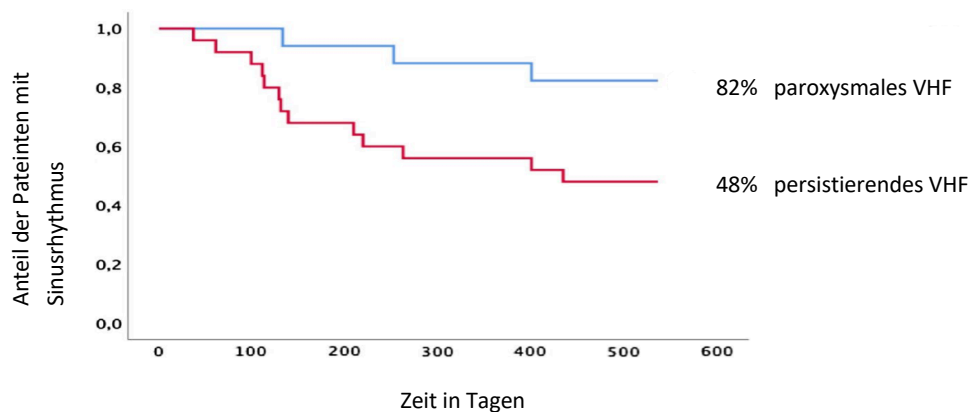


Abbildung 6: Rezidivfreiheit nach 18 Monaten nach multiplen Katheterablationen (ohne antiarrhythmische Therapie) in Abhängigkeit von der Art des VHF (paroxysmal, persistierend)

4.2.3 Abhängigkeit vom Schweregrad des angeborenen Herzfehlers

Nach einer Ablation

Bei Betrachtung der Erfolgsraten in Abhängigkeit vom Schweregrad des AHFs treten bei 42% der Patienten mit einfachem, 48% mit moderatem und 17% mit komplexem AHF 18 Monate nach einer einzelnen Katheterablation (ohne antiarrhythmische Medikation) keine weiteren Rezidive auf.

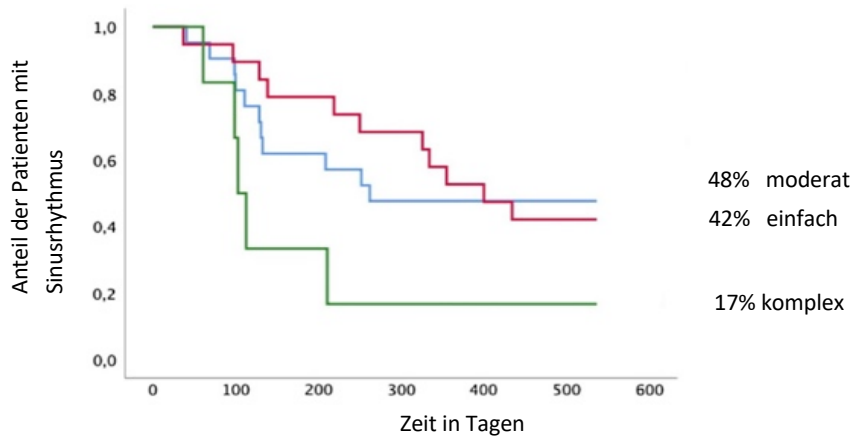


Abbildung 7: Rezidivfreiheit nach 18 Monaten nach einer Katheterablation (ohne antiarrhythmische Therapie) in Abhängigkeit vom AHF Schweregrad (einfach, moderat, komplex)

Nach mehreren Ablationen

Die Abwesenheit jeglicher atrialer Arrhythmie nach 18 Monaten verbessert sich in allen drei Gruppen nach multiplen Katheterablationen (ohne antiarrhythmische Therapie). Somit beträgt der Langzeiterfolg bei den Studienteilnehmern mit einfachem AHF 64%, mit moderatem AHF 62% und mit schwerem AHF 50%.

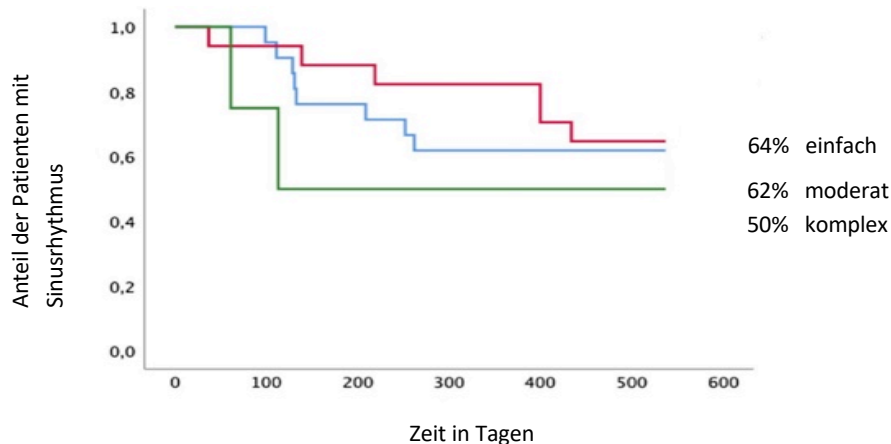


Abbildung 8: Rezidivfreiheit nach 18 Monaten nach multiplen Katheterablationen (ohne antiarrhythmische Therapie) in Abhängigkeit vom AHF Schweregrad (einfach, moderat, komplex)

4.3. Komplikationen

Eine Übersicht über relevante intra- und periprozedurale Komplikationen der Ablation findet sich in Tabelle 9. Hier werden sowohl thromboembolische, als auch Blutungsereignisse mittels postoperativer Doppler-Sonografie am Folgetag sowie

Perikardkomplikationen mittels Echokardiografie betrachtet. Im Allgemeinen stellt sich der Eingriff als komplikationsarm dar.

Basisdaten	
<i>Komplikationen</i>	
Hämatom > 5 cm	n=6 (13%)
Retroperitoneales Hämatom	n=0
AV-Fistel	n=0
Pseudoaneurysma	n=0
Tamponade	n=0
Intra-/periprozedurale thromboembolische Komplikationen	n=0

Tabelle 11: Komplikationen der Katheterablation

Blutungskomplikationen:

Insgesamt sind nur leichte Blutungskomplikationen feststellbar. Zu diesen zählen lediglich sechs Patienten, bei denen sich in der Doppler-Sonografie ein Hämatom >5cm zeigt. Hiervon betroffen sind zwei Erwachsene mit leichtem, drei mit moderatem und einer mit schwerem AHF. Bei diesen Studienteilnehmern ist jedoch weder eine Drainage oder chirurgische Entfernung nötig, noch muss eine Bluttransfusion in Erwägung gezogen werden. Kleine, harmlose Hämatome <5cm ohne therapeutische Konsequenz treten beim Großteil der Untersuchten auf (n=36, 78%). Ein mit einem Hämatom in Verbindung stehendes arterielles Gefäß, ein sogenanntes Pseudoaneurysma oder auch Aneurysma spurium, ist bei keinem der Patienten nach dem Eingriff festzustellen. Ebenso wenig kommt es zur Entstehung von AV-Fisteln durch Punktion von Arterie und Vene mit anschließender Ausbildung einer pathologischen Verbindung. Als Therapieoptionen einer solchen arterio-venösen Verbindung wären im DHM entweder ein konservativer Ansatz, wie eine Kompression infrage gekommen, oder unter Umständen ein interventioneller, bis hin zu einem operativen Eingriff nötig gewesen. Auch im Retroperitonealraum finden sich keinerlei Hämatome. Schwere Blutungskomplikationen bleiben gänzlich aus und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) ist ebenso wenig notwendig.

Keiner der 46 Studienteilnehmer erleidet ein thromboembolisches Ereignis, es kommt weder zum Auftreten eines Apoplex, einer TIA, einer TVT, noch zur Entstehung einer arteriellen oder pulmonalen Embolie.

Blut- oder Flüssigkeitsansammlungen im Perikard >5mm werden direkt postoperativ sowie erneut am Folgetag mittels Echokardiografie untersucht und stellen sich bei 0/46 dar. Im Kontrast dazu können kleine, nicht therapiebedürftige Perikardergüsse <5mm ohne klinische Relevanz bei allen Patienten nachgewiesen werden. Der Ausschluss einer hämodynamisch relevanten Herzbeutelamponade erfolgt bei allen Studienteilnehmern.

5. Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht die Sicherheit und die Durchführbarkeit sowie den Langzeiterfolg der Katheterablation von VHF bei Patienten mit kongenitalem Herzfehler. Als primärer Endpunkt wird hierbei die vollständige Symptombefreiung von atrialer Arrhythmie ohne zusätzliche antiarrhythmische Therapie in dem Zeitraum von 18 Monaten nach dem Ablationseingriff festgelegt. Es erfolgt die Auswertung der Erfolgsquoten nach einer und im Falle von Rezidiven nach mehreren Eingriffen. Des Weiteren wird die Durchführbarkeit des Eingriffs bei dieser Kohorte mit unterschiedlichen anatomischen kardialen Anomalien bezüglich potenzieller Hindernisse und möglicher notwendiger Abweichungen des Ablationsvorgangs überprüft. In Bezug auf die Durchführbarkeit liegt das Augenmerk vor allem auf der Evaluierung der Problematik des Zugangs zum linken Atrium bei Patienten mit ASD. Ein weiteres Ziel stellt die Erfassung von intra- und periprozeduralen Komplikationen sowie von Problemquellen, die sich bei dieser sehr speziellen Patientengruppe ergeben, dar.

Nach aktuellem Kenntnisstand ist dies eine der wenigen Studien, welche die genannten Parameter nach Ablation ohne Unterbrechung der oralen Antikoagulation evaluiert sowie in Abhängigkeit von der Art des VHF (paroxysmal versus persistierend) und der Komplexität des AHFs untersucht.

