



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Medizin

Einfluss von Narben- und Substratarealen auf das Ergebnis der Ablation bei persistierendem Vorhofflimmern

Anna Tatzber

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 26.10.2020 bei der Technischen Universität München ein-
gereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.08.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Abkürzungsverzeichnis | IV |
| Tabellenverzeichnis..... | V |
| Abbildungsverzeichnis..... | VII |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Definition von Vorhofflimmern | 2 |
| 1.2 Klinische Einteilung | 2 |
| 1.3 Epidemiologie..... | 3 |
| 1.4 Symptomatik des Vorhofflimmerns..... | 3 |
| 1.5 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns | 4 |
| 1.5.1 Initiation des Vorhofflimmerns..... | 4 |
| 1.5.2 Aufrechterhaltende Mechanismen | 5 |
| 1.6 Atriales Remodelling | 5 |
| 1.6.1 Elektrisches Remodelling | 6 |
| 1.6.2 Kontraktiler Remodelling | 6 |
| 1.6.3 Strukturelles Remodelling..... | 6 |
| 1.7 CFAE..... | 7 |
| 1.8 Medikamentöse und chirurgische Therapie von Vorhofflimmern..... | 9 |
| 1.8.1. Medikamentöse Therapie | 9 |
| 1.8.2. Elektrische Kardioversion | 11 |
| 1.8.3. Chirurgische Therapie | 11 |
| 1.9. Katheterablation bei Vorhofflimmern | 12 |
| 1.9.1. Indikation zur Katheterablation | 13 |
| 1.9.2. Ablationsstrategien | 15 |
| 1.9.3. Risiken der Katheterablation..... | 15 |
| 1.10 Dreidimensionale Mapping-Systeme..... | 16 |
| 1.10.1. NavX®-System..... | 16 |
| 1.11 Fragestellung..... | 17 |
| 2 Material und Methoden | 19 |
| 2.1 Patientenkollektiv und Studienteilnehmer..... | 19 |
| 2.2 Präinterventionelles Management..... | 19 |
| 2.3 Erstellen einer elektroanatomischen Map..... | 21 |
| 2.4 Ablationsstrategie..... | 22 |
| 2.5 Postinterventionelles Management | 24 |
| 2.6 Datenerhebung..... | 25 |
| 2.7 Follow-Up | 26 |
| 2.8 Statistische Datenauswertung | 27 |
| 3 Ergebnisse..... | 29 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.1 | Patientenkollektiv | 29 |
| 3.2 | Interventionsparameter..... | 31 |
| 3.3 | Flächenparameter | 36 |
| 3.4 | Ergebnis der Intervention | 38 |
| 3.5 | Follow-Up | 41 |
| 3.5.1 | Rezidiv Allgemein | 41 |
| 3.5.2 | Frührezidiv | 42 |
| 3.5.3 | Rezidiv | 44 |
| 3.5.4 | Rezidivfreiheit nach Erstablation..... | 46 |
| 3.5.5 | Reablation..... | 48 |
| 3.5.6 | Rezidivfreiheit nach Reablation | 49 |
| 4 | Diskussion | 51 |
| 4.1 | Patientenkollektiv | 52 |
| 4.2 | Interventionsparameter..... | 53 |
| 4.3 | Flächenparameter | 53 |
| 4.4 | Unmittelbares Ergebnis der Ablation | 54 |
| 4.5 | Follow-Up und Langfristiges Ergebnis der Ablation..... | 55 |
| 4.6 | Limitationen | 60 |
| 4.7 | Ausblick..... | 60 |
| 5 | Zusammenfassung | 63 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 65 |
| 7 | Danksagung..... | 94 |

In der vorliegenden Arbeit sind aus Gründen der leichteren Lesbarkeit die verwendeten männlichen Begriffe im Sinne einer gender-neutralen Darstellung jeweils für beide Geschlechter zu verstehen.

St. Jude Medical wurde im Jahr 2017 durch die Firma Abbott Laboratories übernommen. In der vorliegenden Arbeit wird der zum Durchführungszeitpunkt der Studie aktuelle Firmenname (d.h. St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) genannt.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| AAD | Anti Arrhythmic Drug (englisch für: Antiarrhythmika) |
| AF | Atrial Fibrillation (englisch für: Vorhofflimmern) |
| AFCL | Atrial Fibrillation Cycle Length (englisch für: Zykluslänge des Vorhofflimmerns) |
| bzw. | beziehungsweise |
| CD | Compact Disc |
| CFAE | Complex Fractionated Atrial Electrograms |
| DE-MRI | Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging |
| d.h. | das heißt |
| DHM | Deutsches Herzzentrum München |
| EHRA | European Heart Rhythm Association |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| HPSD | High Power Short Duration |
| INR | International Normalized Ratio |
| i.v. | intravenös |
| LAA | Left Atrial Appendage (englisch für: linkes Vorhofohr) |
| LVA | Low-Voltage-Area (englisch für: Narbenareal) |
| NOAK | nicht Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien |
| OSAS | Obstruktives Schlafapnoesyndrom |
| PTT | Partielle Thromboplastinzeit |
| PVI | Pulmonalvenenisolation |
| RF | Radiofrequency (englisch für: Radiofrequenz) |
| sog. | sogenannt |
| TEE | Transösophageale Echokardiographie |
| TTE | Transthorakale Echokardiographie |
| USA | United States of America (englisch für: Vereinte Staaten von Amerika) |
| VHF | Vorhofflimmern |
| z.B. | zum Beispiel |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1. <i>CHA2DS2-VASc-Score (Gage, Waterman et al. 2001, Lip, Nieuwlaat et al. 2010, Kirchhof, Lip et al. 2012)</i> | 24 |
| Tabelle 2. <i>Parameterkennwerte in Abhängigkeit der LVA-Gruppen</i> | 29 |
| Tabelle 3. <i>Parameterkennwerte in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen</i> | 30 |
| Tabelle 4 <i>Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozente) der Korrespondenz zwischen LVA und CFAE</i> | 30 |
| Tabelle 5. <i>Kennwerte der Interventionsparameter in Abhängigkeit der LVA-Gruppen</i> | 33 |
| Tabelle 6. <i>Kennwerte der Interventionsparameter in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen</i> | 35 |
| Tabelle 7. <i>Zusammenfassung der Kennwerte ($M \pm SD$) zu den Parametern in Abhängigkeit der LVA-Gruppen ($n=70$)</i> | 36 |
| Tabelle 8. <i>Zusammenfassung der Kennwerte ($M \pm SD$) zu den Parametern in Abhängigkeit der LVA-Gruppen ($n=33$)</i> | 36 |
| Tabelle 9. <i>Zusammenfassung der Kennwerte ($M \pm SD$) zu den Parametern in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen ($n=70$)</i> | 37 |
| Tabelle 10. <i>Zusammenfassung der Kennwerte ($M \pm SD$) zu den Parametern in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen ($n=33$)</i> | 37 |
| Tabelle 11. <i>Koeffizienten der Kovariaten und Prädiktoren im Rahmen der Cox-Snell-Regressionsanalyse für das Kriterium Terminierung in den Sinusrhythmus ($n=70$)</i> | 40 |
| Tabelle 12. <i>Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozente) des Auftretens eines Frührezidivs zusammen mit einem Rezidiv bezüglich der LVA-Gruppen ($n=66$ gültige Fälle)</i> | 41 |
| Tabelle 13. <i>Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozente) des Auftretens eines Frührezidivs zusammen mit einem Rezidiv bezüglich der CFAE-Gruppen ($n=66$ gültige Fälle)</i> | 41 |
| Tabelle 14. <i>Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozente) der Frührezidive bezüglich der LVA-Gruppen</i> | 42 |
| Tabelle 15. <i>Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozente) der Frührezidive bezüglich der CFAE-Gruppen</i> | 42 |
| Tabelle 16. <i>Häufigkeiten und Anteilswerte des Auftretens von Frührezidivarten bezüglich der LVA-Gruppen ($n=44$)</i> | 43 |
| Tabelle 17. <i>Häufigkeiten und Anteilswerte des Auftretens von Frührezidivarten bezüglich der CFAE-Gruppen ($n=44$)</i> | 44 |
| Tabelle 18. <i>Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozente) der Rezidive bezüglich der LVA-Gruppen ($n=66$)</i> | 44 |
| Tabelle 19. <i>Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozente) der Rezidive bezüglich der CFAE-Gruppen ($n=66$)</i> | 45 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 20. <i>Häufigkeiten und Anteilswerte des Auftretens von Rezidivarten bezüglich der LVA-Gruppen (n=43)</i> | 45 |
| Tabelle 21. <i>Häufigkeiten und Anteilswerte des Auftretens von Rezidivarten bezüglich der CFAE-Gruppen (n=43)</i> | 46 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Abbildung 1.</i> Beispiele für CFAE-Signale. (Sohal, Choudhury et al. 2015) | 8 |
| <i>Abbildung 2.</i> Schematische Anordnung der EnSite NavX®-Oberflächen-Elektroden-Paare (Estner, Hessling et al. 2007) | 17 |
| <i>Abbildung 3.</i> High-Density CFAE Map des linken Vorhofs. Low Voltage Area (LVA) ist als $<0.1\text{mV}$ definiert und dementsprechend in grauer Farbe dargestellt. CFAE-Areale stellen sich in den Farben blau bis weiß dar, wobei konstante CFAE-Areale weiß kodiert sind. (Beispiel aus Patientenkollektiv) | 22 |
| <i>Abbildung 4.</i> Verteilung der Interventionszeit (mit Median) in Abhängigkeit der LVA-Gruppen ($< 20\%$ $n=52$, $\geq 20\%$ $n=18$) | 31 |
| <i>Abbildung 5.</i> Verteilung der Anwendungsdauer von Hochfrequenzstrom (mit Median) in Abhängigkeit der LVA-Gruppen ($< 20\%$ $n=51$, $\geq 20\%$ $n=18$).. | 32 |
| <i>Abbildung 6.</i> Verteilung der Durchleuchtungszeit (mit Median) in Abhängigkeit der LVA-Gruppen ($< 20\%$ $n=52$, $\geq 20\%$ $n=18$) | 32 |
| <i>Abbildung 7.</i> Verteilung der Interventionszeit (mit Median) in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen ($< 66,6\%$ $n=50$, $\geq 66,6\%$ $n=20$) | 34 |
| <i>Abbildung 8.</i> Verteilung der Anwendungsdauer von Hochfrequenzstrom (mit Median) in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen ($< 66,6\%$ $n=50$, $\geq 66,6\%$ $n=19$) | 34 |
| <i>Abbildung 9.</i> Verteilung der Durchleuchtungszeit (mit Median) in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen ($< 66,6\%$ $n=50$, $\geq 66,6\%$ $n=20$) | 35 |
| <i>Abbildung 10.</i> Varianten der Wiederherstellung des Sinusrhythmus ($n=70$) | 38 |
| <i>Abbildung 11.</i> Häufigkeiten der Terminierung in den Sinusrhythmus nach Ablation in Abhängigkeit der LVA-Gruppen ($n=70$) | 39 |
| <i>Abbildung 12.</i> Häufigkeiten der Terminierung in den Sinusrhythmus nach Ablation in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen ($n=70$) | 40 |
| <i>Abbildung 13.</i> Funktion des Auftretens von Rezidiven postinterventionell bezüglich der LVA-Gruppen | 47 |
| <i>Abbildung 14.</i> Funktion des Auftretens von Rezidiven postinterventionell bezüglich der CFAE-Gruppen | 48 |
| <i>Abbildung 15.</i> Funktion des Auftretens von Rezidiven nach Reablation bezüglich der LVA-Gruppen | 49 |
| <i>Abbildung 16.</i> Funktion des Auftretens von Rezidiven nach Reablation bezüglich der CFAE-Gruppen | 50 |

1 Einleitung

Bei Erwachsenen ist Vorhofflimmern (VHF) die häufigste Herzrhythmusstörung mit der Ärzte im klinischen Bereich konfrontiert werden. Durch die deutlich erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ergibt sich ein bedeutender Einfluss auf die Ausgaben des Gesundheitssystems (Wolf, Abbott et al. 1991). Die Katheterablation ist eine etablierte Methode zur Behandlung von VHF. Bei paroxysmalem VHF hat sich die Isolation von Pulmonalvenengewebe als sehr effektiv erwiesen. Bei der Behandlung von persistierendem VHF wurden im Vergleich schlechtere Ergebnisse erzielt (Oral, Knight et al. 2002, Hocini, Sanders et al. 2004, O'Neill, Jais et al. 2006, Cappato, Calkins et al. 2010). Eine alleinige Isolation der Pulmonalvenen ist in diesem Fall meistens nicht ausreichend, es müssen zusätzliche Strukturen verödet werden. Die Identifikation optimaler Zielstrukturen für eine erfolgreiche Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern ist Gegenstand aktueller Forschung. Die Ablationsmethoden haben sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt. Heute werden komplexe, multimodale Techniken unter Einbeziehung von anatomischen Strukturen sowie elektrophysiologischen Phänomenen genutzt (O'Neill, Jais et al. 2006). Strukturelle Veränderungen der Vorhöfe, wie beispielsweise fibrotische Areale und sogenanntes „Remodelling“, also elektrophysiologische Umstrukturierung des Myokards, spielen bei der pathophysiologischen Entstehung und Erhaltung von VHF eine große Rolle (Allessie, Ausma et al. 2002, Haissaguerre, Hocini et al. 2005). Diese Areale können durch Erstellen von dreidimensionalen Karten über spezielle Software vermessen und analysiert werden. Bei der in dieser Studie durchgeführten Methode der Katheterablation werden schrittweise verschiedene Strukturen, welche kreisende Erregungen erzeugen oder aufrechterhalten, verödet. Ein bedeutendes Element dieser Herangehensweise ist die Ablation von „Complex Fractionated Atrial Electrograms“, kurz CFAE. Unter CFAE versteht man eine inhomogene Gruppe von verschiedenen elektrischen Signalen, welche sich beispielsweise in der Umgebung vernarbter Myokardareale finden können. In dieser Studie wurde untersucht, wie sich die Größe und Ausdehnung von Narben- und CFAE-Arealen auf das Ergebnis der Ablation bei persistentem VHF auswirken.

1.1 Definition von Vorhofflimmern

VHF ist eine supraventrikuläre tachykarde Herzrhythmusstörung mit ungeordneter elektrophysiologischer und kontraktile Aktivität des Vorhofmyokards (Calkins, Kuck et al. 2012, Kirchhof, Lip et al. 2012). Für die Diagnose von VHF ist ein Elektrokardiogramm (EKG) erforderlich. Folgende Kriterien müssen sich für eine Diagnose im EKG oder Rhythmusstreifen zeigen (Kirchhof, Lip et al. 2012):

- absolut irreguläre RR-Abschnitte (Voraussetzung ist Ausschluss eines kompletten atrioventrikulären Blocks)
- keine eindeutig erkennbaren P-Wellen am Oberflächen EKG
- atriale Zykluslänge, die variabel und kleiner als 200ms ist (eventuell im Oberflächen-EKG nicht erkennbar)

Jede Arrhythmie, welche die EKG-Charakteristiken eines VHF erfüllt und lang genug andauert, um im 12-Kanal EKG erfasst zu werden oder mindestens 30 Sekunden am Rhythmusstreifen andauert, sollte als VHF-Episode gedeutet werden (Calkins, Kuck et al. 2012, Kirchhof, Lip et al. 2012).

1.2 Klinische Einteilung

VHF ist eine chronische fortschreitende Erkrankung, wobei das Auftreten von asymptomatischen Episoden möglich ist. Daher gilt die Diagnose „erstmalig diagnostiziertes VHF“ für jeden Patienten, der sich erstmalig mit VHF vorstellt, unabhängig von der Dauer der Herzrhythmusstörung oder des Vorliegens und der Schwere von mit VHF assoziierten Symptomen (Kirchhof, Lip et al. 2012).

VHF muss mindestens 30 Sekunden im EKG aufgezeichnet werden, um eine VHF-Episode zu diagnostizieren. Unter paroxysmale VHF versteht man eine wiederkehrende Arrhythmie (≥ 2 Episoden), die innerhalb von 7 Tagen, meist aber innerhalb von 48 Stunden spontan sistiert. Persistierendes VHF ist definiert als länger als 7 Tage andauerndes VHF. Ein ≥ 12 Monate andauerndes persistierendes VHF wird als lang anhaltendes persistierendes VHF („longstanding persistent AF“) bezeichnet. Der Begriff des permanenten VHF

bezieht sich auf die von Arzt und Patient gemeinsam getroffene Entscheidung, die Rhythmusstörung zu akzeptieren und keine Maßnahmen zur Rhythmuskontrolle durchzuführen. Im Falle einer Re-Evaluation und Durchführung von Rhythmus-erhaltenden Behandlungen muss die Herzrhythmusstörung neu in die Klassifikation eingeordnet werden (Calkins, Kuck et al. 2012, Kirchhof, Lip et al. 2012).

