

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Korrelation zwischen potentiellen Biomarkern im zentralvenösen Blut und endokardialen links atrialen "low voltage" und Fibrose-Arealen

Sarah Mayr

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfende der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Isabel Deisenhofer

2. Prof. Dr. Oktay Tutarel

Die Dissertation wurde am 27.09.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.06.2022 angenommen

Inhaltsverzeichnis

II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
III. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
IV. TABELLENVERZEICHNIS	8
1 EINLEITUNG	9
1.1 DEFINITION	9
1.2 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE VON VORHOFFLIMMERN	11
1.3 PATHOPHYSIOLOGIE VON VORHOFFLIMMERN.....	12
1.3.1 <i>Initiation von Vorhofflimmern</i>	13
1.3.2 <i>Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern</i>	14
1.4 THERAPIE VON VORHOFFLIMMERN.....	15
1.4.1 <i>Invasive Verfahren</i>	17
1.4.2 <i>Prädiktoren zur Prognosevoraussage</i>	19
1.4.2.1 <i>Invasive Prädiktoren: Dreidimensionale elektroanatomische Mapping-Systeme</i>	19
1.4.2.2 <i>Nicht-invasive Prädiktoren</i>	21
1.4.2.3 <i>Receptor for advanced glycation end products (RAGE)</i>	22
1.4.2.4 <i>High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB1)</i>	24
1.4.2.5 <i>Suppression of tumorigenicity 2 (ST2)</i>	25
2 FRAGESTELLUNG	26
3 METHODEN	27
3.1 STUDIENDESIGN, -POPULATION UND -PROTOKOLL	27
3.1.1 <i>Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten</i>	28
3.2 UNTERSUCHUNGSABLAUF.....	30
3.2.1 <i>Präinterventionelles Management</i>	30
3.2.2 <i>Ablation</i>	31
3.2.3 <i>Postinterventionelles Management</i>	32
3.3 LABOR	33
3.3.1 <i>ELISA</i>	33
4 STATISTISCHE ANALYSE	34
5 ERGEBNISSE	35
5.1 BASISCHARAKTERISTIKA	35
5.1.1 <i>Vergleich der Basischarakteristika in den zwei Gruppen</i>	37
5.2 3-D-MAPPING-BEFUNDE	39
5.2.1 <i>Vergleich der 3-D-Mapping-Parameter</i>	40
5.3 BIOMARKER.....	41

5.3.1	<i>Vergleich der Basiswerte der Biomarker</i>	44
6	DISKUSSION	47
6.1	LOW VOLTAGE-AREALE UND BIOMARKER ALS PRÄDIKTOREN.....	47
6.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	49
6.2.1	<i>Patientenkollektiv</i>	54
6.2.2	<i>3-D-Mapping</i>	55
6.2.3	<i>Biomarker</i>	56
6.3	LIMITATIONEN	57
7	ZUSAMMENFASSUNG	58
VII.	DANKSAGUNG	60
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	61

II. Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated clotting time = aktivierte Koagulationszeit
AHA/ACC/HRS	American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society
ANP	Atrial natriuretic peptide
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BA	Blutentnahme
BNP	Brain natriuretic peptide
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CHS	Cardiovascular Health Study
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-Muscle-Brain (Isoenzym der CK)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CV	Conduction velocity = Erregungsleitungsgeschwindigkeit
DC	Gleichstrom

DE-MRI	Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging
EHRA AF Severity Score	European Heart Rhythm Association Atrial Fibrillation Severity Score
FHS	Framingham Heart Study
ggf.	gegebenenfalls
GFR	Glomuläre Filtrationsrate
HMGB1	High-Mobility-Group-Protein B1
INR	Internationale normalisierte Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LA	Linkes Atrium
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PV	Pulmonalvene(n)
PVI	Pulmonalvenenisolation
RAGE	Receptor for advanced glycation end products = Rezeptor für fortgeschrittene glykierte Endprodukte
RFS	Radiofrequenzstrom
RK	Rhythmuskontrolle
RP	Refraktärperiode

SR	Sinusrhythmus
SS	Schwangerschaft
TEE	Transösophageales Echo
Tsd/mikrol.	Tausend pro Mikroliter
TTE	Transthorakales Echo
u.a.	unter anderem
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
WL	Wellenlänge
z.B.	zum Beispiel

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur und Mechanismus von Vorhofflimmern

Abbildung 2: Algorithmus zur Ersteinschätzung von VHF-Patienten

Abbildung 3: 3-D-Navigation mit NavX-System

Abbildung 4: Einteilung der drei Kategorien und Ablauf

Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Werte des Biomarkers HMGB1

Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Werte des Biomarkers RAGE

Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der Werte des Biomarkers ST2

Abbildung 8: Box-Plot HMGB1 im Gruppenvergleich

Abbildung 9: Box-Plot RAGE im Gruppenvergleich

Abbildung 10: Box-Plot ST2 im Gruppenvergleich

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation VHF

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score

Tabelle 3: Deskriptive Statistik allgemeiner Merkmale

Tabelle 4: Basiswerte Laborparameter

Tabelle 5: Gruppenvergleich der Basischarakteristika

Tabelle 6: Gruppenvergleich der Laborparameter

Tabelle 7: 3-D-Mapping-Parameter

Tabelle 8: 3-D-Mapping-Parameter im Vergleich

Tabelle 9: Basiswerte Biomarker HMGB1

Tabelle 10: Basiswerte Biomarker RAGE

Tabelle 11: Basiswerte Biomarker ST2

Tabelle 12: Biomarker HMGB1 im Gruppenvergleich

Tabelle 13: Biomarker RAGE im Gruppenvergleich

Tabelle 14: Biomarker ST2 im Gruppenvergleich

1 Einleitung

1.1 Definition

Vorhofflimmern (VHF) stellt aktuell die häufigste Herzrhythmusstörung dar, wobei die Prävalenz mit der immer älter werdenden Population stetig ansteigt. Rund 70% der Betroffenen befinden sich im Alter zwischen 65 und 85 Jahre. (Feinberg, Blackshear et al. 1995)

Charakterisiert wird VHF durch unkoordinierte und unregelmäßige Kontraktion der Vorhöfe und arrhythmische Überleitung auf die Kammern. Dies verursacht ein strukturelles und elektrisches Remodelling der Herzvorhöfe, welches zur Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung beitragen kann. Als Ursache kann eine strukturelle Herzerkrankung vorliegen, die Rhythmusstörung kann aber auch ohne Grunderkrankung als so genanntes „lone atrial fibrillation“ auftreten. (Dilaveris, Antoniou et al. 2017)

VHF bleibt klinisch häufig symptomarm, es kann jedoch auch zu Herzrasen, Palpitationen und Leistungsminderung kommen. (Freeman, Simon et al. 2015) Als Ursache für die Symptome sind zum einen eine beeinträchtigte myokardiale Perfusion und eine beeinträchtigte diastolische Füllung der Ventrikel zu nennen sowie eine verringerte Pumpleistung, die hervorgerufen wird durch die eingeschränkte Vorhofaktion bei Frequenzen von 250-600 Schlägen/Minute. (Skinner, Mitchell et al. 1964, Daoud, Bogun et al. 1996, Kochiadakis, Skolidis et al. 2002, Range, Schafers et al. 2007) Der European Heart Rhythm Association Atrial Fibrillation (EHRA AF) Severity Score teilt die Symptomatik in einen Schweregrad von I-IV ein. Patienten mit dem Score I sind völlig asymptomatisch, mit dem Score IV hingegen sind Patienten auch in Ruhe durch das VHF eingeschränkt. Dieser Score hat sich zum Objektivieren der Symptomatik und im Anschluss der Therapiebedürftigkeit bewährt. (Calkins, Kuck et al. 2012) Der Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) stellt eine meist viel langsamere Herzfrequenz der Ventrikel durch die Filterfunktion und zeitliche Verzögerung der Überleitung sicher. (Alpert, Petersen et al. 1988, Heidt, Kratz et al. 2016)

Die häufigste und schwerwiegendste Komplikation von VHF ist eine Thromboembolie, wobei die Inzidenz bei ungefähr 5% pro Jahr liegt. Folglich ist dies zwei bis sieben Mal höher als bei Herzgesunden. Das individuelle jährliche Risiko eines Patienten kann anhand einer Klassifizierung, dem CHA₂DS₂ VASc-Score, errechnet werden. Anhand dieser Klassifikation wird entschieden, ob eine Antikoagulation durchgeführt werden soll. (Capucci, Villani et al. 1997, Kazi and Hlatky 2013) Weiterhin gilt VHF als ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Herzinsuffizienz und wird mit erhöhten Hospitalisierungsraten und verringerter Lebensqualität assoziiert. (Wolf, Abbott et al. 1991, Benjamin, Wolf et al. 1998, Saksena 2006, Freeman, Simon et al. 2015)

Die Diagnosestellung erfolgt anhand eines Ruhe-Elektrokardiogramms (EKG) oder 24-Stunden-EKG. Auf Grund der fehlenden Kontraktion der Atrien bei Vorhofflimmern bildet sich im EKG keine P-Welle ab. Durch die unregelmäßige Überleitung zeigen sich die Abstände zwischen den einzelnen QRS-Komplexen wechselnd (Arrhythmia absoluta). (Wakili, Voigt et al. 2011, Israel, Kitsiou et al. 2017)

VHF wird laut der American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS) Stand 2017 klassifiziert nach Dauer und Therapierbarkeit wie in Tabelle 1 beschrieben:

Begriff	Definition
Paroxysmales VHF	- Episodendauer <7d,
Persistierendes Vorhofflimmern	- Episodendauer >7 Tage
Long-standing persistierendes Vorhofflimmern	- Kontinuierliches VHF >12 Monate
Permanentes VHF	- Akzeptanz von VHF von Patienten und Arzt und somit keine weiteren Versuche, den Sinus-Rhythmus wiederherzustellen

Tabelle 1: Klassifikation von Vorhofflimmern

(Al-Khatib, Stevenson et al. 2017)

1.2 Epidemiologie und Ätiologie von Vorhofflimmern

VHF ist eine der häufigsten Erkrankungen im Alter und kann zu eingeschränkter Lebensqualität, vermehrter Morbidität und Mortalität und erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem führen. (Sheikh, Patel et al. 2015)

Die Prävalenz von VHF hängt von Charakteristika der verschiedenen Populationen ab, wie z.B. Altersverteilung, Geschlechtsverteilung und Geographie. Chugh et al. konnten zeigen, dass die alters-adjustierte Prävalenzrate am höchsten in Nordamerika und am niedrigsten in Japan und Südkorea war. (Chugh, Havmoeller et al. 2014)

Die Arbeitsgruppe von Heeringa et al. bezifferte in der Rotterdam-Studie die Prävalenz von VHF mit 8,6% bei Männern und mit 7,1% bei Frauen. (Heeringa, A M van der Kuip et al. 2006) Auf Grund steigender Lebenserwartung sowie demographischem Wandel steigt die Prävalenz jährlich an, wodurch sich eine altersabhängige Prävalenz von 0,12-0,16% bei den unter 49-Jährigen und von über 10% bei den über 80-Jährigen ergibt. (Alpert, Petersen et al. 1988, Zoni-Berisso, Lercari et al. 2014)

Männer entwickeln VHF häufiger als Frauen. (Heeringa, van der Kuip et al. 2006) Dies zeigt sich unter anderem in einigen amerikanischen Studien, wie der Framingham Heart Study und der Cardiovascular Health Study (CHS), und auch in europäischen Studien wie der Rotterdam-Studie. (Furberg, Psaty et al. 1994, Fuster, Rydén et al. 2001, Heeringa, van der Kuip et al. 2006)

Nur bei ca. 1-12% tritt VHF ohne relevante Vorerkrankungen (wie z.B. Arterielle Hypertonie oder Koronare Herzerkrankungen), also idiopathisch, auf und wird als so genannte „lone atrial fibrillation“ oder „primäres VHF“ bezeichnet. (Kanmanthareddy, Emert et al. 2015) Meist ist sie jedoch als so genanntes „sekundäres VHF“ mit strukturellen Herzerkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Zustand nach Myokardinfarkt, Koronare Herzerkrankung (KHK)) assoziiert. (Oikonomou, Zografos et al. 2017)

1.3 Pathophysiologie von Vorhofflimmern

Die Pathophysiologie von Vorhofflimmern ist bis jetzt nur unvollständig geklärt. (Nattel 2002, Wakili, Voigt et al. 2011)

Eine Theorie beschreibt hauptsächlich zwei Mechanismen: Trigger und Substrat. Für den Beginn von Vorhofflimmern sind so genannte Trigger, also Auslöser, verantwortlich, für die Aufrechterhaltung benötigt es wahrscheinlich ein Substrat: ein Faktor, der die sich sonst selbst limitierende Arrhythmie in eine chronische Form umändert. (Allessie, Boyden et al. 2001)

In Abbildung 1 wurde eine schematische Darstellung des rechten und linken Vorhofs aufgezeichnet sowie anatomische und pathologische Mechanismen, die bei Vorhofflimmern zusammenarbeiten. (Nathan and Eliakim 1966)

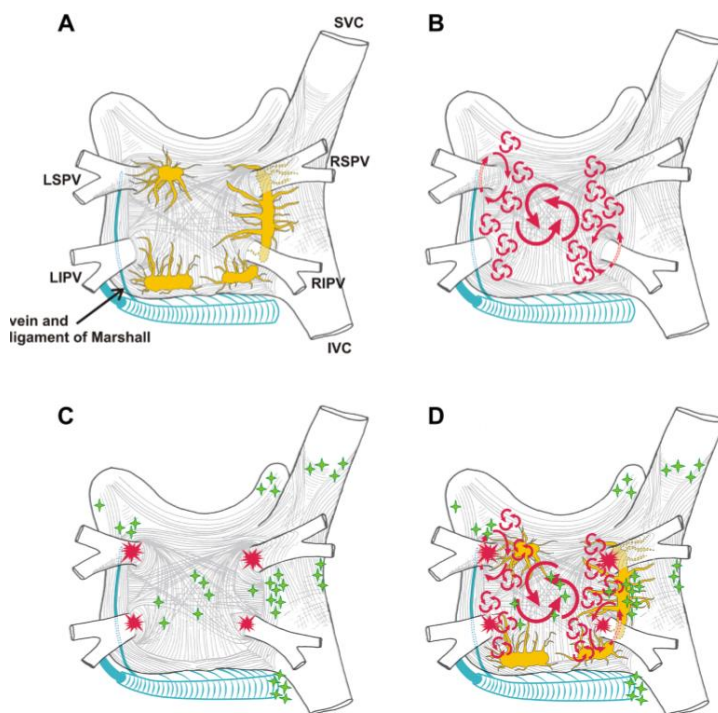


Abbildung 1: Struktur und Mechanismus von Vorhofflimmern

A: linker und rechter Vorhof von posterior mit Marshall-Venen in Blau und vier autonomen Ganglien in Gelb

B: große und kleine Reentry-Kreise

C: übliche Lokalisation des pulmonalvenenunabhängigen VHF in Grün und übliche Lokalisation der Pulmonalvenen in Rot

D: Zusammenführung des arrhythmischen und anatomischen Mechanismus von Vorhofflimmern

(Nathan and Eliakim 1966, Calkins, Brugada et al. 2007)

1.3.1 Initiation von Vorhofflimmern

Die Initiation wird meist durch mehrere Faktoren (wie zum Beispiel mehrere Trigger oder zusätzliche strukturelle Herzerkrankungen und/oder externe Faktoren wie Alkohol) ausgelöst. Unter dem Begriff Trigger werden unter anderem supraventrikuläre Extrasystolen, sympathische und parasympathische Stimulationen, akzessorische Leitungsbahnen, Sinusbrady- oder -tachykardien und ektopische Foci aus den Pulmonalvenen zusammengefasst. (Allessie, Boyden et al. 2001, Po, Scherlag et al. 2006, Hou, Zhou et al. 2016)

Die Forschungsgruppe um Haissaguerre identifizierte im Jahr 1998 ektope Foci als mögliche Auslöser von Vorhofflimmer-Episoden im Bereich der Mündungen der Pulmonalvenen in den linken Vorhof. (Haissaguerre, Jais et al. 1998) Im Anschluss zeigten sie auf, dass die Beseitigung solcher Foci durch eine katheterbasierte Hochfrequenzstrom-Applikation das erneute Auftreten von VHF verhindern und zu einer vollständigen Terminierung führen kann. (Haissaguerre, Jais et al. 1998, Lickfett, Lewalter et al. 2007)

Die Lokalisation der ektopischen Entladungen gelang durch intrakardiale Mappingstudien im linken Atrium, bei der repetitive Entladungen, so genannte Bursts, in den Pulmonalvenen dargestellt werden konnten. Diese hatten dabei in rund 94% der Fälle ihren Ausgangspunkt in den Pulmonalvenen, wobei im intrakardialen Elektrogramm das Pulmonalvenen-Potential (PV-Potential) dem Vorhofpotential (P-Potential) vorausgeht. (Haissaguerre, Jais et al. 1998)

Verantwortliche anatomische Strukturen fand man als so genannte „muscular sleeves“ – Muskelstränge, die in die proximalen Anteile der PV vom linken Atrium aus hineinziehen. Diese wurden als mögliche Ursache von lokalen Potentialen erkannt, welche VHF auslösen und/oder aufrechterhalten können. (Nathan and Eliakim 1966)

1.3.2 Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern

Struktureller Umbau (Remodeling) und Reentry-Mechanismen in den Vorhöfen werden vermutet, unter anderem Voraussetzung zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern zu sein. (Yagishita, Yamauchi et al. 2017)

Wiederkehrende Vorhofflimmerphasen führen zu einer fortschreitenden elektrophysiologischen und strukturellen Veränderung des Vorhofes, welche wiederum Rhythmusstörungen begünstigt. Das Remodeling beinhaltet vor allem drei Formen:

- Elektrisches Remodeling: Ionenkanäle werden in ihrer Expression und/oder in ihrer Funktion zu Gunsten von VHF verändert. (Schotten, Duytschaever et al. 2003, Burstein and Nattel 2008)
- Kontraktileres Remodeling: Durch die Geschwindigkeit der Kontraktion auf Grund der Tachykardie wird die atriale Kontraktilität eingeschränkt. (Schotten, Duytschaever et al. 2003)
- Strukturelles Remodeling: Bei persistierendem VHF kommt es nach Wochen bis Monaten zu einer Veränderung der Gewebearchitektur des Atriums, charakterisiert durch eine Vorhofdilatation um bis zu 40%, atrialer Hypertrophie, Fibroblasten-Proliferation sowie einer zunehmenden Gewebefibrosierung mit Apoptose der Myozyten. Dies trägt signifikant zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern bei. (Eckstein, Verheule et al. 2009)

Zusammenfassend erschließt sich bezüglich Pathogenese und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ein Zusammenspiel aus initialem Trigger und atrialem Remodeling. Abhängig von Komorbiditäten (z.B. struktureller Herzerkrankung oder Vorhofdilatation) sind bereits wenige Ektopien als Initiatoren ausreichend. Das Remodeling der Vorhöfe stabilisiert VHF und kann paroxysmales in persistierendes Vorhofflimmern überführen. (Allessie, Ausma et al. 2002, Schotten, Duytschaever et al. 2003, Schotten, Neuberger et al. 2003, Nattel, Shiroshita-Takeshita et al. 2005, Eckstein, Verheule et al. 2008, Hansen, Csepe et al. 2016)