5.1. Langzeiterfolg der Katheterablation von Vorhofflimmern bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler

5.1.1. Evaluierung der Ergebnisse in Bezug auf die Art des Vorhofflimmerns

Untersucht wird der Langzeiterfolg nach einer beziehungsweise, im Falle von Rezidiven, mehreren Katheterablationen von VHF bei AHF-Patienten. Betrachtet werden dabei Symptomvorliegen, beziehungsweise -freiheit von VHF über einen Zeitraum von 18 Monaten nach dem Eingriff ohne zusätzliche Einnahme von Antiarrhythmika. Dabei ergeben unsere Untersuchungen zu anderen Studien vergleichbare Ergebnisse. Kombinierte Erfolgsraten der gesamten Studienpopulation (39% paroxysmales und 61% persistierendes VHF) erbringen Langzeitsymptombefreiung bei 42% der Patienten nach nur einem Eingriff sowie bei

61% der Patienten nach mehreren Eingriffen bei einer mittleren Ablationsanzahl von $2,1 \pm 1,4$.

Am erfolgversprechendsten zeigen sich die Ergebnisse der Studienteilnehmer mit paroxysmalem VHF. In der Analyse ergeben sich Erfolgsraten von 61% nach einer und von 82% nach mehreren Katheterablationen.

Unterlegenheit der Ablationsergebnisse bei Patienten mit persistierendem VHF

Bei Betrachtung des Patientenkollektivs mit persistierendem VHF können deutlich schlechtere Erfolgsergebnisse beobachtet werden. Zur dauerhaften Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus kommt es bei lediglich 29% nach einem Eingriff und weniger als die Hälfte (48%) berichtet von Symptombefreiheit nach multiplen Eingriffen.

Es existieren verschiedene mögliche Gründe und Hypothesen für die Tatsache, dass die Ablation von VHF bei AHF-Patienten mit persistierendem VHF zu schlechteren Resultaten führt als bei Studienteilnehmern mit paroxysmalem VHF.

Auch bei Betroffenen ohne AHF oder strukturelle Herzerkrankungen sind die Langzeiterfolgsraten der Ablation im Kollektiv mit persistierendem VHF denen der paroxysmalen Patientengruppe grundsätzlich deutlich unterlegen (Cappato et al. 2010).

Die Ursprungsorte, die für Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF von Bedeutung sind, scheinen bei persistierendem VHF diffuser und die Rezidivgefahr ist im Allgemeinen größer (Okamoto und Okumura 2017). Während es trotz großem Anteil an Rekonnektionen der Pulmonalvenen bei paroxysmalem VHF häufig zu keiner Rezidiverscheinung kommt, schlussfolgern Okamoto und Okumura (2017), dass Rekonnektionen der PV nicht zwangsläufig VHF erzeugen. Die permanente elektrische Isolation der PV scheint aufgrund der Diffusität der VHF-Trigger bei persistierendem VHF jedoch umso bedeutender (Okamoto und Okumura 2017).

Bei einem Großteil der AHF-Patienten mit persistierendem VHF liegt möglicherweise vermehrt abnormales Substrat vor, welches durch vorherige korrigierende Eingriffe verursacht wird und sich teilweise in Form von Narbengewebe darstellt. Auch eingebrachte Fremdmaterialien oder Implantate wie Occluder, können eine Veränderung des Substrates bedingen. Bereits in mehreren Studien wurde die atriale Fibrose als entscheidende Komponente in der Entwicklung von

Überleitungsstörungen und somit als begünstigender Faktor in der Entstehung von VHF beschrieben (Thanigaimani et al. 2017a).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen vorliegenden Herzerkrankungen und atrialen Remodelingprozessen, die wiederum eine Progression von VHF begünstigen sollen (Wijffels et al. 1995; Allessie et al. 2001). Aufgrund der großen Wahrscheinlichkeit der Progression von der paroxysmalen zur persistierenden Form des VHF im Laufe der Zeit (Padfield et al. 2017), ist es somit von besonderer Bedeutung die Rhythmusstörung frühzeitig zu diagnostizieren und zu therapieren, da Langzeiterfolge nach Katheterablation bei ersterer Art noch deutlich positiver ausfallen. Die Devise lautet „catch early“.

Auch bei EMAH ist die frühe Detektion der Arrhythmie von Bedeutung. In der Studie von Guarguagli et al. zeigt sich die persistierende Form des VHF als unabhängiger Prädiktor für Rezidive nach der Ablation von VHF bei EMAH (Guarguagli et al. 2019).

Ablationsstrategien bei AHF-Patienten mit persistierendem VHF

Zudem herrscht in Fachkreisen noch keine Einigkeit über ein einheitliches Ablationsvorgehen bei persistierendem VHF. Daher überrascht es nicht, dass vor allem in Bezug auf die spezielle Gruppe der EMAH, Ablationsstrategien noch wenig untersucht wurden.

Die Arbeitsgruppe von M. Haissaguerre aus Bordeaux ist der Ansicht, dass neben den PV noch weitere Regionen, die ebenfalls Ursprungorte der Arrhythmie darstellen, eliminiert werden müssen und empfehlen für Patienten mit persistierendem VHF den sogenannten „stepwise approach“ (O'Neill et al. 2006). Dieser Ansatz setzt sich zusammen aus PVI plus CFAE-Ablation plus dem Setzen linearer Läsionen (O'Neill et al. 2006). Das Team aus Bordeaux berichtet über Erfolgsquoten von 85% nach einem oder mehreren Eingriffen unter Anwendung des „stepwise approach“ während eines Nachbeobachtungszeitraumes von mindestens 12 Monaten (O'Neill et al. 2009).

Die STAR AF 2 Studie hingegen, die wie bereits erläutert, die PVI mit zwei erweiterten Methoden (zusätzliche atriale Läsionen und Ablation an Orten mit CFAEs, jeweils ergänzend zur PVI) vergleicht und dabei keine zusätzlichen Nutzen der Ansätze mit zusätzlicher atrialer Substratablation feststellt, weist mit diesen Erkenntnissen bereits darauf hin, dass eine individuellere, selektive

Herangehensweise für die Ablation von persistierendem VHF zielführend wäre (Verma et al. 2015). Die Studie von Verma et al. (2015) bezieht sich in ihren Aussagen vorwiegend auf Betroffene ohne AHF.

Da bei Patienten mit kongenitalem Herzfehler und der persistierenden Form von VHF, wie bereits zuvor erläutert, das Substrat potenziell zunehmende Abnormalitäten aufweisen kann, die möglicherweise zu veränderten Initiations-, sowie Aufrechterhaltungsprozessen von VHF bei dieser speziellen Gruppe von Patienten führen können, erscheinen erweiterte Ablationstechniken häufig als sinnvolle Option. Die Elektrophysiologen des DHM-Teams entscheiden sich, aufgrund des häufig vorhandenen zusätzlichen, meist komplexeren Substrates bei dieser speziellen Patientengruppe für eine zur PVI erweiterten Ablationstechnik, mit Ablation an Orten mit CFAEs und gegebenenfalls die Erzeugung linearer Läsionen bei persistierendem VHF.

5.1.2. Evaluierung der Ergebnisse in Bezug auf die Komplexität des angeborenen Herzfehlers

Nach multiplen Katheterablationen liegt der Langzeiterfolg (ohne antiarrhythmische Therapie) bei den Studienteilnehmern mit einfachem AHF bei 64%, mit moderatem bei 62% und mit schwerem bei 50%. Somit zeigen sich Erfolgsraten bei leichten beziehungsweise moderaten Herzfehlern als vergleichbar. Außerdem ist eine leichte Abnahme der Langzeiterfolgsquoten bei komplexen Herzfehlern zu beobachten. Zu erwähnen ist allerdings, dass bei einem Großteil der Patienten, entweder leichte (46%) oder moderate Herzfehler (41%), jedoch nur bei einem geringen Anteil von 13%, Herzfehler schwerer Komplexität vorliegen. Daher ist es schwierig eine aussagekräftige Schlussfolgerung zu ziehen, ob Erfolgsquoten bei schwerem AHF tatsächlich geringfügig schlechter ausfallen. Unter den 18 Studienteilnehmern mit paroxysmalem VHF kann nach 18 Monaten bei sieben von neun Erwachsenen mit leichtem AHF und bei fünf der restlichen neun mit schwerem oder moderatem AHF Symptombefreiheit beobachtet werden. Diese Ergebnisse implizieren, dass bei den Patienten mit paroxysmalem VHF Langzeiterfolge nach Ablation unabhängig vom Grad der Komplexität sind. Allerdings ist wiederum zu beachten, dass sich in der Gruppe aus sechs Patienten mit schwerem Herzfehler nur ein Betroffener mit paroxysmalem VHF befindet.

Nach nur einer Ablation profitieren 42% der Patienten mit einfachem, 48% mit moderatem und 17% mit schwerem AHF. Somit scheinen vor allem Erwachsene mit schwerem kongenitalem Herzfehler mehrere Rezidiveingriffe zu benötigen, um einen dauerhaften Sinusrhythmus nach Ablation zu erreichen. Eine mögliche Theorie dafür ist, dass vor allem bei Herzen mit schwerem angeborenem Defekt, vermehrt komplexeres Substrat vorliegt. Aufgrund der zunehmenden hämodynamischen Belastung zeigen die Betroffenen häufig kardiale Anpassungsprozesse, wie die Dilatation des linken Atriums mit kompensatorischer Hypertrophie, was ein atriales Remodeling wiederum begünstigt (Thanigaimani et al. 2017b). Die Hassaiguierre-Gruppe berichtet von einer statistisch signifikanten Assoziation eines kleineren linken Atriums mit der erfolgreichen Konversion in den Sinusrhythmus nach der ersten Ablation (O'Neill et al. 2009). Auch Nie und Guarguali zeigen in ihrer Studie eine Assoziation der Größe des linken Atriums mit VHF-Rezidiven nach der Ablation von VHF bei EMAH (Guarguagli et al. 2019; Nie et al. 2015).