1.3 Epidemiologie

VHF ist die häufigste klinisch relevante supraventrikuläre Tachykardie im Erwachsenenalter. Die Inzidenz des VHF steigt mit dem Alter deutlich an: Im 5. Dezenium beträgt diese bis zu 1%, im 6. Dezenium bereits ca. 5%, ab dem 7. Dezenium und älter bis zu 15% (Herold 2019).

Angesichts des demografischen Wandels wird VHF zukünftig an Bedeutung gewinnen, in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) wird beispielsweise bis zum Jahr 2050 eine etwa 2,5%ige Zunahme der Prävalenz prognostiziert (Go, Hylek et al. 2001). In Deutschland sind fast 1,8 Millionen Menschen betroffen (2,2% der Bevölkerung) (Wilke, Groth et al. 2013). Durch die Quantität der betroffenen Patienten und die dadurch entstehenden Hospitalisierungsraten ergibt sich eine relevante Kostenbelastung für das Gesundheitssystem (Wolf, Abbott et al. 1991). Eine amerikanische Studie konnte beispielsweise zeigen, dass die medizinischen Kosten eines Patienten mit VHF 73% höher als bei vergleichbaren Patienten ohne VHF liegen (Kim, Johnston et al. 2011, Ad, Damiano et al. 2017).

1.4 Symptomatik des Vorhofflimmerns

Die Symptomatik bei VHF ist je nach Patient sehr variabel (Spertus, Dorian et al. 2011). Jede der oben genannten Formen von VHF kann komplett asymptomatisch ablaufen oder es können bei demselben Patienten symptomatische neben asymptomatischen Episoden auftreten (Simantirakis, Papakonstantinou et al. 2016). Besonders Rezidivarrhythmien bleiben oft unbemerkt (Karch, Zrenner et al. 2005, Calkins, Kuck et al. 2012). Symptome können sich bei-

spielsweise in Form von Palpitationen, Synkopen, Polyurie, Schwindelgefühl, Angstgefühl oder Dyspnoe manifestieren. Liegt neben VHF auch eine koronare Herzkrankheit vor, kann es als Leitsymptomatik zu Angina-Pectoris-Anfällen kommen. Dieses Phänomen kommt durch eine Minderdurchblutung der vorgeschädigten Koronararterien bei Verkürzung der Diastole zustande. Bei der körperlichen Untersuchung kann ein unregelmäßiger Puls mit Pulsdefizit auffällig sein (Herold 2019). Die betroffenen Patienten sind in ihrer Lebensqualität oftmals stark eingeschränkt und haben einen hohen Leidensdruck (Thrall, Lane et al. 2006). Um die Beeinträchtigung der Betroffenen im Alltag zu objektivieren, kann der EHRA-Score (EHRA I = keine Symptome; EHRA II = leichte Symptome, Alltagstätigkeit nicht beeinflusst; EHRA III = schwere Symptome, Alltagstätigkeit beeinträchtigt; EHRA IV = massiv behindernde Symptome, Alltagstätigkeit kann nicht mehr wahrgenommen werden) herangezogen werden (Kirchhof, Lip et al. 2012).

In Studien zeigte sich eine deutliche Tendenz zur Progression beispielsweise von paroxysmalem zu persistierendem VHF (de Vos, Pisters et al. 2010). Die erhöhte Mortalität und Morbidität ergibt sich hauptsächlich aus den beiden Komplikationen Herzinsuffizienz und Apoplex (Kannel, Abbott et al. 1982, Wolf, Abbott et al. 1991, de Vos, Pisters et al. 2010). Patienten mit VHF unterliegen einem beinahe fünfmal höheren Risiko für einen Apoplex als gleichaltrige Individuen derselben Altersgruppe (Wolf, Abbott et al. 1991, Hobbs, Taylor et al. 2016).

1.5 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Die Voraussetzung für die Präsenz von VHF sind ein Auslöser („Trigger“) sowie ein arrhythmogenes Substrat zur Aufrechterhaltung (Calkins, Kuck et al. 2012).

1.5.1 Initiation des Vorhofflimmerns

Das Konzept fokaler Mechanismen mit fibrillatorischer Leitung bezieht sich auf die Initiierung der Rhythmusstörung. Haissaguerre und seine Kollegen konnten zeigen, dass VHF oft durch einen fokalen Trigger ausgelöst wird (Haissaguerre, Marcus et al. 1994, Jais, Haissaguerre et al. 1997, Haissaguerre, Jais et al.

1998). In diesen Studien zeichnete sich ab, dass über 90% der Trigger aus der Gegend der Pulmonalvenen stammten (Haissaguerre, Jais et al. 1998). Die Ablation dieser Ursprungsorte des VHF in den Pulmonalvenen konnte zu einer vollständigen Terminierung der Herzrhythmusstörung führen (Haissaguerre, Jais et al. 1998, Haissaguerre, Jais et al. 2000, Haissaguerre, Shah et al. 2000).

1.5.2 Aufrechterhaltende Mechanismen

Die Multiple-Wavelet-Hypothese bezieht sich auf die Aufrechterhaltung des VHF. Moe et al. stellten 1962 die Hypothese auf, dass eine sich ausbreitende Erregungswelle an Stellen mit kurzer Refraktärzeit aufgebrochen wird und sich in viele kleinere Erregungswellen aufteilt (Sohal, Choudhury et al. 2015). Dazu tragen verlangsamte Überleitung, eine erhöhte Anzahl an Erregungswellen sowie erhöhte atriale Muskelmasse bei (Calkins, Kuck et al. 2012). Koexistieren viele dieser Erregungswellen und verteilen sich chaotisch im Vorhofmyokard resultiert daraus VHF. Bis in die späten 1980er Jahre war diese Hypothese als wichtiger Mechanismus zur Aufrechterhaltung von VHF akzeptiert (Moe, Rheinboldt et al. 1964, Calkins, Kuck et al. 2012). Experimentelle und klinische Arbeiten legen jedoch nahe, dass sich atriale Refraktärzeiten sowie Zykluslängen nicht willkürlich im Vorhof verteilen (Morillo, Klein et al. 1995).

1.6 Atriales Remodelling

Treten wiederholt Episoden von VHF auf, kommt es zu einer fortschreitenden strukturellen und elektrophysiologischen Veränderung des atrialen Gewebes. Diese Veränderungen begünstigen wiederum das Auftreten von VHF (Wijffels, Kirchhof et al. 1995). Diese Einflüsse auf die Funktion des Atriums werden unter dem Begriff „atriales Remodelling“ zusammengefasst und haben einen entscheidenden Einfluss auf die Pathogenese von paroxysmalem und persistierendem VHF. Remodelling umfasst elektrische, kontraktile und strukturelle Veränderungen. Durch diese Veränderungen kann es zu immer kürzeren Intervallen zwischen den Episoden kommen, die Erfolgsrate bezüglich der Konversion in den Sinusrhythmus nimmt ab. Je länger dieser Zustand besteht, desto länger

werden die Vorhofflimmerphasen beziehungsweise desto weniger Stimulus wird benötigt, um persistierendes VHF auszulösen.

1.6.1 Elektrisches Remodelling

Bereits 1995 konnte in 2 voneinander unabhängigen experimentellen Studien gezeigt werden, dass sich die Refraktärzeit des Atriums bei VHF signifikant verkürzt (Morillo, Klein et al. 1995, Wijffels, Kirchhof et al. 1995). Der Pathomechanismus beruht auf einer etwa zehnfach erhöhten Entladungsfrequenz bei VHF. Folglich entsteht ein verstärkter Calciumeinstrom in die atrialen Kardiomyozyten, welcher das Risiko einer intrazellulären Calciumüberladung birgt. Um dies zu vermeiden, werden konsekutiv spannungs- und konzentrationsabhängige einwärtsgerichtete Calciumkanäle inaktiviert. Der langfristige Effekt äußert sich in einer Minderexpression der Alpha-Untereinheit von L-Typ-Calciumkanälen. Diese Kanäle sind jedoch wesentlich für die Plateau-Phase des Aktionspotentials verantwortlich. Daraus ergibt sich eine Abnahme der Dauer der Aktionspotentiale und somit eine Verkürzung der Refraktärzeit (Yue, Feng et al. 1997, Fareh, Villemaire et al. 1998, Nattel 1999, Schoels, Bauer et al. 2002). Diese Verkürzung findet bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten von VHF statt (Allessie, Ausma et al. 2002). Nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus konnte ein Rückgang der Veränderungen beobachtet werden (Wijffels, Kirchhof et al. 1995).

1.6.2 Kontraktileres Remodelling

Die herabgesetzte atriale Kontraktilität entsteht durch die Reduktion der Kontraktionsgeschwindigkeit sowie der maximalen Kontraktionskapazität. Kontraktileres Remodelling geht mit elektrischem Remodelling einher (Schotten, Duytschaever et al. 2003).

1.6.3 Strukturelles Remodelling

Wenn über Wochen bis Monate gehäuft Vorhofflimmerepisoden auftreten oder anhaltend VHF besteht, kommt es zu morphologischen Umbauvorgängen des Atriums. Die chronische Dilatation des Atriums führt einerseits durch Myolyse

zu Verlust der atrialen Muskelmasse und andererseits durch Fibroblastenproliferation zu Fibrose der atrialen Wandstrukturen (Aime-Sempe, Folliguet et al. 1999, Alessie, Ausma et al. 2002, Schotten, Neuberger et al. 2003). Durch die vergrößerte Vorhofoberfläche und elektrische Dissoziation wird eine zunehmende Stabilisierung der kreisenden Flimmerwellen begünstigt. Im Tierversuch zeigte sich das VHF bei dilatierten Vorhöfen als leichter induzierbar und länger anhaltend (Huang, Tai et al. 2003, Schotten, Neuberger et al. 2003, Polejaeva, Ranjan et al. 2016). Histologische Untersuchungen von Vorhofmyokard konnten belegen, dass fibrotisches Gewebe in Low-Voltage-Arealen vorliegt (Boldt, Wetzel et al. 2004). Um die nicht-invasive Quantifizierung von fibrotischen Arealen zu ermöglichen, kann hingegen der invasiven Methode der Darstellung während der elektrophysiologischen Untersuchung, *delayed-enhancement magnetic resonance imaging* (DE-MRI) herangezogen werden (Oakes, Badger et al. 2009). Durch den Einsatz von MRI-gesteuerten Herangehensweisen bei der Ablation kann eine individuelle Behandlung und eine Optimierung der Therapiestrategie gewährleistet werden (Marrouche, Wilber et al. 2014, Han and Marrouche 2015). Zur Einordnung des Fibroseanteils am linken Vorhof wurden 4 Stadien in der Utah-Klassifikation festgelegt: *Utah Stadium 1* beschreibt <5% Fibrose, *Utah Stadium 2* 5-20% Fibrose, *Utah Stadium 3* 20-35% Fibrose und *Utah Stadium 4* >35% Fibrose (Akoum, Daccarett et al. 2011).

1.7 CFAE

Complex Fractionated Atrial Electrograms, abgekürzt „CFAE“, bezeichnet Stellen mit atypischen elektrischen Signalen im Vorhofmyokard. Verschiedene Mechanismen tragen zur Generation von CFAEs bei. Die bei CFAE-Mapping vom Katheter empfangenen Signale sind aus diesem Grund sehr unterschiedlich und komplex, dadurch wird die Kategorisierung erschwert. CFAE ist daher als Überbegriff für eine heterogene Gruppe an Signalen zu verstehen. Man spricht vom Vorhandensein von CFAE, sobald eines oder mehrere der folgenden Kriterien auf das Elektrogramm zutreffen (Jais, Haissaguerre et al. 1996, Nademanee, McKenzie et al. 2004, Rostock, Rotter et al. 2006, Oral, Chugh et al. 2007, Takahashi, O'Neill et al. 2008, Sohal, Choudhury et al. 2015):

- Kontinuierliche elektrische Aktivität
- Mindestens zwei Abweichungen von der isoelektrischen Linie
- Zykluslänge (Cycle length, CL) <120 ms
- Amplitude >0,05 mV (um Fraktionierung von Low-Level Artefakten zu unterscheiden)

Die Abbildung 1 zeigt Beispiele für verschiedene CFAE Signale.

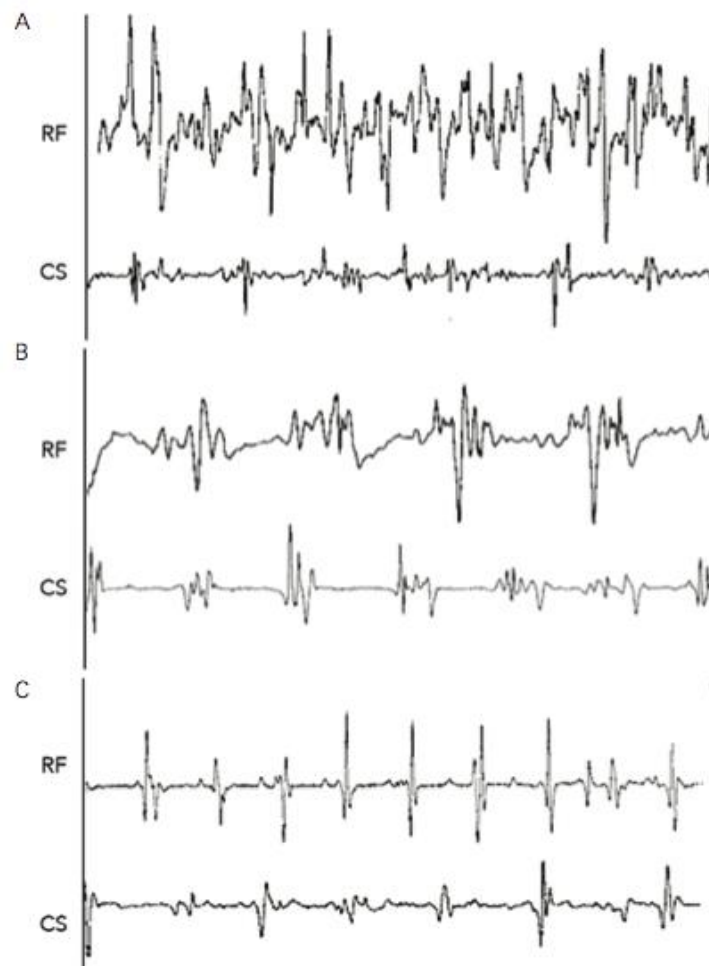


Abbildung 1. Beispiele für CFAE-Signale. A zeigt eine vom Radiofrequenz (RF)-Katheter aufgezeichnete kontinuierliche elektrische Aktivität welche sich von der im CS aufgenommenen elektrischen Aktivität unterscheidet. B zeigt komplexe Elektrogramme mit mehreren Abweichungen aufgezeichnet von RF- sowie CS-Katheter. C zeigt eine kürzere Zykluslänge im Elektrogramm des RF-Katheters verglichen mit den im CS aufgenommenen Signalen. RF= Radiofrequenz, CS= Koronarsinus (Sohal, Choudhury et al. 2015)

Bei VHF kommt es zu regionalen Unterschieden von atrialer endokardialer Aktivität, CFAEs neigen dazu sich an genau diesen Stellen zu manifestieren (Jais,

Haissaguerre et al. 1996, Nademanee, McKenzie et al. 2004). Besonders bei Kombination einer Pulmonalvenenisolation (PVI) mit Ablation von CFAE ist das Outcome für persistierendes VHF laut Studien mit höheren Erfolgsraten assoziiert (Jadidi, Duncan et al. 2012), andere Studien widerlegen diese Annahme (Verma, Jiang et al. 2015).

1.8 Medikamentöse und chirurgische Therapie von Vorhofflimmern

Da VHF mit einem signifikant erhöhten Risiko für Apoplex einhergeht, ist es unerlässlich eine adäquate und leitliniengerechte Antikoagulation durchzuführen. Bei oraler Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wird ein Ziel-International Normalized Ratio (INR) von 2.0-3.0 angestrebt, bei Anwendung von nicht Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien (NOAK) ist keine INR-Bestimmung nötig (Gage, Waterman et al. 2001, Fuster, Ryden et al. 2006). Das präinterventionelle Pausieren einer bestehenden therapeutischen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) oder Rivaroxaban und Dabigatran ist nicht empfohlen. Bei Antikoagulation mit einem NOAK, Rivaroxaban und Dabigatran ausgeschlossen, können bis zu zwei Dosen präinterventionell pausiert werden. Bei therapeutischer Antikoagulation obliegt diese Entscheidung dem durchführenden Operateur. Eine Verabreichung der Medikation postinterventionell ist ab drei bis fünf Stunden nach Erreichen der Hämostase möglich. Nach einer Ablation soll eine systemische Antikoagulation für mindestens zwei Monate durchgeführt werden. Ob die Antikoagulation zwei Monate postinterventionell abgesetzt werden kann, sollte anhand des individuellen Risikos für einen Apoplex und nicht anhand des Erfolges der Ablation entschieden werden (Calkins, Hindricks et al. 2017).