1.4 Therapie von Vorhofflimmern

Die Therapie von Vorhofflimmern basiert auf zwei Säulen: der Therapie der Arrhythmie durch Frequenz- und Rhythmuskontrolle (RK) (Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus) und der adäquaten Antikoagulation als Prävention eines möglichen thromboembolischen Ereignisses. (Pariat 2017)

Bei neu aufgetretenem VHF werden, wie in Abbildung 2 gezeigt, fünf Hauptbereiche beurteilt:

- **hämodynamische Stabilität** (schwarz)
- **Ätiologie** (blau)
- **Schlaganfall-Risiko und Antikoagulation** (gelb)

Die Thromboembolie-Gefahr hängt von vielen Faktoren ab, die im CHA₂DS₂-VASc-Score wie in der Tabelle 2 als Schema dargestellt werden. Bei Patienten mit einem Score größer gleich 2 wird eine Antikoagulation empfohlen. Hierfür stehen unterschiedliche Präparate wie Vitamin-K-Analoga, Faktor Xa- oder Faktor II-Inhibitoren zur Verfügung. Bei einem Score kleiner 2 soll individuell das Risiko abgeschätzt werden. (Kirchhof, Benussi et al. 2016)

- **Herzfrequenz-Kontrolle**

Die Frequenzkontrolle strebt eine Beherrschung der Ventrikelfrequenz mit Hilfe von AV-Überleitung hemmenden Substanzgruppen durch u.a. Betablocker, Digitalispräparate oder Kalziumantagonisten an. Der optimale Zielbereich ist unklar, eine moderate Frequenzkontrolle (<110 Schläge/Minute in Ruhe) wird jedoch angestrebt. (Van Gelder, Rienstra et al. 2016)

- **Notwendigkeit einer Rhythmus-erhaltenden Therapie**

Ziel der RK ist die Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus, die man sowohl pharmakologisch (z.B. Amiodaron) als auch invasiv (z.B. Kardioversion, Ablation) erreichen kann. V.a. Amiodaron wird wegen der schwerwiegenden Nebenwirkungen (z.B. Leberversagen oder atypische Lungenentzündungen) immer mehr durch invasive Verfahren ersetzt. (Muller-Burri 2014)

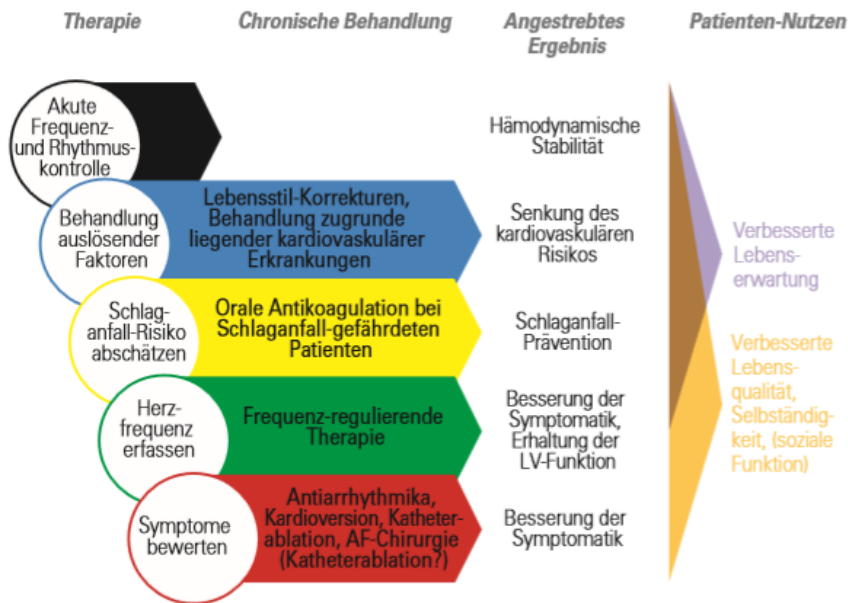


Abbildung 2: Algorithmus zur Ersteinschätzung von VHF-Patienten (Kirchhof, Benussi et al. 2016)

C	Congestive heart failure = Herzinsuffizienz	1
H	Hypertension = arterielle Hypertension	1
A	Age >75 = Alter >75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Stroke/Tia = Schlaganfall/Tia	2
V	Vascular Disease = Gefäßerkrankung	1
A	Age 65-74 = Alter 65-74 Jahre	1
S	Sex (female) = Geschlecht (weiblich)	1

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score

1.4.1 Invasive Verfahren

Durch die Annahme, dass die häufigsten fokalen Trigger für paroxysmales VHF aus den Pulmonalvenen (PV) stammen, hat das Verfahren der Katheterablation eine wichtige Rolle eingenommen. Die Ablation beruht auf dem Prinzip intrakardialer Energieabgabe, die arrhythmogenes Myokard destruieren oder isolieren und somit Wiedereintrittskreisläufe unterbrechen soll. Dies erfolgt bei der Pulmonalvenenisolation (PVI) durch Erzeugung zirkulärer Läsionen rund um die PV. (Kay 2000) (Haissaguerre, Jais et al. 1998)

Die Ablation gilt als effektive Therapie für Patienten mit paroxysmalem VHF, die trotz antiarrhythmischer pharmakologischer Therapie rezidivierende Episoden haben. (Jaïs, Cauchemez et al. 2008) In der APAF-Studie wurden die zwei Therapieoptionen (Ablation und antiarrhythmische pharmakologische Therapie mit Flecainid, Sotalol und Amiodaron) bei Patienten mit paroxysmalem VHF verglichen. Das Ergebnis: 86% der Patienten in der Gruppe der Ablation waren nach einem Jahr im Sinusrhythmus im Vergleich zu den 22% der Gruppe der pharmakologisch eingestellten Patienten. (Pappone, Augello et al. 2006)

Die Erfolgsrate hängt von der Art von Vorhofflimmern ab: Kottmaier et al. berichten in der Europace-Studie, dass die Erfolgchance einer Ablation bei paroxysmalem VHF zwischen 60 und 80% liegt. (Kottmaier, Baur et al. 2020) Weniger Erfolg versprechen Patienten mit persistierendem VHF. Der Pathomechanismus ist nicht vollständig geklärt. Es gibt unterschiedliche Theorien, wie z.B. mehrere ektopische Foci aus anderen Lokalisationen als den Pulmonalvenen (z.B. aus dem Koronarsinus oder der oberen Hohlvene) oder auch low Voltage-Areale (z.B. Narbengewebe), die das Ablationsverfahren und die Ergebnisse erschweren und verschlechtern. Die Umbauvorgänge durch die bereits länger andauernde Rhythmusstörung tragen zudem zu einer schlechteren Prognose bei. (Rajappan and Ginks 2014, Wynn, Das et al. 2014, Romero, Gianni et al. 2015, Scherr, Khairy et al. 2015) (Bajpai, Savelieva et al. 2008)

Mit unterschiedlichen PVI Plus-Konzepten wird versucht, die Prognose der Patienten mit persistierendem VHF zu verbessern:

- **Lineare Läsionen:** Zusätzlich zur PVI werden atriale lineare Läsionen gesetzt, wie z.B. die Dachlinie („roof line“), die zwischen den zwei oberen Pulmonalvenen gezogen wird, oder die Mitral-Isthmus-Linie zwischen der links-inferioren PV und dem lateralen Mitralanulus. (Hocini, Jais et al. 2005, Knecht, Hocini et al. 2008, Tzeis, Luik et al. 2010)
- **CFAE:** Zusätzlich zur PVI werden Areale mit so genannten komplexen fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE), die als Äquivalent für arrhythmogene Zonen angesehen werden, ablatiert. Detektiert werden diese durch ein über den Ablationskatheter abgeleitetes Elektrogramm. (Nademanee, McKenzie et al. 2004)
In der Studie „STAR-AF“ wurde ein größerer Erfolg bei der Kombination PVI + CFAE als bei den Einzelprozeduren aufgezeigt. (Verma, Mantovan et al. 2010)
Vogler et al. berichten in der Studie „CHASE-AF“, dass PVI Plus-Konzepte wie CFAE und Lineare Läsionen nicht zu besseren Ergebnissen führen, jedoch längere Operations- und Bestrahlungsdauer mit sich bringen. (Vogler, Willems et al. 2015)
- **Voltage-basiert:** Zur PVI hinzu kommt die Detektion und Ablation von low Voltage-Arealen (<0,5 mV). Die Erfolgsrate nach einem Jahr und einer Ablation liegt bei 69%, im Vergleich zur reinen PVI, die bei 47% liegt. (Jadidi, Lehrmann et al. 2016)

Jedoch wurde in mehreren Studien wie z.B. der CHASE-AF-Studie und dem STAR-AF-Trial keine Überlegenheit eines PVI Plus-Konzepts gegenüber einer PVI bei persistierendem VHF festgestellt. Die verlängerte Interventionszeit führt im Vergleich zur alleinigen PVI jedoch zu einer signifikant verlängerten Durchleuchtungszeit und Hochfrequenzstrom-Applikation. (Verma, Mantovan et al. 2010, Vogler, Willems et al. 2015)

1.4.2 Prädiktoren zur Prognosevoraussage

Niedervoltage-Areale im linken Vorhof, als Ausdruck der atrialen Fibrosierung, gelten als negative Prädiktoren, die mit erhöhter Rezidiv-Rate einhergehen. Aktuell werden diese invasiv über endokardiales Mapping bestimmt. (Masuda, Fujita et al. 2018)

1.4.2.1 Invasive Prädiktoren: Dreidimensionale elektroanatomische Mapping-Systeme

3-D-Mapping-Verfahren ermöglichen es, die anatomische Struktur dreidimensional mit Hilfe von Kathetern darzustellen und zur selben Zeit auf deren Oberfläche farblich kodiert die elektrische Aktivität zu illustrieren. Diese dreidimensionalen elektroanatomischen Mapping (EAM)-Systeme ermöglichen auch eine verkürzte Prozedurdauer sowie eine wesentlich verkürzte Durchleuchtungszeit, also die Zeit, in der die Patienten geröntgt werden, damit man die Lokalisation des Katheters sieht. (Kleemann, Brachmann et al. 2016) Dosis-Monitoring ist vor allem wegen potentieller Nebenwirkungen unabdinglich, wie zum Beispiel bestrahlungsinduzierte Tumorentwicklung oder dermatologische Erkrankungen wie Erytheme oder Ulcera. Sun Z. et al. beschreiben in ihrer Studie auch die erhöhte Strahlenbelastung für Ärzte und medizinische Fachkräfte, die ein erhöhtes Risiko für zum Beispiel Katarakte mit sich bringt. (Sun, AbAziz et al. 2013) Aus diesen Gründen wird EAM als Standardverfahren bei den meisten Ablationsverfahren verwendet. (Kany and Saguner 2018)

Zur Erstellung eines 3-D-Mapping-Systems stehen mehrere Systeme zur Verfügung. In dieser Arbeit wird das NavX® (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA)-System verwendet. Dies ist ein nicht-fluoroskopisches Navigationssystem, welches eine dreidimensionale Darstellung der Herzstrukturen ermöglicht. Dazu werden sechs Hautelektroden in drei Achsen (ventral-dorsal, cranial-caudal, links-rechts) auf den Thorax des Patienten angebracht, um extern ein transthorakales niedrig-energetisches elektrisches Feld zu erzeugen. Intrakardial werden im Anschluss durch die Elektroden der Katheter Spannungen und Impedanzen gemessen, die sich proportional zur Distanz der externen Hautelektroden verändern. Die Bewegungen des Katheters werden aufgenommen und in 3-D-Bilder verarbeitet. Die simultane Darstellung von bis zu 64 Elektroden mit bis zu 12 Kathetern ist möglich und gestattet eine Echtzeit-3-D-Visualisierung der Katheter-Bewegungen. Mit dem Katheter werden die Herzwände abgefahren, um eine Geometrie

der Herzhöhle zu erstellen und verschiedene Aktivationssequenzen der Arrhythmie farbig zu codieren. Um eine suffiziente und genauere Darstellung der anatomischen Strukturen zu erreichen, werden mindestens 50 mit dem Katheter bestimmte Lokalisationen (Punkte) in beispielsweise dem linken Vorhof benötigt. (Estner, Hessling et al. 2007)

Ein vorgeschädigter Herzmuskel kann im EAM Auffälligkeiten zeigen. Beispielsweise werden Areale mit niedrigen Amplituden als low Voltage-Areale annotiert, diese Areale können Ausdruck von beispielsweise Narben sein wie zum Beispiel low Voltage-Areale. (Kany and Saguner 2018)

Eine Darstellung einer posterioren Ansicht des LA mit low Voltage-Areal wird in Abbildung 3 aufgezeigt. (Kottmaier, Deutsches Herzzentrum, 2016)

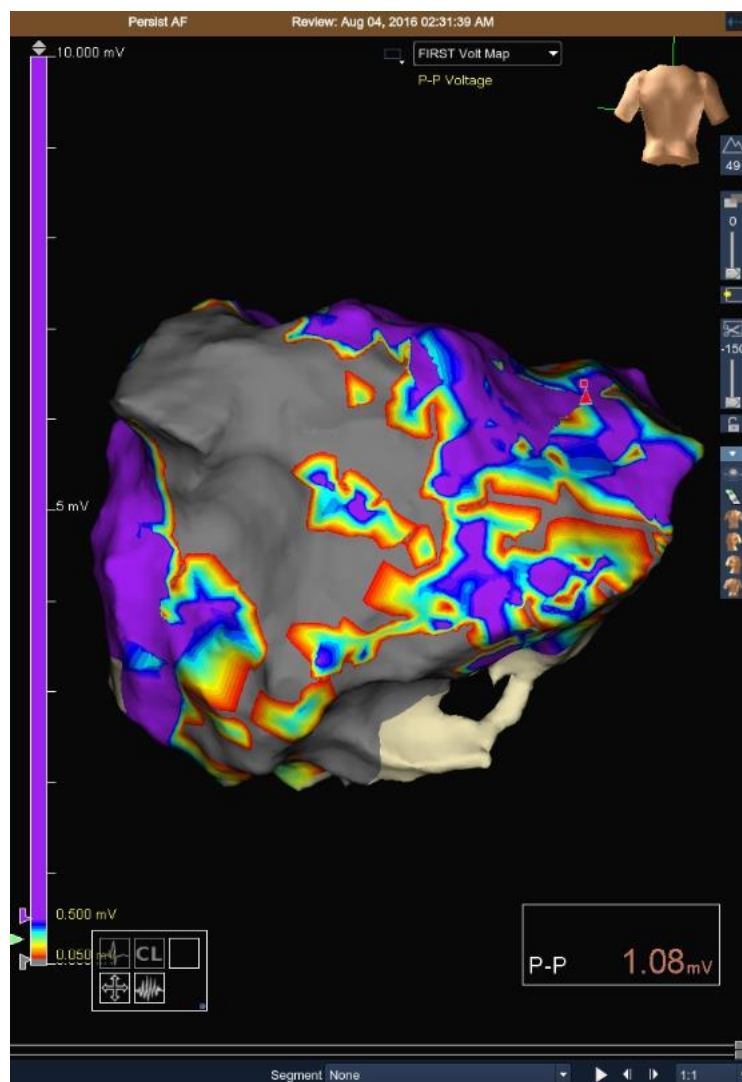


Abbildung 3: 3-D-Navigation mit NavX-System: posteriore Ansicht des LA mit low Voltage-Areal (Kottmaier, DHZ München 2016)

1.4.2.2 Nicht-invasive Prädiktoren

Ziel und Fragestellung in dieser Arbeit ist die Möglichkeit der nicht-invasiven Bestimmung durch Fibrosemarker im Blut. Somit kann man Patienten präinterventionell besser über ihre individuellen Erfolgschancen aufklären und eine bessere Selektion für eine erfolgreiche Ablation ermöglichen. (Verma, Wazni et al. 2005, Rolf, Kircher et al. 2014)

Ein weiterer Versuch der nicht-invasiven Darstellung ist die Verwendung eines Magnetresonanztomographen. Der Versuch der Quantifizierung der Fibrose über das „Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging“ (DE-MRI) erfolgt über Anreicherungen von Kontrastmittel im linken Vorhof, die in aller Regel fibrosierten Arealen entsprechen. Diese Anreicherung erfolgt nach circa fünf bis zehn Minuten und kann nach dem Utah Score in 4 Stadien eingeteilt werden, die den Schweregrad der Fibrose widerspiegeln sollen (Akoum, Daccarett et al. 2011)

- Stadium 1 (minimal): <5% der Vorhofwand
- Stadium 2 (mild): 5%-20%
- Stadium 3 (moderat): $\geq 20\%$ -25%
- Stadium 4 (extensiv): >35%

Studien zeigen, dass bei einer späten Gadolinium-Anreicherung von mehr als 30% ein schlechtes Ergebnis für den Erfolg einer Ablation prognostiziert werden soll. (Oakes, Badger et al. 2009, Akoum and Marrouche 2014, McGann, Akoum et al. 2014, Habibi, Lima et al. 2015)

Marrouche et al. hingegen zeigen in der Studie DECAAF auf, dass die Anreicherungen des DE-MRI nicht mit der Rezidiv-Rate korrelieren sollen. (Marrouche, Wilber et al. 2014) Als Limitationen dieser Methode werden unter anderem begrenzte räumliche Auflösung und Beurteilung einer im Durchschnitt 2 Millimeter (mm) dünnen Vorhofwand bei Schichtdicken von 2,5 mm heutiger MRTs sowie physiologische Einschränkungen wie die Bewegung der Organe durch die Atmung angesehen. (Mahnkopf, Badger et al. 2010, Akoum, Daccarett et al. 2011, Deisenhofer 2014)

Invasive Diagnostik geht mit potentiellen Komplikationen wie z.B. Blutungen und Infektionen einher. Daher wird nach einer nicht-invasiven Alternative geforscht wie z.B. Biomarker im Serum als Prognoseparameter. Hierbei werden bestimmte Blutmarker wie Fibrosemarker (z.B. atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP)), Entzündungsmarker (z.B. C-reaktives Protein (CRP)) und Immunreaktionsmarker (z.B.