Zusätzlich liegt bei diesen Patienten gegebenenfalls mehr Narbenareal vor und somit vermehrt atriale Fibrose aufgrund von teils mehrmaligen und häufig komplexeren korrigierenden Eingriffen in der Vergangenheit.

Da Erwachsene mit komplexem kongenitalem Herzfehler häufig besonders anfällig für die Entwicklung von Nebenwirkungen durch eine antiarrhythmische Therapie sind, ist bei diesen die Option der Katheterablation besonders relevant (Moore et al. 2018). Ob die Komplexität des AHFs einen Prädiktor für VHF-Rezidive nach Ablation darstellt und diese auf lange Sicht von dem Eingriff profitieren, ist noch in größeren Studien zu evaluieren. Auch in anderen Arbeiten sind die Erkenntnisse diesbezüglich konträr. Während Liang et al. (2019) von keiner Assoziation ausgehen, kommen Guarguali et al. (2019) in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Komplexität des AHFs einen unabhängigen Risikofaktor für die erneute Entwicklung von VHF nach Katheterablation darstellt.

5.1.3. Übereinstimmung mit Ergebnissen aus anderen Studien

Vergleich mit weiteren Studien zur Katheterablation von VHF bei AHF-Patienten

- 1) Philip et al. (2012)

Eine der ersten Studien aus dem Jahr 2012, die Sicherheit und Effizienz der PVI als Behandlungsoption von gegen Antiarrhythmika therapieresistentem VHF bei

Patienten mit AHF untersucht, stammt von Philip et al., die insgesamt 36 Patienten in die Studie einschließen, wobei 26 Studienteilnehmer unter paroxysmalem, zehn unter persistierendem sowie vier unter permanentem VHF leiden. Zu den häufigsten vorliegenden Herzfehlern zählen hier ebenfalls der ASD (61%) und VSD (17%), oder eine Kombination aus beiden (8%) sowie weitere seltenere Anomalien (TOF, Epstein Anomalie, Aortenisthmusstenose, singulärer Ventrikel mit Transposition der großen Arterien und das Bland-White-Garland Syndrom mit resultierender Kardiomyopathie) (Philip et al. 2012). Eine Vergleichskohorte bildet hier eine Gruppe aus Patienten mit struktureller Herzerkrankung nicht-kongenitalen Ursprungs. Ein Behandlungserfolg nach nur einem Eingriff wird bei 42% der AHF-Patienten nach 300 Tagen erzielt, während nach vier Jahren nur 27% der Patienten symptomfrei bleiben (Philip et al. 2012). Die Studie von Philip et al. (2012) zeigt bessere Erfolgsraten unter zusätzlicher antiarrhythmischer Therapie, 84% nach 300 Tagen und 61% nach vier Jahren. Eine Unterscheidung der Langzeiterfolgsraten nach Art des VHF erfolgt nicht. Zu beachten ist hier jedoch die große Variabilität an angewandten Ablationsstrategien.

2) Sohns et al. (2018)

Eine weitere retrospektive Arbeit von Sohns et al. (2018) zeigt mittelfristige und Langzeiterfolgsraten der Katheterablation von VHF bei einem Patientenkollektiv bestehend aus 57 Studienteilnehmern mit AHF (61% leicht, 17,5% moderat, 21,1% schwer), wobei bei dem Großteil persistierendes VHF (63%) vorliegt. Nach nur einer Ablation ergeben sich Erfolgsraten von 63% nach einem Jahr und von 22% nach fünf Jahren (Sohns et al. 2018). Die Kohorte von Sohns et al. (2018) zeigt eine deutliche Besserung der Ergebnisse mit Symptombfreiheit nach einem Jahr bei 99% sowie 83% der Patienten nach fünf Jahren nach Durchführung multipler Eingriffe bei durchschnittlich 2,0+/-0,5 Ablationen. Während die PVI bei allen Studienteilnehmern angewandt wird, besteht bei einem Großteil die Notwendigkeit, den Eingriff mit Maßnahmen, wie dem Setzen linearer Läsionen oder durch CFAE-basierte Ablation zu erweitern (Sohns et al. 2018).

3) Liang et. al (2019)

Eine kürzlich veröffentlichte Multicenter Studie von Liang et al. (2019) mit einer AHF-Kohorte von 84 Patienten (51 einfache, 22 moderate, 11 schwere Komplexität) mit bei knapp 45% der Studienteilnehmer vorliegendem paroxysmalem VHF, liegt der 1-

Jahres Erfolg bei 53,1% ohne zusätzliche Einnahme von Antiarrhythmika und kombinierte Erfolgsraten (ohne oder mit zusätzlicher antiarrhythmischer Therapie) bei 71,6%. Zu erwähnen ist, dass bei nur knapp über einem Drittel der Patienten die alleinige PVI zum Einsatz kommt, während die restlichen Ablationsstrategien durch zusätzliche Vorgänge, wie lineare Läsionen, CFAE-basierte Techniken oder die Beseitigung spezifischer Rotoren erweitert werden (Liang et al. 2019). Auch Liang et al. (2019) können keine signifikanten Unterschiede im Langzeiterfolg bezogen auf die Komplexität des AHFs feststellen.

4) Guarguali et al. (2019)

58 Patienten, darunter 45% mit paroxysmalem VHF, werden in die retrospektive Studie von Guarguali et al. (2019) eingeschlossen, wobei bei 57% der Patienten ein moderater oder schwerer AHF vorliegt. Neben der PVI wird der Ablationseingriff unter Umständen erweitert durch CFAE-Ablation oder lineare Ablation und erfolgt ebenfalls unter ununterbrochener oraler Antikoagulation (Guarguali et al. 2019). Guarguali et al. (2019) identifizieren die Art des VHF (persistierend), die Komplexität des AHFs (schwer) sowie die Größe des linken Atriums als Prädiktoren für eine Rezidiventwicklung. Die höheren Rezidivraten im Vergleich zu anderen Studien und der vorliegenden Arbeit lassen sich möglicherweise durch die höhere Anzahl an Patienten mit komplexem AHF erklären.

5) Zusammenfassung der Daten der vorgestellten Studien

	Liang et al.	Sohns et al.	Philip et al.	Guarguali et al.	Vorliegende Arbeit
Anzahl der Studienteilnehmer	84	57	36	58	46
Anteil der Patienten mit paroxysmalem VHF	45%	37%	72%	45%	39%
Erfolgsergebnisse	53,1% nach 1 Jahr	63% nach 1 Jahr	42% nach 300 Tagen	32,8% nach 1 Jahr	42% nach 18 Monaten

Tabelle 12: Übersicht über Erfolgsraten nach einer Katheterablation von VHF bei AHF-Patienten aus verschiedenen Studien (Liang et al. 2019; Philip et al. 2012; Sohns et al. 2018; Guarguali et al. 2019)

Vergleich mit Ergebnissen der Katheterablation von VHF aus Studien an Patienten ohne AHF

Die Studiengruppe von Cappato et al. (2010) berichtet nach Datenanalyse der Erfolgsraten der Katheterablation von VHF zahlreicher elektrophysiologischer Labore weltweit, von Symptomfreiheit bei etwa 80 % der Patienten nach durchschnittlich 1,3 Eingriffen beziehungsweise bei 70% der Patienten ohne zusätzliche antiarrhythmische Therapie. Auch hier zeigen sich Langzeiterfolgsraten bei Patienten mit paroxysmalem VHF (74,9%; 83,2% mit antiarrhythmischer Therapie) den Ergebnissen bei persistierendem VHF (64,8%; 75% mit antiarrhythmischer Therapie) überlegen (Cappato et al. 2010).

Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Ergebnisse in Bezug auf Patienten mit paroxysmalem VHF vergleichbar sind zwischen EMAH und Erwachsenen ohne kongenitalen Herzfehler, während Erfolgsraten bei AHF-Betroffenen mit persistierendem VHF jedoch deutlich schlechter ausfallen.

5.1.4. Resümee

Bei allen Studienteilnehmern wird eine PVI durchgeführt sowie eine zusätzliche Ablation an Orten mit CFAEs und gegebenenfalls die Erzeugung linearer Läsionen bei persistierendem VHF. Die Ergebnisse zeigen eine vielversprechende Langzeiterfolgsrate bei Patienten mit paroxysmalem VHF. Man kann konkludieren, dass Ablationstechniken, die leitliniengemäß bei Patienten ohne AHF zum Einsatz kommen, durchaus übertragbar auf EMAH sind. Dies bekräftigen auch, die im direkten Vergleich zu Erwachsenen ohne kongenitales Herzvitium ähnlichen Erfolgsraten, was die paroxysmale Form des VHF betrifft. Jedoch sind die Rezidivraten bei AHF-Betroffenen mit persistierendem VHF höher als bei Patienten ohne AHF. Daher kann entnommen werden, dass bei persistierendem VHF, vor allem bei vorliegender kongenitaler Herzerkrankung, zusätzliche und individuell angepasste Ablationsstrategien aufgrund eines komplexeren Substrates besonders sinnvoll erscheinen. In dieser Studie lässt sich keine sichere Aussage treffen, ob Erwachsene mit schwerem AHF schlechtere Erfolgschancen für eine langfristige Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus nach Ablation haben. Allerdings scheinen diese Patienten aufgrund von Abnormalitäten des Substrates mit komplexeren Initiations- und Aufrechterhaltungsmechanismen häufig mehrere Rezidiveingriffe zu benötigen

5.2. Durchführbarkeit

5.2.1. Bildgebung

Der ausführlichen bildgebenden Untersuchung kommt bei AHF-Patienten eine besondere Bedeutung zu, da anatomische Abnormalitäten oder vorhandene Fremdmaterialien wie Occluder den Eingriff häufig beeinflussen oder potenziell auch erschweren und gegebenenfalls zu einer Änderung des Ablationsvorgehens führen können.