1.8.1. Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie des VHF unterscheidet man zwischen zwei Behandlungsstrategien: der Frequenzkontrolle und der Rhythmuskontrolle (Wyse, Waldo et al. 2002).

Frequenzkontrolle meint das Tolerieren des bestehenden VHF, jedoch unter Kontrolle der Ventrikelfrequenz. Diese Kontrolle kann mittels Substanzen erreicht werden, welche die atrioventrikuläre Überleitung hemmen. Zu nennen sind Beta-Blocker, Kalziumantagonisten sowie Digitalispräparate (Kirchhof, Lip et al. 2012).

Bei der Rhythmuskontrolle wird die Konversion des VHF in den Sinusrhythmus angestrebt. Dies kann entweder durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion erreicht werden. Zur medikamentösen Kardioversion können Flecainid und Propafenon sowie Klasse III Antiarrhythmika wie Amiodaron herangezogen werden (Kirchhof, Lip et al. 2012, Wann, Curtis et al. 2013). Da besonders Klasse I Antiarrhythmika pro-arrhythmische Nebenwirkungen aufweisen können, muss bei der Wahl der passenden Substanz auf das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung geachtet werden. Außerdem sollte auch die Dauer des bestehenden VHF in die Entscheidung miteinbezogen werden (Ehrlich and Hohnloser 2005). Studien haben gezeigt, dass bei zusätzlichem Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung durch Rhythmuskontrolle wenig dauerhafte Erfolge erzielt werden können (Shah, Mittal et al. 2008, de Vos, Pisters et al. 2010). Da die Wirksamkeit moderat ist und es häufig zu Nebenwirkungen kommt, sollte die Auswahl des passenden Antiarrhythmikums primär durch Sicherheitserwägungen und nicht durch Effektivitätsüberlegungen getroffen werden (Kirchhof, Lip et al. 2012).

In der AFFIRM-Studie (AFFIRM für „Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management“) wurden die Strategien Rhythmus- und Frequenzkontrolle verglichen. Die Studie konnte zeigen, dass die Behandlung durch Rhythmuskontrolle gegenüber der bei Frequenzkontrolle keinen Überlebensvorteil bringt (Wyse, Waldo et al. 2002). Die Patientengruppe, welche mittels Rhythmuskontrolle therapiert wurde, zeigte signifikant häufigere Krankenhausaufenthalte und Arzneimittelnebenwirkungen. Dieser Effekt konnte bereits in vorhergehenden Studien beobachtet werden, wobei die Mortalität in der mittels Rhythmuskontrolle therapierten Gruppe mit dem pro-arrhythmischen Effekt der AAD erklärt wurde. (Hohnloser, Kuck et al. 2000, Wyse, Waldo et al. 2002). Eine therapeutische Methode, welche eine Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus ohne Nebenwir-

kungen der AAD gewährleisten könnte, könnte somit einen Überlebensvorteil bewirken.

1.8.2. Elektrische Kardioversion

Unter elektrischer Kardioversion versteht man die Abgabe eines Gleichstromimpulses um die Aktivität der Herzmuskelzellen zu synchronisieren und damit Sinusrhythmus herzustellen (Fuster, Ryden et al. 2011). Zu diesem Zweck werden zwei Elektroden angebracht (anterior-posterior oder anterior-lateral) und anschließend ein mit den R-Zacken des EKGs synchronisierter Stromstoß abgegeben. Die Abgleichung mit dem QRS-Komplex ist notwendig, um sicherzustellen, dass die elektrische Stimulation nicht in die vulnerable Phase des Myokards fällt (Lown, Amarasingham et al. 1962, Fuster, Ryden et al. 2011). Für mindestens drei Wochen vor sowie vier Wochen nach der Intervention muss eine effektive Antikoagulation zur Thrombembolieprophylaxe erfolgen (January, Wann et al. 2014). Studien haben gezeigt, dass das höchste Risiko für ein thrombembolisches Ereignis in den ersten 72 Stunden nach Kardioversion besteht und dass die meisten Ereignisse in den ersten zehn Tagen nach Kardioversion stattfinden (Berger and Schweitzer 1998, Airaksinen, Gronberg et al. 2013, January, Wann et al. 2014). Vor Durchführung einer elektrischen Kardioversion kann zusätzlich eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Thrombusausschluss erfolgen, bei fehlender dreiwöchiger präinterventioneller Antikoagulation soll eine TEE durchgeführt werden (Fuster, Ryden et al. 2011, Calkins, Hindricks et al. 2017).

1.8.3. Chirurgische Therapie

Ausgehend von der Multiple-Wavelets-Hypothese wurde von Cox et al. eine chirurgische Therapie entwickelt. Bei dieser sogenannten „Maze-Procedure“ (zu Deutsch: „Irrgarten-Prozedur“) werden lineare Vorhofinzisionen angelegt mit dem Gedanken kreisende Erregungen zu unterbrechen. Der Eingriff wurde erstmalig 1987 von Dr. James Cox durchgeführt (Cox, Schuessler et al. 1991), im Laufe der Zeit wurde das chirurgische Vorgehen weiter modifiziert. Beispiele sind die Mini-Maze-Technik (Szalay, Skwara et al. 1999) oder das Cox-Maze-III-Konzept (Prasad, Maniar et al. 2003). Für das Cox-Maze-III-Konzept werden

Erfolgsraten von bis zu 95% in Studien beschrieben, dies ist in Anbetracht der heterogenen Operationstechniken und postinterventionellen Monitoringstrategien jedoch als kritisch zu betrachten (Edgerton, Mahoney et al. 2011, Calkins, Kuck et al. 2012). Trotz der vorbeschriebenen Wirksamkeit konnte sich die chirurgische Ablation als technisch schwierige und komplexe Operation nicht umfassend etablieren (Calkins, Kuck et al. 2012, Ruaengsri, Schill et al. 2018). Die Eingriffe waren neben der anspruchsvollen Operationstechnik mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert (Jais, Weerasooriya et al. 2002, Prasad, Maniar et al. 2003). Im Jahr 2002 wurde das Cox-Maze-IV-Konzept mit Substitution der zuvor chirurgisch gesetzten Läsionen durch eine Kombination von Kryoablation und Radiofrequenzenergie vorgestellt. Durch den Einsatz dieser modernen Ablationsmethoden ist das Cox-Maze-IV-Konzept technisch einfacher, schneller und weniger invasiv als sein Vorgänger durchführbar (Lall, Melby et al. 2007, Calkins, Kuck et al. 2012, Robertson, Lawrance et al. 2013). Die chirurgische Ablation wird häufig als Begleiteingriff bei anderen herzchirurgischen Operationen durchgeführt, durch die zunehmende Nutzung von Hybridmethoden und minimalinvasiven Zugangswegen könnten die Indikationen für die chirurgische Therapie als einzelner Eingriff in Zukunft erweitert werden (Chevalier, Leizorovicz et al. 2009, Basu, Nagendran et al. 2012, Budera, Straka et al. 2012, Calkins, Kuck et al. 2012, Gillinov, Gelijns et al. 2015, Kirchhof, Benussi et al. 2017).

1.9. Katheterablation bei Vorhofflimmern

Zur Reduktion der mit der chirurgischen Therapie einhergehenden Risiken wurde die minimalinvasive Katheterablation entwickelt. Diese ist unter Anwendung verschiedenster Energieformen möglich, Beispiele sind Radiofrequenzablation, Kryoablation und Laserablation (Melo, Adragao et al. 2000, Mohr, Fabricius et al. 2002, Nakajima, Kobayashi et al. 2002, Bajpai, Savelieva et al. 2008, Linhart, Bellmann et al. 2009, Dukkupati, Kuck et al. 2013, Schmidt, Dorwarth et al. 2014). Hier soll auf die Radiofrequenzablation als die in dieser Studie verwendete Methode eingegangen werden. Als Energiequelle wird Wechselstrom mit 300-750kHz verwendet. Es kommt zur Erhitzung am Übergang der Katheterspitze zum anliegenden Gewebe. Ab dem Erreichen einer Temperatur von

46°C kommt es durch thermische Effekte zum Austreten von Flüssigkeit aus den Zellstrukturen. Der Entzug von intrazellulärer Flüssigkeit führt zur Koagulationsnekrose der Kardiomyozyten. Die durch Radiofrequenzenergie verursachten Läsionen sind flächenmäßig begrenzt. Die durchschnittliche Eindringtiefe eines Standardkatheters mit einer 4mm langen Spitzenelektrode beträgt 2-3mm, der durchschnittliche Durchmesser der Läsionen 5-6mm (Haines and Watson 1989, Borggrefe, Hindricks et al. 1990, Haines and Verow 1990, Haissaguerre, Jais et al. 2000).

1.9.1. Indikation zur Katheterablation

Die Katheterablation ist eine komplexe Intervention, Risiken und Vorteile müssen vor Indikationsstellung für jeden Patienten gewissenhaft abgewogen werden. Die Leitlinie sieht eine Einteilung der Indikationsstellung in Evidenzklassen I, IIa, IIb und III vor. Diese Einteilung basiert auf verschiedenen Kriterien, unter anderem der Dauer der Rhythmusstörung, dem Einsatz von AAD (Antiarrhythmika) oder vorausgegangenen Interventionen. Zur Entscheidungsfindung für den jeweiligen Patienten müssen jedoch zusätzliche Faktoren zur Risikostratifizierung wie beispielsweise Adipositas oder obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) miteinbezogen werden (Calkins, Hindricks et al. 2017). In der aktuellen Leitlinie werden die Indikationen wie folgt zusammengefasst (Calkins, Kuck et al. 2012, Calkins, Hindricks et al. 2017):

Symptomatisches VHF mit Unverträglichkeit oder erfolgloser Therapie durch mindestens ein AAD (Klasse 1 oder 3):

- Paroxysmales VHF: Katheterablation empfohlen (Evidenzklasse I) (Pappone, Augello et al. 2006, Jais, Cauchemez et al. 2008, Calkins, Reynolds et al. 2009, Dukkipati, Kuck et al. 2013, Packer, Kowal et al. 2013)
- Persistierendes VHF: Katheterablation möglich (Evidenzklasse IIa) (Oral, Pappone et al. 2006, Pappone, Augello et al. 2006, Calkins, Reynolds et al. 2009, Mont, Bisbal et al. 2014, Scherr, Khairy et al. 2015, Verma, Jiang et al. 2015, Bassiouny, Saliba et al. 2016)

- Longstanding persistierendes VHF: Katheterablation kann erwogen werden (Evidenzklasse IIb) (Oral, Pappone et al. 2006, Pappone, Augello et al. 2006, Calkins, Reynolds et al. 2009, Mont, Bisbal et al. 2014, Scherr, Khairy et al. 2015, Verma, Jiang et al. 2015, Bassiouny, Saliba et al. 2016)

Symptomatisches VHF ohne bisherigen Therapieversuch mit AAD (Klasse 1 oder 3):

- Paroxysmales VHF: Katheterablation ist möglich (Evidenzklasse IIa) (Hocini, Sanders et al. 2003, Furlanello, Lupo et al. 2008, Calvo, Mont et al. 2010, Inada, Yamane et al. 2014, Hakalahti, Biancari et al. 2015)
- Persistierendes VHF: Katheterablation ist möglich (Evidenzklasse IIa)
- Longstanding persistierendes VHF: Katheterablation kann erwogen werden (Evidenzklasse IIb)

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, hypertrophe Kardiomyopathie, Tachykardie-Bradykardie-Syndrom, Alter >75 oder <45 Jahre, für welche eine Katheterablation sinnvoll erscheint, sollen die oben genannten Indikationen in gleicher Weise wie für Patienten ohne die genannten Merkmale angewandt werden (Evidenzklasse IIa) (Bunch, Munger et al. 2008, Leong-Sit, Zado et al. 2010, Chun, Schmidt et al. 2013, Providencia and Elliott 2016, Calkins, Hindricks et al. 2017). Bei Athleten mit VHF ist in Anbetracht der negativen Auswirkungen einer medikamentösen Therapie eine Katheterablation als Erstlinientherapie möglich (Evidenzklasse IIa) (Furlanello, Lupo et al. 2008, Calvo, Mont et al. 2010, Koopman, Nuyens et al. 2011, Calkins, Hindricks et al. 2017). Bei Patientin mit asymptomatischem VHF kann eine Katheterablation in Erwägung gezogen werden, allerdings unter kritischer Diskussion bei aktuell unklarem Nutzen des Eingriffs bei dieser Indikation (Evidenzklasse IIb) (Forleo, De Martino et al. 2013, Mohanty, Santangeli et al. 2014, Wu, Lu et al. 2016, Calkins, Hindricks et al. 2017).

1.9.2. Ablationsstrategien

Die elektrische Isolation der Pulmonalvenen (PVI) wird bei allen Katheterablationen empfohlen und soll periinterventionell nachgewiesen werden (Oral, Pappone et al. 2006, Pappone, Augello et al. 2006, Jais, Cauchemez et al. 2008, Calkins, Reynolds et al. 2009, Mont, Bisbal et al. 2014, Scherr, Khairy et al. 2015, Verma, Jiang et al. 2015, Bassiouny, Saliba et al. 2016). Ein erneutes Prüfen der vollständigen Isolation der Pulmonalvenen 20 Minuten nach der initial durchgeführten Isolation ist sinnvoll (Verma, Kilicaslan et al. 2005, Cheema, Dong et al. 2007, Rajappan, Kistler et al. 2008, Nakamura, Naito et al. 2013). Bei paroxysmalem VHF ist die PVI zur Terminierung der Rhythmusstörung meist ausreichend. Bei persistierendem Vorhofflimmern können im Sinne einer Substratmodifikation lineare Läsionen angelegt oder CFAE ablatiert werden (Haissaguerre, Hocini et al. 2005, Ning, Dong et al. 2010, Calkins, Hindricks et al. 2017). Der in der Literatur beschriebene „Stepwise Ablation Approach“ beinhaltet eine zirkumferentielle Isolation der Pulmonalvenen, eine anschließende Substratmodifikation im Sinne von CFAE-Ablation sowie die systematische Anlage von linearen Läsionen (Haissaguerre, Sanders et al. 2005, O'Neill, Jais et al. 2006). In der vorliegenden Studie wurde ein modifizierter „Stepwise Ablation Approach“ angewandt. Dieser kombiniert die zirkumferentielle Isolation der Pulmonalvenen mit CFAE-Ablation, eine ergänzende Applikation von linearen Läsionen wird jedoch nur im Falle von Reentry-Tachykardien durchgeführt (Ammar-Busch, Bourier et al. 2017).

1.9.3. Risiken der Katheterablation

Die Katheterablation von VHF ist eine der komplexesten Interventionen im Bereich der Elektrophysiologie. Durch die Manipulation mit dem Katheter innerhalb der dünnen Vorhofwände, welche sich in unmittelbarer Nähe zu wichtigen Strukturen im Mediastinum befinden, kann es zu gravierenden periinterventionellen Komplikationen kommen (Cappato, Calkins et al. 2009, Calkins, Hindricks et al. 2017). Die häufigsten Komplikationen sind das Auftreten von Perikarditis mit einer Inzidenz von bis zu 50% und gastrische Hypomobilität mit einer Inzidenz bis zu 17% (Ripley, Gage et al. 2007, Cappato, Calkins et al. 2009, Calkins, Hindricks et al. 2017), Perikardtampnade mit einer Inzidenz von

0,2%-5% (Hsu, Jais et al. 2005, Cappato, Calkins et al. 2010, Cappato, Calkins et al. 2011), Stenose der Pulmonalvenen mit weniger als 1% Inzidenz (Robbins, Colvin et al. 1998, Holmes, Monahan et al. 2009, Dukkipati, Kuck et al. 2013, Fender, Widmer et al. 2016), Apoplex mit 0-2% Inzidenz (Cappato, Calkins et al. 2010, Di Biase, Burkhardt et al. 2010, Patel, Bailey et al. 2010, Ghanbari, Baser et al. 2014, Liu, Zhan et al. 2016) sowie asymptomatischen zerebralen Emboli (Gaita, Caponi et al. 2010, Deneke, Shin et al. 2011, Merchant and Delurgio 2014). Weitere Komplikationen sind beispielsweise Verletzungen des Nervus phrenicus oder atrio-ösophageale Fisteln (Ripley, Gage et al. 2007, Cappato, Calkins et al. 2009, Calkins, Hindricks et al. 2017). Durch Reduktion der applizierten Radiofrequenzenergie und der Radiofrequenzzeit sowie adäquatem Management der periinterventionellen Antikoagulation kann die Komplikationsrate gesenkt werden. Die Mortalität bei Katheterablation von VHF beträgt 0,1%-0,4% (Hsu, Jais et al. 2005, Cappato, Calkins et al. 2009, Cappato, Calkins et al. 2010, Calkins, Hindricks et al. 2017).