Interleukin-6) vor der Therapie bestimmt und die Ergebnisse als Basiswerte verwendet. Nach der Ablation werden in definierten zeitlichen Abständen diese Parameter erneut gemessen und mit den Ausgangswerten verglichen. Zudem wird beobachtet, ob eine signifikante Korrelation zwischen den Ausgangswerten und der Erfolgsrate hergestellt werden kann. (Jiang, Wang et al. 2017)

Erhöhte BNP-Level wurden mit der Inzidenz von VHF und mit der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit in Verbindung gebracht. (Kodani 2014, Zografos, Maniotis et al. 2014) Auch die Basiswerte von ANP und NT-pro-BNP sowie CRP, Interleukin-6 oder LDL waren laut Studien bei Rezidiv-Patienten höher. Ein vergrößerter und fibrosierter Vorhof, der vermehrt diese Marker freisetzt und mit einer erhöhten Rezidiv-Rate einhergeht, stellt eine der möglichen Erklärungen dar. (Thamilarasan and Klein 1999, Jiang, Wang et al. 2017)

Drei weitere mögliche Prognosefaktoren werden in dieser Arbeit analysiert:

1.4.2.3 Receptor for advanced glycation end products (RAGE)

VHF kann unter anderem mit einem metabolischen Syndrom assoziiert sein. Der Rezeptor RAGE (receptor for advanced glycation end products) ist sowohl im Mechanismus der Insulin-Resistenz als auch im Umbauprozess des Herzens (cardiac remodeling) bei hyperglykämischen, aber auch normoglykämischen Patienten involviert. (Kato, Yamashita et al. 2008) AGE (advanced glycation end products) sind Produkte bei nicht-enzymatischer Glycosylierung von Proteinen und Lipiden, die sich im Plasma und in Geweben akkumulieren und oxidativen Stress erzeugen. AGEs und RAGE tragen zu Diabetes-assoziierten Komplikationen, wie diabetische Kardiomyopathie, Neuropathie, Retinopathie, sowie Arteriosklerose bei. (Soulis, Thallas et al. 1997)

Mahajan et al. legten nahe, dass RAGE auch in normoglykämischen Zuständen in verschiedenen vaskulären und inflammatorischen Erkrankungsprozessen involviert ist. (Mahajan and Dhawan 2013)

Zhang et al. zeigten auf, dass AGE und RAGE eine wichtige Rolle in der Initiation und Ausbreitung von Inflammationen und Antworten auf oxidativen Stress sowie in Umbauprozessen mit Fibrose in Tieren einnehmen. (Zhang, Li et al. 2013) Diese Fibrosierung scheint zum einen über eine Überexpression von RAGE und connective

tissue growth factor (CTGF) zu Stande zu kommen, wie Kato et al. in einer Studie mit diabetischen Mäusen zeigen konnten. (Yamamoto, Kato et al. 2001)

AGE fördert zum anderen Protein-Vernetzungen, so genanntes Protein cross-linking, welches Protein-Strukturen und -Funktionen verändert. Ein Beispiel wäre die Veränderung von Typ-1-Kollagen und Elastin in der Extrazellulären Matrix, welche in atrialer Fibrose resultiert. (van Heerebeek, Hamdani et al. 2008)

Neben RAGE gibt es gekürzte Formen des Rezeptor-Proteins wie das sRAGE (soluble receptor for advanced glycation endproducts). sRAGE kann die Bindung von pro-inflammatorischen Liganden mit dem RAGE-Rezeptor verhindern. (Mahajan and Dhawan 2013) sRAGE wird hauptsächlich in zwei Formen unterteilt: endogenous secretory RAGE (esRAGE) and cleaved RAGE (c-RAGE) (Zhang, Li et al. 2013)

Phil-Sung Yang et al. korrelierten sRAGE (soluble receptor for advanced glycation endproducts) mit der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs von VHF und kamen zum Ergebnis, dass höhere Konzentrationen von sRAGE bei Patienten mit Diabetes mellitus mit niedrigen Rezidiv-Raten assoziiert sind. (Yang, Kim et al. 2016)

Zhao et al. zeigten auf, dass bei paroxysmalem und persistierendem VHF cRAGE- und HMGB1-Konzentrationen im Blut signifikant erhöht, esRAGE-Konzentrationen jedoch signifikant erniedrigt waren. (Zhao, Wang et al. 2012)

Erhöhte Serum-sRAGE-Levels stellten sich bei Lancefield et al. als Prädiktoren für persistierendes VHF im Vergleich zu Sinusrhythmus oder paroxysmalem VHF heraus. (Lancefield, Patel et al. 2016)

1.4.2.4 High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB1)

Ein weiterer Biomarker stellt das Protein HMGB1 (High-Mobility-Group-Protein-Box1) dar. HMGB1 ist ein nicht-chromosomales, nukleäres Protein, das bei Nekrose und Apoptose von Zellen und von aktiven Immunzellen wie Makrophagen und Monozyten freigesetzt wird und als pro-inflammatorisches Zytokin fungiert. (Scaffidi, Misteli et al. 2002) (Bell, Jiang et al. 2006) Es spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Sepsis. (Wang, Bloom et al. 1999) Die Inzidenz von VHF bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis ist hoch, wobei HMGB1 zur Entstehung potentiell beiträgt. (Salman, Bajwa et al. 2008)

HMGB1 interagiert mit RAGE und Toll-like-Rezeptoren, welche Entzündungszellen zur Freisetzung von IL-6 und TNF- α stimulieren. (Zhang, Li et al. 2013) Dies trägt zu zahlreichen chronischen Erkrankungen wie Diabetes, Amyloidose und Inflammationsprozessen bei. (Bierhaus, Humpert et al. 2005)

Pro-inflammatorische Zytokine wie CRP, IL-6 und HMGB-1 werden in Verbindung mit kardiovaskulären Erkrankungen wie VHF und deren Rezidiv-Wahrscheinlichkeit gebracht. (Liu, Li et al. 2007) (Leftheriotis, Fountoulaki et al. 2009) So stellt Hu et al. fest, dass HMGB1-Werte sowohl bei Patienten mit paroxysmalem, als auch bei Patienten mit persistierendem VHF erhöht sind. HMGB1 kann auch als Prädiktor für eine erfolgreiche Kardioversion und anschließenden Erhalt des Sinusrhythmus verwendet werden. (Hu, Zhou et al. 2011) (Leftheriotis, Fountoulaki et al. 2009)

Oxidativer Stress wird zunehmend in Zusammenhang mit strukturellem und elektrischem Remodeling von Vorhöfen und der Pathogenese von VHF gebracht. (Tousoulis, Zisimos et al. 2009)

Wu et al. untersuchten die positive Korrelation zwischen erhöhten HMGB1-Level und oxidativem Stress. Oxidativer Stress scheint den Effekt von Entzündungen auf die Pathogenese von VHF zu verstärken. (Wu, Zhang et al. 2013)

1.4.2.5 Suppression of tumorigenicity 2 (ST2)

Ein weiterer Biomarker, ST2, gehört der Familie der Interleukine (Interleukin 1) an. Es gibt mehrere Isoformen des ST2-Proteins. Die zwei häufigsten sind der transmembranöse Rezeptor (ST2L) und die lösliche Form (soluble ST2, sST2). Interleukin-33 (IL-33) ist ein Ligand des ST2L-Rezeptors. Bei Mäusen ruft IL-33 eine Entzündungsreaktion hervor. (Miller and Liew 2011)

sST2 kann IL-33 binden und somit dessen pro-inflammatorische Wirkung über den ST2-Rezeptor (ST2L) verhindern. (Sanada, Hakuno et al. 2007) Am meisten wird sST2 in der Lunge, aber auch in Endothelzellen und Kardiomyozyten exprimiert. (Mildner, Storka et al. 2010)

Weinberg et al. zeigte in der Studie PRAISE-2 auf, dass die Erhöhung der ST2-Konzentration ein Prädiktor für die Schwere einer chronischen Herzinsuffizienz ist. (Weinberg, Shimpo et al. 2003)

sST2 kann zusätzlich zu NT-proBNP als prognostischer Biomarker für die Herzinsuffizienz verwendet werden. (Song, Li et al. 2020) Bayes-Genis et al. zeigten auf, dass sST2 zur langfristigen Risikoabschätzung bezüglich Entzündung, Remodeling-Prozessen und Nekrose der Herzinsuffizienz verwendet werden kann. (Bayes-Genis, Januzzi et al. 2015)

sST2 soll den Schweregrad der Fibrosierung und des Remodeling-Prozesses signalisieren und wurde vermehrt in Patienten mit persistierendem VHF als bei Patienten mit paroxysmale VHF gefunden. Patienten mit Vorhofflimmern, die sich notfallmäßig vorstellten, hatten die höchsten sST2-Werte laut Ma et al. (Ma, Yuan et al. 2018, Okar, Kaypakli et al. 2018)

Okar et al. stellen fest, dass sST2 mit atrialer Fibrose assoziiert ist und als nützlicher Biomarker zur individuellen Vorhersage von Fibrose und somit schlechterem Outcome bei Kryoablation verwendet werden kann. (Okar, Kaypakli et al. 2018)

2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit untersuchen wir die Korrelation von Fibrose und Biomarkern. Bei den Patienten dieser Studie wurden die Fibroseanteile des linken Atriums invasiv durch 3-D-Mapping bestimmt, um diese mit möglichen Fibrosemarkern (RAGE, ST2 und HGMB1) und anderen Risikofaktoren (z.B. kardiovaskuläre) zu korrelieren.

Hierfür wird zu Beginn der Untersuchung, nach der Untersuchung und im Verlauf (vier Stunden nach Ablation und am nächsten Tag) gewonnenes Blut weiter untersucht. Während der Intervention wird eine endokardiale Voltage Map erstellt, um etwaige fibrotische Areale zu detektieren. Die Fläche der so detektierten „low Voltage“-Areale wird dann in Korrelation zu den gewonnenen Biomarkern gesetzt. Ziel ist es, Biomarker zu detektieren, die nicht-invasiv bestimmt werden können und den Patienten so ein individualisiertes Aufklärungsgespräch hinsichtlich Schweregrad der Fibrosierung des linken Vorhofs und somit Erfolgchancen einer Ablation anbieten zu können.

Zwei Hypothesen werden aufgestellt:

1. Hypothese: Die Konzentration der Biomarker korreliert mit der Größe der linksatrialen endokardialen Voltage.
2. Hypothese: Die Ausdehnung der Ablation (Radiofrequenzzeit) widerspiegelt sich im zeitlichen Verlauf der Fibrosemarker.
3. Analyse der Biodynamik der Biomarker

3 Methoden

3.1 Studiendesign, -population und -protokoll

In die vorliegende Studie wurden 20 Patienten/innen mit Vorhofflimmern im Zeitraum von September 2016 bis Januar 2017 eingeschlossen, die sich einer Ablation am Deutschen Herzzentrum in München unterzogen. Patienten/innen litten unter VHF (n=6 paroxysmal, n=8 persistent) oder atypischem Vorhofflattern (n=6). Mit Hilfe eines 3-D-Mapping-Systems (NavX-System) wurden die Fibroseanteile des linken Atriums bestimmt und im Anschluss wurde eine Ablation durchgeführt. Die Patienten waren aufklärungs- und zustimmungsfähig und nahmen nach ihrem Einverständnis an der Studie teil.

Im Fokus dieser Studie standen drei Gruppen, die an unterschiedlichen bzw. unterschiedlich langen Rhythmusstörungen erkrankt sind (siehe Abbildung 3):

- Kategorie A: atypisches Vorhofflattern
- Kategorie B: paroxysmales
- Kategorie C: persistierendes Vorhofflimmern.

Die unterschiedlichen Blutabnahmen (BA)-Algorithmen sind in Abbildung 3 nach oben genannten Arrhythmien aufgeteilt.

- Kategorie A und B wurde viermal Blut abgenommen (nach der transfemorale Punktion der Leistenvene, am Ende des Eingriffs, vier Stunden nach der Ablation und am darauffolgenden Tag)
- Kategorie C wurde fünfmal Blut abgenommen (das fünfte Mal vor der Kardioversion).

Das Mapping wurde bei allen standardmäßig durchgeführt. Die Gruppen wurden mit dem Aspekt Dauer der Krankheit und des Fortschrittes des Umbauprozesses im Herzen miteinander verglichen, wobei man hierbei idealerweise schon anhand der Fibrosemarker diesen Fortschritt der veränderten Herzstruktur merken sollte.

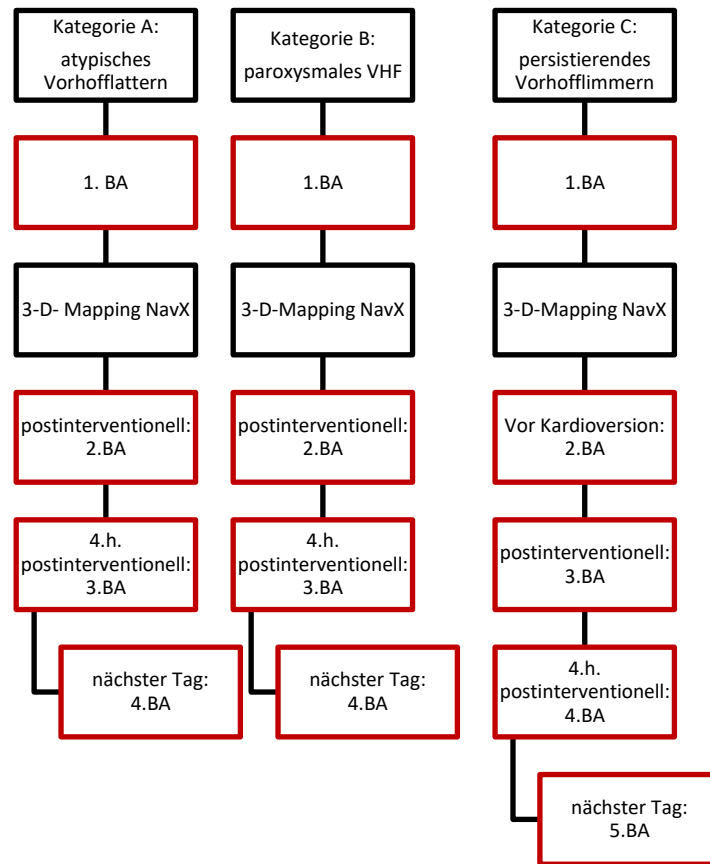


Abbildung 4: Einteilung der drei Kategorien und Ablauf

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten

Einschlusskriterien

- PatientInnen (>18 und <80 Jahre) mit symptomatischem, dokumentiertem paroxysmalem VHF
- Mindestens ein erfolgloser medikamentöser Therapieversuch (Betablocker und/oder Klasse I oder III. Antiarrhythmika)
- Antikoagulation mit Marcumar oder neuen oralen Antikoagulationen (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, Edoxaban): mindestens 4 Wochen vor Ablation, bei Marcumar zusätzlich mit einer International normalisierten Ratio (INR) >2.
- Antiarrhythmika mind. 3 Halbwertszeiten vor Ablation abgesetzt

Ausschlusskriterien

- Hyperthyreose oder Elektrolytstörungen als mögliche Ursache von Vorhofflimmern
- Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion <35%)
- Ablation, Koronarintervention oder herzchirurgischer Eingriff in den letzten 3 Monaten
- Linksatrialer Thrombus
- Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation
- Kontraindikationen für die Gabe von Adenosin
- Ösophageale oder gastrale Voroperationen

3.2 Untersuchungsablauf

3.2.1 Präinterventionelles Management

Eine ausführliche Anamnese bezüglich der Erkrankung VHF und der kardiovaskulären Vorerkrankungen (KHK, Herzinsuffizienz, peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Rhythmusstörungen, vorangegangenen Myokardinfarkten/Schlaganfällen, vorangegangenen Operationen/Eingriffen (v.a. transfemorale Kathetereingriffe) und kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und familiäre Belastung) wurde durchgeführt. Externe Befunde (EKGs, MRT, Computertomographie (CT), Röntgen etc.) wurden gesichert und Medikamentenpläne erhoben.

Eine eingehende körperliche Untersuchung und ein ausführliches Aufklärungsgespräch inklusive Aufklärung der Studienteilnahme wurden durchgeführt. Durch die schriftliche Signatur des Aufklärungsbogens und des Studienteilnahme-Bogens wurde das Einverständnis gesichert.

Zu den Voruntersuchungen zählten:

- Labor
- EKG
- Ausschluss eines Thrombus im linken Vorhof bzw. linken Vorhofohrs (LAA) mittels CT oder transösophagealen Echos (TEE)

3.2.2 Ablation

Die DGK-Leitlinien der Katheterablation stellen die Grundlage der Abfolge des Eingriffes dar. (Kuck, Ernst et al. 2007) Die Vitalparameter (Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Puls) und der Herzrhythmus (EKG) der Patienten werden während des gesamten Eingriffes mit Hilfe eines Monitors beobachtet.

Die Ablation wird unter Analgosedierung, standardgemäß mit einem Propofol-Perfusor mit 100-300 mg/h, durchgeführt (Dosierung an Geschlecht, Alter, Körpergröße und Gewicht angepasst). Ist Propofol kontraindiziert, wird Midazolam eingesetzt.

Die venöse Leistenpunktion, standardgemäß der Vena femoralis communis dextra, findet unter lokaler Betäubung des Punktionsareals statt. Drei 8F-Schleusen werden anhand der Seldinger-Technik eingeführt, gespült und die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) wird gemessen, um die Heparin-Dosis nach der transseptalen Punktion festzulegen.

Ein multipolarer, steuerbarer Diagnostikkatheter wird über die Iliakalvene und die untere Hohlvene bis zum Koronarsinus vorgeschoben. Die transseptale Punktion wird mit einer steuerbaren 11,7-F-Schleuse mit doppeltem Zugang zum linken Vorhof durchgeführt. Im Anschluss wird ein gewichtsadaptierter Bolus an Heparin verabreicht. Unter kontinuierlicher Heparin-Gabe über einen Perfusor wird eine Ziel ACT-Wert von 300 angestrebt.

Die Ablation wird bei allen Patienten mit Unterstützung eines computergestützten 3-D-Systems (NavX Precision System) durchgeführt. Wie bereits erklärt, werden intrakardial durch die Elektroden der Katheter Spannungen und Impedanzen gemessen, die sich proportional zur Distanz der externen Hautelektroden verändern. Durch die Bewegungen und Lokalisationen des Katheters wird die Form des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen in 3-D dargestellt. Über die Elektrodenbipole werden die abgeleiteten Spannungswerte farbig kodiert und auf die erstellte Geometrie des linken Vorhofs projiziert. Die Cut-off-Werte für Fibrose werden für Spannung $<0,05$ mV gewählt, Areale mit einer Voltage $>0,5$ mV werden als gesund betrachtet. Areale zwischen $0,05$ - $0,5$ mV werden als Grenzfälle angesehen.

Nach der erfolgreichen Darstellung erfolgt die therapeutische Intervention. Die PVI hat eine elektrische Diskonnektion der PV vom linken Atrium (LA) als Ziel. Dies wird durch zirkumferentielle Isolation der Pulmonalvenen mittels Radiofrequenzstrom (RFS)-Abgabe erreicht. Ein Frequenzbereich zwischen 350-750 kHz erwärmt das

angestrebte Gewebe auf ca. 50° und fügt somit die gewünschten, irreversiblen thermischen Schäden zu.

Der Erfolg der PVI wird durch ein Fehlen von PV-Signalen auf dem Spiralkatheter überprüft. Durch eine Adenosin-Gabe wird eine kurzzeitige AV-Blockierung hervorgerufen, die einen supraventrikulären Ursprung der Rhythmusstörung aufdecken kann.

Bei persistierendem VHF wird zusätzlich eine Ablation von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE) durchgeführt, um eine Regulation der VHF-Zykluslänge um >10% des Ausgangswertes, eine Regulation in eine atriale Tachykardie oder eine Terminierung in Sinusrhythmus (SR) zu erreichen. Falls diese Ziele nicht erreicht werden, wird eine externe Kardioversion durchgeführt. (Stark and Lueger 2003)

Bei atypischem Vorhofflattern werden additiv zur PVI lineare Läsionen nach Identifikation des Arrhythmie-Mechanismus durch Entrainment-Manöver gesetzt.