Präoperative CT- und TEE-Aufnahmen dienen zum einen als wichtige Verfahren zum Thrombusausschluss. Zum anderen können mittels CT anatomische kardiale Anomalien aufgedeckt werden und das Ablationsvorgehen als Konsequenz entsprechend angepasst werden. Des Weiteren können zuvor angefertigte CT-Aufnahmen in ein elektroanatomisches Mapping-System integriert werden, um eine noch genauere Visualisierung der teils von der Norm abweichenden Anatomie zu ermöglichen und somit die Orientierung während des Ablationsvorganges sowie das Erreichen des linken Atriums, beziehungsweise der Pulmonalvenen mit den verschiedenen Kathetersystemen zu erleichtern.

Mittels der angewandten Mapping-Systeme können die Ursprungsorte des VHF's sowie mögliche modifizierte Substrate, fokale Loci oder gegebenenfalls vorliegende Reentry-Mechanismen identifiziert werden und durch anschließende Ablation ausgeschaltet werden. Die Verwendung dieses Systems ermöglicht die optimale und rasche Darstellung der teils stark variierenden anatomischen Gegebenheiten der Patienten mit kongenitalem Herzfehler. Dies hat zusätzlich weitere positive Nebeneffekte wie die Minimierung der Fluoroskopiedosis und der gesamten Eingriffsdauer (Stabile et al. 2012).

Grundsätzlich lässt sich aus der Studie entnehmen, dass eine genaue Planung und Auseinandersetzung mit den anatomischen Gegebenheiten vorab sowie während des Eingriffs erleichternde Bedingungen schafft und ebenfalls von Bedeutung ist, um die Platzierung der Katheter und weiteren notwendigen Hilfsmitteln an den gewünschten Zielort zu ermöglichen.

5.2.2. Problemquellen bei der Durchführung des Eingriffs

Durch die Anwendung modernster bildgebender Verfahren, wie elektroanatomisches Mapping oder der CT-Integrationstechnik kann der Großteil der Katheterablationen

an AHF-Patienten ohne Probleme durchgeführt werden. Der Zugang zum Gefäßsystem stellt trotz potenzieller Vernarbungen aufgrund vorheriger Eingriffe bei keinem der Patienten ein Problem dar.

Der Zugang zum linken Atrium mittels TSP ist bei der überwiegenden Mehrheit (n=43, 93%) ohne weiteres möglich, während diese Zugangsstrategie allerdings bei den restlichen 7% fehlschlägt. Zeigt sich das interatriale Septum als unpassierbar, stellt der retrograde Zugang zum linken Atrium mit Hilfe eines Stereotaxis Systems eine Alternative dar. Der alternative Zugang zum linken Atrium über die Aorta mittels des magnetischen Navigationssystems zeigt sich als komplikationslos. Von dieser Problematik scheinen vor allem ASD-Patienten mit Occluder-Verschluss des Septums betroffen zu sein. Alle drei AHF-Patienten, bei denen die TSP nicht durchführbar ist, zählen zur Gruppe der 27 ASD Patienten, darunter zehn Patienten mit Device-Verschluss.

Für eine erfolgreiche TSP ist vor allem bei komplexen anatomischen Gegebenheiten oder bei prothetischem Material die CT-Integrationsmethode (Integration der dreidimensionalen Anatomie des Herzens erstellt durch das 3D-Mapping System in die zuvor angefertigten CT-Aufnahmen) sehr hilfreich (Bourier et al. 2016).

5.2.3. Beurteilung der Prozedurdaten

Während der alleinigen PVI bei paroxysmalem VHF sowie eine zur PVI erweiterten Ablation an Orten mit CFAEs und gegebenenfalls die Erzeugung linearer Läsionen bei persistierendem VHF beträgt die mittlere RF-Zeit $47,4 \pm 2,7$ Minuten und die mittlere Fluoroskopiezeit $18,8 \pm 13,2$ Minuten mit einer durchschnittlichen Fluoroskopiedosis von $1541,34 \pm 1633,23$ cGy x cm². Im Allgemeinen lässt sich feststellen, dass die Prozedurdaten, auch im Vergleich zur Ablationsdauer bei VHF-Patienten ohne kongenitales Herzvitium, durchaus analog zu den Ergebnissen anderer Studien sind (Loring et al. 2020). Bei direkter Gegenüberstellung der Studie von Sohns et al. (2018), deren mittlere Eingriffsdauer bei 235 ± 87 Minuten liegt, zeigt sich, dass in der vorliegenden Arbeit kürzere Prozedurzeiten von durchschnittlich $175,4 \pm 71,1$ Minuten erreicht werden. Im Studienkollektiv von Liang et al. (2019) liegen mittlere Eingriffszeiten von $299,1 \pm 111,5$ Minuten vor, mit tendenziell längerer Dauer bei komplexerem AHF.

Bei Überlegungen zur Wahl des Ablationsverfahrens sollte allerdings beachtet werden, dass Eingriffe, welche um verschiedenste Ablationstechniken erweitert

wurden, grundsätzlich auch unvermeidbar mit verlängerten Prozedurzeiten verbunden sind. Eine längere Eingriffsdauer bedeutet für den Patienten neben der erhöhten Strahlenexposition auch eine potenziell erhöhte Gefahr für das Auftreten von Komplikationen. Unter Umständen auftretende Problemquellen während der Ablation bei AHF-Patienten, wie beispielsweise der problematische Zugang zum linken Atrium durch septale Hindernisse wie Occluder oder die komplizierte Erreichbarkeit des Ablationsortes aufgrund von bestimmten anatomischen Anomalien, erfordern teilweise alternative Zugangswege oder den Wechsel zu passenderem Kathetermaterial. Diese Prozesse erfordern wiederum Zeit und tragen ebenfalls zu einer Verlängerung der Ablationsdauer bei dieser Patientengruppe bei.

5.2.3. Vergleich der Durchführbarkeit der Ablation bei Patienten mit angeborenem Herzfehler in anderen Studien

Während Sohns et al. (2018) ebenfalls von einer problemlosen Durchführung der Ablation von VHF bei allen AHF-Patienten berichten, schlägt der Ablationsversuch in der AHF-Kohorte von Philip et al. (2012) bei zwei Patienten, zum einen bei einem Erwachsenen mit TOF und zum anderen bei einem Betroffenen mit TGA fehl. Als Gründe hierfür geben die Autoren Schwierigkeiten beim Erreichen des linken Atriums sowie der Pulmonalvenen an. Ähnliche Probleme finden sich in unserer Kohorte nicht, denn der Zugang zum linken Atrium ist bei unseren Patienten mit TOF oder TGA ohne größere Schwierigkeiten möglich.

Im Studienkollektiv von Guarguali et al. (2019) zeigt sich der Eingriff bei lediglich einem Patienten mit sehr komplexen anatomischen Gegebenheiten, trotz diverser Re-Ablationseingriffe und externen Kardioversionsversuchen als erfolglos. Hier handelt es sich um einen Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom, Mitralklappenstenose und persistierendem VHF.

Wie die vorliegende Studie, berichtet auch Liang et al. (2019) von einer erfolgreichen Konversion in den Sinusrhythmus bei allen Studienteilnehmern.

5.3. Sicherheit und Prävalenz von Komplikationen

Grundsätzlich erweist sich der Eingriff als komplikationsarm mit einer Komplikationsrate von 13%. Unter ununterbrochener oraler Antikoagulation können lediglich kleinere Blutungskomplikationen in Form von Hämatomen bei insgesamt sechs Patienten beobachtet werden. Schwere Komplikationen treten in dieser

Kohorte nicht auf. Es kann kein Zusammenhang zwischen Maß an Sicherheit oder Komplikationsrate der Katheterablation und der Art beziehungsweise der Komplexität des AHFs festgestellt werden. Der Eingriff ist somit auch für Erwachsene mit schwerem AHF sicher.

Außer bei dem Anteil der Patienten, die bereits unter dauerhafter oraler Antikoagulation stehen, erfolgt bei den restlichen Studienteilnehmern ebenfalls die Einnahme von OAKs für 4 Wochen vor sowie 3 Monate nach dem Ablationseingriff, um das Risiko thromboembolischer Komplikationen zu minimieren. Eine Fortführung der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder NOAKs während des Eingriffs kommt anstatt einer Überbrückung mit Heparin („Bridging“) zum Einsatz, wie es seit einiger Zeit zur Minimierung von Blutungskomplikationen in Fachkreisen empfohlen wird (Calkins et al. 2018). Bezüglich des genauen präinterventionellen Managements liegen noch keine einheitlichen Richtlinien vor. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie erhält die volle morgendliche Dosis Apixaban oder Dabigatran. Die Gabe von Rivaroxaban oder Edoxaban wird aufgeteilt in eine morgendliche sowie eine abendliche Hälfte. Die Fortführung der Antikoagulation nach beendeter Ablation erfolgt jedoch erst nach echokardiografischem Ausschluss eines Perikardergusses.

Komplikationsraten von EMAH sind grundsätzlich vergleichbar mit denen von Patienten ohne AHF. Allgemeine weltweite Untersuchungen zur Sicherheit und Effizienz der Katheterablation bei VHF ergeben Major-Komplikationsraten von 4,5% (Cappato et al. 2010).

Bei der Untersuchung der speziellen Gruppe von Patienten mit AHF kommen sowohl Philip et al. (2012), Liang et al. (2019), als auch Sohns et al. (2018) und Guarguali et al. anhand ihrer Studienergebnisse zu der Schlussfolgerung, dass die Ablation von VHF sicher sei.