1.10 Dreidimensionale Mapping-Systeme

Die Verwendung von dreidimensionalen Mapping-Systemen ermöglicht die Darstellung der kardialen Strukturen ohne Röntgendurchleuchtung. Durch die verringerte Fluoroskopiezeit wird die interventionsbedingte Strahlenbelastung der Patienten deutlich reduziert (Kottkamp, Hugl et al. 2000, Tondo, Mantica et al. 2005). Als in der klinischen Praxis gebräuchliche Systeme sind CARTO® 3 und NavX® zu nennen (Calkins, Kuck et al. 2012). Da das CARTO 3 System in der vorliegenden Studie nicht verwendet wurde, soll hier nicht weiter darauf eingegangen werden.

1.10.1. NavX®-System

Das NavX®-System (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) wurde auf Basis des Localisa -Systems entwickelt (Wittkampf, Wever et al. 1999, Estner, Hessling et al. 2007). Es besteht aus drei an der Körperoberfläche zu befestigenden Elektrodenpaaren, welche entlang der orthogonalen Achsen angebracht werden. Die drei orthogonalen Achsen X, Y, Z entsprechen den Achsen

kranio-kaudal, anterior-posterior, links-rechts. Die Abbildung 2 zeigt die schematische Anordnung der Elektroden. Das über die Hautelektroden erzeugte konstante Spannungssignal von 5,68kHz wird über die Elektroden der Ablations- oder Mappingkatheter erkannt. Somit kann die Position der Katheterelektrode berechnet werden und über Abtasten der Strukturen mit dem Katheter ein dreidimensionales Bild mit geometrischen und elektroanatomischen Informationen erstellt werden. Das Programm ermöglicht eine simultane Darstellung von bis zu 64 Elektroden von bis zu 12 verschiedenen Kathetern. Das NavX®-System ermöglicht die Verwendung und Visualisierung aller Standard-Katheter. Die Berechnung der Position der Elektroden wird 93x pro Sekunde erneuert und kann EKG-getriggert erfolgen, um Störungen durch Variationen des Herzzyklus zu minimieren (Estner, Hessling et al. 2007).

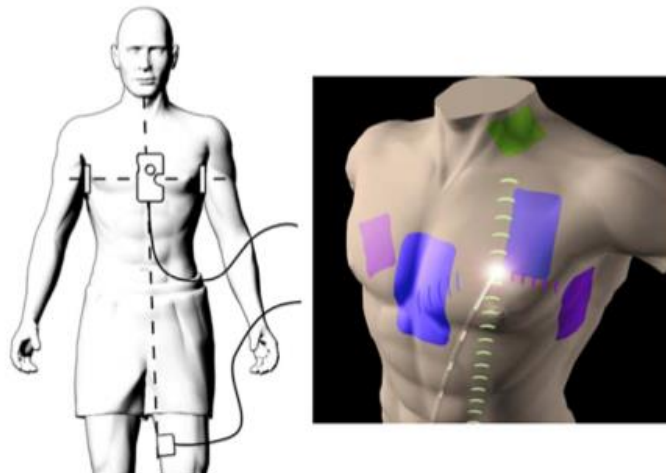


Abbildung 2. Schematische Anordnung der EnSite NavX®-Oberflächen-Elektroden-Paare (Estner, Hessling et al. 2007)

1.11 Fragestellung

Während bei Patienten mit paroxysmalem VHF die PVI effektiv erscheint, bleiben die Ergebnisse nach alleiniger PVI bei Patienten mit persistierendem VHF unbefriedigend (Cappato, Calkins et al. 2010). Bei 70% bis 80% der betroffenen Patienten müssen mehrere Ablationen durchgeführt werden, um langfristige Rhythmuskontrolle zu erreichen (O'Neill, Wright et al. 2009, Ammar, Hessling et al. 2011). Diverse Ablationsstrategien wurden basierend auf den Konzepten der

Initiation und Aufrechterhaltung von persistierendem VHF erstellt. Durch die Kombination einer zirkumferentiellen PVI mit linksatrialen linearen Ablationslinien konnte beispielsweise eine bessere Erfolgsrate erzielt werden (Estner, Hessling et al. 2011). Strukturelle Veränderungen der Vorhöfe, wie beispielsweise fibrotische Areale und elektrophysiologische Umstrukturierung des Myokards, spielen bei der pathophysiologischen Entstehung und Erhaltung von VHF eine große Rolle. Diese Areale können durch Erstellen von dreidimensionalen Karten über spezielle Software vermessen und analysiert werden. Es bedarf weiterem Verständnis der individuellen Pathophysiologie sowie Elektrophysiologie, um optimale Zielstrukturen zur erfolgreichen Ablation bei persistierendem VHF festzulegen.

In dieser Studie wurde untersucht, wie sich die Größe und Ausdehnung von Vernarbungen auf das akute und langfristige Ergebnis der Ablation bei persistentem VHF auswirkt.

Um der Forschungsfrage entsprechend den Einfluss von Narben- und Substratarealen auf das Ergebnis der Ablation bei persistierendem VHF veranschaulichen zu können, wurde eine Kategorisierung in jeweils zwei Patientengruppen vorgenommen. Hierzu wurde das Patientenkollektiv zunächst in Anlehnung an die Utah-Fibrosis Klassifikation geteilt, um den Einfluss der Ausdehnung von Narbenarealen analysieren zu können. Die Utah-Klassifikation nimmt eine Verschlechterung der Prognose ab dem Grad 3 an (Akoum, Daccarett et al. 2011), wodurch sich ein Trennwert für die beiden Patientengruppen mit 20% als zielführend ergibt. Zudem lag der Median der Ausdehnung des Narbenareals im vorliegenden Patientenkollektiv bei 20%. Zusätzlich wurde, um auch den Einfluss der Ausdehnung von elektrisch aktiven Arealen darstellen zu können, die Stichprobe über die Annahme eines angemessenen cut-off-Wertes bei der Ausdehnung von CFAE-Arealen kategorisiert. Die Kategorisierung der Patienten bei CFAE erfolgte demnach in Anlehnung an die bei Einteilung nach Ausdehnung des Narbenareals beobachteten Teilstichprobenumfänge, sodass der Anteil jener Patienten mit einer CFAE-Fläche $\geq 66,6\%$ etwa 30% erreichte.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Studienteilnehmer

Prospektiv wurden 70 Patienten ausgewählt, welche zur Erstablation an die Elektrophysiologische Abteilung des Deutschen Herzzentrums München (DHM) überwiesen wurden. Das Datum der Ablationen der in die Studie eingeschlossenen Patienten lag jeweils zwischen Februar 2012 und Februar 2014. Als Einschlusskriterium musste vor Ablation entweder persistierendes VHF (49%) oder langanhaltendes persistierendes VHF (51%) vorliegen. Persistierendes VHF wurde als VHF länger als sieben Tage mit oder ohne notwendiger Kardioversion definiert. Für langanhaltendes persistierendes VHF wurde der Zeitraum als >12 Monate festgelegt.

Ausschlusskriterien waren:

- vorausgegangene Ablationsbehandlung
- Herzinfarkt oder jegliche Herzoperationen in den letzten 3 Monaten
- Hochgradige Mitralklappeninsuffizienz
- Hyperthyreoidismus
- LAA (englisch für: Linkes Vorhofohr) Thrombus

Alle AADs außer Betablockern wurden mindestens vier Wochen vor Stattfinden der Ablation abgesetzt. Alle Patienten wurden über den Eingriff, dessen Erfolgsaussichten, mögliche Komplikationen und deren Warnsymptome aufgeklärt, und haben ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Es wurden ausschließlich Patienten, bei denen die Ablation mit derselben standardisierten Vorgehensweise erfolgte, in die Studie eingeschlossen.

2.2 Präinterventionelles Management

Die stationäre Aufnahme der Patienten erfolgte einen Tag vor der geplanten Intervention. Bei Aufnahme wurde zunächst eine detaillierte Anamnese erho-

ben. Besonderes Augenmerk wurde hier auf den Leidensdruck bezüglich des VHF gelegt. Anschließend wurde bei jedem Patienten eine körperliche Untersuchung inklusive kardialer Auskultation sowie Messung von Blutdruck und Puls durchgeführt. Vor der Intervention wurde eine CT oder MRT durchgeführt, um die Anatomie der Vorhöfe zu visualisieren und einen Thrombus auszuschließen. Durch die Extraktion der Geometrie der Vorhöfe aus den CT-Daten konnte bereits im Vorfeld ein Eindruck über die Größe der Vorhöfe sowie eventuelle anatomische Varianten gewonnen werden. Im Falle eines unsicheren Befundes bezüglich des Thrombusausschluss im CT wurde anschließend eine TEE angefertigt. (Ammar, Hessling et al. 2013) Eine transthorakale Echokardiographie (TTE) zur Beurteilung der Klappen- und Pumpfunktion und Größe der Herzkammern wurde bei Aufnahme standardmäßig durchgeführt, sofern dies in den letzten drei Monaten nicht erfolgt war. Am Aufnahmetag wurde zusätzlich bei allen Patienten ein 12-Kanal EKG abgeleitet und eine Blutentnahme durchgeführt. Das EKG wurde in Bezug auf Rhythmus, Lagetyp, Erregungsleitungszeiten und Erregungsrückbildungsstörungen ausgewertet. Ferner wurde durch das EKG das Bestehen des Vorhofflimmers am Aufnahmetag verifiziert. Im Labor erfolgte die Bestimmung von kleinem Blutbild, Elektrolytwerten, Nierenretentionswerten, Leberwerten, Thyreotropin basal, Blutzucker sowie C-reaktivem Protein und Gerinnung.

Patienten mussten mindestens für die letzten 4 Wochen vor Ablation mit oralen Antikoagulantien behandelt worden sein. Auch während der Untersuchung wurde die Hemmung der Blutgerinnung aufrechterhalten. Benutzt wurden entweder NOAKs (z.B. Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban) oder Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) mit Ziel INR 2.0-2.8 während dem Verfahren. Die Untersuchung fand in einem Herzkatheterlabor unter Analgosedierung mit Propofol, Midazolam und Fentanyl statt. Ab mindestens sechs Stunden vor der Intervention durften die Patienten keine Nahrung mehr zu sich nehmen. Vor Beginn der Intervention lag bei allen Patienten ein VHF vor.

2.3 Erstellen einer elektroanatomischen Map

Die elektroanatomischen Maps wurden mit dem Ensite/NavX[®]-System (St. Jude Medical, Inc., St Paul, MN, USA) und während bestehendem VHF erstellt. Standardmäßig erfolgte bei allen Patienten die Anlage einer Map des linken Vorhofs, bei Bedarf wurde zusätzlich eine Map des rechten Vorhofs angefertigt. Ein Beispiel einer solchen elektroanatomischen Map ist in Abbildung 3 dargestellt.

Im NavX[®] -System können alle Standardkatheter als Mapping-Katheter verwendet werden. Um die maximale Dichte an Geometriepunkten bei Erstellen der Map zu erreichen wurde bevorzugt ein multipolarer Katheter (14 Polen Orbiter[®] PV, C. R. Bard, Lowell, MA, USA) verwendet. Je mehr Geometriepunkte gesammelt werden können, desto genauer können Anatomie und elektrische Aktivität dargestellt werden. Bei allen Patienten wurde eine „high-density map“, d.h. eine Map mit ≥ 500 Geometriepunkten erstellt. Zuerst wurden die verschiedenen Äste der Pulmonalvenen sondiert und die anatomischen Gegebenheiten dargestellt. Anschließend wurde die Anatomie des linken Vorhofs durch Abtasten mit dem Mapping-Katheter rekonstruiert. Die Geometriepunkte wurden bei Katheterbewegung automatisch registriert und auf die Map übertragen. Das Akquirieren der Geometriepunkte erfolgte nach fünf Sekunden stabiler Katheterposition.

CFAE-Areale wurden vom automatisierten Systemalgorithmus erkannt (durchschnittliches Intervall 60-120ms) und stellten sich in einer bestimmten Farbcodierung dar. Die Norm für die Farbcodierung wurde auf 120/60ms festgelegt. Dieser Code reicht von blau bis weiß, wobei weiße Areale konstante CFAE darstellen (< 60 ms). Wenn sich ein Areal als Violett darstellt, bedeutet dies, dass hier kein CFAE vorliegt. Graue Areale wiederum repräsentieren eine niedrige Spannung („low voltage“) also Narbenareale, diese werden im folgenden Text als Low-Voltage-Areas (LVA) bezeichnet. Die elektrische Aktivität zur Definition von Narbenarealen wurde auf < 0.1 mV festgelegt und bei allen Maps passend adjustiert.

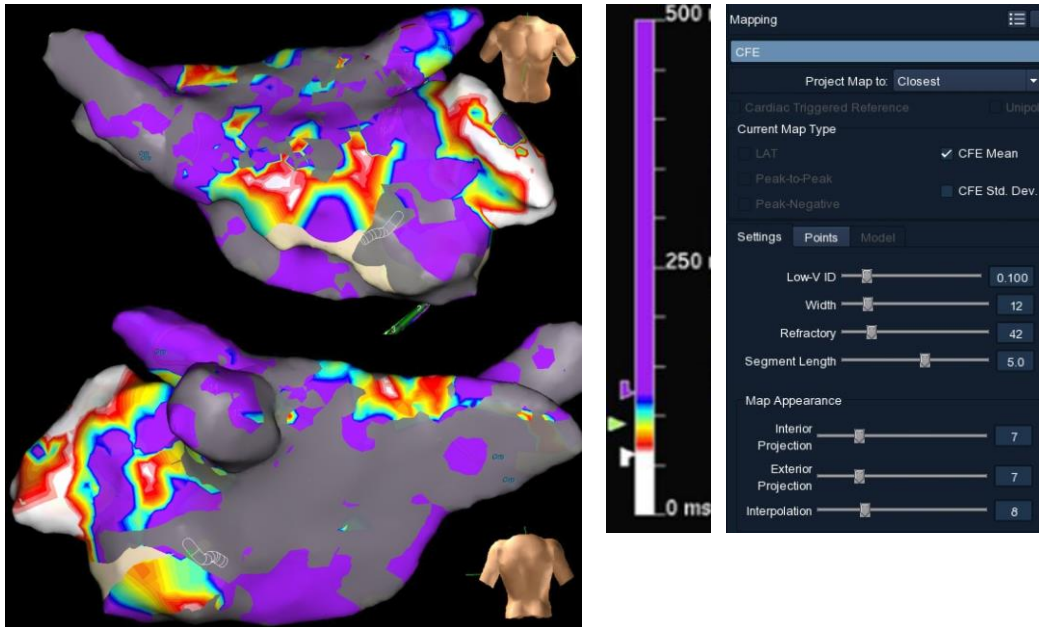


Abbildung 3. High-Density CFAE Map des linken Vorhofs. Low Voltage Area (LVA) ist als $<0.1\text{mV}$ definiert und dementsprechend in grauer Farbe dargestellt. CFAE-Areale stellen sich in den Farben blau bis weiß dar, wobei konstante CFAE-Areale weiß kodiert sind. (Beispiel aus Patientenkollektiv)

2.4 Ablationsstrategie

Während des Eingriffes wurden Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung sowie Blutdruck der jeweiligen Patienten kontinuierlich überwacht, um Komplikationen frühzeitig zu erkennen. Ein transfemorale Zugang wurde geschaffen. Die Punktionsstelle wurde zuvor mit einem Lokalanästhetikum infiltriert. Anschließend wurde über Seldinger-Technik eine Schleuse positioniert. Über diese Schleuse wurden die verschiedenen Katheter eingeführt. Ein 8-polariger Katheter wurde im Koronarsinus platziert. Der Zugang zum linken Atrium wurde entweder über ein offenes Foramen ovale oder über einfache/doppelte transseptale Punktion geschaffen. Sobald ein Zugang zum linken Atrium hergestellt war, wurde Heparin appliziert, um eine partielle Thromboplastinzeit (PTT) von über 270 Sekunden aufrechtzuerhalten.

Die Ablationsstrategie wurde wie folgt nach einem modifizierten „Stepwise Approach“ durchgeführt: Zuerst erfolgte eine Pulmonalvenenisolation (PVI). Danach wurde mit der Ablation der Complex Fractionated Atrial Electrograms (CFAE) fortgefahren. Zuletzt erfolgte die Ablation eventuell in Folge entstandene-

ner atrialer Tachykardien. Der Endpunkt war die Termination in den Sinusrhythmus.