Die Ablation erfolgte je nach Kategorie wie folgt:

- Paroxysmales VHF: PVI
- Persistierendes Vorhofflimmern: PVI plus CFAE
- Atypische atriale Tachykardie: PVI plus lineare Läsionen

3.2.3 Postinterventionelles Management

Bei jedem Patienten wurden postinterventionell eine klinische Untersuchung zur Reevaluation der Symptomatik sowie kardiologische Untersuchungen durchgeführt. Der Blutdruck und die Herzaktivität via EKG wurden für die Dauer des stationären Aufenthaltes via Monitor überwacht, eine Echokardiographie wurde zur Beurteilung der Herzfunktion absolviert und es wurde eine einmalige Duplex-Sonographie der Leiste zum Ausschluss von Komplikationen der Katheter-Untersuchung gemacht.

3.3 Labor

Die drei Biomarker im Blut (RAGE, HGMB1 und ST2) wurden durch einen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)-Test quantifiziert.

3.3.1 ELISA

Das Prinzip des ELISA basiert auf einer Enzym-gesteuerten Umsetzung eines Substrats und des Nachweises des Produktes durch eine enzymatische Farbveränderung.

Dabei wird zum Beispiel ein Antikörper, der zuvor mit einem Enzym markiert wurde, eingesetzt, um ein spezifisches Protein (z.B. Fibrosemarker) nachzuweisen. Bindet der Antikörper das Antigen, kommt es zu einer enzymatischen Reaktion, welche durch einen Farbumschlag der Lösung sichtbar gemacht und mit einem Photometer gemessen wird. Die Signalstärke der Lösung ist proportional zur Konzentration des Fibrosemarkers und lässt daher qualitative und quantitative Aussagen treffen. (Lin 2015)

4 Statistische Analyse

Alle unten aufgeführten Daten wurden im Deutschen Herzzentrum München erhoben, bearbeitet (Microsoft Excel 2013) und ausgewertet. Die Auswertung erfolgte anhand des Statistikprogrammes SPSS Version 22 (Statistical Package for Social Sciences).

Die Angaben der Daten erfolgten als Mittelwert \pm Standardabweichung, als Median oder als prozentueller Anteil.

Um die geeigneten statistischen Tests zu wählen, wurden Intention (z.B. Vergleich zweier Gruppen, Beurteilung von Veränderungen innerhalb einer Gruppe), Messniveau der Zielgröße (quantitatives oder qualitatives Merkmal) und die Normalverteilung überprüft.

Es handelt sich um unverbundene Daten (Vergleich zwischen zwei Gruppen). Bei den qualitativen Zielgrößen wurde ein Chi-Quadrat-Test verwendet. Bei den quantitativen normalverteilten Zielgrößen ein t-Test für unverbundene Stichproben. (Bland M. 2000)

Der t-Test wird verwendet, um die Frage „Unterscheiden sich die Mittelwerte der Gruppe 1 von der Gruppe 2“ zu beantworten, wie zum Beispiel bei den Biomarkern in dieser Arbeit.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Basischarakteristika

Im Zeitraum von September 2016 bis Januar 2017 wurden 20 Patienten/innen in diese Studie eingeschlossen, die im Deutschen Herzzentrum wegen VHF (n=6 paroxysmal, n=8 persistent) oder atypischem Vorhofflattern (n=6) mithilfe des NavX-Systems behandelt wurden. Der Anteil der männlichen Studienteilnehmer lag bei 65% (n=13), der Anteil der weiblichen bei 35% (n=7). Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 65 Jahren mit einer Standardabweichung von 12 Jahren.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden analysiert (siehe Tabelle 3): 75% (n=15) der Patienten waren an einer arteriellen Hypertonie erkrankt, 20% (n=4) an einer Koronaren Herzerkrankung, 15% (n=3) an Diabetes, cerebral arterieller Verschlusskrankheit (cAVK) und Stroke je 10% (n=2), 5% (n=1) hatten eine pAVK und bei 5% (n=1) fand sich eine Herzinsuffizienz mit einer echokardiographisch ermittelten eingeschränkten Ejektionsfraktion von weniger als 45%. Die mittlere Ejektionsfraktion lag bei 55% mit einer Standardabweichung von 10%.

Charakteristika		Wert
Anzahl Patienten		n=20
Geschlecht (in %)	Männer	65 (n=13)
	Frauen	35 (n=7)
Alter (in Jahren)		65 ± 12
Arterielle Hypertonie (in %)		75 (n=15)
KHK (in %)		20 (n=4)
pAVK (in %)		5 (n=1)
cAVK (in %)		10 (n=2)
Stroke (Schlaganfall, TIA) (in %)		10 (n=2)
Herzinsuffizienz (EF<45%) (in %)		5 (n=1)
Diabetes (in %)		15 (n=3)
Ejektionsfraktion (in %)		55 ± 10

Tabelle 3: Deskriptive Statistik allgemeiner Merkmale

Tabelle 4 zeigt Laborparameter, die vor der Ablation als Basiswerte gemessen wurden. Der Mittelwert des Entzündungsmarkers CRP lag mit einem Mittel von 2,50 mg/dl deutlich über der Norm (<1,0 mg/dl) und mit einer Standardabweichung von 4,01 mg/dl. Die Leukozyten-Anzahl mit einem Mittelwert von $7,1 \pm 1,8$ Tausend pro Mikroliter (Tsd/mikrol) lag im Normbereich. Sowohl das Troponin (Mittelwert $0,011 \pm 0,005$ ng/ml) als auch das Creatinkinase-Muscle Brain (CK-MB) ($15,1 \pm 3,8$ U/l) waren als Basiswerte nicht erhöht, wohingegen die Creatinkinase (CK) mit einem Mittelwert von $113,2 \pm 74,3$ U/l deutlich über der Norm lag. Der Kreatinin-Wert (Mittelwert $1,0 \pm 0,1$ mg/dl), die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ($73,9 \pm 12,2$ ml/min) wiesen bei einem Durchschnittsalter von 65 ± 12 Jahren auf eine gute Nierenfunktion hin.

Blutwerte	Mittelwert	Standardabweichung	Normwerte	
CRP (mg/dl)	2,50	4,01	Frau: <1,0	Mann: <0,5
Leukozyten (Tsd./mikrol)	7,1	1,8	4,4-11,3	
Troponin (ng/ml)	0,011	0,005	0,01 - 0,08	
CK (U/l)	113,2	74,3	10-80	
CK-MB (U/l)	15,1	3,8	0-25	
Kreatinin (mg/dl)	1,0	0,1	0,8-1,4	
GFR (ml/min)	73,9	12,2	altersabhängig	

Tabelle 4: Basiswerte Laborparameter

5.1.1 Vergleich der Basischarakteristika in den zwei Gruppen

Tabelle 5 zeigt die Basischarakteristika der Gruppen im Vergleich, die anhand eines Chi-Quadrat-Testes errechnet wurden. Die Patienten wurden anhand des Fibrosegrades, der mit Hilfe der 3-D-Mapping-Daten berechnet wurde, kategorisiert: in Gruppe 1 (Fibrosegrad <10%) und Gruppe 2 (Fibrosegrad >10%). In beiden Gruppen befanden sich gleich viele Patienten (n=10). In Gruppe 1 waren 80% männlich und 20% weiblich, wohingegen Gruppe 2 zu 50% aus Frauen und 50% aus Männern bestand. In Gruppe 1 waren die kardiovaskulären Risikofaktoren weniger oft vorhanden (Arterielle Hypertonie zu 60%, KHK, cAVK, Stroke und Diabetes zu je 10% und pAVK und Herzinsuffizienz waren bei keinem der Patienten bekannt) als in Gruppe 2 (Arterielle Hypertonie bei 90%, KHK bei 30%, Diabetes bei 20%, pAVK, cAVK, Stroke und Herzinsuffizienz bei je 10% der Patienten), jedoch unterschieden sich die Parameter beider Gruppen nicht signifikant. Die Ejektionsfraktion war mit 51% in Gruppe 1 schlechter als mit 56% in Gruppe 2, jedoch ist dies nicht ein signifikanter Unterschied.

Charakteristika	Gruppe 1 (n=10)		Gruppe 2 (n=10)		p-Wert
Geschlecht	m=80%	w=20%	m=50%	w=50%	0,350
m = männlich	(n=8)	(n=2)	(n=5)	(n=5)	
w = weiblich					
Arterielle Hypertonie	60% (n=6)		90% (n=9)		0,303
KHK	10% (n=1)		30% (n=3)		0,582
pAVK	0% (n=0)		10% (n=1)		1,000
cAVK	10% (n=1)		10% (n=1)		1,000
Stroke (Schlaganfall, TIA)	10% (n=1)		10% (n=1)		1,000
Herzinsuffizienz (<45%)	0% (n=0)		10% (n=1)		1,000
Diabetes	10% (n=1)		20% (n=2)		1,000
Ejektionsfraktion	51% ± 7%		56% ± 12%		0,609

Tabelle 5: Gruppenvergleich der Basischarakteristika

Die Laborparameter im Gruppenvergleich werden in Tabelle 6 aufgezeigt. Die CRP-Werte in Gruppe 2 waren im Mittel bei 3,55 mg/dl mit einer hohen Standardabweichung von 5,50 mg/dl. Im Vergleich dazu war der CRP-Wert der Gruppe 1 mit $1,45 \pm 1,17$ mg/dl niedriger, aber im Vergleich zu den Normwerten ($<1,0$ mg/dl bei Frauen, $<0,5$ mg/dl bei Männern) immer noch erhöht. Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen ist nicht signifikant. In Gruppe 2 zeigten sich ein höherer Leukozyten-Wert als in Gruppe 1 ($7,6 \pm 2,0$ Tsd/mikrol. im Vergleich zu $6,7 \pm 1,6$ Tsd/mikrol) sowie erhöhte Troponin-Werte ($0,012 \pm 0,006$ ng/ml im Vergleich zu $0,009 \pm 0,005$ ng/ml) und erhöhte CK-Werte ($116,4 \pm 97,4$ U/l im Vergleich zu $110,0 \pm 46,4$ U/l). Alle Unterschiede zwischen den Blutwerten sind jedoch nicht signifikant.

Blutwerte	Gruppe 1 (n=10)	Gruppe 2 (n=10)	p-Wert
CRP (mg/dl)	$1,45 \pm 1,17$	$3,55 \pm 5,50$	0,253
Leukozyten (Tsd/mikrol.)	$6,7 \pm 1,6$	$7,6 \pm 2,0$	0,322
Troponin (ng/ml)	$0,009 \pm 0,005$	$0,012 \pm 0,006$	0,332
CK (U/l)	$110,0 \pm 46,4$	$116,4 \pm 97,4$	0,853
CK-MB (U/l)	$15,4 \pm 4,0$	$14,9 \pm 4,0$	0,837
Kreatinin (mg/dl)	$1,1 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	0,249
GFR (ml/min)	$76,1 \pm 11,8$	$71,7 \pm 13,0$	0,437

Tabelle 6: Gruppenvergleich der Laborparameter

5.2 3-D-Mapping-Befunde

Während der 3-D-Mapping-Aufnahme wurden verschiedene Parameter bezüglich Niedervoltage-Arealen mit Hilfe eines Forschungsinstrumentes „NaVX Precision® research tool“ analysiert: Elektroanatomische Punkte (Points), Areale mit Niedervoltage (Left atrial-low Voltage-Areal (LA-LVo) = <0,05 mV), Areale mit Voltage >0,5mV (Voltage above) und Areale, die zwischen den Werten liegen (Voltage inbetween = 0,05-0,5 mV).

Bei den untersuchten Voltage-Maps liegt die mittlere Punktedichte bei 1168 ± 734 . Dies entspricht einer hohen Dichte (high density Map).

Wie in Tabelle 7 aufgezeichnet, wurden im Mittel $37,1 \pm 50 \text{ cm}^2$ an LA-LVo bzw. in Prozent $17,8\% \pm 22,2\%$ low Voltage-Areale gefunden, Areale mit Voltage above waren bei $45,8\% \pm 25,3\%$ und $36,2\% \pm 14,6\%$ waren dazwischen (Voltage inbetween). Die Radiofrequenzzeit, also die Zeit, die die Patienten während der Ablation bestrahlt wurden, war im Mittel bei $47,3 \pm 19,8$ Minuten.

3-D-Mapping-Parameter	Mittelwerte	Standardabweichung
Points (Anzahl n)	1168	734
Left atrial – low Voltage-Areal (LA-LVo) (in cm²)	37,1	50,0
Low Voltage (in %)	17,8	22,2
Voltage inbetween (in %)	36,2	14,6
Voltage above (in %)	45,8	25,3
Radiofrequenzzeit (in min)	47,3	19,8

Tabelle 7: 3-D-Mapping-Parameter

5.2.1 Vergleich der 3-D-Mapping-Parameter

In Gruppe 2 wurden nicht signifikant (p-Wert = 0,286) mehr elektroanatomische Punkte gesammelt (1347 ± 885) als in Gruppe 1 (988 ± 531). Die Niedervoltage-Anteile in Gruppe 1 waren mit $2,30 \pm 2,90 \text{ cm}^2$ beziehungsweise mit $3,7 \pm 14,1\%$ signifikant geringer (p-Wert $< 0,01$) als die in Gruppe 2 ($33,34 \pm 22,20 \text{ cm}^2$ oder $31,9 \pm 24,0\%$). Es zeigt sich auch ein signifikanter Unterschied in den Anteilen mit Voltage inbetween (p $<0,01$) mit $31,5 \pm 14,1\%$ bei den Teilnehmern in Gruppe 1 im Vergleich zu denen in Gruppe 2 mit $41,0 \pm 14,2\%$. Die Anteile an gesundem Gewebe (Voltage above) waren vermehrt in Gruppe 1 ($65,7 \pm 25,3\%$ im Vergleich zu $25,8 \pm 15,1$), jedoch ist der Unterschied nicht signifikant (p=0,152).

Die Radiofrequenzzeit während der Ablation war in der Gruppe 2 im Mittel um 10 Minuten länger (Gruppe 2: $55 \pm 15 \text{ min}$ im Vergleich zu Gruppe 1: $45 \pm 19 \text{ min}$). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,74 jedoch nicht signifikant. Die Parameter werden in Tabelle 8 dargestellt.

3-D-Mapping-Parameter	Gruppe 1 (n=10)	Gruppe 2 (n=10)	p-Wert
Points (Anzahl n)	988 ± 531	1347 ± 885	0,286
left atrial – low Voltage-Areale (LA-LVo) (in cm^2)	$2,30 \pm 2,90$	$33,34 \pm 22,20$	$<0,01$
low Voltage (in %)	$3,7 \pm 4,7$	$31,9 \pm 24,0$	0,002
Voltage inbetween (in %)	$31,5 \pm 14,1$	$41,0 \pm 14,2$	0,000
Voltage above (in %)	$65,7 \pm 25,3$	$25,8 \pm 15,1$	0,152
Radiofrequenz Ablations-Zeit (min)	45 ± 19	55 ± 15	0,74

Tabelle 8 : 3-D-Mapping-Parameter im Vergleich

5.3 Biomarker

Tabelle 9 zeigt die Werte des Fibrosemarkers HMGB1 der Patienten (n=20) im Verlauf auf. Der Median-Basiswert von HMGB1 lag bei $0,76 \pm 1,68$ ng/ml, der Median von HMGB1 nach der Kardioversion lag bei $1,54 \pm 1,87$ ng/ml, vier Stunden nach der Intervention bei $2,20 \pm 2,03$ ng/ml und am Tag nach der Intervention bei $3,18 \pm 1,82$ ng/ml. Eine lineare Darstellung der Medianwerte zeigt Abbildung 5.

Biomarker HMGB1 (ng/ml)	Median	Standardabweichung
Basiswert	0,76	1,68
Nach Kardioversion	1,54	1,87
4 Stunden nach Intervention	2,20	2,03
1 Tag nach der Intervention	3,18	1,82

Tabelle 9: Basiswerte Biomarker HMGB1

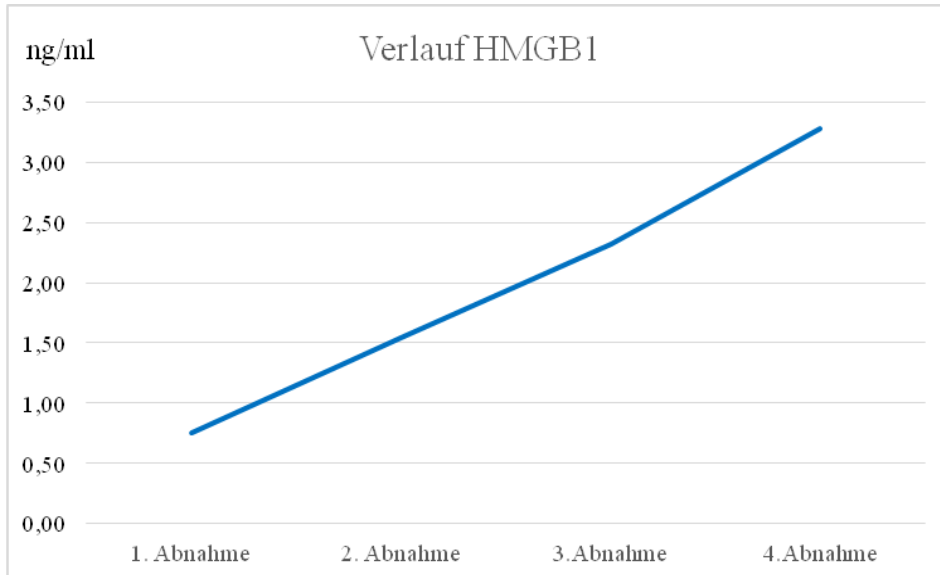


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Werte des Biomarkers HMGB1

- 1. Abnahme: Median der Basiswerte von HMGB1**
- 2. Abnahme: Median von HMGB1 nach externer Kardioversion**
- 3. Abnahme: Median von HMGB1 4 Stunden nach der Intervention**
- 4. Abnahme: Median von HMGB1 einen Tag nach Intervention**

Verlaufsdaten vom Fibrosemarker RAGE werden in pg/ml in Tabelle 10 dargestellt. Der Median des Basiswertes liegt bei 1089 ± 695 pg/ml, nach der Kardioversion beträgt der Median 3220 ± 1646 pg/ml, 4 Stunden nach der Intervention 2013 ± 1360 pg/ml und am Tag nach der Intervention 1572 ± 969 pg/ml. Eine graphische Darstellung der Medianwerte zeigt die Abbildung 6.