Philip et al. berichten von Komplikationen bei 17% der Patienten, darunter ein Großteil (8%) mit Problemen an der vaskulären Zugangsstelle (vorwiegend Hämatome) sowie Pulmonalstenosen bei 3% und thromboembolische Ereignisse bei ebenfalls 3 % der Patienten (Philip et al. 2012).

Im Studienkollektiv von Liang et al. treten keine schweren, jedoch sieben Minor-Komplikationen bei den 84 untersuchten Patienten auf (Liang et al. 2019).

Auch Guarguali et al. (2019) berichten von einer sicheren Durchführbarkeit des Eingriffs ohne größere Komplikationen.

Die Ergebnisse von Sohns et al. (2018) zeigen etwas höhere Komplikationsraten. Die Autoren berichten von Minor-Komplikationen bei 21% der Patienten, darunter rund 50% Hämatome sowie Major-Komplikationen bei 1,8% der Patienten. Dabei handelt es sich um einen Studienteilnehmer mit therapiebedürftiger Perikardtamponade (Sohns et al. 2018). Während die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten drei Tage vor Ablationsbeginn unterbrochen wird und stattdessen ein Bridging mit Heparin zum Einsatz kommt, wird die NOAK Gabe jedoch nur am Tag zuvor ausgelassen und im Anschluss an den Eingriff fortgeführt (Sohns et al. 2018).

Somit lässt sich entnehmen, dass die ermittelten Komplikationsraten durchaus mit Ergebnissen anderer Studien vergleichbar sind. Auch Resultate aus Untersuchungen an Patienten ohne angeborenes Herzvitium unterscheiden sich nicht wesentlich. Daher kann geschlussfolgert werden, dass es sich bei der Katheterablation von VHF unter ununterbrochener oraler Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder DOAKs bei AHF-Patienten um eine sichere Therapiemöglichkeit handelt und das Vorkommen schwerer Komplikationen insgesamt gering ist.

5.4. Zusammenfassung

Die Erkenntnisse der vorliegenden Studie bekräftigen, dass die Katheterablation von VHF auch für Patienten mit kongenitalem Herzfehler ein wertvolles und geeignetes Therapieverfahren darstellt und bestätigen somit die Ergebnisse der wenigen bereits durchgeführten Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen. Die genannten Daten zeigen auf, dass es sich bei der Ablation von VHF sowohl um ein sicheres, als auch durchführbares Verfahren für EMAH handelt, welches sich zudem als effektiv herausstellt, um die Grundfrage der Dissertation zu beantworten.

Grundsätzlich zeigen sich vielversprechende, zu Patienten ohne kongenitales Herzvitium vergleichbare Langzeiterfolgsraten bei AHF-Patienten mit paroxysmalem VHF. Dies gilt nicht für Betroffene der persistierenden Form des VHF. Hier veranschaulichen die Ergebnisse, dass Erfolgsraten deutlich schlechter ausfallen. Mögliche Gründe hierfür stellen die zunehmende Komplexität und Diffusität des myokardialen Substrates dar. Diese Tatsache macht ein frühzeitiges Erkennen und Verhindern der Progression zur persistierenden Form des VHF bei dieser speziellen Patientengruppe umso bedeutender. Während Erfolgsquoten vorwiegend von der Art

des VHF's beeinflusst werden, scheint der Grad an Komplexität des AHF's eine geringere Rolle zu spielen.

Die Katheterablation bei AHF-Betroffenen unter ununterbrochener Antikoagulation ist sicher und Komplikationsraten sind vergleichbar zu Patienten ohne kongenitalen Herzfehler. Schwere Komplikationen treten nur geringfügig auf und die Sicherheit scheint unabhängig von der Komplexität des Herzfehlers zu sein, welche somit auch bei Patienten mit komplexem AHF gegeben ist.

Mithilfe moderner Bildgebungsverfahren, wie 3-D-Mappingsystemen oder der CT-Integrationstechnik zur Darstellung von anatomischen kardialen Abnormalitäten, ist die Ablation meist ohne Probleme durchführbar. Eine Problemquelle, die sich teilweise bei ASD-Patienten mit Occludern oder Ähnlichem findet, stellt die Unmöglichkeit der TSP dar, die mithilfe des retrograden Zugangs, gesteuert durch ein Stereotaxis System, umgangen werden kann.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Ablation von VHF auch für Patienten mit kongenitalem Herzfehler eine attraktive Behandlungsmethode darstellt und ein frühzeitiges Erkennen der Rhythmusstörung, im Stadium des paroxysmalen VHF's für den Therapieerfolg vorteilhaft ist.

5.5. Studienlimitationen

Beim Ziehen von Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen, sollten auch gewisse Limitationen miteinbezogen werden, die diese Studie aufweist. Zum einen ist zu erwähnen, dass die Anzahl der untersuchten Patienten relativ gering ist. Trotzdem handelt es sich um eine im Vergleich zu anderen vorliegenden Arbeiten vergleichbare Größe des Studienkollektivs und diese Studie zählt nach aktuellem Kenntnisstand immer noch zu den größten Veröffentlichungen zur Katheterablation von VHF bei AHF-Patienten. Des Weiteren muss die Heterogenität des Kollektivs mit in Betracht gezogen werden. Diese äußert sich vor allem durch die Unterschiede der zahlreichen verschiedenen kongenitalen Herzfehler, deren vorliegendes Substrat variabel ist und denen unterschiedliche Mechanismen, von der VHF Initiierung, bis hin zur Aufrechterhaltung, zugrunde liegen können. Zudem ist aufgrund der anatomischen Diversität oft kein einheitlicher Prozedurvorgang möglich und unterschiedlichste Problemquellen oder Herausforderungen können während der Ablation bei den verschiedenen Herzfehlern auftreten. Zusätzlich liegt keine ausgeglichene Untersuchung bezüglich der Komplexität der AHF's vor, denn nur eine

sehr überschaubare Gruppe von sechs Patienten (13%) leidet an der schweren Form des angeborenen Herzfehlers. Außerdem überwiegt die Anzahl der Patienten mit der persistierenden Form des VHF (61%) gegenüber denen mit paroxysmale VHF (39%). Auch an die Heterogenität bezüglich verschiedener Komorbiditäten der Studienteilnehmer, die Rezidive zusätzlich begünstigen können, sollte gedacht werden. Des Weiteren ist die Studie durch ihr retrospektives Design und die fehlende Randomisierung limitiert.

5.6. Ausblick

Ein Mangel an wirksamen und effizienten Therapiealternativen für die Behandlung von VHF bei AHF-Patienten macht die Katheterablation für diese spezielle Patientengruppe zu einem zentralen Therapiebaustein. Trotz hoffnungsvoller Ergebnisse, die vielversprechende Langzeiterfolge der Ablation von paroxysmale VHF mittels PVI zeigen, stellt sich heraus, dass Erfolgsquoten bei persistierendem VHF durchaus noch optimierbar sind. Daher ist vor allem für diese Patientengruppe die Identifikation von effizienten Ablationsstrategien in größeren Studien wünschenswert.

Literaturverzeichnis

Alboni, Paolo; Botto, Giovanni L.; Baldi, Nicola; Luzi, Mario; Russo, Vitantonio; Gianfranchi, Lorella et al. (2004): Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. In: *The New England journal of medicine* 351 (23), S. 2384–2391. DOI: 10.1056/NEJMoa041233.

Aliot, Etienne; Botto, Giovanni L.; Crijns, Harry J.; Kirchhof, Paulus (2014): Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 16 (6), S. 787–796. DOI: 10.1093/europace/eut369.

Allessie, M. A.; Boyden, P. A.; Camm, A. J.; Kléber, A. G.; Lab, M. J.; Legato, M. J. et al. (2001): Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. In: *Circulation* 103 (5), S. 769–777. DOI: 10.1161/01.cir.103.5.769.

Andrade, Jason G.; MacGillivray, Jenny; Macle, Laurent; Yao, Ren Jie Robert; Bennett, Matthew; Fordyce, Christopher B. et al. (2018): Clinical effectiveness of a systematic "pill-in-the-pocket" approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. In: *Heart rhythm* 15 (1), S. 9–16. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.002.

Arbelo, Elena; Brugada, Josep; Hindricks, Gerhard; Maggioni, Aldo; Tavazzi, Luigi; Vardas, Panos et al. (2012): ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 14 (8), S. 1094–1103. DOI: 10.1093/europace/eus153.

Ball, Jocasta; Carrington, Melinda J.; McMurray, John J.V.; Stewart, Simon (2013): Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. In: *International journal of cardiology* 167 (5), S. 1807–1824. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.093.

Benjamin, E. J.; Levy, D.; Vaziri, S. M.; D'Agostino, R. B.; Belanger, A. J.; Wolf, P. A. (1994): Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. In: *JAMA* 271 (11), S. 840–844.

Bhave, Prashant D.; Goldman, L. Elizabeth; Vittinghoff, Eric; Maselli, Judith; Auerbach, Andrew (2012): Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. In: *American heart journal* 164 (6), S. 918–924. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.09.004.

Bollmann, Andreas; Ueberham, Laura; Schuler, Ekkehard; Wiedemann, Michael; Reithmann, Christopher; Sause, Armin et al. (2018): Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER). In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 20 (12), S. 1944–1951. DOI: 10.1093/europace/euy131.

Bouchardy, Judith; Therrien, Judith; Pilote, Louise; Ionescu-Iltu, Raluca; Martucci, Giuseppe; Bottega, Natalie; Marelli, Ariane J. (2009): Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. In: *Circulation* 120 (17), S. 1679–1686. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.866319.

Bourier, Felix; Reents, Tilko; Ammar-Busch, Sonia; Semmler, Verena; Telishevska, Marta; Kottmaier, Marc et al. (2016): Transseptal Puncture Guided by CT-Derived 3D-Augmented Fluoroscopy. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 27 (3), S. 369–372. DOI: 10.1111/jce.12885.