Für die PVI wurden ein zirkulärer multipolarer Mapping Katheter (Orbiter PV™, C.R, Bard, oder Lasso™, Biosense Webster) und ein gespülter Ablations-Katheter (Therapy Cool Path™, St. Jude Medical oder Thermocool® Surround Flow, Biosense Webster) eingesetzt. Der gespülte Katheter verfügt über ein integriertes Bewässerungssystem an der Spitze, um das Risiko der Gewebeschädigung durch Hochfrequenzstrom zu minimieren und eine tiefere Wirkung zu erzielen. Die Hochfrequenzablation erfolgte mit einer maximalen Flussrate von 17-30 mL/min. Die maximale Temperatur betrug 43°C. Die applizierte Energie betrug 30-38 Watt. Die PVI wurde durch Ziehen einer zirkumferentiellen Läsionslinie um die jeweiligen Pulmonalvenen erreicht. Die Isolation wurde durch den zirkulären multipolaren Mapping Katheter validiert. Nach erfolgreicher PVI wurde der zirkuläre multipolare Mapping Katheter zum Monitoring der Zykluslänge des Vorhofflimmerns (AFCL-Monitoring) im linken Vorhofrohr positioniert. Wenn nach PVI kein Sinusrhythmus vorlag, wurde als nächster Schritt eine Ablation nach Analyse komplexer fraktionierter Elektrogramme (CFAE-Ablation) durchgeführt. Nacheinander wurde nach Orientierung an der CFAE-Map im linken Atrium, im rechten Atrium und im Coronarsinus ablatiert. Der Endpunkt der CFAE-Ablation war entweder die Elimination aller CFAE-Areale oder die Konversion in Vorhofflattern oder Sinusrhythmus.

Während der Intervention auftretende atriale Tachykardien wurden durch hochfrequente Stimulation im Atrium (Entrainment-Manöver und Aktivierungssequenzen) identifiziert und je nach Ursprung weiter ablatiert. Im Falle eines Makro-Reentry-Mechanismus wurden Lineare Läsionen (LL) eingesetzt: Bei dachabhängigem Vorhofflattern wurde eine sogenannte Dachlinie angelegt. Wenn der Makro-Reentry-Mechanismus von der Mitralklappe ausging, wurde eine anteriore Linie oder eine Mitralthmuslinie gezogen. Bei typischem Vorhofflattern wurde eine cavotrikuspidale Isthmuslinie gezogen. Wenn ein lokalisierter Reentry-Mechanismus vorlag, wurde konsekutiv lokal ablatiert.

Als Endpunkt der Ablation wurde die Termination in den Sinusrhythmus festgelegt. Konnte keine Termination in den Sinusrhythmus erreicht werden, wurde eine elektrische Kardioversion durchgeführt.

Nachdem die Ablation durchgeführt worden war, wurden die durch das elektroanatomische Mapping-System (EnSite Velocity NavX®, St. Jude Medical Inc., St. Paul, USA) erstellten Maps der jeweiligen Patienten vermessen und in Zusammenschau mit den zugehörigen Patientendaten ausgewertet (s. Absatz 2.6).

2.5 Postinterventionelles Management

Nach Beendigung der Intervention wurden die Schleusen entfernt. Anschließend wurde eine manuelle Leistenkompression durchgeführt und ein Druckverband angelegt. Die Patienten wurden unter Monitoring der Vitalparameter auf die Station zurückverlegt, wo je nach Patient eine ein- bis zweitägige Nachkontrolle erfolgte. Bei allen Patienten erfolgte am Tag nach der Ablation eine Kontrolle der Punktionsstellen sowie ein 12-Kanal-EKG. Eine TTE wurde direkt nach dem Eingriff und erneut am Folgetag des Eingriffs zum Ausschluss eines Perikardergusses durchgeführt. Postinterventionell wurde eine systemische Antikoagulation leitliniengerecht entweder begonnen oder fortgeführt. Diese wurde zwei Monate nach Ablation mithilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores reevaluiert und gegebenenfalls fortgeführt oder abgesetzt (Tabelle 1).

Tabelle 1. CHA₂DS₂-VASc-Score (Gage, Waterman et al. 2001, Lip, Nieuwlaat et al. 2010, Kirchhof, Lip et al. 2012)

| Merkmal | Englische Bezeichnung | Punkte |
|---------------------------------------|------------------------------|---------------|
| Herzinsuffizienz | Congestive Heart failure | 1 |
| Bluthochdruck | Hypertension | 1 |
| Alter >75 Jahre | Age | 2 |
| Diabetes mellitus | Diabetes mellitus | 1 |
| Vorausgegangener Schlaganfall | Stroke | 2 |
| Gefäßerkrankung (z.B. Myokardinfarkt) | Vascular Disease | 1 |
| Alter 65- 74 Jahre | Age (65- 74 years) | 1 |
| Weibliches Geschlecht | Sex Category | 1 |

0 - 1 Punkt = geringes Risiko, 2 Punkte = mittleres Risiko, 3 - 6 Punkte = hohes Risiko

Bei bereits präinterventionell bestehender medikamentöser Therapie mit Beta-blockern wurde diese fortgeführt, andere AAD wurden abgesetzt.

2.6 Datenerhebung

Alle in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten wurden in der Elektrophysiologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums München behandelt. Die während der Ablation mit NavX Ensight® (St. Jude Medical, Inc., St Paul, MN, USA) angelegten 3D-Maps wurden auf externe Datenträger (Compact Discs, CD) kopiert. Die Datenträger wurden anschließend an einem von St. Jude Medical zur Verfügung gestellten Rechner über das CD-Laufwerk in das Ensight-NavX® Viewer Programm (St. Jude Medical, Inc., St Paul, MN, USA) eingelesen. Die Software benutzt einen Fraktionierungsindex basierend auf der Zykluslänge der einzelnen lokalen Aktivierungen. Dadurch können die CFAE farbcodiert dargestellt werden. Nach Duplikation der einzelnen Maps wurden die Farbcodierung und der Low-Voltage-ID einheitlich angepasst, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Die während des Erstellens der Map erfasste Fläche der Pulmonalvenen wurde vor der Messung der einzelnen Parameter manuell entfernt. Dies erfolgte über die „cut-out“-Funktion direkt oberhalb der PVI-Linien. Mit einer automatisierten Funktion des Ensight-NavX® Viewer Programms (St. Jude Medical, Inc., St Paul, MN, USA) wurden nun die verschiedenen Oberflächenparameter berechnet und angezeigt (Taste F9).

Im linken sowie gegebenenfalls im rechten Vorhof wurden folgende Areale gemessen:

- Geo-Surface-Area
- Mapped-Surface-Area
- Below-Low-Voltage-ID-Area
- Above-Color-High-Area
- Between-Color-High-Low-Area
- Below-Color-Low-Area

Below-Low-Voltage-ID-Area ist als Narbenareal (< 0.1mV) zu verstehen. Die Berechnung der CFAE-Area erfolgt durch Addition der *Between-Color-High-Low-Area* und der *Below-Color-Low-Area*. Die gemessenen Werte wurden an-

schließlich in eine Excel®-Tabelle eingetragen und anschließend wurde das Datenprotokoll für die nachfolgenden statistischen Analysen in eine entsprechende SPSS®-Matrix transformiert.

2.7 Follow-Up

Als Endpunkt des Follow-ups wurden 12 Monate nach Erstablation festgelegt. Für die vorliegende Arbeit wurde die Rezidivfreiheit nach 3, 6 und 12 Monaten durch ärztliche Untersuchungen evaluiert. Die ersten zwei Monate nach Ablation werden als sogenannte „blanking period“ (Blankingzeit) bei der Kategorisierung bezüglich Rezidiven nicht miteinbezogen, da unmittelbar nach der Ablation eine graduelle Stabilisierung der Verhältnisse in den Atrien und damit des Rhythmus erfolgt. Während dieser Blankingzeit kommt es vermehrt zu Rezidiven, infolgedessen kann innerhalb dieser Zeitspanne keine definitive Aussage über den Therapieerfolg getroffen werden (Calkins, Hindricks et al. 2017). Das Auftreten einer Rhythmusstörung innerhalb der ersten zwei Monate nach Erstablation wird in der vorliegenden Arbeit als Frührezidiv bezeichnet. Falls nach der Blankingzeit ein Rezidiv vorlag, wurden der Zeitpunkt sowie die Art der Rezidiv-Arrhythmie in die Tabelle aufgenommen. Von Interesse war auch, ob innerhalb der Zeitspanne des Follow-up eine oder mehrere Reablationen vorgenommen wurden.

Der Ablationserfolg wurde routinemäßig entweder in der Rhythmusambulanz des DHM oder beim Hausarzt evaluiert. Die Informationen konnten dadurch den Arztbriefen aus dem klinikinternen Netz entnommen werden und wurden anschließend in einer Excel-Tabelle zusammengeführt. Falls Patienten innerhalb des festgelegten Zeitraums nicht zur Kontrolluntersuchung erschienen waren, wurde der Hausarzt des betroffenen Patienten telefonisch kontaktiert, um die relevanten Daten zu erheben. Patienten, bei denen kein vollständiges Follow-up möglich war, wurden als „lost to Follow-up“ markiert.

Bei den Kontrollen wurde vom untersuchenden Arzt anamnestisch besonders auf anhaltendes oder erneutes Auftreten von Palpitationen sowie Arrhythmien geachtet. Bei jeder Kontrolluntersuchung wurde ein Langzeit-EKG angefertigt.

2.8 Statistische Datenauswertung

Die deskriptiv- und inferenzstatistischen Datenanalysen wurden mittels SPSS Statistics 22 (IBM®) für Mac OSX durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde vorab mit 5% entsprechend der Irrtumswahrscheinlichkeit festgelegt, sodass ein Ergebnis im Rahmen der hypothesentestenden Prüfungen mit $p \leq 0.05$ als signifikant bezeichnet wird.

Für die Beschreibung der Kennwerte metrischer Parameter wurden Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum ermittelt. Zudem wurde das alternative Lagemaß Median bei schiefen Messwerteverteilung eines Parameters herangezogen. Mittels Deskriptivstatistik wurden für kategoriale Variablen die Häufigkeiten und ihre entsprechenden Anteilswerte ermittelt. Um auch den Bereich darlegen zu können, in dem der wahre Wert in der Grundgesamtheit liegt, wurde gegebenenfalls das zugehörige Konfidenzintervall [95%-KI] anhand des Ausdrucks

$$\tilde{\pi} = p \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

ermittelt. Für die 5%-Irrtumswahrscheinlichkeit des Konfidenzintervalls wurde der entsprechend zweiseitige z-Wert von 1.96 eingesetzt, wobei die Berechnung der Intervallgrenzen unter Berücksichtigung der relativen Häufigkeit p anhand des Wertes in der Stichprobe durchgeführt wurde.

Im Rahmen der inferenzstatistischen Prüfungen wurden Mittelwertsvergleiche metrischer Parameter anhand des Welch-t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Diese Vorgangsweise bietet den Vorteil, dass dieses Verfahren sich gegenüber der Alpha-Kumulierung robust verhält und bei heterogenen Varianzen eine vergleichsweise höhere Macht aufweist (Kubinger, Rasch et al. 2009). Als parameterfreie Alternative zum t-Test für unabhängige Stichproben wurde im Fall von schief verteilten Daten der U-Test nach Mann & Whitney angewandt. Diese Inferenzstatistik prüft den Unterschied zwischen den beiden Stichproben auf Basis zumindest rangskalierter Daten, d.h. es wird ein Ordinalskalenniveau vorausgesetzt (Field 2009).

Zur Beurteilung von Zusammenhängen bei nominalskalierten Daten wurde auf Grundlage von Kreuztabellen der Chi-Quadrat-Anpassungstest herangezogen. Mit Hilfe der χ^2 -verteilten Prüfgröße wird untersucht, ob sich die beobachteten Häufigkeiten der Merkmalskombinationen von den Erwartungswerten signifikant unterscheiden. Bei einer gegebenen Assoziation zwischen den beiden kategorialen Variablen kann somit überprüft werden, ob ein signifikanter Zusammenhang (r_ϕ) vorliegt. In diesem Fall kann ein Verteilungsunterschied der abhängigen in Bezug zu der unabhängigen Variable angenommen werden. Sofern die Erwartungswerte bei mehr als 20% der Zellen < 5 liegen, ist zudem eine Korrektur der Prüfgröße mittels exaktem Test nach Fisher vorzunehmen (Bühl 2014).

Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier kann die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, dass ein Rezidiv bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Die Kaplan-Meier Funktion ist zum Ablesen des Eintretens spezifischer Ereignisse hilfreich. Dies ist mit der Kaplan-Meier Methode auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten idente Beobachtungszeiträume aufweisen, d.h. zensierte Fälle vorliegen. Sofern für einen Fall das Ereignis eingetreten ist, werden für die nicht Betroffenen die Wahrscheinlichkeiten neu berechnet (Ziegler, Lange et al. 2007). Um die Wahrscheinlichkeiten zwischen zwei Gruppen im Rahmen der Kaplan-Meier Funktion vergleichen zu können, wurde zudem der Log-Rang-Test herangezogen, welcher alle Zeitpunkte als gleich gewichtet annimmt (Bühl 2014).

Die Cox-Snell-Regressionsanalyse erlaubt die Untersuchung von Prädiktoren auf ihren Einfluss im Rahmen des Eintretens eines Ereignisses, sofern auch zensierte Fälle miteingeschlossen werden. Zudem kann auch der Einfluss von Kovariaten, die als Störvariablen konstant gehalten werden sollen, berücksichtigt werden. Dieses Verfahren ist mit der binären logistischen Regression verwandt und kann auch eine Zeitkomponente, analog der Kaplan-Meier-Methode, miteinbeziehen. Als Gütemaß für die Modellanpassung wird der Wert des Logarithmus der Likelihood-Funktion (-2LL) herangezogen, der mit der Chi-Quadrat-verteilten Wald-Statistik im Einklang steht (Bühl 2014).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Februar 2012 bis Februar 2014 wurden insgesamt 70 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das Follow-up erfolgte bis Februar 2015.

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Interventionszeitpunkt betrug 62.8 ± 9.8 (min. 39.3, max. 85.7) Jahre. Der durchschnittliche BMI lag bei 27.73 ± 3.90 (min. 19.81, max. 38.28) kg/m^2 . Der Anteil der männlichen Patienten lag mit $n = 56$ bei 80,0%.

Die wesentlichen Merkmale des Patientenkollektivs sind in Tabelle 2 unter Berücksichtigung der LVA-Gruppen sowie in Tabelle 3 unter Berücksichtigung der CFAE-Gruppen zusammengefasst.

Tabelle 2. *Parameterkennwerte in Abhängigkeit der LVA-Gruppen*

| Variable | n | LVA < 20% (n=52) | N | LVA ≥ 20% (n=18) | Prüfgröße (df) | p | sig. |
|-----------------------------|----|---------------------|----|---------------------|-------------------|-------|------|
| Alter (in Jahren) | 52 | 60.0 ±9.2 | 18 | 70.7 ±7.0 | t -4.49 (68) | <.001 | ** |
| BMI | 50 | 27.91 ±4.05 | 18 | 27.21 ±3.49 | t 0.65 (66) | .520 | n.s. |
| Geschlecht (m) | 45 | 86,5% | 11 | 61,1% | χ^2 5.40 (1) | .037 | * |
| Parameter | | | | | | | |
| Mitralinsuffizienz | 16 | 30,8% | 9 | 50,0% | χ^2 2.15 (1) | .142 | n.s. |
| Art. Hypertension | 32 | 61,5% | 15 | 83,3% | χ^2 2.88 (1) | .145 | n.s. |
| Vorhofdruck ≥18mmHg | 36 | 69,2% | 17 | 94,4% | χ^2 4.62 (1) | .052 | n.s. |
| LV-Dysfunktion ¹ | 38 | 74,5% | 11 | 61,1% | χ^2 1.16 (1) | .366 | n.s. |
| KHK | 6 | 11,5% | 4 | 22,2% | χ^2 1.25 (1) | .268 | n.s. |
| Diabetes mellitus | 9 | 17,3% | 2 | 11,1% | χ^2 0.39 (1) | .716 | n.s. |
| GFR < 60% | 4 | 22,2% | 6 | 11,5% | χ^2 1.25 (1) | .268 | n.s. |
| Diuretika ² | 19 | 36,5% | 7 | 38,9% | χ^2 0.03 (1) | >.999 | n.s. |
| Amiodaron ² | 5 | 9,6% | 4 | 22,2% | χ^2 1.90 (1) | .222 | n.s. |
| Schrittmacher | 7 | 13,5% | 5 | 27,8% | χ^2 1.93 (1) | .274 | n.s. |

Anmerkung: * $p < .05$, ** $p < .01$. ¹LV-Dysfunktion LVA < 20% $n=51$, ²Medikation; Kennwerte (Mittelwert und Standardabweichung) bzw. Fallzahl mit Anteilswert (in Prozent) der studienrelevanten Parameter bezüglich der Narbenareale mit Prüfgröße und Signifikanzbeurteilung