Biomarker RAGE (pg/ml)	Median	Standardabweichung
Basiswert	1089	695
Nach Kardioversion	3220	1646
4 Stunden nach Intervention	2013	1360
1 Tag nach der Intervention	1572	969

Tabelle 10: Basiswerte Biomarker RAGE

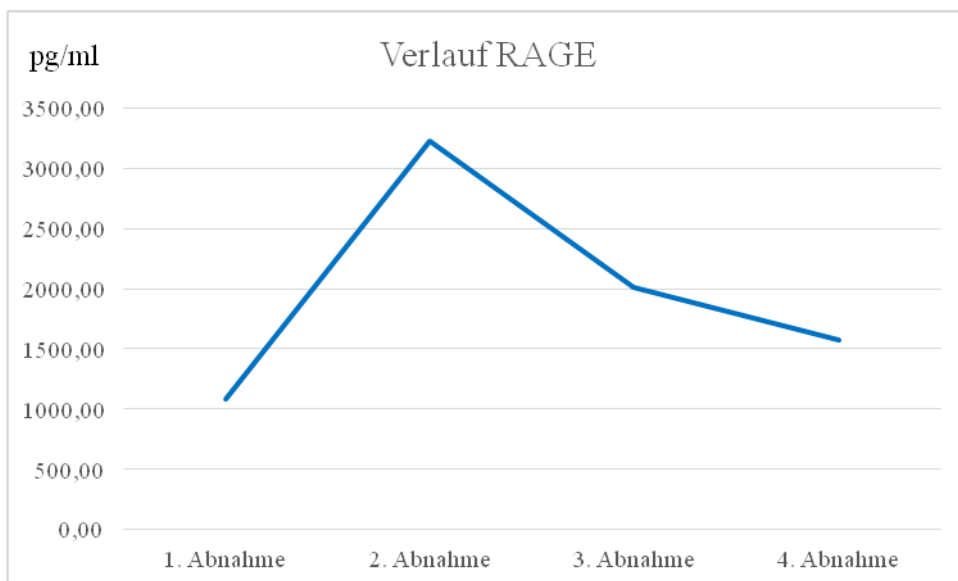


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Werte des Biomarkers RAGE

- 1. Abnahme: Median der Basiswerte von RAGE**
- 2. Abnahme: Median von RAGE nach externer Kardioversion**
- 3. Abnahme: Median von RAGE 4 Stunden nach der Intervention**
- 4. Abnahme: Median von RAGE einen Tag nach der Intervention**

Tabelle 11 zeigt die Verlaufsdaten des Fibrosemarkers ST2 in ng/ml auf. Der Median des Basiswertes liegt bei $35,4 \pm 18,0$ ng/ml, nach der Kardioversion liegt der Median bei $31,7 \pm 14,5$ ng/ml, 4 Stunden nach der Intervention bei $42,1 \pm 19,3$ ng/ml und am Tag nach der Intervention bei $54,2 \pm 37,8$ ng/ml. In Abbildung 7 wird dies graphisch dargestellt.

Biomarker ST2 (ng/ml)	Median	Standardabweichung
Basiswert	35,4	18,0
Nach Kardioversion	31,7	14,5
4 Stunden nach Intervention	42,1	19,3
1 Tag nach der Intervention	54,2	37,8

Tabelle 11: Basiswerte Biomarker ST2

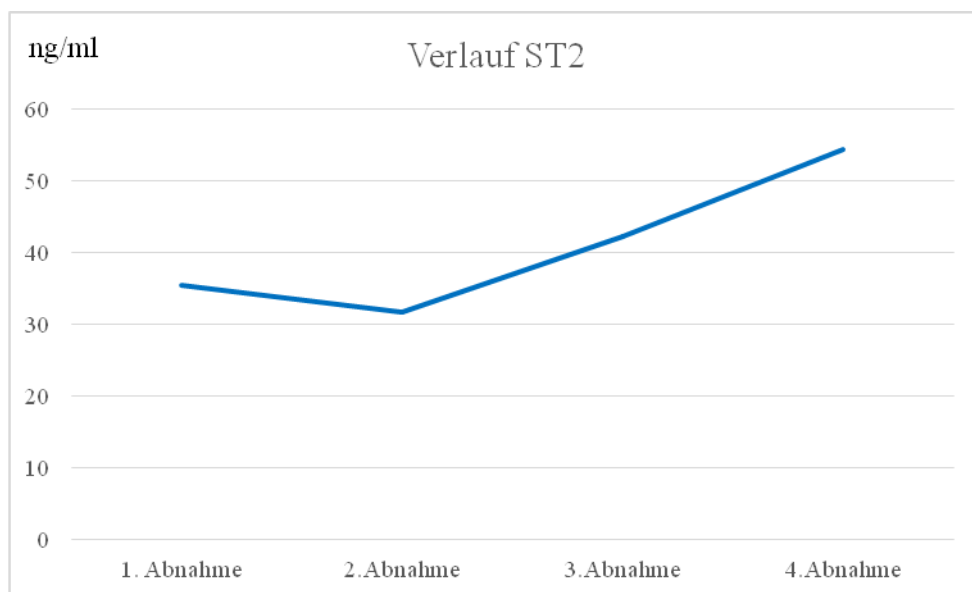


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der Werte des Biomarkers ST2

- 1. Abnahme: Median der Basiswerte von ST2**
- 2. Abnahme: Median von ST2 nach externer Kardioversion**
- 3. Abnahme: Median von ST2 4 Stunden nach der Intervention**
- 4. Abnahme: Median von ST2 einen Tag nach der Intervention**

5.3.1 Vergleich der Basiswerte der Biomarker

In Tabelle 12 werden die Werte des Biomarkers HMGB1 im Gruppenvergleich dargestellt. Die Basiswerte und die Werte nach der Kardioversion waren in Gruppe 1 geringer als in Gruppe 2, jedoch nicht signifikant ($p=0,949$, $p=0,080$). Ebenfalls kein signifikanter Unterschied ließ sich bei den Werten 4 Stunden nach der Intervention und einen Tag nach der Intervention feststellen (p -Werte von $0,490$ und $0,259$).

Abbildung 8 stellt den Gruppenunterschied in Box-Plot-Form dar.

Biomarker HMGB1 (ng/ml)	Gruppe 1 (n=10)	Gruppe 2 (n=10)	p-Wert
Basiswert	$0,68 \pm 1,8$	$0,96 \pm 1,7$	0,949
Nach Kardioversion	$0,61 \pm 1,2$	$2,15 \pm 2,1$	0,080
4 Stunden nach Intervention	$2,64 \pm 2,1$	$1,50 \pm 2,0$	0,490
1 Tag nach der Intervention	$3,70 \pm 2,1$	$2,49 \pm 1,3$	0,259

Tabelle 12: Biomarker HMGB1 im Gruppenvergleich

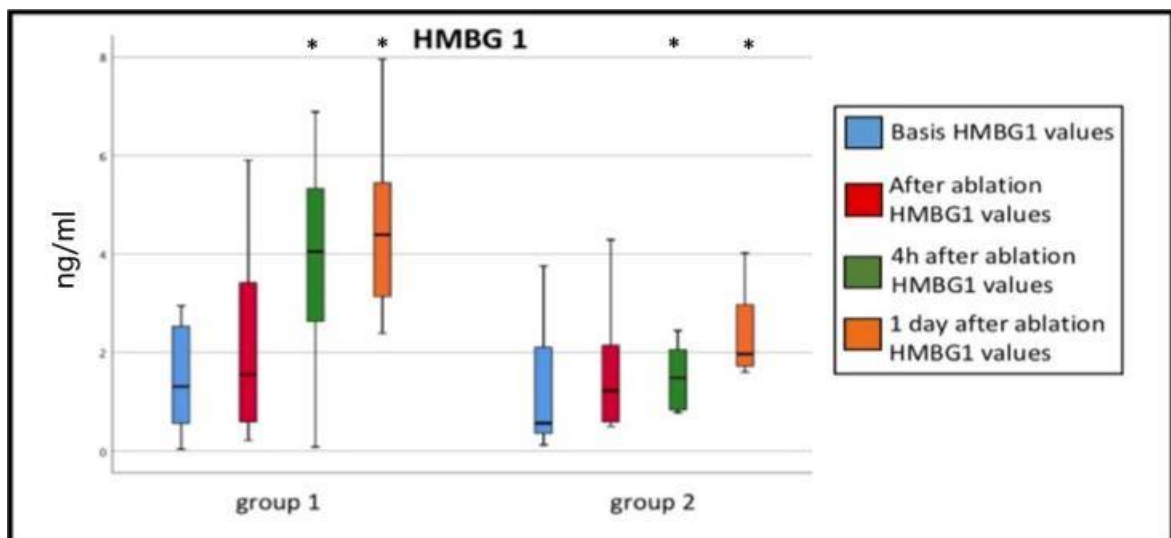


Abbildung 8: Box-Plot HMGB1 im Gruppenvergleich

Der Gruppenvergleich vom Biomarker RAGE wurde in Tabelle 13 und in Abbildung 9 dargestellt. Die Basiswerte waren niedriger in Gruppe 2 (906 ± 615 pg/ml im Vergleich zu 1125 ± 787 pg/ml). Nach der Kardioversion, 4 Stunden nach der Intervention und einen Tag nach der Intervention waren die Medianwerte in Gruppe 1 höher, jedoch nicht innerhalb des Signifikanzniveaus.

Biomarker Rage (pg/ml)	Gruppe 1 (n=10)	Gruppe 2 (n=10)	p-Wert
Basiswert	1225 ± 787	960 ± 615	0,546
Nach Kardioversion	3901 ± 1505	2948 ± 1911	0,660
4 Stunden nach Intervention	1887 ± 1571	2213 ± 1125	0,467
1 Tag nach der Intervention	1713 ± 758	1194 ± 1278	0,899

Tabelle 13: Biomarker RAGE im Gruppenvergleich

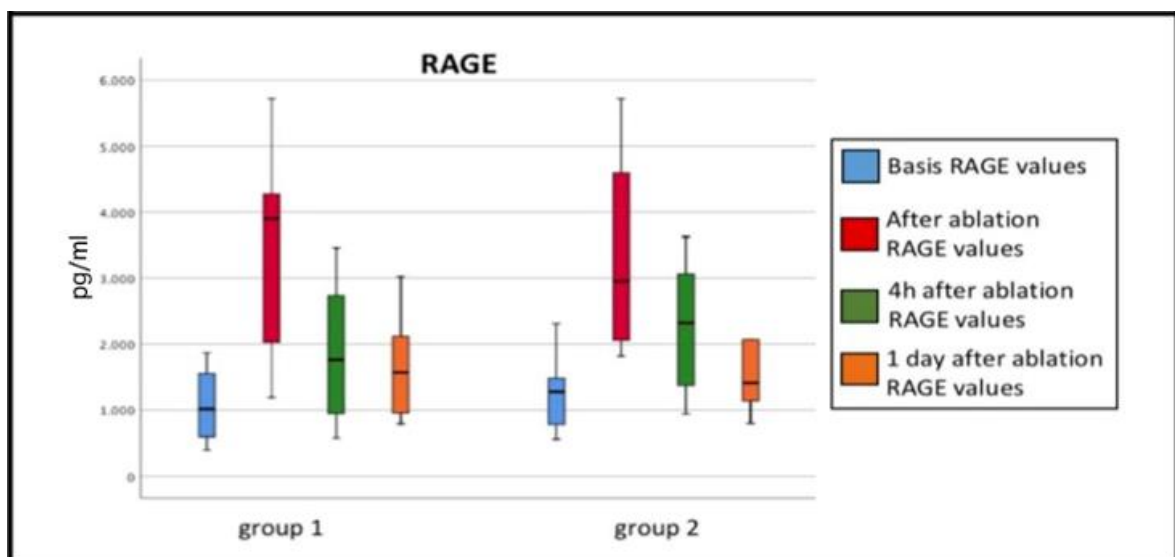


Abbildung 9: Box-Plot RAGE im Gruppenvergleich

Tabelle 14 und Abbildung 10 vergleichen die ST2-Werte in den zwei Gruppen miteinander. Sowohl die Basiswerte als auch die Werte vier Stunden nach der Intervention waren nicht signifikant höher in Gruppe 1 als in Gruppe 2 ($p=0,993$, $p=0,913$). Am Tag nach der Intervention waren in Gruppe 1 ($56,48 \pm 45,09$ ng/ml) die Werte höher als in Gruppe 2 ($47,68 \pm 19,52$ ng/ml), mit einem p-Wert von 0,201 jedoch auch nicht signifikant.

Biomarker ST2 (ng/ml)	Gruppe 1 (n=10)	Gruppe 2 (n=10)	p-Wert
Basiswert	$35,36 \pm 18,62$	$35,30 \pm 18,46$	0,993
Nach Kardioversion	$31,71 \pm 17,44$	$33,43 \pm 10,84$	0,496
4 Stunden nach Intervention	$42,38 \pm 18,39$	$42,12 \pm 21,72$	0,913
1 Tag nach der Intervention	$56,48 \pm 45,09$	$47,68 \pm 19,52$	0,201

Tabelle 14: Biomarker ST2 im Gruppenvergleich

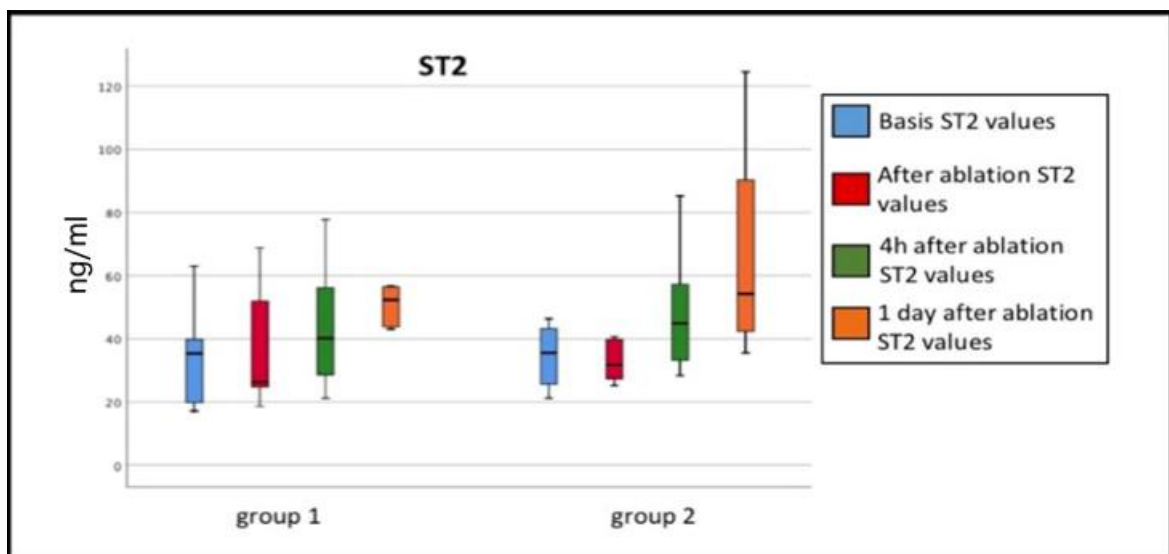


Abbildung 10: Box-Plot ST2 im Gruppenvergleich

6 Diskussion

6.1 Low Voltage-Areale und Biomarker als Prädiktoren

Die Erfolgsraten, bei persistierendem VHF durch eine PVI dauerhaft einen Sinusrhythmus zu erreichen, sind im Vergleich zu paroxysmalem VHF (rund 70%) schlechter. Grund hierfür ist häufig ein arrhythmogenes Substrat, welches zur Aufrechterhaltung von VHF beiträgt (Kuck, Brugada et al. 2016). Auch nach multiplen Interventionen liegt die Erfolgsrate daher nur bei rund 45%. (Tilz, Rillig et al. 2012)

Zu dem zusätzlichen arrhythmogenen Substrat werden Niedervoltage-Areale im linken Vorhof gezählt, die eine Korrelation mit erkranktem Myokard zeigen. (Rolf, Kircher et al. 2014) Die Niedervoltage-Areale repräsentieren fibrotisches Gewebe und tragen zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern bei. (Yamaguchi, Tsuchiya et al. 2016) Um das Resultat bei persistierendem VHF zu verbessern, werden zusätzliche Ablationsstrategien wie lineare Läsionen und Ablation von komplex-fraktionierten atrialen Elektrogrammen (ablation of complex-fractionated atrial electrograms (CFAE)) angewendet, die kontroverse Ergebnisse mit sich bringen. Studien wie STAR AF II oder CHASE AF konnten keine Vorteile der CFAE-Ablation im Vergleich zur alleinigen PVI zeigen. Allerdings weisen diese Studien einige Limitationen (niedrige Patientenzahl, persistierendes und paroxysmales VHF in einer Gruppe) auf. (Verma, Mantovan et al. 2010, Vogler, Willems et al. 2015, Jadidi, Lehrmann et al. 2016)

Die Niedervoltage-Areale werden derzeit invasiv durch 3-D-Navigations-Systeme dargestellt. Als potentielle nicht-invasive Prädiktoren werden Biomarker im Blut untersucht. Hui Jiang et al. brachten erhöhte Basiswerte von ANP, BNP, NT-pro BNP, LDL und CRP mit erhöhtem Risiko eines Rezidivs in Verbindung. (Jiang, Wang et al. 2017)

Obwohl erhöhte CRP-Basiswerte bei VHF-Rezidiven gemessen wurden, können diese Ergebnisse nicht eindeutig zugeordnet werden. Erhöhte CRP-Basiswerte können mit vielen Faktoren, wie zum Beispiel mit Rauchen, Adipositas oder Diabetes, einhergehen. (Ridker 2003, Hernandez Madrid and Moro 2007)

Erhöhte Basiswerte an BNP werden in Verbindung mit erhöhtem Risiko eines Rezidivs nach PVI bei persistierendem und paroxysmalem VHF gebracht. (Degener, Pattberg et al. 2011)

Kardiales Troponin wird als Indikator für myokardiale Schäden verwendet, und Basiswerte oberhalb der Norm werden mit erhöhtem Risiko für Rezidive und Komplikationen (Schlaganfälle, Todesfälle) bei VHF assoziiert. Troponin-Basiswerte werden jedoch durch viele Faktoren beeinflusst, wie zum Beispiel durch eine Nierenfunktionsstörung oder durch kardiale Vorerkrankungen. (Hijazi, Siegbahn et al. 2014)

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wertigkeit der Biomarker HMGB1, RAGE und ST2 für die prognostische Vorhersage einer Ablation bei Vorhofflimmer-Patienten (paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern und atypisches Flattern) zu ermitteln. Des Weiteren sollen diese Biomarker in Korrelation mit endokardialen low-Voltage-Arealen und der Ausdehnung der Ablation (Radiofrequenzzeit) gestellt werden.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Aus den errechneten Ergebnissen lassen sich vier Hauptaussagen ableiten, die im Anschluss erörtert und hinsichtlich aktueller Literatur eingeschätzt werden sollen.

1. In dieser Pilotstudie konnte keine Assoziation zwischen den Basiswerten von HMGB1, RAGE und ST2 mit der Menge an endokardialen low-Voltage-Arealen festgestellt werden.
2. Die Hypothese, dass Patienten mit VHF erhöhte HMGB1-Werte haben, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.
3. Die Ausdehnung der Ablation (Radiofrequenzzeit) spiegelt sich nicht im zeitlichen Verlauf der untersuchten Fibrosemarker wider.
4. Potentielle Biomarker wie Troponin oder CRP waren in der Gruppe 2 nicht signifikant erhöht.

1. Assoziation Biomarker HMGB1, RAGE und ST2 mit endokardialen low-Voltage-Arealen

Mit einem Mittel von $2,30 \pm 2,90 \text{ cm}^2$ beziehungsweise mit $3,7 \pm 14,1\%$ waren die endokardialen low Voltage-Anteile in Gruppe 1 signifikant geringer (p-Wert $<0,01$) als in Gruppe 2 ($33,34 \pm 22,20 \text{ cm}^2$ oder $31,9 \pm 24,0\%$).