Bracher, Isabelle; Padrutt, Maria; Bonassin, Francesca; Santos Lopes, Bruno; Gruner, Christiane; Stämpfli, Simon F. et al. (2017): Burden and impact of congenital syndromes and comorbidities among adults with congenital heart disease. In: *International journal of cardiology* 240, S. 159–164. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.118.

Calkins, Hugh; Brugada, Josep; Packer, Douglas L.; Cappato, Riccardo; Chen, Shih-Ann; Crijns, Harry J. G. et al. (2007): HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. In: *Heart rhythm* 4 (6), S. 816–861. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.04.005.

Calkins, Hugh; Hindricks, Gerhard; Cappato, Riccardo; Kim, Young-Hoon; Saad, Eduardo B.; Aguinaga, Luis et al. (2018): 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 20 (1), e1-e160. DOI: 10.1093/europace/eux274.

Cappato, Riccardo; Calkins, Hugh; Chen, Shih-Ann; Davies, Wyn; Iesaka, Yoshito; Kalman, Jonathan et al. (2009): Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. In: *Journal of the American College of Cardiology* 53 (19), S. 1798–1803. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.022.

Cappato, Riccardo; Calkins, Hugh; Chen, Shih-Ann; Davies, Wyn; Iesaka, Yoshito; Kalman, Jonathan et al. (2010): Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 3 (1), S. 32–38. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.859116.

Chugh, Sumeet S.; Havmoeller, Rasmus; Narayanan, Kumar; Singh, David; Rienstra, Michiel; Benjamin, Emelia J. et al. (2014): Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. In: *Circulation* 129 (8), S. 837–847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.

Ettinger, P. O.; Wu, C. F.; La Cruz, C. de; Weisse, A. B.; Ahmed, S. S.; Regan, T. J. (1978): Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. In: *American heart journal* 95 (5), S. 555–562. DOI: 10.1016/0002-8703(78)90296-x.

Fauchier, Laurent; Villejoubert, Olivier; Clementy, Nicolas; Bernard, Anne; Pierre, Bertrand; Angoulvant, Denis et al. (2016): Causes of Death and Influencing Factors in Patients with Atrial Fibrillation. In: *The American journal of medicine* 129 (12), S. 1278–1287. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.06.045.

Freeman, James V.; Wang, Yun; Akar, Joseph; Desai, Nihar; Krumholz, Harlan (2017): National Trends in Atrial Fibrillation Hospitalization, Readmission, and Mortality for Medicare Beneficiaries, 1999-2013. In: *Circulation* 135 (13), S. 1227–1239. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022388.

Gami, Apoor S.; Pressman, Gregg; Caples, Sean M.; Kanagala, Ravi; Gard, Joseph J.; Davison, Diane E. et al. (2004): Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. In: *Circulation* 110 (4), S. 364–367. DOI: 10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E.

Ganesan, Anand N.; Shipp, Nicholas J.; Brooks, Anthony G.; Kuklik, Pawel; Lau, Dennis H.; Lim, Han S. et al. (2013): Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of the American Heart Association* 2 (2), e004549. DOI: 10.1161/JAHA.112.004549.

Gepstein, L.; Evans, S. J. (1998): Electroanatomical mapping of the heart: basic concepts and implications for the treatment of cardiac arrhythmias. In: *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 21 (6), S. 1268–1278. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1998.tb00187.x.

Grymonprez, Maxim; Vakaet, Vincent; Kavousi, Maryam; Stricker, Bruno H.; Ikram, M. Arfan; Heeringa, Jan et al. (2019): Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation. In: *International journal of cardiology* 276, S. 118–124. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.056.

Guarguagli, Silvia; Kempny, Aleksander; Cazzoli, Ilaria; Barracano, Rosaria; Gatzoulis, Michael A.; Dimopoulos, Konstantinos; Ernst, Sabine (2019): Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with congenital heart disease. In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 21 (9), S. 1334–1344. DOI: 10.1093/europace/euz157.

Gupta, Deepak K.; Shah, Amil M.; Giugliano, Robert P.; Ruff, Christian T.; Antman, Elliott M.; Grip, Laura T. et al. (2014): Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. In: *European heart journal* 35 (22), S. 1457–1465. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf500.

Haïssaguerre, M.; Jaïs, P.; Shah, D. C.; Takahashi, A.; Hocini, M.; Quiniou, G. et al. (1998): Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. In: *The New England journal of medicine* 339 (10), S. 659–666. DOI: 10.1056/NEJM199809033391003.

Heeringa, Jan; Kors, Jan A.; Hofman, Albert; van Rooij, Frank J. A.; Witteman, Jacqueline C. M. (2008): Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. In: *American heart journal* 156 (6), S. 1163–1169. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.08.003.

Heidendael, J. F.; Bokma, J. P.; Groot, J. R. de; Koolbergen, D. R.; Mulder, B. J. M.; Bouma, B. J. (2015): Weighing the risks: Thrombotic and bleeding events in adults with atrial arrhythmias and congenital heart disease. In: *International journal of cardiology* 186, S. 315–320. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.024.

Hu, Wei-Syun; Lin, Cheng-Li (2019): Suicide attempt in patients with atrial fibrillation - A nationwide cohort study. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 92, S. 470–475. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.01.013.

Imazio, Massimo; Lazaros, George; Picardi, Elisa; Vasileiou, Panagiotis; Orlando, Fabrizio; Carraro, Mara et al. (2015): Incidence and prognostic significance of new onset atrial fibrillation/flutter in acute pericarditis. In: *Heart (British Cardiac Society)* 101 (18), S. 1463–1467. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307398.

Kettering, Klaus; Yim, Dag-Hau; Gramley, Felix (2017): Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern : Zirkumferenzielle Pulmonalvenenablation – günstiger Effekt einer zusätzlichen linearen Läsion am linksatrialen Vorhofdach auf das Langzeitergebnis. In: *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 28 (3), S. 328–334. DOI: 10.1007/s00399-017-0519-x.

Khairy, Paul; Aboulhosn, Jamil; Broberg, Craig S.; Cohen, Scott; Cook, Stephen; Dore, Annie et al. (2016): Thromboprophylaxis for atrial arrhythmias in congenital heart disease: A multicenter study. In: *International journal of cardiology* 223, S. 729–735. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.223.

Khairy, Paul; van Hare, George F.; Balaji, Seshadri; Berul, Charles I.; Cecchin, Frank; Cohen, Mitchell I. et al. (2014): PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). In: *The Canadian journal of cardiology* 30 (10), e1-e63. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.09.002.

Khan, Hassan; Kella, Danesh; Rauramaa, Rainer; Savonen, Kai; Lloyd, Michael S.; Laukkanen, Jari A. (2015): Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: A population-based follow-up study. In: *Heart rhythm* 12 (7), S. 1424–1430. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.024.

Kirchhof, Paulus; Benussi, Stefano; Kotecha, Dipak; Ahlsson, Anders; Atar, Dan; Casadei, Barbara et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. In: *European heart journal* 37 (38), S. 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.

Ko, Darae; Rahman, Faisal; Schnabel, Renate B.; Yin, Xiaoyan; Benjamin, Emelia J.; Christophersen, Ingrid E. (2016): Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. In: *Nature reviews. Cardiology* 13 (6), S. 321–332. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.45.

Kottmaier, Marc; Baur, Ariela; Lund, Sarah; Bourier, Felix; Reents, Tilko; Semmler, Verena et al. (2020): Atrial fibrillation ablation in adults with congenital heart disease on uninterrupted oral anticoagulation is safe and efficient. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 109 (7), S. 904–910. DOI: 10.1007/s00392-019-01580-1.

Kottmaier, Marc; Jilek, Clemens; Berglar, Sophie; Reents, Tilko; Bourier, Felix; Semmler, Verena et al. (2019): Exclusion of left atrial thrombus by dual-source cardiac computed tomography prior to catheter ablation for atrial fibrillation. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 108 (2), S. 150–156. DOI: 10.1007/s00392-018-1333-0.

Koyak, Zeliha; Kroon, Bart; Groot, Joris R. de; Wagenaar, Lodewijk J.; van Dijk, Arie P.; Mulder, Bart A. et al. (2013): Efficacy of antiarrhythmic drugs in adults with congenital heart disease and supraventricular tachycardias. In: *The American journal of cardiology* 112 (9), S. 1461–1467. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.07.029.

Krijthe, Bouwe P.; Kunst, Anton; Benjamin, Emelia J.; Lip, Gregory Y. H.; Franco, Oscar H.; Hofman, Albert et al. (2013): Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. In: *European heart journal* 34 (35), S. 2746–2751. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs280.

Kuck, Karl-Heinz; Brugada, Josep; Fürnkranz, Alexander; Metzner, Andreas; Ouyang, Feifan; Chun, K. R. Julian et al. (2016): Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. In: *The New England journal of medicine* 374 (23), S. 2235–2245. DOI: 10.1056/NEJMoa1602014.

Labombarda, Fabien; Hamilton, Robert; Shohoudi, Azadeh; Aboulhosn, Jamil; Broberg, Craig S.; Chaix, Marie A. et al. (2017): Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Permanent Atrial Arrhythmias in Congenital Heart Disease. In: *Journal of the American College of Cardiology* 70 (7), S. 857–865. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.034.

Lee, Euijae; Choi, Eue-Keun; Han, Kyung-Do; Lee, HyunJung; Choe, Won-Seok; Lee, So-Ryoung et al. (2018): Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based study. In: *PloS one* 13 (12), e0209687. DOI: 10.1371/journal.pone.0209687.

Liang, Jackson J.; Frankel, David S.; Parikh, Valay; Lakkireddy, Dhanujaya; Mohanty, Sanghamitra; Burkhardt, J. David et al. (2019): Safety and outcomes of catheter ablation for atrial fibrillation in adults with congenital heart disease: A multicenter registry study. In: *Heart rhythm* 16 (6), S. 846–852. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.12.024.