Tabelle 3. Parameterkennwerte in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen

| Variable | n | CFAE < 66,6% (n=50) | N | CFAE ≥ 66,6% (n=20) | Prüfgröße (df) | p | sig. |
|-----------------------------|----|---------------------------|----|---------------------------|-------------------------|-------|------|
| Alter (in Jahren) | 50 | 64.6 ±9.4 | 20 | 58.3 ±9.6 | t 2.52 (68) | .014 | * |
| BMI | 48 | 27.87 ±4.08 | 20 | 27.37 ±3.48 | t 0.48 (66) | .633 | n.s. |
| Geschlecht (m) | 36 | 72,0% | 20 | 100,0% | χ ² 7.00 (1) | .007 | ** |
| Parameter | | | | | | | |
| Mitralinsuffizienz | 20 | 40,0% | 5 | 25,0% | χ ² 1.40 (1) | .237 | n.s. |
| Art. Hypertension | 37 | 74,0% | 10 | 50,0% | χ ² 3.73 (1) | .053 | n.s. |
| Vorhofdruck ≥18mmHg | 38 | 76,0% | 15 | 75,0% | χ ² 0.01 (1) | >.999 | n.s. |
| LV-Dysfunktion ¹ | 34 | 69,4% | 15 | 75,0% | χ ² 0.22 (1) | .641 | n.s. |
| KHK | 9 | 18,0% | 1 | 5,0% | χ ² 1.97 (1) | .262 | n.s. |
| Diabetes mellitus | 9 | 18,0% | 2 | 10,0% | χ ² 0.69 (1) | .494 | n.s. |
| GFR < 60% | 7 | 14,0% | 3 | 15,0% | χ ² 0.01 (1) | >.999 | n.s. |
| Amiodaron ² | 9 | 18,0% | 0 | 0,0% | χ ² 4.13 (1) | .052 | n.s. |
| Diuretika ² | 19 | 38,0% | 7 | 35,0% | χ ² 0.06 (1) | >.999 | n.s. |
| Schrittmacher | 10 | 20,0% | 2 | 10,0% | χ ² 1.01 (1) | .487 | n.s. |

Anmerkung: * $p < .05$, ** $p < .01$; ¹LV-Dysfunktion CFAE < 66% n=49, ²Medikation; Kennwerte (Mittelwert und Standardabweichung) bzw. Fallzahl mit Anteilswert (in Prozent) der studienrelevanten Parameter bezüglich der CFAE-Areale mit Prüfgröße und Signifikanzbeurteilung

Der Zusammenhang zwischen den beiden zur Kategorisierung herangezogenen Parametern ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozente) der Korrespondenz zwischen LVA und CFAE

| LVA | | CFAE | | Gesamt |
|--------|--------|------------|------------|-------------|
| | | < 66,6% | ≥ 66,6% | |
| < 20% | Anzahl | 33 (47,1%) | 19 (27,1%) | 52 (74,3%) |
| ≥ 20% | Anzahl | 17 (24,3%) | 1 (1,4%) | 18 (25,7%) |
| Gesamt | Anzahl | 50 (71,4%) | 20 (28,6%) | 70 (100,0%) |

Die Prüfgröße für das Einhergehen der beiden Parameter zeigte mit $r_{\phi} = -.30$ ($p = .012$) auf einen moderaten, signifikant negativen Zusammenhang hin. Hierzu ist anzumerken, dass 47,1% der Patienten trotz LVA < 20% einen CFAE-Anteil < 66,6% aufwiesen.

Die durchschnittliche Dauer von ununterbrochenem VHF vor der Intervention lag bei 15.44 ± 12.74 (min. 1, max. 72; $Md = 12.0$) Monaten.

Vor der Intervention haben 9 (12,9%) der Patienten eine antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron erhalten. Diese wurde spätestens zwei Wochen vor der Intervention abgesetzt; der mediane Zeitabstand lag bei vier Wochen.

3.2 Interventionsparameter

In diesem Abschnitt erfolgt zunächst die Gegenüberstellung bestimmter Interventionsparameter in Abhängigkeit der Größe des Narbenareals LVA, wie die entsprechenden Boxplots in den Abbildung 4 bis Abbildung 6 auf den folgenden Seiten zeigen. Im Speziellen wurden die Interventionszeiten, die Anwendungszeit von Hochfrequenzstrom sowie die Durchleuchtungsdauer gegenübergestellt. Anzumerken ist, dass im Rahmen dieser Analysen die Vergleiche anhand der jeweils gültigen Fälle unter paarweisem Fallausschluss durchgeführt wurden.

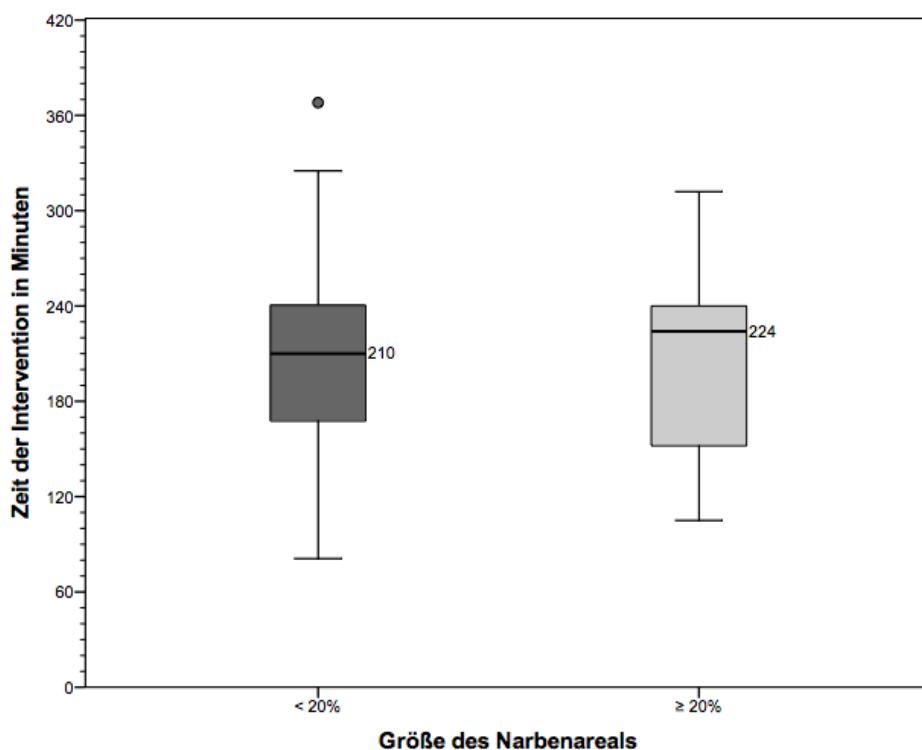


Abbildung 4. Verteilung der Interventionszeit (mit Median) in Abhängigkeit der LVA-Gruppen (< 20% n=52, ≥ 20% n=18)

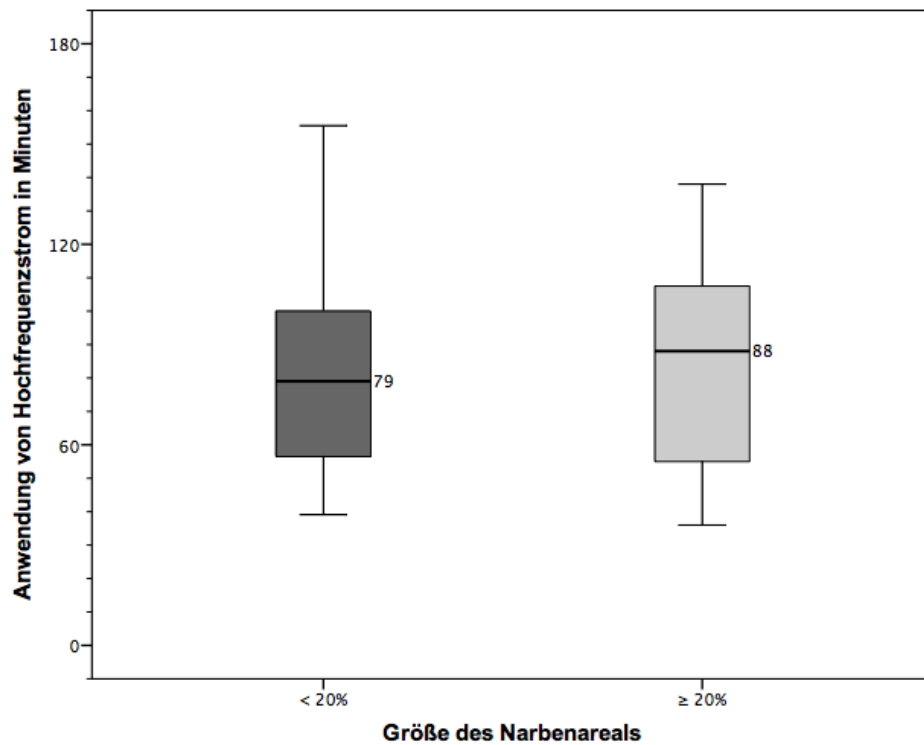


Abbildung 5. Verteilung der Anwendungsdauer von Hochfrequenzstrom (mit Median) in Abhängigkeit der LVA-Gruppen (< 20% n=51, $\geq 20\%$ n=18)

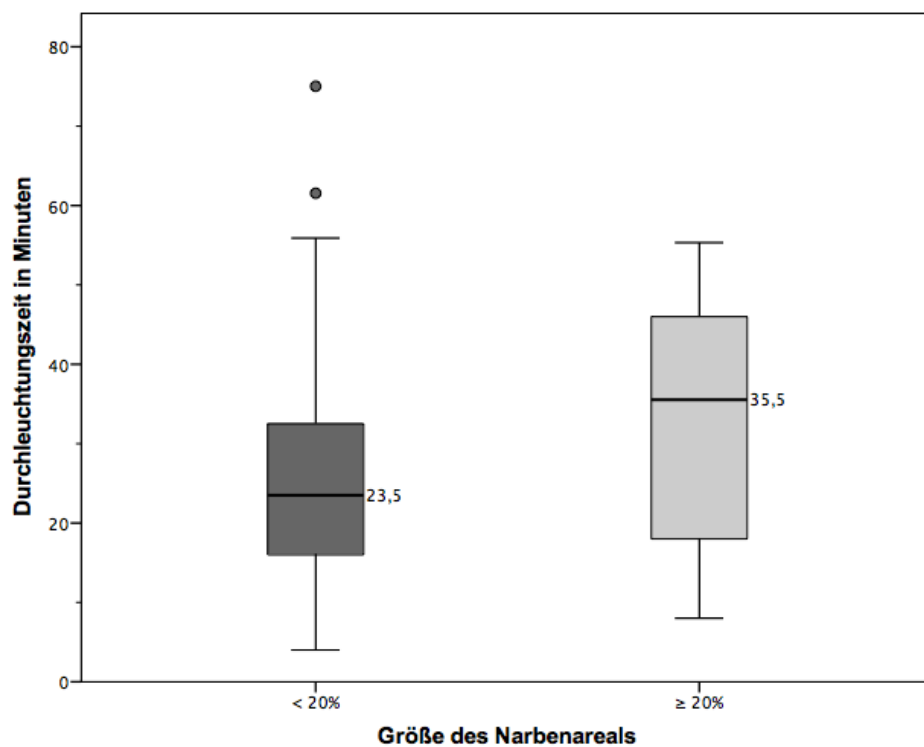


Abbildung 6. Verteilung der Durchleuchtungszeit (mit Median) in Abhängigkeit der LVA-Gruppen (< 20% n=52, $\geq 20\%$ n=18)

Die Prüfung der Unterschiedlichkeit der Interventionsparameter erfolgte mittels parameterfreiem U-Test nach Mann & Whitney und erbrachte für die Durchleuchtungszeit mit $p = .035$ eine signifikant niedrigere Dauer für LVA < 20%. Alle anderen Vergleiche zeigten nicht signifikante Ergebnisse ($p > .05$). Die Tabelle 5 zeigt die deskriptive Statistik der Interventionsparameter bezüglich der LVA-Gruppen.

Tabelle 5. Kennwerte der Interventionsparameter in Abhängigkeit der LVA-Gruppen

| Interventionsparameter | Narbenareal | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------------|--------|-------|-----|-----|-------|-------|--------|-------|-----|-----|-------|
| | < 20% | | | | | | ≥ 20% | | | | | |
| | n | M | SD | min | max | Md | n | M | SD | min | max | Md |
| Interventionszeit (Min) | 52 | 209.58 | 59.70 | 81 | 368 | 210.0 | 18 | 210.61 | 58.34 | 105 | 312 | 224.0 |
| Hochfrequenzstrom (Min) | 51 | 81.77 | 28.22 | 39 | 156 | 79.0 | 18 | 83.19 | 31.72 | 36 | 138 | 88.0 |
| Durchleuchtung (Min) | 52 | 25.67 | 14.91 | 4 | 75 | 23.5 | 18 | 33.77 | 14.60 | 8 | 55 | 35.5 |

In einem weiteren Schritt erfolgt die Gegenüberstellung der Interventionsparameter in Abhängigkeit der Größe des CFAE-Areals, wie die entsprechenden Boxplots in den Abbildung 7 bis Abbildung 9 zeigen. Anzumerken ist, dass im Rahmen dieser Analysen die Vergleiche anhand der jeweils gültigen Fälle unter paarweisem Fallausschluss durchgeführt wurden.

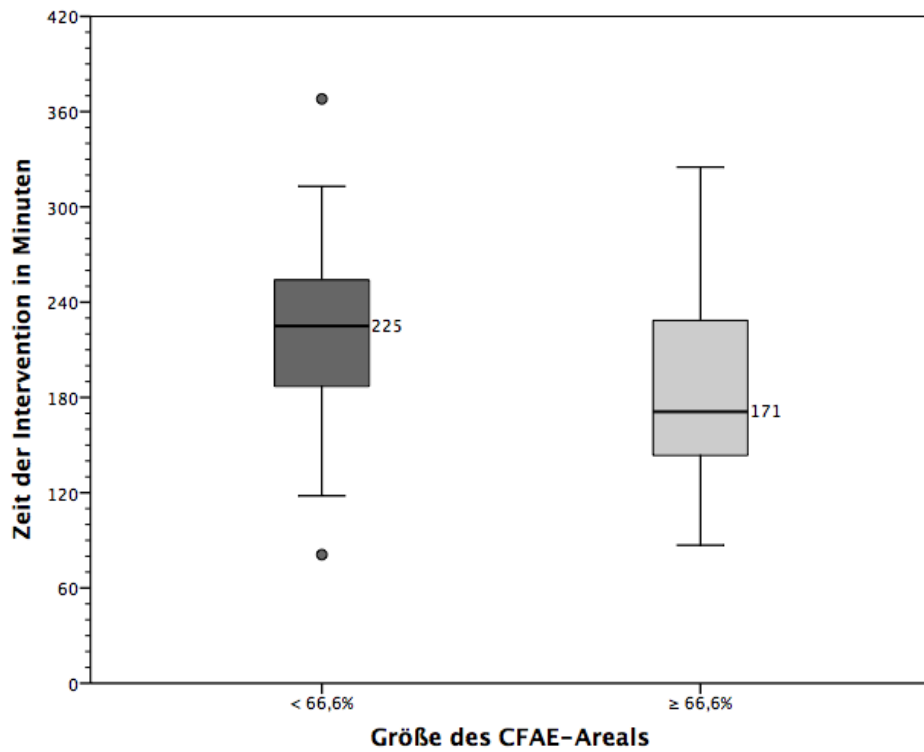


Abbildung 7. Verteilung der Interventionszeit (mit Median) in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen (< 66,6% n=50, ≥ 66,6% n=20)

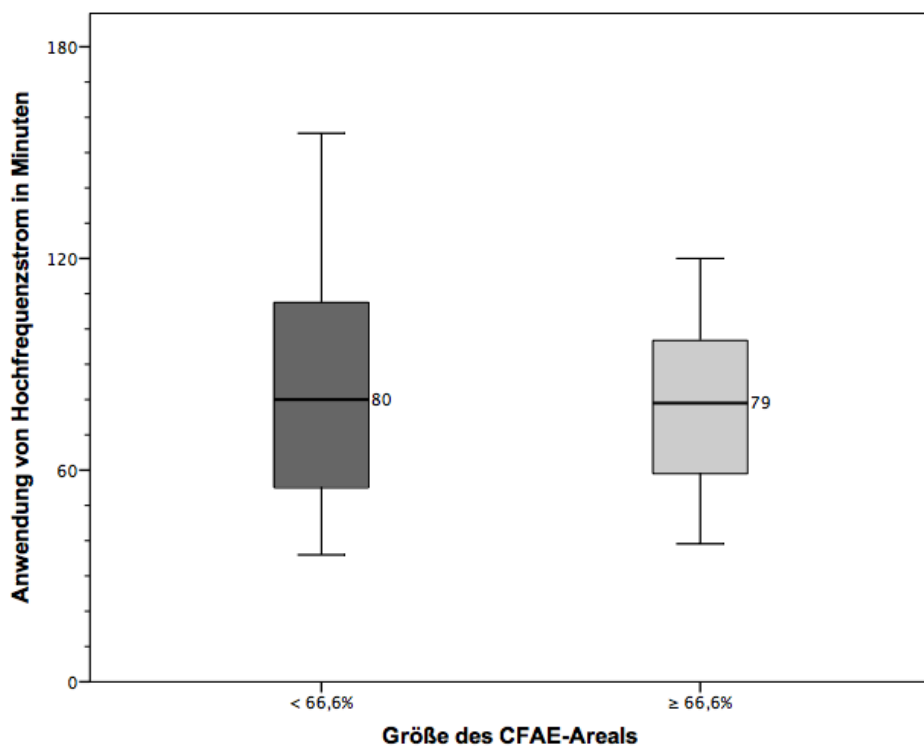


Abbildung 8. Verteilung der Anwendungsdauer von Hochfrequenzstrom (mit Median) in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen (< 66,6% n=50, ≥ 66,6% n=19)