In der Literatur wurden low-Voltage-Areale als unabhängige Prädiktoren für VHF-Rezidive angesehen. (Cutler, Johnson et al. 2016, Blandino, Bianchi et al. 2017)

Die Basiswerte der drei Biomarker HMGB1, RAGE und ST2 widerspiegeln das Ausmaß der endokardialen low-Voltage-Areale nicht. Es wurden keine signifikant höheren Werte in Gruppe 2 gemessen.

Dies schließt jedoch nicht die Funktion der Biomarker als Prädiktoren für den Erfolg einer Ablation bei VHF-Patienten aus. In der Literatur wird derzeit auch keine einstimmige Meinung vertreten.

Yang et al. stellten die Hypothese auf, dass Plasma-Level von löslichem RAGE (sRAGE) den Erfolg einer Ablation voraussagen können. Das Ergebnis ihrer Studie war, dass hohe sRAGE-Plasmawerte mit niedriger VHF-Rezidiv-Wahrscheinlichkeit einhergehen. (Yang, Kim et al. 2016)

Die Forschungsgruppe um Lancefield untersuchte die Hypothese der Hochregulierung von RAGE als pathophysiologischen Mechanismus während der Entstehung von VHF. Das Ergebnis waren erhöhte sRAGE bei Kaukasiern mit VHF. (Lancefield, Patel et al. 2016)

Ein Follow-up ist zum Zeitpunkt der Analyse noch ausstehend, wodurch in dieser Arbeit keine Aussage zu Langzeitentwicklungen gemacht werden kann.

2. Die Hypothese, dass Patienten mit VHF und vermehrten Niedervoltage-Anteilen erhöhte HMGB1-Werte haben, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Xiaorong Hu et al. zeigten in ihrer Studie erhöhte Basiswerte von HMGB1 bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF. (Hu, Zhou et al. 2011)

HMGB1 und weitere proinflammatorische Zytokine wie IL-6 (Interleukin-6) oder TNF α (tumour necrosis factor- α) wurden mit oxidativem Stress und inflammatorischen Prozessen in Verbindung gebracht. Studien suggerieren, dass oxidativer Stress strukturellen und elektrischen Umbau im Vorhof hervorruft und somit eine bedeutsame Rolle in der Pathogenese von VHF spielt. (Korantzopoulos, Kolettis et al. 2007, Tousoulis, Zisimos et al. 2009)

In dieser Studie waren die Basiswerte in Gruppe 2 ($0,57 \pm 1,7$ ng/ml) jedoch geringer als in Gruppe 1 ($1,3 \pm 1,7$ ng/ml). Patienten in Gruppe 1 hatten nach der Ablation (sowohl direkt nach der Kardioversion als auch vier Stunden nach der Intervention) nicht signifikant höhere HMGB1-Werte als Patienten der Gruppe 2 ($p=0,080$ und $p=0,490$). Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist, dass bei Patienten mit einem höheren Anteil an low-Voltage-Arealen weniger HMGB1 von gesundem Gewebe freigesetzt werden kann.

Eine weitere mögliche Erklärung ist ein reduziertes Freisetzen von HMGB1 aus initial vitalen und im Anschluss abladierten Zellen.

Die Hypothese, dass HMGB1-Basiswerte bei Patienten mit VHF erhöht sind, konnte jedoch in dieser Studie nicht bestätigt werden.

3. Die Ausdehnung der Ablation (Radiofrequenzzeit) spiegelt sich nicht im zeitlichen Verlauf der Fibrosemarker wider.

Die Radiofrequenzzeit, also die Zeit, in der die Zellen durch Abgabe von Strom erhitzt und abgetötet werden, war im Mittel bei $47,3 \pm 19,8$ Minuten.

Die Radiofrequenzzeit während der Ablation war in der Gruppe 2 im Mittel um 10 Minuten länger als in Gruppe 1 (Gruppe 2: 55 ± 15 min im Vergleich zu Gruppe 1: 45 ± 19 min). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,74 jedoch nicht signifikant.

Carballo et al. stellten einen Zusammenhang zwischen VHF-Rezidiven nach einer Ablation und verlängerter Radiofrequenzzeit fest. Die Basiswerte der Biomarker hs-CRP (high sensitive CRP) und NT-proBNP sowie die Werte am folgenden Tag stellten in der Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für Rezidive dar. (Carballo, Noble et al. 2018)

Obwohl in dieser Studie die Radiofrequenzzeit in Gruppe 2 länger war, gab es keinen Hinweis auf einen höheren Anstieg der Fibrosemarker in Gruppe 2 als in Gruppe 1. Daher kann man nicht davon ausgehen, dass die Radiofrequenzzeit in Korrelation mit den Fibrosemarkern steht.

4. Potentielle Biomarker wie Troponin oder CRP waren in der Gruppe 2 nicht signifikant erhöht.

Die Hypothese, dass Entzündung in der Ätiologie und Aufrechterhaltung von VHF eine Rolle spielt, wurde das erste Mal von Frustaci et al. untersucht, die Vorhofbiopsien von 12 Patienten mit VHF ohne Risikofaktoren (lone atrial fibrillation) entnahmen. Es wurde eine hohe Prävalenz an inflammatorischen Infiltraten, myozytäre Nekrose und Fibrose gefunden, wohingegen Kontrollbiopsien unauffällig waren. (Frustaci, Chimenti et al. 1997)

Epidemiologische Studien haben eine Assoziation zwischen erhöhten CRP-Werten und des Auftretens von VHF als auch der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit gezeigt. Es wurden höhere Anstiege an CRP bei persistierendem als bei paroxysmale VHF beobachtet. Derzeit kann CRP als prädiktiver Biomarker jedoch auf Grund vieler Limitationen (geringe Spezifität, fragliche Reproduktivität und hohe Störanfälligkeit) nicht verwendet werden. (Engelmann and Svendsen 2005)

Auch Jiang et al. zeigten in ihrer Metaanalyse, dass die Basiswerte an CRP bei der Rezidivgruppe höher waren. (Jiang, Wang et al. 2017)

In dieser Studie waren die Basis-CRP-Werte in Gruppe 2 ($3,55 \pm 5,50$ mg/dl) nicht signifikant höher (0,253) als in Gruppe 1 ($1,45 \pm 1,17$ mg/dl), sodass man im Gruppenvergleich keine relevante Aussage anhand des CRP-Wertes tätigen kann.

Nazanin Meshkat et al. zeigten in ihrer Studie, dass Troponin zwar ein herzspezifischer, allerdings nicht krankheitsspezifischer Wert ist, der sowohl bei Herzinfarkt als auch bei Myokarditiden und VHF ansteigen kann. (Meshkat, Austin et al. 2011) Dies zeigt auf, dass man einen erhöhten Troponin-Basiswert kritisch und individuell betrachten muss und daher schwer eine Verallgemeinerung zur Vorhersage der Prognose bei VHF-Patienten aufstellen kann.

Auch Parwani A. S. et al. beschrieben die Troponin (Troponin I)-Erhöhung bei akutem VHF, und dass diese oft falsch erhöht sind, wenn Patienten eine erhöhte Herzfrequenz oder eine Angina-Pectoris-Symptomatik aufweisen. (Parwani, Boldt et al. 2013)

Hijazi Z. et al. untersuchten das high-sensitive Troponin T (hs-TnT). Hs-Tnt war bei VHF-Patienten oft erhöht und galt als Risikofaktor für Herztod, Schlaganfall und Blutungen. (Hijazi, Wallentin et al. 2014)

In dieser Studie waren die Troponinwerte in Gruppe 2 ($0,012 \pm 0,006$ ng/ml) im Vergleich zur Gruppe 1 ($0,009 \pm 0,005$ ng/ml) zwar erhöht, jedoch nicht signifikant ($p=0,332$).

6.2.1 Patientenkollektiv

Die Zuordnung der Patienten erfolgte anhand des Fibrosegrades, der mit Hilfe der 3-D-Mapping-Daten berechnet wurde: Gruppe 1 mit einem Fibrosegrad $<10\%$ und Gruppe 2 mit einem Fibrosegrad $>10\%$.

Die Patienten in den beiden Gruppen wurden hinsichtlich ihres Alters, Geschlechts und hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, cAVK, pAVK, KHK, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus) verglichen. Darüber hinaus wurden die Patienten hinsichtlich der kardialen Auswurf Funktion (Ejektionsfraktion) und einiger Blutwerte, wie zum Beispiel Entzündungswerte (CRP und Leukozytenanzahl), kardiale Marker (Troponin, CK und CK-MB) und Nierenretentionsparameter (GFR und Kreatinin) verglichen.

Patienten in Gruppe 2 zeigten mehr Risikofaktoren als Patienten in Gruppe 1 (Gruppe 2: 90% Arterielle Hypertonie im Vergleich zu 60% in Gruppe 1, 30% KHK in Gruppe 2 im Vergleich zu 10% in Gruppe 1 und 20% Diabetes mellitus in Gruppe 2 im Vergleich zu 10% in Gruppe 1), jedoch waren keine dieser Unterschiede signifikant. Die Ejektionsfraktion, als Funktionswert des Herzens, unterschied sich mit einem p-Wert von 0,609 auch nicht signifikant. Aus diesem Grund kann in dieser Studie auf keine Korrelation zwischen Risikofaktoren und low-Voltage-Anteilen im linken Vorhof geschlossen werden. Dies lässt sich am ehesten an der geringen Patientenzahl erklären.

Die Blutwerte CRP und Troponin wurden bereits besprochen. Bei den Nierenretentionsparametern wurde kein signifikanter Unterschied erkannt. Dies schließt die Niere als Störfaktor für veränderte Blutwerte (Retention) aus.

6.2.2 3-D-Mapping

Die Darstellung des linken Vorhofs mit Hilfe des 3-D-Mapping-Systems „NaVX Precision® research tool“ wurde in beiden Gruppen bezüglich der Anzahl der verwendeten Punkte, den Voltage-Arealen und der Radiofrequenzzeit verglichen.

Signifikante Unterschiede waren sowohl bei der Anzahl der verwendeten Punkte zu beobachten: (Gruppe 2 (1347 ± 885) im Vergleich zu Gruppe 1 (988 ± 531) mit $p=0,286$) als auch bei den low Voltage-Anteilen (wie bereits besprochen) und bei den Voltage-inbetween-Anteilen ($p<0,01$): Gruppe 1: $31,5 \pm 14,1\%$ im Vergleich zu Gruppe 2: $41,0 \pm 14,2\%$. Die Radiofrequenzzeit unterschied sich nicht signifikant.

Die 3-D-Darstellung garantiert einen Einblick in die individuelle Anatomie der Vorhöfe und Pulmonalvenen der Patienten und ermöglicht somit eine möglichst präzise Intervention mit weniger Radiofrequenzzeit und weniger Komplikationen. (Deisenhofer 2018)

Khaykin et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Benützung eines 3-D-Mapping-Systems präzisere Lokalisierung des Ablationskatheters, geringere Interventionszeiten und geringere Bestrahlungszeiten mit sich bringt, die klinischen Langzeit-Ergebnisse sich jedoch nicht verändern. (Khaykin, Oosthuizen et al. 2011)

In dieser Studie zeigte sich, dass in Gruppe 2 mehr fibrotisches Gewebe (low Voltage-Areale) vorhanden war und die Darstellung des Vorhofes und der Pulmonalvenen präziser durchgeführt wurde (mehr Punkte verwendet). Dies wirkte sich jedoch nicht signifikant auf die Radiofrequenzzeit aus.

6.2.3 Biomarker

Die Pathogenese von VHF als häufigste Rhythmusstörung ist nicht vollständig geklärt, daher ist es schwierig, Primär- und Sekundärprävention einzuführen. (Galea, Cardillo et al. 2014)

Im Moment werden zahlreiche diagnostische Techniken verwendet, um die Prognose und somit auch die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit vorhersagen zu können, zum Beispiel Echokardiographie, MRT, 3-D-Mapping und Blutmarker, wobei Blutmarker als sehr kosteneffektiv und zweckmäßig gelten und von Patienten akzeptiert werden. (Jiang, Wang et al. 2017)

Galea et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Entzündung bzw. Entzündungsparametern wie CRP und dem VHF und zeigten auf, dass der Entzündungsvorgang sehr wahrscheinlich mit dem Umbauvorgang im Vorhof (Remodeling) in Verbindung steht. Es konnte bisher jedoch noch keine definitive Aussage über die Rolle der Entzündung bei der Initiation von VHF gemacht werden. (Galea, Cardillo et al. 2014)

Jiang et al. zeigten in ihrer Metaanalyse, dass erhöhte Basiswerte an ANP, BNP, NT-pro-BNP, IL-6, CRP, LDL und TIMP-2 mit erhöhter Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach einer Katheterablation einhergehen. (Jiang, Wang et al. 2017)

Wu et al. stellten erhöhte CRP- und HMGB1-Werte bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF im Vergleich zu Kontrollgruppen fest und stellten die Hypothese auf, dass HMGB1 vermehrt bei oxidativem Stress freigesetzt wird und die Inhibierung des oxidativen Stresses als Therapieoption bei VHF in Betracht gezogen werden soll. (Wu, Zhang et al. 2013)

Yang et al. legten in ihrer Studie dar, dass hohe Plasmalevel von sRAGE (soluble RAGE) mit niedrigen VHF-Rezidivraten bei Diabetespatienten einhergehen, vor allem bei paroxysmalem VHF. (Yang, Kim et al. 2016)

In dieser Studie wurde die Korrelation zwischen den Biomarkern RAGE, HMGB1 und ST2 mit Fibroseanteilen im linken Vorhof untersucht. Ein eindeutiger Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden, jedoch war die Untersuchung durch die kleine Fallgruppe limitiert.

6.3 Limitationen

Eine Limitation dieser Studie ist die Anzahl der Patienten (20 Patienten, 10 pro Gruppe). Mit einer kleinen Gruppenanzahl lassen sich kaum Aussagen über die Validität (Spezifität, Sensitivität, positiver und negativer prädiktiver Vorhersagewert) machen.

Die Gruppeneinteilung nach dem Fibrosegrad erfolgte rein zufällig. Um validere Aussagen tätigen zu können, kann man eine multizentrische, verblindete Studie mit größeren Kohorten durchführen.

Zudem wurde die Messung peripher durchgeführt. Um die Aussagekraft der peripheren Messungen evaluieren zu können, sollten zentrale Messungen der Biomarker zum Vergleich generiert werden. Ob eine zentrale Abnahme tatsächlich valider ist, ist unklar.

In die Studie wurden Patienten mit paroxysmalem VHF, persistierendem VHF und atypischem Vorhofflattern eingeschlossen. Da es sich dabei um drei unterschiedliche Formen von Rhythmusstörungen handelt, sind diese Unterschiede mögliche Störfaktoren. Konkretere Aussagen können in einer Studie mit einer Form dieser Rhythmusstörung und mit größeren Fallzahlen gemacht werden. Denn es wird angenommen, dass bei z.B. persistierendem VHF vermehrt struktureller Umbau stattfindet und somit mehr Fibroseanteile im linken Vorhof vorhanden sind als bei z.B. paroxysmalem VHF.

Zudem hatten die Patienten bei Abnahme der Fibrosemarker unterschiedliche Herzrhythmen: manche waren im Sinusrhythmus, andere hatten VHF. Um dies als Störfaktor ausschließen zu können, sollten alle Patienten im gleichen Rhythmus sein

7 Zusammenfassung

Die Katheterablation ist ein etabliertes Verfahren zur kurativen Therapie von Vorhofflimmern. Die Prognose variiert jedoch sehr, abhängig von der Form von Vorhofflimmern (paroxysmal ~ 70%, persistierend ~ 45%) und kann derzeit fast ausschließlich durch invasive Verfahren verlässlich vorhergesagt werden. (Kuck, Brugada et al. 2016) (Tilz, Rillig et al. 2012))

In dieser klinischen Studie wurde ausgehend von der Hypothese, dass struktureller Umbau in den Vorhöfen zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beiträgt, bei den Patienten invasiv mit Hilfe des 3-D-Mapping-Systems NaVX der Fibroseanteil des linken Atriums bestimmt, um diesen mit möglichen Fibrosemarkern (RAGE, ST2 und HMGB1) und anderen Risikofaktoren (z.B. kardiovaskuläre) zu korrelieren. Ziel war es, die Biomarker als nicht-invasives Diagnostikum zur Vorhersage der individuellen Prognose der Patienten einzuführen.

Es wurden 20 Patienten eingeschlossen (Alter 65 ± 12 Jahren), davon hatten 6 Patienten paroxysmales VHF, 8 persistierendes Vorhofflimmern und 6 atypisches Vorhofflattern. Die Biomarker wurden vor Beginn der Ablation, nach der externen Kardioversion, 4 Stunden nach der Ablation und am Tag nach der Ablation abgenommen.

Die Basiswerte von HMGB1, RAGE und ST2 zeigten in dieser Studie keine Assoziation mit dem Fibrosegrad des linken Vorhofs, da kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden konnte. Patienten mit größeren low-Voltage-Anteilen (Gruppe 2) hatten geringere Werte an HMGB1 nach der Ablation (nicht signifikant), obwohl die Radiofrequenzzeit sich nicht signifikant unterschied. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist, dass bei Patienten mit einem höheren Anteil an low-Voltage- Arealen weniger HMGB1 von gesundem atrialen Myokard freigesetzt werden kann.

Eine weitere mögliche Erklärung ist ein potentiell reduzierter Effekt der Ablation bei Patienten mit höherem Anteil an low-Voltage-Arealen auf Grund von Fibrose.

Zusammenfassend gab es in dieser Studie keinen Hinweis auf eine Korrelation zwischen Fibroseanteilen und den Biomarkern HMGB1, RAGE und ST2. Dies müsste jedoch anhand einer größeren Kohorte überprüft werden.

Catheter Ablation is an established therapy option for atrial fibrillation. The prognosis varies, depending on the form of atrial fibrillation: paroxysmal atrial fibrillation has success rates at around 70%, whereas the persistent form is only successful about 45% of the time. (Kuck, Brugada et al. 2016) (Tilz, Rillig et al. 2012))

At the moment the outcome can only be predicted using invasive procedures, such as 3-Dimensional-Mapping of the heart, detecting low-voltage areas that represent the degree of fibrosis in the left atrium. More low-voltage areas, so more fibrosis, are considered a negative predictor.

In this study we hypothesize that there are biomarkers that can be used as non-invasive predictors for the success rate of catheter ablation. The biomarkers HMGB1, RAGE and ST2 are fibrosis-biomarkers. We correlated them with low-voltage areas detected by 3-Dimensional-Mapping and other cardiovascular risk factors such as high blood pressure, coronary heart disease or diabetes. The aim is to use those biomarkers for individual non-invasive prediction of the outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation.

Twenty patients with an average age of 65 ± 12 years were included in the study. Six patients were suffering from paroxysmal atrial fibrillation, eight patients from persistent atrial fibrillation and six patients from atypical atrial flutter. Blood was drawn four times to extract the biomarkers: at the beginning of the ablation, after the external cardioversion, four hours after the ablation and one day after the ablation.