Lindinger, A.; Schwedler, G.; Hense, H-W (2010): Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). In: *Klinische Padiatrie* 222 (5), S. 321–326. DOI: 10.1055/s-0030-1254155.

López-López, José A.; Sterne, Jonathan A. C.; Thom, Howard H. Z.; Higgins, Julian P. T.; Hingorani, Aroon D.; Okoli, George N. et al. (2017): Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 359, j5058. DOI: 10.1136/bmj.j5058.

Loring, Zak; Holmes, DaJuanicia N.; Matsouaka, Roland A.; Curtis, Anne B.; Day, John D.; Desai, Nihar et al. (2020): Procedural Patterns and Safety of Atrial Fibrillation Ablation: Findings From Get With The Guidelines-Atrial Fibrillation. In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 13 (9), e007944. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007944.

Magnussen, Christina; Niiranen, Teemu J.; Ojeda, Francisco M.; Gianfagna, Francesco; Blankenberg, Stefan; Njølstad, Inger et al. (2017): Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). In: *Circulation* 136 (17), S. 1588–1597. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981.

Maisel, W. H.; Rawn, J. D.; Stevenson, W. G. (2001): Atrial fibrillation after cardiac surgery. In: *Annals of internal medicine* 135 (12), S. 1061–1073. DOI: 10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010.

Mandalenakis, Zacharias; Rosengren, Annika; Lappas, Georg; Eriksson, Peter; Gilljam, Thomas; Hansson, Per-Olof et al. (2018): Atrial Fibrillation Burden in Young Patients With Congenital Heart Disease. In: *Circulation* 137 (9), S. 928–937. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029590.

Manninger, Martin; Zweiker, David; van Hunnik, Arne; Alogna, Alessio; Prassl, Anton J.; Schipke, Julia et al. (2018): Arterial hypertension drives arrhythmia progression via specific structural remodeling in a porcine model of atrial fibrillation. In: *Heart rhythm* 15 (9), S. 1328–1336. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.05.016.

Marelli, Ariane J.; Ionescu-Ittu, Raluca; Mackie, Andrew S.; Guo, Liming; Dendukuri, Nandini; Kaouache, Mohammed (2014): Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. In: *Circulation* 130 (9), S. 749–756. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008396.

Medi, Caroline; Kalman, Jonathan M.; Spence, Steven J.; Teh, Andrew W.; Lee, Geoffrey; Bader, Ilona et al. (2011): Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: implications for the substrate for atrial fibrillation. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 22 (12), S. 1317–1324. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02125.x.

Mehran, Roxana; Rao, Sunil V.; Bhatt, Deepak L.; Gibson, C. Michael; Caixeta, Adriano; Eikelboom, John et al. (2011): Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. In: *Circulation* 123 (23), S. 2736–2747. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.

Mills, Katherine T.; Bundy, Joshua D.; Kelly, Tanika N.; Reed, Jennifer E.; Kearney, Patricia M.; Reynolds, Kristi et al. (2016): Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. In: *Circulation* 134 (6), S. 441–450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.

Mitchell, Gary F.; Vasan, Ramachandran S.; Keyes, Michelle J.; Parise, Helen; Wang, Thomas J.; Larson, Martin G. et al. (2007): Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. In: *JAMA* 297 (7), S. 709–715. DOI: 10.1001/jama.297.7.709.

Moe, G. K.; Abildskov, J. A. (1959): Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. In: *American heart journal* 58 (1), S. 59–70. DOI: 10.1016/0002-8703(59)90274-1.

Moe, Tabitha G.; Abrich, Victor A.; Rhee, Edward K. (2017): Atrial Fibrillation in Patients with Congenital Heart Disease. In: *Journal of atrial fibrillation* 10 (1), S. 1612. DOI: 10.4022/jafib.1612.

Moore, Benjamin M.; Cordina, Rachael L.; McGuire, Mark A.; Celermajer, David S. (2018): Adverse effects of amiodarone therapy in adults with congenital heart disease. In: *Congenital heart disease* 13 (6), S. 944–951. DOI: 10.1111/chd.12657.

Morillo, C. A.; Klein, G. J.; Jones, D. L.; Guiraudon, C. M. (1995): Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. In: *Circulation* 91 (5), S. 1588–1595. DOI: 10.1161/01.cir.91.5.1588.

Morillo, Carlos A.; Verma, Atul; Connolly, Stuart J.; Kuck, Karl H.; Nair, Girish M.; Champagne, Jean et al. (2014): Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. In: *JAMA* 311 (7), S. 692–700. DOI: 10.1001/jama.2014.467.

Nademanee, Koonlawee; McKenzie, John; Kosar, Erol; Schwab, Mark; Sunsaneewitayakul, Buncha; Vasavakul, Thaveekiat et al. (2004): A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. In: *Journal of the American College of Cardiology* 43 (11), S. 2044–2053. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.054.

Ng, Austin Chin Chwan; Adikari, Dona; Yuan, David; Lau, Jerrett K.; Yong, Andy Sze Chiang; Chow, Vincent; Kritharides, Leonard (2016): The Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Acute Pulmonary Embolism. In: *PloS one* 11 (3), e0150448. DOI: 10.1371/journal.pone.0150448.

Nie, Jun-Gang; Dong, Jian-Zeng; Salim, Mohamed; Li, Song-Nan; Wu, Xiao-Yan; Chen, Ying-Wei et al. (2015): Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with atrial septal defect: long-term follow-up results. In: *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 42 (1), S. 43–49. DOI: 10.1007/s10840-014-9958-z.

Nielsen, Jens Cosedis; Johannessen, Arne; Raatikainen, Pekka; Hindricks, Gerhard; Walfridsson, Håkan; Pehrson, Steen Michael et al. (2017): Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. In: *Heart (British Cardiac Society)* 103 (5), S. 368–376. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309781.

Nielsen, Jonas B.; Fritsche, Lars G.; Zhou, Wei; Teslovich, Tanya M.; Holmen, Oddgeir L.; Gustafsson, Stefan et al. (2018): Genome-wide Study of Atrial Fibrillation Identifies Seven Risk Loci and Highlights Biological Pathways and Regulatory Elements Involved in Cardiac Development. In: *American journal of human genetics* 102 (1), S. 103–115. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.003.

Odutayo, Ayodele; Wong, Christopher X.; Hsiao, Allan J.; Hopewell, Sally; Altman, Douglas G.; Emdin, Connor A. (2016): Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 354, i4482. DOI: 10.1136/bmj.i4482.

Okamatsu, Hideharu; Okumura, Ken (2017): Strategy and Outcome of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation - Impact of Progress in the Mapping and Ablation Technologies. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 82 (1), S. 2–9. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1205.

O'Neill, Mark D.; Jaïs, Pierre; Takahashi, Yoshihide; Jönsson, Anders; Sacher, Frédéric; Hocini, Méléze et al. (2006): The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation--evidence for a cumulative effect. In: *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 16 (3), S. 153–167. DOI: 10.1007/s10840-006-9045-1.

- O'Neill, Mark D.; Wright, Matthew; Knecht, Sébastien; Jaïs, Pierre; Hocini, Méléze; Takahashi, Yoshihide et al. (2009): Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. In: *European heart journal* 30 (9), S. 1105–1112. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp063.
- Padfield, Gareth J.; Steinberg, Christian; Swampillai, Janice; Qian, Hong; Connolly, Stuart J.; Dorian, Paul et al. (2017): Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. In: *Heart rhythm* 14 (6), S. 801–807. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.01.038.
- Palomäki, Antti; Mustonen, Pirjo; Hartikainen, Juha E. K.; Nuotio, Ilpo; Kiviniemi, Tuomas; Ylitalo, Antti et al. (2016): Strokes after cardioversion of atrial fibrillation--The FibStroke study. In: *International journal of cardiology* 203, S. 269–273. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.168.
- Pappone, Carlo; Oral, Hakan; Santinelli, Vincenzo; Vicedomini, Gabriele; Lang, Christopher C.; Manguso, Francesco et al. (2004): Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. In: *Circulation* 109 (22), S. 2724–2726. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131866.44650.46.
- Park, Chan-Il; Lehrmann, Heiko; Keyl, Cornelius; Weber, Reinhold; Schiebeling, Jochen; Allgeier, Juergen et al. (2014): Mechanisms of pulmonary vein reconnection after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: the deterministic role of contact force and interlesion distance. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 25 (7), S. 701–708. DOI: 10.1111/jce.12396.
- Philip, Femi; Muhammad, Kamran I.; Agarwal, Shikar; Natale, Andrea; Krasuski, Richard A. (2012): Pulmonary vein isolation for the treatment of drug-refractory atrial fibrillation in adults with congenital heart disease. In: *Congenital heart disease* 7 (4), S. 392–399. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2012.00649.x.
- Roos-Hesselink, J. W.; Meijboom, F. J.; Spitaels, S. E. C.; van Domburg, R.; van Rijen, E. H. M.; Utens, E. M. W. J. et al. (2003): Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21-33 years. In: *European heart journal* 24 (2), S. 190–197. DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00383-4.
- Roux, Jean-François; Zado, Erica; Callans, David J.; Garcia, Fermin; Lin, David; Marchlinski, Francis E. et al. (2009): Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). In: *Circulation* 120 (12), S. 1036–1040. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839639.
- Sacher, Frédéric; Monahan, Kristi H.; Thomas, Stuart P.; Davidson, Neil; Adragao, Pedro; Sanders, Prashanthan et al. (2006): Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 47 (12), S. 2498–2503. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.050.
- Santangeli, Pasquale; Zado, Erica S.; Hutchinson, Mathew D.; Riley, Michael P.; Lin, David; Frankel, David S. et al. (2016): Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. In: *Heart rhythm* 13 (2), S. 374–382. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.10.023.