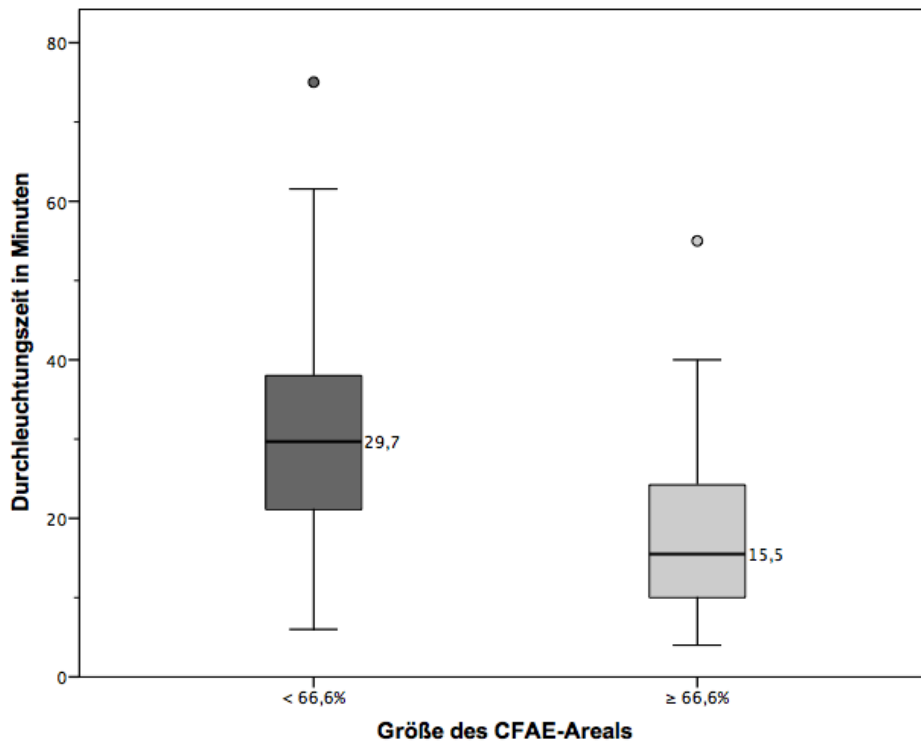


Abbildung 9. Verteilung der Durchleuchtungszeit (mit Median) in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen (< 66,6% n=50, ≥ 66,6% n=20)

Die Prüfung der Unterschiedlichkeit der Interventionsparameter erfolgte mittels parameterfreiem U-Test, wobei für CFAE < 66,6% sowohl für die Intervention ($p = .024$) als auch für die Durchleuchtungsdauer ($p < .001$) signifikant längere Zeiten festgestellt werden konnten. Der Vergleich der Dauer der Anwendung von Hochfrequenzstrom erbrachte ein nicht signifikantes Ergebnis ($p > .05$). Die Tabelle 6 zeigt die deskriptive Statistik der Interventionsparameter bezüglich der CFAE-Gruppen.

Tabelle 6. Kennwerte der Interventionsparameter in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen

| Interventionsparameter | CFAE-Areal | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|------------|--------|-------|-----|-----|-------|---------|--------|-------|-----|-----|-------|
| | < 66,6% | | | | | | ≥ 66,6% | | | | | |
| | n | M | SD | min | max | Md | n | M | SD | min | max | Md |
| Interventionszeit (Min) | 50 | 219.80 | 54.80 | 81 | 368 | 225.0 | 20 | 184.95 | 62.90 | 87 | 325 | 171.0 |
| Hochfrequenzstrom (Min) | 50 | 83.98 | 30.86 | 36 | 156 | 80.0 | 19 | 77.30 | 23.15 | 39 | 120 | 79.0 |
| Durchleuchtung (Min) | 50 | 31.46 | 14.48 | 6 | 75 | 29.7 | 20 | 18.48 | 12.88 | 4 | 55 | 15.5 |

3.3 Flächenparameter

In diesem Abschnitt erfolgt die Aufstellung der Vergleiche der Flächenparameter bezüglich der beiden LVA-Gruppen. In Tabelle 7 sind die linksatrialen Parameter zusammengefasst.

Tabelle 7. Zusammenfassung der Kennwerte ($M \pm SD$) zu den Parametern in Abhängigkeit der LVA-Gruppen ($n=70$)

| Parameter | LVA < 20% (n=52) | LVA \geq 20% (n=18) | Prüfgröße t (df) | p | sig. |
|---------------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|-------|------|
| linksatrial | | | | | |
| Geo Surface Area | 254.20 \pm 77.13 | 252.13 \pm 66.29 | 0.11 (34.17) | .914 | n.s. |
| Above Color High | 78.16 \pm 43.22 | 86.93 \pm 30.90 | -0.93 (41.53) | .358 | n.s. |
| Between Color High Low | 90.20 \pm 44.29 | 49.69 \pm 26.41 | 4.63 (50.31) | <.001 | ** |
| Below Color Low | 8.47 \pm 13.43 | 1.06 \pm 2.52 | 3.79 (60.10) | <.001 | ** |
| CFAE | 98.67 \pm 51.45 | 50.75 \pm 27.81 | 4.95 (55.30) | <.001 | ** |

Anmerkung: * $p < .05$, ** $p < .01$ Kennwerte (Mittelwert und Standardabweichung) der studienrelevanten Variablen (Parameter) bezüglich der Narbenareale mit Prüfgröße und Signifikanzbeurteilung

In Tabelle 8 sind die rechtsatrialen Parameter zusammengefasst. Anzumerken ist, dass eine Map des rechten Atriums bei 33 Patienten (47,1%) angefertigt worden ist.

Tabelle 8. Zusammenfassung der Kennwerte ($M \pm SD$) zu den Parametern in Abhängigkeit der LVA-Gruppen ($n=33$)

| Parameter | LVA < 20% (n=27) | LVA \geq 20% (n=6) | Prüfgröße t (df) | p | sig. |
|---------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|------|------|
| rechtsatrial | | | | | |
| Geo Surface Area | 235.16 \pm 145.93 | 240.01 \pm 56.33 | -0.13 (21.74) | .895 | n.s. |
| Above Color High | 36.56 \pm 60.93 | 34.48 \pm 54.74 | 0.08 (8.02) | .936 | n.s. |
| Between Color High Low | 20.56 \pm 40.35 | 9.62 \pm 15.03 | 1.11 (22.66) | .280 | n.s. |
| Below Color Low | 0.92 \pm 1.71 | 0.00 \pm 0.00 | 2.79 (26.00) | .010 | * |
| CFAE | 21.48 \pm 40.25 | 9.62 \pm 15.03 | 1.20 (22.60) | .242 | n.s. |

Anmerkung: * $p < .05$, ** $p < .01$ Kennwerte (Mittelwert und Standardabweichung) der studienrelevanten Variablen (Parameter) bezüglich der Narbenareale mit Prüfgröße und Signifikanzbeurteilung

Analog wurden die Kennwerte der links- und rechtsatrialen Parameter bezüglich der CFAE-Gruppen einer vergleichenden Gegenüberstellung unterzogen, wie die Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen.

Tabelle 9. Zusammenfassung der Kennwerte ($M \pm SD$) zu den Parametern in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen ($n=70$)

| Parameter | CFAE < 66,6% (n=50) | CFAE \geq 66,6% (n=20) | Prüfgröße t (df) | p | sig. |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------|------|
| linksatrial | | | | | |
| Geo Surface Area | 247.24 \pm 74.00 | 269.73 \pm 73.51 | -1.15 (35.28) | .256 | n.s. |
| Below Low Voltage ID | 29.24 \pm 22.36 | 13.12 \pm 12.60 | 3.81 (60.06) | <.001 | ** |
| Above Color High | 93.05 \pm 39.09 | 48.84 \pm 22.63 | 5.90 (58.90) | <.001 | ** |
| Between Color High | 63.31 \pm 33.78 | 120.98 \pm 40.00 | -5.69 (30.43) | <.001 | ** |
| Low | | | | | |
| Below Color Low | 2.92 \pm 6.71 | 15.67 \pm 17.03 | -3.25 (21.40) | .004 | ** |
| Low Voltage Area (cm^2) | 29.24 \pm 22.36 | 13.12 \pm 12.60 | 3.81 (60.06) | <.001 | ** |

Anmerkung: * $p < .05$, ** $p < .01$ Kennwerte (Mittelwert und Standardabweichung) der studienrelevanten Variablen (Parameter) bezüglich der CFAE-Areale mit Prüfgröße und Signifikanzbeurteilung

Tabelle 10. Zusammenfassung der Kennwerte ($M \pm SD$) zu den Parametern in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen ($n=33$)

| Parameter | CFAE < 66,6% (n=19) | CFAE \geq 66,6% (n=14) | Prüfgröße t (df) | p | sig. |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------|------|------|
| rechtsatrial | | | | | |
| Geo Surface Area | 242.89 \pm 149.50 | 226.75 \pm 112.73 | 0.35 (30.97) | .726 | n.s. |
| Below Low Voltage ID | 10.94 \pm 27.27 | 1.28 \pm 2.23 | 1.54 (18.33) | .141 | n.s. |
| Above Color High | 54.29 \pm 72.00 | 11.61 \pm 16.52 | 2.50 (20.52) | .021 | * |
| Between Color High | 18.94 \pm 42.58 | 18.08 \pm 29.62 | 0.07 (30.93) | .946 | n.s. |
| Low | | | | | |
| Below Color Low | 0.39 \pm 0.85 | 1.24 \pm 2.17 | -1.40 (15.95) | .180 | n.s. |
| Low Voltage Area (cm^2) | 10.94 \pm 27.27 | 1.28 \pm 2.23 | 1.54 (18.33) | .141 | n.s. |

Anmerkung: * $p < .05$, ** $p < .01$ Kennwerte (Mittelwert und Standardabweichung) der studienrelevanten Variablen (Parameter) bezüglich der CFAE-Areale mit Prüfgröße und Signifikanzbeurteilung

3.4 Ergebnis der Intervention

Anhand des Flussdiagrammes (Abbildung 10) können die unterschiedlichen Varianten der Wiederherstellung des Sinusrhythmus im vorliegenden Patientenkollektiv nachvollzogen werden.

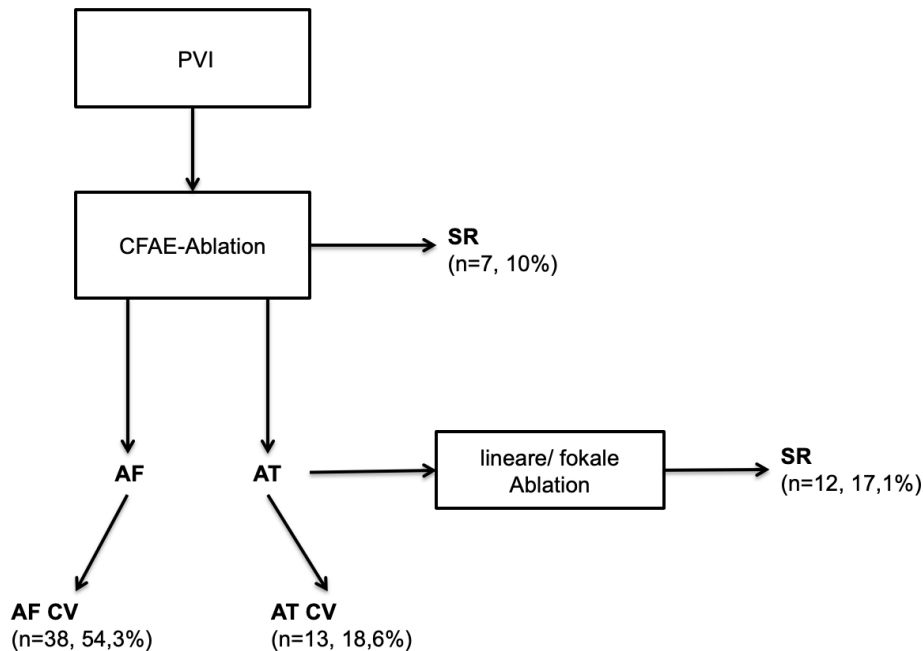


Abbildung 10. Varianten der Wiederherstellung des Sinusrhythmus (n=70)

Sämtliche Patienten, bei denen durch CFAE Ablation der Sinusrhythmus erreicht werden konnte (n=7), wiesen eine Narbenfläche <20% auf.

Während der Intervention kam es in der Gruppe LVA < 20% bei 19 (36,5%) Patienten zu einer Termination in den Sinusrhythmus, in der Gruppe LVA ≥ 20% konnte hingegen bei keinem der Patienten der Sinusrhythmus durch Ablation erreicht werden (

Abbildung 11). Der Verteilungsunterschied, geprüft mittels Chi-Quadratstest war mit $\chi^2 (1) = 9.03$, $p = .002$ signifikant. Zur Absicherung der Auftretsrates einer Termination in den Sinusrhythmus bei LVA < 20% konnte das entsprechende 95%-Konfidenzintervall zu 23,5% - 49,6% bestimmt werden.

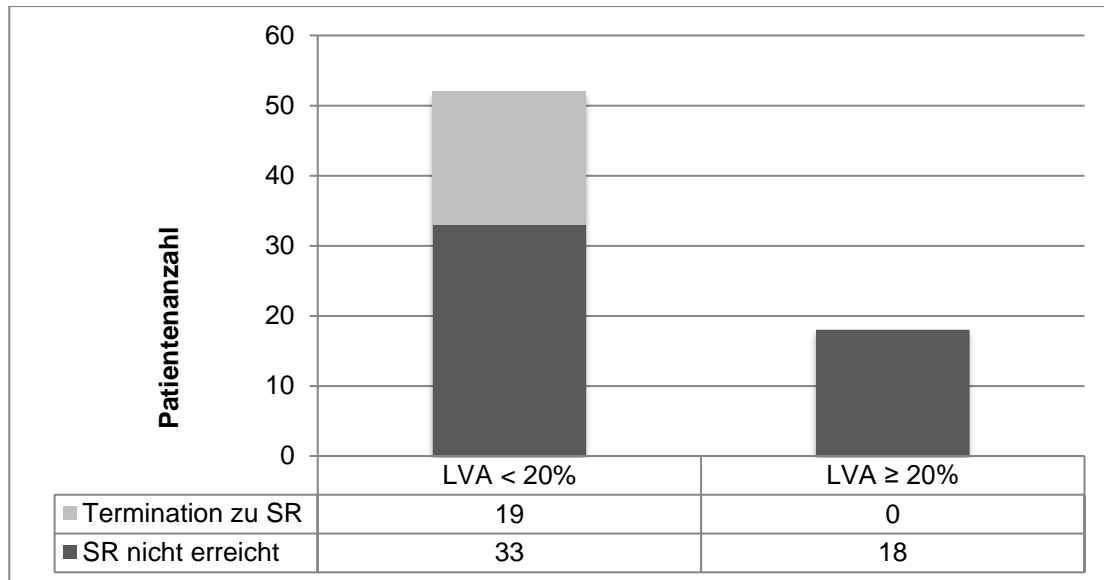


Abbildung 11. Häufigkeiten der Terminierung in den Sinusrhythmus nach Ablation in Abhängigkeit der LVA-Gruppen (n=70)

Bei nicht erreichtem Sinusrhythmus wurde dieser durch elektrische Kardioversion wiederhergestellt; dies war bei sämtlichen Patienten mit $LVA \geq 20\%$ der Fall. Am Ende der Intervention befanden sich alle Patienten (n=70) im Sinusrhythmus.

Unter Betrachtung anhand der Aufteilung in die CFAE-Gruppen kam es während der Intervention in der Gruppe $CFAE < 66,6\%$ bei 12 (24,0%) Patienten zu einer Termination in den Sinusrhythmus, während in der Gruppe $CFAE \geq 66,6\%$ bei 7 Patienten (35,0%) der Sinusrhythmus durch Ablation erreicht werden konnte (Abbildung 12). Die Prüfgröße wies mit $\chi^2(1) = 0,87$, $p = .350$ auf einen nicht signifikanten Verteilungsunterschied hin. Zur Absicherung der Auftrittsrate einer Termination in den Sinusrhythmus bei $CFAE < 66,6\%$ konnte das entsprechende 95%-Konfidenzintervall zu 12,2% - 35,8% bestimmt werden; für $CFAE \geq 66,6\%$ konnte das entsprechende Konfidenzintervall zu 14,1% - 55,9% ermittelt werden.