There was no correlation detected in this study between HMGB1, RAGE and ST2 and the amount of low-voltage areas/fibrosis in the left atrium. Patients with more low-voltage areas (Group 2) had a non-significant decrease of HMGB1 four hours after the ablation and one day after the ablation, although the radiofrequency exposure did not significantly differ. A possible explanation could be less viable tissue that can release HMGB1 in patients with more low-voltage areas. Another possible explanation could be a potentially reduced effect of radiofrequency in patients with large amount of low-voltage areas due to fibrosis.

In conclusion there was no evidence of a correlation between the amount of fibrosis in the left atrium and the biomarkers HMGB1, RAGE and ST2. However, the findings of this pilot study are limited due to the small sample size and need to be evaluated in larger cohorts especially in terms of ablation outcome.

VII. Danksagung

Mein Dank gilt primär dem Deutschen Herzzentrum, Prof. Dr. Deisenhofer, Prof. Dr. Schunkert, und Dr. Kottmaier für die Möglichkeit meine Doktorarbeit am Deutschen Herzzentrum durchführen zu können und die gute und freundliche Betreuung.

Des weiteren würde ich besonders meinen Eltern, meinem Bruder, meiner Oma und Benedikt danken, für die immerwährende Unterstützung, die guten Worte und für das Vertrauen, das sie immer in mich gelegt haben.

Ich danke meinem KIZ-Team (Kardiologie im Zentrum), die mir das Fach Kardiologie schmackhaft gemacht haben und mit denen die Arbeit immer Spaß gemacht hat

VIII. Literaturverzeichnis

2016 Pocket-Leitlinie Vorhofflimmern.pdf

Akoum, N., M. Daccarett, C. McGann, N. Segerson, G. Vergara, S. Kuppahally, T. Badger, N. Burgon, T. Haslam, E. Kholmovski, R. Macleod and N. Marrouche (2011). "Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach." J Cardiovasc Electrophysiol **22**(1): 16-22.

Akoum, N. and N. Marrouche (2014). "Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation." Curr Cardiol Rep **16**(8): 518.

Al-Khatib, S. M., W. G. Stevenson, M. J. Ackerman, W. J. Bryant, D. J. Callans, A. B. Curtis, B. J. Deal, T. Dickfeld, M. E. Field, G. C. Fonarow, A. M. Gillis, M. A. Hlatky, C. B. Granger, S. C. Hammill, J. A. Joglar, G. N. Kay, D. D. Matlock, R. J. Myerburg and R. L. Page (2017). "2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society." Circulation.

Allessie, M., J. Ausma and U. Schotten (2002). "Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation." Cardiovasc Res **54**(2): 230-246.

Allessie, M. A., P. A. Boyden, A. J. Camm, A. G. Kléber, M. J. Lab, M. J. Legato, M. R. Rosen, P. J. Schwartz, P. M. Spooner, D. R. Van Wagoner and A. L. Waldo (2001). "Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation." Circulation **103**(5): 769-777.

Alpert, J. S., P. Petersen and J. Godtfredsen (1988). "Atrial fibrillation: natural history, complications, and management." Annu Rev Med **39**: 41-52.

Bajpai, A., I. Savelieva and A. J. Camm (2008). "Treatment of atrial fibrillation." British Medical Bulletin **88**(1): 75-94.

Bayes-Genis, A., J. L. Januzzi, H. K. Gaggin, M. de Antonio, S. R. Motiwala, E. Zamora, A. Galán, M. Domingo, A. Urrutia and J. Lupón (2015). "ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients." J Card Fail **21**(4): 355-361.

Bell, C. W., W. Jiang, I. Charles F. Reich and D. S. Pisetsky (2006). "The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death." American Journal of Physiology-Cell Physiology **291**(6): C1318-C1325.

Benjamin, E. J., P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, H. Silbershatz, W. B. Kannel and D. Levy (1998). "Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study." Circulation **98**(10): 946-952.

Bierhaus, A., P. M. Humpert, M. Morcos, T. Wendt, T. Chavakis, B. Arnold, D. M. Stern and P. P. Nawroth (2005). "Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products." *J Mol Med (Berl)* **83**(11): 876-886.

Blandino, A., F. Bianchi, S. Grossi, G. Biondi-Zoccai, M. R. Conte, L. Gaido, F. Gaita, M. Scaglione and F. Rametta (2017). "Left Atrial Substrate Modification Targeting Low-Voltage Areas for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Pacing Clin Electrophysiol* **40**(2): 199-212.

Burstein, B. and S. Nattel (2008). "Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation." *Journal of the American College of Cardiology* **51**(8): 802-809.

Calkins, H., J. Brugada, D. L. Packer, R. Cappato, S. A. Chen, H. J. Crijns, R. J. Damiano, Jr., D. W. Davies, D. E. Haines, M. Haissaguerre, Y. Iesaka, W. Jackman, P. Jais, H. Kottkamp, K. H. Kuck, B. D. Lindsay, F. E. Marchlinski, P. M. McCarthy, J. L. Mont, F. Morady, K. Nademanee, A. Natale, C. Pappone, E. Prystowsky, A. Raviele, J. N. Ruskin and R. J. Shemin (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 developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society." *Europace* **9**(6): 335-379.

Calkins, H., K. H. Kuck, R. Cappato, J. Brugada, A. J. Camm, S. A. Chen, H. J. Crijns, R. J. Damiano, Jr., D. W. Davies, J. DiMarco, J. Edgerton, K. Ellenbogen, M. D. Ezekowitz, D. E. Haines, M. Haissaguerre, G. Hindricks, Y. Iesaka, W. Jackman, J. Jalife, P. Jais, J. Kalman, D. Keane, Y. H. Kim, P. Kirchhof, G. Klein, H. Kottkamp, K. Kumagai, B. D. Lindsay, M. Mansour, F. E. Marchlinski, P. M. McCarthy, J. L. Mont, F. Morady, K. Nademanee, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, D. L. Packer, C. Pappone, E. Prystowsky, A. Raviele, V. Reddy, J. N. Ruskin, R. J. Shemin, H. M. Tsao and D. Wilber (2012). "2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society." *Heart Rhythm* **9**(4): 632-696.e621.

Capucci, A., G. Q. Villani and D. Aschieri (1997). "Risk of complications of atrial fibrillation." Pacing Clin Electrophysiol **20**(10 Pt 2): 2684-2691.

Carballo, D., S. Noble, S. Carballo, J. Stirnemann, H. Muller, H. Burri, N. Vuilleumier, M. Talajic, J. C. Tardif, P. F. Keller, F. Mach and D. Shah (2018). "Biomarkers and arrhythmia recurrence following radiofrequency ablation of atrial fibrillation." J Int Med Res **46**(12): 5183-5194.

Chugh, S. S., R. Havmoeller, K. Narayanan, D. Singh, M. Rienstra, E. J. Benjamin, R. F. Gillum, Y. H. Kim, J. H. McAnulty, Jr., Z. J. Zheng, M. H. Forouzanfar, M. Naghavi, G. A. Mensah, M. Ezzati and C. J. Murray (2014). "Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study." Circulation **129**(8): 837-847.

Cutler, M. J., J. Johnson, K. Abozguia, S. Rowan, W. Lewis, O. Costantini, A. Natale and O. Ziv (2016). "Impact of Voltage Mapping to Guide Whether to Perform Ablation of the Posterior Wall in Patients With Persistent Atrial Fibrillation." J Cardiovasc Electrophysiol **27**(1): 13-21.

Daoud, E. G., F. Bogun, R. Goyal, M. Harvey, K. C. Man, S. A. Strickberger and F. Morady (1996). "Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans." Circulation **94**(7): 1600-1606.

Degener, S., S. V. Pattberg, H. Feuersenger, P. M. Bansmann, D. I. Shin, F. Krummenauer and M. Horlitz (2011). "Predictive value of B-type natriuretic peptide levels in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation undergoing pulmonary vein isolation." J Interv Card Electrophysiol **30**(3): 217-225.

Deisenhofer, I. (2014). "Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern." Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie **25**(4): 220-225.

Deisenhofer, I. (2018). Mapping of atrial fibrillation: strategies to understand an enigmatic arrhythmia.

Dilaveris, P., C. K. Antoniou, P. Manolakou, E. Tsiamis, K. Gatzoulis and D. Tousoulis (2017). "Biomarkers Associated with Atrial Fibrosis and Remodeling." Curr Med Chem.

Eckstein, J., S. Verheule, N. M. de Groot, M. Allessie and U. Schotten (2008). "Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria." Prog Biophys Mol Biol **97**(2-3): 435-451.

Eckstein, J., S. Verheule, N. Groot, M. Allessie and U. Schotten (2009). Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria.

Engelmann, M. D. M. and J. H. Svendsen (2005). "Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation." European Heart Journal **26**(20): 2083-2092.

Estner, H. L., G. Hessling, A. Luik, T. Reents, A. Konietzko, E. Ucer, J. Wu, C. Kolb, B. Zrenner and I. Deisenhofer (2007). "[Use of the NavX navigation system in ablation of atrial fibrillation]." Herzschrittmacherther Elektrophysiol **18**(3): 131-139.

Feinberg, W. M., J. L. Blackshear, A. Laupacis, R. Kronmal and R. G. Hart (1995). "Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications." Arch Intern Med **155**(5): 469-473.

Freeman, J. V., D. N. Simon, A. S. Go, J. Spertus, G. C. Fonarow, B. J. Gersh, E. M. Hylek, P. R. Kowey, K. W. Mahaffey, L. E. Thomas, P. Chang, E. D. Peterson and J. P. Piccini (2015). "Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)." Circ Cardiovasc Qual Outcomes **8**(4): 393-402.

Frustaci, A., C. Chimenti, F. Bellocci, E. Morgante, M. A. Russo and A. Maseri (1997). "Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation." Circulation **96**(4): 1180-1184.

Furberg, C. D., B. M. Psaty, T. A. Manolio, J. M. Gardin, V. E. Smith and P. M. Rautaharju (1994). "Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study)." The American Journal of Cardiology **74**(3): 236-241.

Fuster, V., L. E. Rydén, R. W. Asinger, D. S. Cannom, H. J. Crijns, R. L. Frye, J. L. Halperin, G. N. Kay, W. W. Klein, S. Lévy, R. L. McNamara, E. N. Prystowsky, L. S. Wann, D. G. Wyse, R. J. Gibbons, E. M. Antman, J. S. Alpert, D. P. Faxon, V. Fuster, G. Gregoratos, L. F. Hiratzka, A. K. Jacobs, R. O. Russell, S. C. Smith, W. W. Klein, A. Alonso-Garcia, C. Blomström-Lundqvist, G. de Backer, M. Flather, J. Hradec, A. Oto, A. Parkhomenko, S. Silber and A. Torbicki (2001). "ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology." Circulation **104**(17): 2118-2150.

Galea, R., M. T. Cardillo, A. Caroli, M. G. Marini, C. Sonnino, M. L. Narducci and L. M. Biasucci (2014). "Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect?" Tex Heart Inst J **41**(5): 461-468.

Habibi, M., J. A. Lima, I. M. Khurram, S. L. Zimmerman, V. Zipunnikov, K. Fukumoto, D. Spragg, H. Ashikaga, J. Rickard, J. E. Marine, H. Calkins and S. Nazarian (2015). "Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study." Circ Cardiovasc Imaging **8**(2): e002769.

Haissaguerre, M., P. Jais, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Metayer and J. Clementy (1998). "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins." N Engl J Med **339**(10): 659-666.

Haïssaguerre , M., P. Jaïs , D. C. Shah , A. Takahashi , M. Hocini , G. Quiniou , S. Garrigue , A. Le Mouroux , P. Le Métayer and J. Clémenty (1998). "Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins." New England Journal of Medicine **339**(10): 659-666.

Hansen, B. J., T. A. Csepe, J. Zhao, A. J. Ignozzi, J. D. Hummel and V. V. Fedorov (2016). "Maintenance of Atrial Fibrillation." Are Reentrant Drivers With Spatial Stability the Key? **9**(10).

Heeringa, J., D. A M van der Kuip, A. Hofman, J. Kors, G. Herpen, B. H Ch Stricker, T. Stijnen, G. Y H Lip and J. C M Witteman (2006). Prevalence, Incidence and Lifetime risk of Atrial Fibrillation: The Rotterdam study.

Heeringa, J., D. A. van der Kuip, A. Hofman, J. A. Kors, G. van Herpen, B. H. Stricker, T. Stijnen, G. Y. Lip and J. C. Witteman (2006). "Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study." Eur Heart J **27**(8): 949-953.

Heidt, S. T., A. Kratz, K. Najarian, A. L. Hassett, H. Oral, R. Gonzalez, B. K. Nallamotheu, D. Clauw and H. Ghanbari (2016). "Symptoms In Atrial Fibrillation: A Contemporary Review And Future Directions." J Atr Fibrillation **9**(1): 1422.

Hernandez Madrid, A. and C. Moro (2007). "Atrial fibrillation and C-reactive protein: searching for local inflammation." J Am Coll Cardiol **49**(15): 1649-1650.

Hijazi, Z., A. Siegbahn, U. Andersson, B. Lindahl, C. B. Granger, J. H. Alexander, D. Atar, B. J. Gersh, M. Hanna, V.-P. Harjola, J. Horowitz, S. Husted, E. M. Hylek, R. D. Lopes, J. J. V. McMurray and L. Wallentin (2014). "Comparison of Cardiac Troponins I and T Measured with High-Sensitivity Methods for Evaluation of Prognosis in Atrial Fibrillation: An ARISTOTLE Substudy." Clinical Chemistry.

Hijazi, Z., L. Wallentin, A. Siegbahn, U. Andersson, J. H. Alexander, D. Atar, B. J. Gersh, M. Hanna, V. P. Harjola, J. D. Horowitz, S. Husted, E. M. Hylek, R. D. Lopes, J. J. McMurray and C. B. Granger (2014). "High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin." J Am Coll Cardiol **63**(1): 52-61.

Hocini, M., P. Jais, P. Sanders, Y. Takahashi, M. Rotter, T. Rostock, L. F. Hsu, F. Sacher, S. Reuter, J. Clementy and M. Haissaguerre (2005). "Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study." Circulation **112**(24): 3688-3696.

Hou, Y., Q. Zhou and S. S. Po (2016). "Neuromodulation for cardiac arrhythmia." Heart Rhythm **13**(2): 584-592.

Hu, X., W. Zhou, Q. Bai, J. Wang, X. Yang, C. Xu, Z. Lu, H. Xia and H. Jiang (2011). "Increased serum high mobility group box 1 protein in patients with atrial fibrillation." Biomedicine & Aging Pathology **1**(1): 52-55.

Hu, X., W. Zhou, Q. Bai, J. Wang, X. Yang, C. Xu, Z. lu, H. Xia and H. Jiang (2011). Increased serum high mobility group box 1 protein in patients with atrial fibrillation.

Israel, C., A. Kitsiou, M. Kalyani, S. Deelawar, L. E. Ejangue, A. Rogalewski, C. Hagemester, J. Minnerup and W. R. Schabitz (2017). "Detection of atrial fibrillation in patients with embolic stroke of undetermined source by prolonged monitoring with implantable loop recorders." Thromb Haemost **117**(10).

Jadidi, A. S., H. Lehrmann, C. Keyl, J. Sorrel, V. Markstein, J. Minners, C. I. Park, A. Denis, P. Jais, M. Hocini, C. Potocnik, J. Allgeier, W. Hochholzer, C. Herrera-Siklody, S. Kim, Y. E. Omri, F. J. Neumann, R. Weber, M. Haissaguerre and T. Arentz (2016). "Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics." Circ Arrhythm Electrophysiol **9**(3).

Jais, P., B. Cauchemez, L. Macle, E. Daoud, P. Khairy, R. Subbiah, M. Hocini, F. Extramiana, F. Sacher, P. Bordachar, G. Klein, R. Weerasooriya, J. Clémenty and M. Haïssaguerre (2008). "Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial FibrillationCLINICAL PERSPECTIVE." The A4 Study **118**(24): 2498-2505.

Jiang, H., W. Wang, C. Wang, X. Xie and Y. Hou (2017). "Association of pre-ablation level of potential blood markers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis." Europace **19**(3): 392-400.

Kanmanthareddy, A., M. P. Emert, R. C. Pimentel, Y. M. Reddy, S. Bommana, D. Atkins, R. Tadakamalla, T. Lakkireddy and D. Lakkireddy (2015). "Lone atrial fibrillation: electrophysiology, risk factors, catheter ablation and other non-pharmacologic treatments." Curr Pharm Des **21**(5): 580-590.

Kany, S. and A. M. Saguner (2018). "[Usefulness of Electroanatomical Mapping in Rhythmology]." Praxis (Bern 1994) **107**(24): 1325-1331.

Kato, T., T. Yamashita, A. Sekiguchi, T. Tsuneda, K. Sagara, M. Takamura, S. Kaneko, T. Aizawa and L.-T. Fu (2008). "AGEs-RAGE System Mediates Atrial Structural Remodeling in the Diabetic Rat." Journal of Cardiovascular Electrophysiology **19**(4): 415-420.

Kay, G. N. (2000). "Catheter ablation of atrial fibrillation: challenges and promise." Am J Cardiol **86**(9a): 25k-27k.

Kazi, D. S. and M. A. Hlatky (2013). "Atrial fibrillation ablation, symptoms, and stroke risk: Comment on “discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (discern af)”." JAMA Internal Medicine **173**(2): 156-157.

Khaykin, Y., R. Oosthuizen, L. Zarnett, Z. A. Wulffhart, B. Whaley, C. Hill, D. Giewercer and A. Verma (2011). "CARTO-guided vs. NavX-guided pulmonary vein antrum isolation and pulmonary vein antrum isolation performed without 3-D mapping: effect of the 3-D

mapping system on procedure duration and fluoroscopy time." J Interv Card Electrophysiol **30**(3): 233-240.

Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H. C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte and P. Vardas (2016). "2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS." Eur Heart J **37**(38): 2893-2962.

Kleemann, T., J. Brachmann, T. Lewalter, D. Andresen, S. Willems, S. G. Spitzer, E. Hoffmann, L. Eckardt, M. Hochadel, J. Senges, K. H. Kuck, K. Seidl and R. Zahn (2016). "Development of radiation exposure in patients undergoing pulmonary vein isolation in Germany between 2007 and 2014: great potential to minimize radiation dosage." Clin Res Cardiol **105**(10): 858-864.

Knecht, S., M. Hocini, M. Wright, N. Lellouche, M. D. O'Neill, S. Matsuo, I. Nault, V. S. Chauhan, K. J. Makati, M. Bevilacqua, K.-T. Lim, F. Sacher, A. Deplagne, N. Derval, P. Bordachar, P. Jaïs, J. Clémenty and M. Haïssaguerre (2008). "Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation." European Heart Journal **29**(19): 2359-2366.

Kochiadakis, G. E., E. I. Skolidis, M. D. Kalebubas, N. E. Igoumenidis, S. I. Chrysostomakis, E. M. Kanoupakis, E. N. Simantirakis and P. E. Vardas (2002). "Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans." Eur Heart J **23**(9): 734-741.

Kodani, E. (2014). Early detection of atrial fibrillation is the first step to prevent cardiogenic stroke: Usefulness of B-type natriuretic peptide.