Schnabel, Renate B.; Wilde, Sandra; Wild, Philipp S.; Munzel, Thomas; Blankenberg, Stefan (2012): Atrial Fibrillation. In: *Deutsches Aerzteblatt Online*. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0293.

Silka, Michael J.; Bar-Cohen, Yaniv (2017): Prevalence of Atrial Fibrillation and Permanent Atrial Arrhythmias in Congenital Heart Disease: Sequel or Series? In: *Journal of the American College of Cardiology* 70 (7), S. 866–868. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.052.

Singh, Sheldon M.; d'Avila, Andre; Doshi, Shephal K.; Brugge, William R.; Bedford, Rudolph A.; Mela, Theofanie et al. (2008): Esophageal injury and temperature monitoring during atrial fibrillation ablation. In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 1 (3), S. 162–168. DOI: 10.1161/CIRCEP.107.789552.

Singh-Manoux, Archana; Fayosse, Aurore; Sabia, Séverine; Canonico, Marianne; Bobak, Martin; Elbaz, Alexis et al. (2017): Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. In: *European heart journal* 38 (34), S. 2612–2618. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx208.

Sohns, Christian; Nürnberg, Jan-Hendrik; Hebe, Joachim; Duckeck, Wolfgang; Ventura, Rodolfo; Konietzschke, Frank et al. (2018): Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Adults With Congenital Heart Disease: Lessons Learned From More Than 10 Years Following a Sequential Ablation Approach. In: *JACC. Clinical electrophysiology* 4 (6), S. 733–743. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.01.015.

Stabile, Giuseppe; Scaglione, Marco; del Greco, Maurizio; Ponti, Roberto de; Bongiorno, Maria Grazia; Zoppo, Franco et al. (2012): Reduced fluoroscopy exposure during ablation of atrial fibrillation using a novel electroanatomical navigation system: a multicentre experience. In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 14 (1), S. 60–65. DOI: 10.1093/europace/eur271.

Suleiman, Mahmoud; Gepstein, Lior; Roguin, Ariel; Beyar, Rafael; Boulos, Monther (2007): Catheter ablation of cardiac arrhythmias guided by electroanatomic imaging (CARTO): a single-center experience. In: *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 9 (4), S. 260–264.

Swan, Lorna; Frogoudaki, Alexandra A. (2018): Heart Failure in Adult Congenital Heart Disease. Cham: Springer International Publishing.

Teunissen, Cas; Velthuis, Birgitta K.; Hassink, Rutger J.; van der Heijden, Jeroen F.; Voncken, Evert-Jan P. A.; Clappers, Nick et al. (2017): Incidence of Pulmonary Vein Stenosis After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. In: *JACC. Clinical electrophysiology* 3 (6), S. 589–598. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.02.003.

Teuwen, Christophe P.; Ramdjan, Tanwier T. T. K.; Götte, Marco; Brundel, Bianca J. J. M.; Evertz, Reinder; Vriend, Joris W. J. et al. (2015): Time Course of Atrial Fibrillation in Patients With Congenital Heart Defects. In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 8 (5), S. 1065–1072. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003272.

Thanigaimani, Shivshankar; Lau, Dennis H.; Agbaedeng, Thomas; Elliott, Adrian D.; Mahajan, Rajiv; Sanders, Prashanthan (2017a): Molecular mechanisms of atrial fibrosis: implications for the clinic. In: *Expert review of cardiovascular therapy* 15 (4), S. 247–256. DOI: 10.1080/14779072.2017.1299005.

Thanigaimani, Shivshankar; McLennan, Emma; Linz, Dominik; Mahajan, Rajiv; Agbaedeng, Thomas A.; Lee, Geoffrey et al. (2017b): Progression and reversibility of stretch induced atrial remodeling: Characterization and clinical implications. In: *Progress in biophysics and molecular biology* 130 (Pt B), S. 376–386. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.07.010.

Thrall, Graham; Lip, Gregory Y. H.; Carroll, Douglas; Lane, Deirdre (2007): Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. In: *Chest* 132 (4), S. 1259–1264. DOI: 10.1378/chest.07-0036.

Tsuboi, Ippei; Hayashi, Meiso; Miyauchi, Yasushi; Iwasaki, Yu-ki; Yodogawa, Kenji; Hayashi, Hiroshi et al. (2014): Anatomical factors associated with periesophageal vagus nerve injury after catheter ablation of atrial fibrillation. In: *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi* 81 (4), S. 248–257. DOI: 10.1272/jnms.81.248.

Vaquero, Miguel; Calvo, David; Jalife, José (2008): Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. In: *Heart rhythm* 5 (6), S. 872–879. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.02.034.

Verheugt, Carianne L.; Uiterwaal, Cuno S. P. M.; van der Velde, Enno T.; Meijboom, Folkert J.; Pieper, Petronella G.; Sieswerda, Gertjan Tj et al. (2010): The emerging burden of hospital admissions of adults with congenital heart disease. In: *Heart (British Cardiac Society)* 96 (11), S. 872–878. DOI: 10.1136/hrt.2009.185595.

Verma, Atul; Jiang, Chen-yang; Betts, Timothy R.; Chen, Jian; Deisenhofer, Isabel; Mantovan, Roberto et al. (2015): Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. In: *The New England journal of medicine* 372 (19), S. 1812–1822. DOI: 10.1056/NEJMoa1408288.

Vos, Cees B. de; Pisters, Ron; Nieuwlaat, Robby; Prins, Martin H.; Tieleman, Robert G.; Coelen, Robert-Jan S. et al. (2010): Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 55 (8), S. 725–731. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.040.

Wang, Thomas J.; Parise, Helen; Levy, Daniel; D'Agostino, Ralph B.; Wolf, Philip A.; Vasan, Ramachandran S.; Benjamin, Emelia J. (2004): Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. In: *JAMA* 292 (20), S. 2471–2477. DOI: 10.1001/jama.292.20.2471.

Wijffels, M. C.; Kirchhof, C. J.; Dorland, R.; Allesie, M. A. (1995): Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. In: *Circulation* 92 (7), S. 1954–1968. DOI: 10.1161/01.cir.92.7.1954.

Wolf, P. A.; Dawber, T. R.; Thomas, H. E.; Kannel, W. B. (1978): Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. In: *Neurology* 28 (10), S. 973–977. DOI: 10.1212/wnl.28.10.973.

Zungsontiporn, Nath; Link, Mark S. (2018): Newer technologies for detection of atrial fibrillation. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 363, k3946. DOI: 10.1136/bmj.k3946.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz von Vorhofflimmern in Deutschland in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter (modifiziert) (Schnabel et al. 2012)

Abbildung 2: Relativer Anteil der häufigsten angeborenen Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland (modifiziert) (Lindinger et al. 2010)

Abbildung 3: Hypothesen zur Entstehung von VHF. (A) „Multiple-wavelet“-Hypothese. Zu sehen sind multiple Reentry-Kreisläufe, die sich ungeordnet über den Vorhof ausbreiten. (B) Fokale Trigger-Hypothese. Abgebildet sind typische Lokalisationen der ektopen Foci an den Pulmonalvenen (rot) sowie an anderen Lokalisationen (grün). (Calkins et al. 2007)

Abbildung 4: CHA₂DS₂-VASc-Score der Frauen und Männer

Abbildung 5: Rezidivfreiheit nach 18 Monaten nach einer Katheterablation (ohne antiarrhythmische Therapie) in Abhängigkeit von der Art des VHF (paroxysmal, persistierend)

Abbildung 6: Rezidivfreiheit nach 18 Monaten nach multiplen Katheterablationen (ohne antiarrhythmische Therapie) in Abhängigkeit von der Art des VHF (paroxysmal, persistierend)

Abbildung 7: Rezidivfreiheit nach 18 Monaten nach einer Katheterablation (ohne antiarrhythmische Therapie) in Abhängigkeit vom AHF Schweregrad (einfach, moderat, komplex)

Abbildung 8: Rezidivfreiheit nach 18 Monaten nach multiplen Katheterablationen (ohne antiarrhythmische Therapie) in Abhängigkeit vom AHF Schweregrad (einfach, moderat, komplex)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EHRA-Klassifizierung von Symptomen (modifiziert) (Kirchhof et al. 2016)

Tabelle 2: CHA₂DS₂VASc-Score (modifiziert) (Kirchhof et al. 2016)

Tabelle 3: Übersicht der untersuchten Komplikationen

Tabelle 4: Leichte und schwere Blutungskomplikationen

Tabelle 5: Allgemeine Basisdaten der Studienteilnehmer

Tabelle 6: Vorerkrankungen der Studienteilnehmer

Tabelle 7: Auftreten von paroxysmalem und persistierendem VHF in Abhängigkeit vom AHF Schweregrad

Tabelle 8: Orale Antikoagulation der Studienpopulation

Tabelle 9: Zyanosezeiten in Abhängigkeit vom AHF Schweregrad

Tabelle 10: Prozedurdaten

Tabelle 11: Komplikationen der Katheterablation

Tabelle 12: Übersicht über Erfolgsraten nach einer Katheterablation von VHF bei AHF-Patienten aus verschiedenen Studien. (Liang et al. 2019; Philip et al. 2012; Sohns et al. 2018; Guarguagli et al. 2019)

Danksagung

Herzlichst danken möchte ich meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Isabel Deisenhofer für die Bereitstellung des spannenden Themas. Das Interesse für die Elektrophysiologie, das sie in der Vorlesung geweckt hat, hat sich im Laufe der Zeit bestätigt und intensiviert.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr.med. Marc Kottmaier, der mich in allen Belangen unterstützte und stets für alle Fragen zur Verfügung stand. Vielen Dank für die Ratschläge und die investierte Zeit.

Zuletzt danke ich meiner Schwester Vanessa Lund für die mentale Unterstützung während der Anfertigung der Dissertation.