Korantzopoulos, P., T. Kolettis, D. Galaris and J. Goudevenos (2007). The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation.

Kottmaier, M., A. Baur, S. Lund, F. Bourier, T. Reents, V. Semmler, M. Telishevska, F. Berger, K. Koch-Buttner, C. Lennerz, M. Popa, M. Kornmayer, E. Rousseva, S. Brooks, A. Brkic, C. Grebmer, C. Kolb, I. Deisenhofer and G. Hessling (2020). "Atrial fibrillation ablation in adults with congenital heart disease on uninterrupted oral anticoagulation is safe and efficient." Clin Res Cardiol.

Kuck, K.-H., S. Ernst, U. Dorwarth, E. Hoffmann, H.-F. Pitschner, J. Tebbenjohanns and H. Kottkamp (2007). Leitlinien zur Katheterablation.

Kuck, K. H., J. Brugada, A. Furnkranz, A. Metzner, F. Ouyang, K. R. Chun, A. Elvan, T. Arentz, K. Besthorn, S. J. Pocock, J. P. Albenque and C. Tondo (2016). "Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation." N Engl J Med **374**(23): 2235-2245.

Lancefield, T. F., S. K. Patel, M. Freeman, E. Velkoska, B. Wai, P. M. Srivastava, M. Horrigan, O. Farouque and L. M. Burrell (2016). "The Receptor for Advanced Glycation

End Products (RAGE) Is Associated with Persistent Atrial Fibrillation." PLoS One **11**(9): e0161715.

Leftheriotis, D. I., K. T. Fountoulaki, P. G. Flevari, J. T. Parissis, F. K. Panou, I. T. Andreadou, K. S. Venetsanou, E. K. Iliodromitis and D. T. Kremastinos (2009). "The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardioversion of persistent lone atrial fibrillation." International Journal of Cardiology **135**(3): 361-369.

Lickfett, L., T. Lewalter and G. Nickenig (2007). Katheterablation von Vorhofflimmern: Pulmonalvenen-Anatomie und interventionelle Implikation.

Lin, A. V. (2015). "Direct ELISA." Methods Mol Biol **1318**: 61-67.

Liu, T., G. Li, L. Li and P. Korantzopoulos (2007). "Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis." J Am Coll Cardiol **49**(15): 1642-1648.

Ma, X., H. Yuan, H.-x. Luan, Y.-l. Shi, X.-l. Zeng and Y. Wang (2018). "Elevated soluble ST2 concentration may involve in the progression of atrial fibrillation." Clinica Chimica Acta **480**: 138-142.

Mahajan, N. and V. Dhawan (2013). "Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in vascular and inflammatory diseases." Int J Cardiol **168**(3): 1788-1794.

Mahnkopf, C., T. J. Badger, N. S. Burgon, M. Daccarett, T. S. Haslam, C. T. Badger, C. J. McGann, N. Akoum, E. Kholmovski, R. S. Macleod and N. F. Marrouche (2010). "Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation." Heart Rhythm **7**(10): 1475-1481.

Marrouche, N. F., D. Wilber, G. Hindricks, P. Jais, N. Akoum, F. Marchlinski, E. Kholmovski, N. Burgon, N. Hu, L. Mont, T. Deneke, M. Duytschaever, T. Neumann, M. Mansour, C. Mahnkopf, B. Herweg, E. Daoud, E. Wissner, P. Bansmann and J. Brachmann (2014). "Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study." Jama **311**(5): 498-506.

Masuda, M., M. Fujita, O. Iida, S. Okamoto, T. Ishihara, K. Nanto, T. Kanda, T. Tsujimura, Y. Matsuda, S. Okuno, T. Ohashi, A. Tsuji and T. Mano (2018). "Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation." International Journal of Cardiology **257**: 97-101.

McGann, C., N. Akoum, A. Patel, E. Kholmovski, P. Revelo, K. Damal, B. Wilson, J. Cates, A. Harrison, R. Ranjan, N. S. Burgon, T. Greene, D. Kim, E. V. Dibella, D. Parker, R. S. Macleod and N. F. Marrouche (2014). "Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI." Circ Arrhythm Electrophysiol **7**(1): 23-30.

Meshkat, N., E. Austin, R. Moineddin, H. Hatamabadi, B. Hassani, A. Abdalvand and A. Marcuzzi (2011). "Troponin utilization in patients presenting with atrial fibrillation/flutter to the emergency department: retrospective chart review." Int J Emerg Med **4**(1): 25.

Mildner, M., A. Storka, M. Lichtenauer, V. Mlitz, M. Ghannadan, K. Hoetzenecker, S. Nickl, B. Dome, E. Tschachler and H. J. Ankersmit (2010). "Primary sources and immunological prerequisites for sST2 secretion in humans." Cardiovasc Res **87**(4): 769-777.

Miller, A. M. and F. Y. Liew (2011). "The IL-33/ST2 pathway — A new therapeutic target in cardiovascular disease." Pharmacology & Therapeutics **131**(2): 179-186.

Muller-Burri, S. A. (2014). "[Atrial fibrillation-pharmacological therapy for rate and rhythm control]." Ther Umsch **71**(2): 80-86.

Nademanee, K., J. McKenzie, E. Kosar, M. Schwab, B. Sunsaneewitayakul, T. Vasavakul, C. Khunnawat and T. Ngarmukos (2004). "A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate." Journal of the American College of Cardiology **43**(11): 2044-2053.

Nathan, H. and M. Eliakim (1966). "The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts." Circulation **34**(3): 412-422.

Nattel, S. (2002). "New ideas about atrial fibrillation 50 years on." Nature **415**(6868): 219-226.

Nattel, S., A. Shiroshita-Takeshita, S. Cardin and P. Pelletier (2005). "Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance." Curr Opin Cardiol **20**(1): 21-25.

Oakes, R. S., T. J. Badger, E. G. Kholmovski, N. Akoum, N. S. Burgon, E. N. Fish, J. J. E. Blauer, S. N. Rao, E. V. R. DiBella, N. M. Segerson, M. Daccarett, J. Windfelder, C. J. McGann, D. Parker, R. S. MacLeod and N. F. Marrouche (2009). "Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation." Circulation.

Oikonomou, E., T. Zografos, G. A. Papamikroulis, G. Siasos, G. Vogiatzi, P. Theofilis, A. Briasoulis, S. Papaioannou, M. Vavuranakis, V. Gennimata and D. Tousoulis (2017). "Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure." Curr Med Chem.

Okar, S., O. Kaypakli, D. Y. Şahin and M. Koç (2018). "Fibrosis Marker Soluble ST2 Predicts Atrial Fibrillation Recurrence after Cryoballoon Catheter Ablation of Nonvalvular Paroxysmal Atrial Fibrillation." Korean Circ J **48**.

Pappone, C., G. Augello, S. Sala, F. Gugliotta, G. Vicedomini, S. Gulletta, G. Paglino, P. Mazzone, N. Sora, I. Greiss, A. Santagostino, L. LiVolsi, N. Pappone, A. Radinovic, F. Manguso and V. Santinelli (2006). "A Randomized Trial of Circumferential Pulmonary Vein Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation: The APAF Study." Journal of the American College of Cardiology **48**(11): 2340-2347.

Pariaut, R. (2017). "Atrial Fibrillation." Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice **47**(5): 977-988.

Parwani, A. S., L. H. Boldt, M. Huemer, A. Wutzler, D. Blaschke, S. Rolf, M. Mockel and W. Haverkamp (2013). "Atrial fibrillation-induced cardiac troponin I release." Int J Cardiol **168**(3): 2734-2737.

Po, S. S., B. J. Scherlag, W. S. Yamanashi, J. Edwards, J. Zhou, R. Wu, N. Geng, R. Lazzara and W. M. Jackman (2006). "Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions." Heart Rhythm **3**(2): 201-208.

Rajappan, K. and M. Ginks (2014). "Catheter ablation of persistent atrial fibrillation." Future Cardiol **10**(4): 553-562.

Range, F. T., M. Schafers, T. Acil, K. P. Schafers, P. Kies, M. Paul, S. Hermann, B. Brisse, G. Breithardt, O. Schober and T. Wichter (2007). "Impaired myocardial perfusion and perfusion reserve associated with increased coronary resistance in persistent idiopathic atrial fibrillation." Eur Heart J **28**(18): 2223-2230.

Ridker, P. M. (2003). "Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention." Circulation **107**(3): 363-369.

Rolf, S., S. Kircher, A. Arya, C. Eitel, P. Sommer, S. Richter, T. Gaspar, A. Bollmann, D. Altmann, C. Piedra, G. Hindricks and C. Piorkowski (2014). "Tailored Atrial Substrate Modification Based on Low-Voltage Areas in Catheter Ablation of Atrial FibrillationCLINICAL PERSPECTIVE." Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology **7**(5): 825-833.

Rolf, S., S. Kircher, A. Arya, C. Eitel, P. Sommer, S. Richter, T. Gaspar, A. Bollmann, D. Altmann, C. Piedra, G. Hindricks and C. Piorkowski (2014). "Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation." Circ Arrhythm Electrophysiol **7**(5): 825-833.

Romero, J., C. Gianni, L. Di Biase and A. Natale (2015). "Catheter Ablation for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation." Methodist DeBakey Cardiovascular Journal **11**(2): 87-93.

Saksena, S. (2006). New frontiers in atrial fibrillation. Rationale Arrhythmiebehandlung: Ein Paradigmenwechsel. T. Lewalter. Darmstadt, Steinkopff: 154-166.

Salman, S., A. Bajwa, O. Gajic and B. Afessa (2008). "Paroxysmal atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis." J Intensive Care Med **23**(3): 178-183.

Sanada, S., D. Hakuno, L. J. Higgins, E. R. Schreiter, A. N. McKenzie and R. T. Lee (2007). "IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system." J Clin Invest **117**(6): 1538-1549.

Scaffidi, P., T. Misteli and M. E. Bianchi (2002). "Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation." Nature **418**(6894): 191-195.

Scherr, D., P. Khairy, S. Miyazaki, V. Aurillac-Lavignolle, P. Pascale, S. B. Wilton, K. Ramoul, Y. Komatsu, L. Roten, A. Jadidi, N. Linton, M. Pedersen, M. Daly, M. O'Neill, S. Knecht, R. Weerasooriya, T. Rostock, M. Manninger, H. Cochet, A. J. Shah, S. Yeim, A. Denis, N. Derval, M. Hocini, F. Sacher, M. Haissaguerre and P. Jais (2015). "Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint." Circ Arrhythm Electrophysiol **8**(1): 18-24.

Schotten, U., M. Duytschaever, J. Ausma, S. Eijssbouts, H.-R. Neuberger and M. Allessie (2003). "Electrical and Contractile Remodeling During the First Days of Atrial Fibrillation Go Hand in Hand." Circulation **107**(10): 1433-1439.

Schotten, U., H. R. Neuberger and M. A. Allessie (2003). "The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation." Prog Biophys Mol Biol **82**(1-3): 151-162.

Sheikh, A., N. J. Patel, N. Nalluri, K. Agnihotri, J. Spagnola, A. Patel, D. Asti, R. Kanotra, H. Khan, C. Savani, S. Arora, N. Patel, B. Thakkar, N. Patel, D. Pau, A. O. Badheka, A. Deshmukh, M. Kowalski, J. Viles-Gonzalez and H. Paydak (2015). "Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future." Prog Cardiovasc Dis **58**(2): 105-116.

Skinner, N. S., Jr., J. H. Mitchell, A. G. Wallace and S. J. Sarnoff (1964). "HEMODYNAMIC CONSEQUENCES OF ATRIAL FIBRILLATION AT CONSTANT VENTRICULAR RATES." Am J Med **36**: 342-350.

Song, Y., F. Li, Y. Xu, Y. Liu, Y. Wang, X. Han, Y. Fan, J. Cao, J. Luo, A. Sun, K. Hu, J. Zhou and J. Ge (2020). "Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction." Int J Cardiol **304**: 95-100.

Soulis, T., V. Thallas, S. Youssef, R. E. Gilbert, B. G. McWilliam, R. P. Murray-McIntosh and M. E. Cooper (1997). "Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury." Diabetologia **40**(6): 619-628.

Stark, G. and A. Lueger (2003). Adenosin in der Notfalltherapie von Herzrhythmusstörungen - von der Tachykardie bis zur Bradyasystolie.

Sun, Z., A. AbAziz and A. K. Yusof (2013). "Radiation-induced noncancer risks in interventional cardiology: optimisation of procedures and staff and patient dose reduction." Biomed Res Int **2013**: 976962.

Thamilarasan, M. and A. L. Klein (1999). "Factors relating to left atrial enlargement in atrial fibrillation: "chicken or the egg" hypothesis." Am Heart J **137**(3): 381-383.

Tilz, R. R., A. Rillig, A.-M. Thum, A. Arya, P. Wohlmuth, A. Metzner, S. Mathew, Y. Yoshiga, E. Wissner, K.-H. Kuck and F. Ouyang (2012). "Catheter Ablation of Long-

Standing Persistent Atrial Fibrillation: 5-Year Outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy." Journal of the American College of Cardiology **60**(19): 1921-1929.

Tousoulis, D., K. Zisimos, C. Antoniades, E. Stefanadi, G. Siasos, C. Tsioufis, N. Papageorgiou, E. Vavouranakis, C. Vlachopoulos and C. Stefanadis (2009). "Oxidative stress and inflammatory process in patients with atrial fibrillation: the role of left atrium distension." Int J Cardiol **136**(3): 258-262.

Tzeis, S., A. Luik, C. Jilek, C. Schmitt, L. Estner Heidi, J. Wu, T. Reents, S. Fichtner, C. Kolb, R. Karch Martin, G. Hessling and I. Deisenhofer (2010). "The Modified Anterior Line: An Alternative Linear Lesion in Perimitral Flutter." Journal of Cardiovascular Electrophysiology **21**(6): 665-670.

Van Gelder, I. C., M. Rienstra, H. J. Crijns and B. Olshansky (2016). "Rate control in atrial fibrillation." Lancet **388**(10046): 818-828.

van Heerebeek, L., N. Hamdani, M. L. Handoko, I. Falcao-Pires, R. J. Musters, K. Kupreishvili, A. J. Ijsselmuiden, C. G. Schalkwijk, J. G. Bronzwaer, M. Diamant, A. Borbély, J. van der Velden, G. J. Stienen, G. J. Laarman, H. W. Niessen and W. J. Paulus (2008). "Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension." Circulation **117**(1): 43-51.

Verma, A., R. Mantovan, L. Macle, G. De Martino, J. Chen, C. A. Morillo, P. Novak, V. Calzolari, P. G. Guerra, G. Nair, E. G. Torrecilla and Y. Khaykin (2010). "Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial." Eur Heart J **31**(11): 1344-1356.

Verma, A., O. M. Wazni, N. F. Marrouche, D. O. Martin, F. Kilicaslan, S. Minor, R. A. Schweikert, W. Saliba, J. Cummings, J. D. Burkhardt, M. Bhargava, W. A. Belden, A. Abdul-Karim and A. Natale (2005). "Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure." J Am Coll Cardiol **45**(2): 285-292.

Vogler, J., S. Willems, A. Sultan, D. Schreiber, J. Luker, H. Servatius, B. Schaffer, J. Moser, B. A. Hoffmann and D. Steven (2015). "Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial." J Am Coll Cardiol **66**(24): 2743-2752.

Wakili, R., N. Voigt, S. Kaab, D. Dobrev and S. Nattel (2011). "Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation." J Clin Invest **121**(8): 2955-2968.

Wang, H., O. Bloom, M. Zhang, J. M. Vishnubhakat, M. Ombrellino, J. Che, A. Frazier, H. Yang, S. Ivanova, L. Borovikova, K. R. Manogue, E. Faist, E. Abraham, J. Andersson, U. Andersson, P. E. Molina, N. N. Abumrad, A. Sama and K. J. Tracey (1999). "HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice." Science **285**(5425): 248-251.

Weinberg, E. O., M. Shimpo, S. Hurwitz, S.-i. Tominaga, J.-L. Rouleau and R. T. Lee (2003). "Identification of Serum Soluble ST2 Receptor as a Novel Heart Failure Biomarker." Circulation **107**(5): 721-726.

Wolf, P. A., R. D. Abbott and W. B. Kannel (1991). "Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study." Stroke **22**(8): 983-988.

Wu, Y., K. Zhang, L. Zhao, J. Guo, X. Hu and Z. Chen (2013). "Increased serum HMGB1 is related to oxidative stress in patients with atrial fibrillation." J Int Med Res **41**(6): 1796-1802.

Wu, Y., K. Zhang, L. Zhao, J. Guo, X. Hu and Z. Chen (2013). "Increased serum HMGB1 is related to oxidative stress in patients with atrial fibrillation." Journal of International Medical Research **41**(6): 1796-1802.

Wynn, G. J., M. Das, L. J. Bonnett, S. Panikker, T. Wong and D. Gupta (2014). "Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials." Circ Arrhythm Electrophysiol **7**(5): 841-852.

Yagishita, A., Y. Yamauchi, T. Miyamoto and K. Hirao (2017). "Electrophysiological evidence of localized reentry as a trigger and driver of atrial fibrillation at the junction of the superior vena cava and right atrium." HeartRhythm Case Reports **3**(3): 164-166.

Yamaguchi, T., T. Tsuchiya, S. Nakahara, A. Fukui, Y. Nagamoto, K. Murotani, K. Eshima and N. Takahashi (2016). "Efficacy of Left Atrial Voltage-Based Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation." J Cardiovasc Electrophysiol **27**(9): 1055-1063.

Yamamoto, Y., I. Kato, T. Doi, H. Yonekura, S. Ohashi, M. Takeuchi, T. Watanabe, S. Yamagishi, S. Sakurai, S. Takasawa, H. Okamoto and H. Yamamoto (2001). "Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice." J Clin Invest **108**(2): 261-268.

Yang, P.-S., T.-h. Kim, J.-S. Uhm, S. Park, B. Joung, M.-H. Lee and H.-N. Pak (2016). "High plasma level of soluble RAGE is independently associated with a low recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in diabetic patient." EP Europace **18**(11): 1711-1718.

Yang, P. S., T. H. Kim, J. S. Uhm, S. Park, B. Joung, M. H. Lee and H. N. Pak (2016). "High plasma level of soluble RAGE is independently associated with a low recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in diabetic patient." Europace **18**(11): 1711-1718.

Zhang, Q., G. Li and T. Liu (2013). "Receptor for advanced glycation end products (RAGE): novel biomarker and therapeutic target for atrial fibrillation." Int J Cardiol **168**(5): 4802-4804.

Zhao, D., Y. Wang and Y. Xu (2012). "Decreased serum endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts and increased cleaved receptor for advanced glycation endproducts levels in patients with atrial fibrillation." Int J Cardiol **158**(3): 471-472.

Zografos, T., C. Maniotis, A. Katsivas and D. Katritsis (2014). "Relationship between brain natriuretic peptides and recurrence of atrial fibrillation after successful direct current cardioversion: a meta-analysis." Pacing Clin Electrophysiol **37**(11): 1530-1537.

Zoni-Berisso, M., F. Lercari, T. Carazza and S. Domenicucci (2014). "Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective." Clin Epidemiol **6**: 213-220.