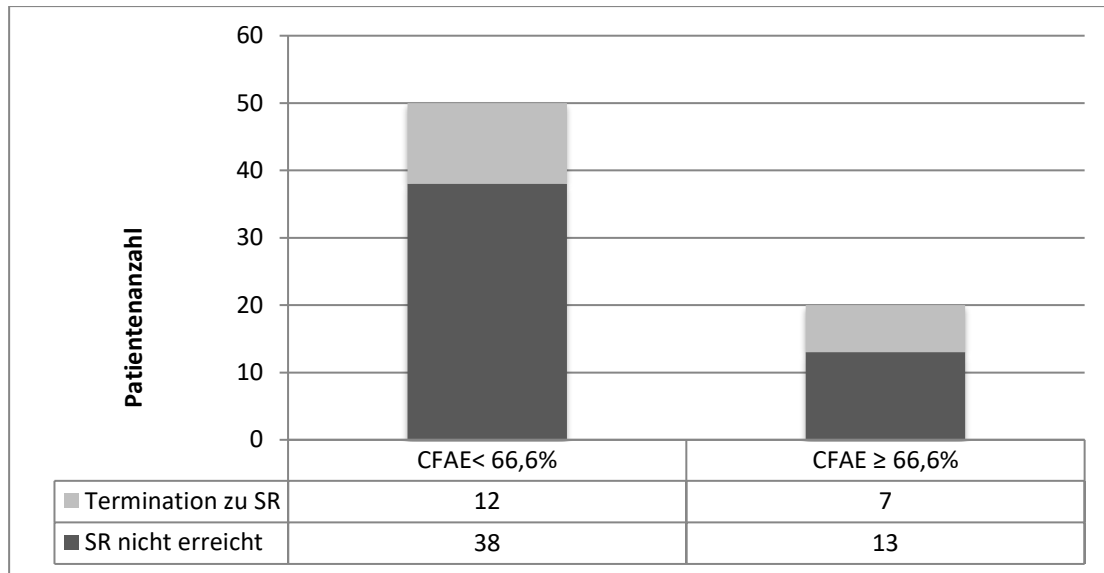


Abbildung 12. Häufigkeiten der Terminierung in den Sinusrhythmus nach Ablation in Abhängigkeit der CFAE-Gruppen (n=70)

Um die Gewichtung von bestimmten Faktoren, welche mit der Terminierung zum Sinusrhythmus assoziiert sind, abschätzen zu können, wurde eine Cox-Regressionsanalyse herangezogen. Als Prädiktoren wurden hierzu der Anteilswert des Narbenareals an der Vorhoffläche in Prozent, der linksatriale Druck in mmHg, sowie die Kovariaten Lebensalter und Geschlecht anhand der Einschlußmethode in die Modellprüfung miteinbezogen (Tabelle 11). Als Zeitkomponente wurde die Interventionszeit in Minuten berücksichtigt.

Tabelle 11. Koeffizienten der Kovariaten und Prädiktoren im Rahmen der Cox-Snell-Regressionsanalyse für das Kriterium Terminierung in den Sinusrhythmus (n=70)

| Prädiktor | B | SE | Wald (df=1) | p | OR | 95,0% KI für OR | |
|-----------------|--------|-------|-------------|-------|-------|-----------------|-------|
| | | | | | | UG | OG |
| Lebensalter | -.036 | .031 | 1.297 | .255 | .965 | .907 | 1.026 |
| Geschlecht | -.981 | .653 | 2.259 | .133 | .375 | .104 | 1.348 |
| Vorhofdruck | -.056 | .074 | .570 | .450 | .946 | .819 | 1.093 |
| Narbenareal (%) | -8.351 | 4.051 | 4.250 | .039* | <.001 | .000 | .663 |

Anmerkung: * $p < .05$, ** $p < .01$

Die globale Modellzusammenfassung fiel mit Log-Likelihood (-2LL) =107.5, χ^2 (4) =10.554, $p = .032$ signifikant aus.

3.5 Follow-Up

3.5.1 Rezidiv Allgemein

Zunächst wurde das gemeinsame Auftreten von Frührezidiven mit jenem von Rezidiven bezüglich der beiden LVA-Gruppen untersucht (Tabelle 12).

Tabelle 12. Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozentage) des Auftretens eines Frührezidivs zusammen mit einem Rezidiv bezüglich der LVA-Gruppen (n=66 gültige Fälle)

| LVA | | | Rezidiv | | Gesamt |
|-------|-------------|------|------------|------------|-------------|
| | | | nein | ja | |
| < 20% | Frührezidiv | nein | 11 (22,9%) | 8 (16,7%) | 19 (39,6%) |
| | | ja | 9 (18,8%) | 20 (41,7%) | 29 (60,4%) |
| | Gesamt | | 20 (41,7%) | 28 (58,3%) | 48 (100,0%) |
| ≥ 20% | Frührezidiv | nein | 0 | 4 (22,2%) | 4 (22,2%) |
| | | ja | 3 (16,7%) | 11 (61,1%) | 14 (77,8%) |
| | Gesamt | | 3 (16,7%) | 15 (83,3%) | 18 (100,0%) |

In der Gruppe LVA ≥ 20% waren keine Fälle ohne Frührezidiv und/oder Rezidiv zu beobachten. Bei LVA < 20% kam es bei 28 (58,3%) von 48 protokollierten Fällen zum Auftreten eines Rezidivs während dies bei LVA ≥ 20% für 15 (83,3%) Fälle ermittelt werden konnte.

Zudem wurde das gemeinsame Auftreten von Frührezidiven mit jenem von Rezidiven bezüglich der beiden CFAE-Gruppen untersucht (Tabelle 13).

Tabelle 13. Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozentage) des Auftretens eines Frührezidivs zusammen mit einem Rezidiv bezüglich der CFAE-Gruppen (n=66 gültige Fälle)

| CFAE | | | Rezidiv | | Gesamt |
|---------|-------------|------|------------|------------|-------------|
| | | | nein | ja | |
| < 66,6% | Frührezidiv | nein | 10 (20,8%) | 10 (20,8%) | 20 (41,7%) |
| | | ja | 7 (14,6%) | 21 (43,8%) | 28 (58,3%) |
| | Gesamt | | 17 (35,4%) | 31 (64,6%) | 48 (100,0%) |
| ≥ 66,6% | Frührezidiv | nein | 1 (5,6%) | 2 (11,1%) | 3 (16,7%) |
| | | ja | 5 (27,8%) | 10 (55,6%) | 15 (83,3%) |
| | Gesamt | | 6 (33,3%) | 12 (66,7%) | 18 (100,0%) |

Bei CFAE < 66,6% kam es bei 31 (64,6%) von 48 protokollierten Fällen zum Auftreten eines Rezidivs während dies bei CFAE \geq 66,6% für 12 (66,7%) Fälle ermittelt werden konnte.

3.5.2 Frührezidiv

Die Frührezidivrate konnte in der vorliegenden Stichprobe mit 44 bei 68 vorliegenden Patientenprotokollen zu 64,7%, 95%KI [53,3%; 76,1%], ermittelt werden. Bei Prüfung des Verteilungsunterschiedes des Auftretens von Frührezidiven bezüglich der beiden LVA-Gruppen (Tabelle 14) zeigte sich ein nicht signifikantes Ergebnis, $\chi^2(1) = 1.832$, $p = .176$.

Tabelle 14. Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozente) der Frührezidive bezüglich der LVA-Gruppen

| LVA | | Frührezidiv | | Gesamt |
|------------|----------------------|-------------|------------|-----------|
| | | nein | ja | |
| <20 % | Anzahl (Anteilswert) | 20 (40,0%) | 30 (60,0%) | 50 (100%) |
| \geq 20% | | 4 (22,2%) | 14 (77,8%) | 18 (100%) |
| Gesamt | | 24 (35,3%) | 44 (64,7%) | 68 (100%) |

Die Prüfung der Unterschiedlichkeit des Zeitpunktes des Auftretens eines Frührezidivs im Vergleich der beiden LVA-Gruppen (<20 %: 1.17 \pm .46 vs. \geq 20%: 1.21 \pm .54 Monate) mittels Welch-t-Test ergab mit $t(22.05) = -0.283$, $p = .780$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Die Vergleichbarkeit der Zeitpunkte des Auftretens kann angenommen werden.

Bei Prüfung des Verteilungsunterschiedes des Auftretens von Frührezidiven bezüglich der beiden CFAE-Gruppen (Tabelle 15) zeigte sich ein nicht signifikantes Ergebnis, $\chi^2(1) = 2.342$, $p = .126$.

Tabelle 15. Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozente) der Frührezidive bezüglich der CFAE-Gruppen

| CFAE | | Frührezidiv | | Gesamt |
|--------------|----------------------|-------------|------------|-----------|
| | | nein | ja | |
| <66,6 % | Anzahl (Anteilswert) | 20 (40,8%) | 29 (59,2%) | 49 (100%) |
| \geq 66,6% | | 4 (21,1%) | 15 (78,9%) | 19 (100%) |
| Gesamt | | 24 (35,3%) | 44 (64,7%) | 68 (100%) |

Die Prüfung der Unterschiedlichkeit des Zeitpunktes des Auftretens eines Frührezidivs im Vergleich der beiden CFAE-Gruppen (<66,6 %: $1.21 \pm .53$ vs. $\geq 66,6\%$: $1.13 \pm .40$ Monate) mittels Welch-t-Test ergab mit $t(35.95) = 0.518$, $p = .608$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Die Vergleichbarkeit der Zeitpunkte des Auftretens kann somit auch bezüglich der CFAE-Gruppen angenommen werden.

Das Auftreten der verschiedenen Arten von Frührezidiven wurde in einer Gegenüberstellung der beiden LVA-Gruppen geprüft (Tabelle 16). Bei LVA < 20% kam es bei 30 (60,0%) von 50 protokollierten Fällen zum Auftreten eines Frührezidivs während dies bei LVA $\geq 20\%$ bei 14 (77,8%) von 18 zu beobachten war.

Tabelle 16. Häufigkeiten und Anteilswerte des Auftretens von Frührezidivarten bezüglich der LVA-Gruppen ($n=44$)

| | LVA < 20% | LVA $\geq 20\%$ |
|---------------------|------------|-----------------|
| n | 30 | 14 |
| Paroxysmales VHF | 8 (26,7%) | 4 (28,6%) |
| Persistentes VHF | 7 (23,3%) | 5 (35,7%) |
| Atriale Tachykardie | 15 (50,0%) | 5 (35,7%) |

Die Prüfung des Verteilungsunterschieds bezüglich der Inzidenz von Frührezidivarten in Abhängigkeit von LVA zeigte mit χ^2 (korrigiert mittels exaktem Test nach Fisher) = 1.079, $p = .600$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Es konnte somit kein Verteilungsunterschied der Arrhythmiearten bei Frührezidiven zwischen den beiden LVA-Gruppen beobachtet werden.

Das Auftreten der verschiedenen Arten von Frührezidiven wurde ebenso in der Gegenüberstellung der beiden CFAE-Gruppen geprüft (Tabelle 17). Bei CFAE < 66,6% kam es bei 29 (59,2%) von 49 protokollierten Fällen zum Auftreten eines Frührezidivs während dies bei CFAE $\geq 66,6\%$ bei 15 (78,9%) von 19 zu beobachten war.

Tabelle 17. Häufigkeiten und Anteilswerte des Auftretens von Frührezidivarten bezüglich der CFAE-Gruppen (n=44)

| | CFAE < 66,6% | CFAE ≥ 66,6% |
|---------------------|--------------|--------------|
| N | 29 | 15 |
| Paroxysmales VHF | 8 (27,6%) | 4 (26,7%) |
| Persistierendes VHF | 9 (31,0%) | 3 (20,0%) |
| Atriale Tachykardie | 12 (41,4%) | 8 (53,3%) |

Die Prüfung des Verteilungsunterschieds bezüglich der Inzidenz von Frührezidivarten in Abhängigkeit von LVA zeigte mit χ^2 (korrigiert mittels exaktem Test nach Fisher)= 0.767, $p = .785$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Es konnte somit auch zwischen den beiden CFAE-Gruppen kein Verteilungsunterschied der Arrhythmiearten bei Frührezidiven festgestellt werden.

3.5.3 Rezidiv

Im vorliegenden Patientenkollektiv war bei 66 Fällen eine Information bezüglich eines Rezidivs nach zwei Monaten Blankingzeit protokolliert. Insgesamt waren 43 (65,2%) von 66 Patienten von einem Rezidiv betroffen. Die Tabelle 18 zeigt die Verteilung der Rezidive bezüglich der beiden LVA-Gruppen.

Tabelle 18. Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozent) der Rezidive bezüglich der LVA-Gruppen (n=66)

| | | Rezidiv | | |
|--------|----------------------|------------|------------|-----------|
| LVA | | nein | ja | Gesamt |
| <20 % | Anzahl (Anteilswert) | 20 (41,7%) | 28 (58,3%) | 48 (100%) |
| ≥ 20% | | 3 (16,7%) | 15 (83,3%) | 18 (100%) |
| Gesamt | | 23 (34,8%) | 43 (65,2%) | 66 (100%) |

Die Prüfung des Verteilungsunterschieds bezüglich der Inzidenz von Rezidiven in Abhängigkeit von LVA zeigte insgesamt mit $\chi^2 (1) = 3.604$, $p = .058$ ein tendenziell signifikantes Ergebnis, womit ein Trend für eine höhere Rezidivrate bei LVA ≥ 20% angenommen werden kann.

Ebenso zeigt Tabelle 19 die Verteilung der Rezidive bezüglich der beiden CFAE-Gruppen.

Tabelle 19. Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozente) der Rezidive bezüglich der CFAE-Gruppen (n=66)

| CFAE | | Rezidiv | | Gesamt |
|---------|----------------------|------------|------------|-----------|
| | | nein | ja | |
| <66,6 % | Anzahl (Anteilswert) | 17 (35,4%) | 31 (64,8%) | 48 (100%) |
| ≥ 66,6% | | 6 (33,3%) | 12 (66,7%) | 18 (100%) |
| Gesamt | | 23 (34,8%) | 43 (65,2%) | 66 (100%) |

Die Prüfung des Verteilungsunterschieds bezüglich der Inzidenz von Rezidiven in Abhängigkeit von CFAE zeigte insgesamt mit $\chi^2(1) = 0.025$, $p = .874$ ein nicht signifikantes Ergebnis.

Das postinterventionelle Auftreten von Rezidivarten nach einer Blankingzeit von zwei Monaten wurde in einer Gegenüberstellung der beiden LVA-Gruppen geprüft (Tabelle 20).

Tabelle 20. Häufigkeiten und Anteilswerte des Auftretens von Rezidivarten bezüglich der LVA-Gruppen (n=43)

| n | LVA < 20% | LVA ≥ 20% |
|---------------------|------------|-----------|
| | 28 | 15 |
| Paroxysmales VHF | 5 (17,9%) | 3 (20,0%) |
| Persistierendes VHF | 7 (25,0%) | 6 (40,0%) |
| Atriale Tachykardie | 16 (57,1%) | 6 (40,0%) |

Die Prüfung des Verteilungsunterschieds bezüglich der Inzidenz von Rezidivarten in Abhängigkeit von LVA zeigte mit χ^2 (korrigiert mittels exaktem Test nach Fisher) = 1.416, $p = .530$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Es konnte somit kein Verteilungsunterschied der Arrhythmiearten bei Rezidiven beobachtet werden.

Das postinterventionelle Auftreten von Rezidivarten nach einer Blankingzeit von zwei Monaten wurde ebenso in einer Gegenüberstellung der beiden CFAE-Gruppen geprüft (Tabelle 21).

Tabelle 21. Häufigkeiten und Anteilswerte des Auftretens von Rezidivarten bezüglich der CFAE-Gruppen (n=43)

| | CFAE < 66,6% | CFAE ≥ 66,6% |
|---------------------|--------------|--------------|
| n | 31 | 12 |
| Paroxysmales VHF | 6 (19,4%) | 2 (16,7%) |
| Persistierendes VHF | 10 (32,3%) | 3 (25,0%) |
| Atriale Tachykardie | 15 (48,4%) | 7 (58,3%) |

Die Prüfung des Verteilungsunterschieds bezüglich der Inzidenz von Rezidivarten in Abhängigkeit von CFAE zeigte mit χ^2 (korrigiert mittels exaktem Test nach Fisher) = 0.394, $p = .903$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Somit war auch bezüglich der beiden CFAE-Gruppen kein Verteilungsunterschied der Arrhythmiearten bei Rezidiven festzustellen.

3.5.4 Rezidivfreiheit nach Erstablation

Um das Auftreten von Rezidiven als unerwünschtes Ereignis postinterventionell auch unter Berücksichtigung von zensierten Fällen bewerten zu können, wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode zunächst bezüglich der beiden LVA-Gruppen entsprechende Funktionen errechnet (Abbildung 13).

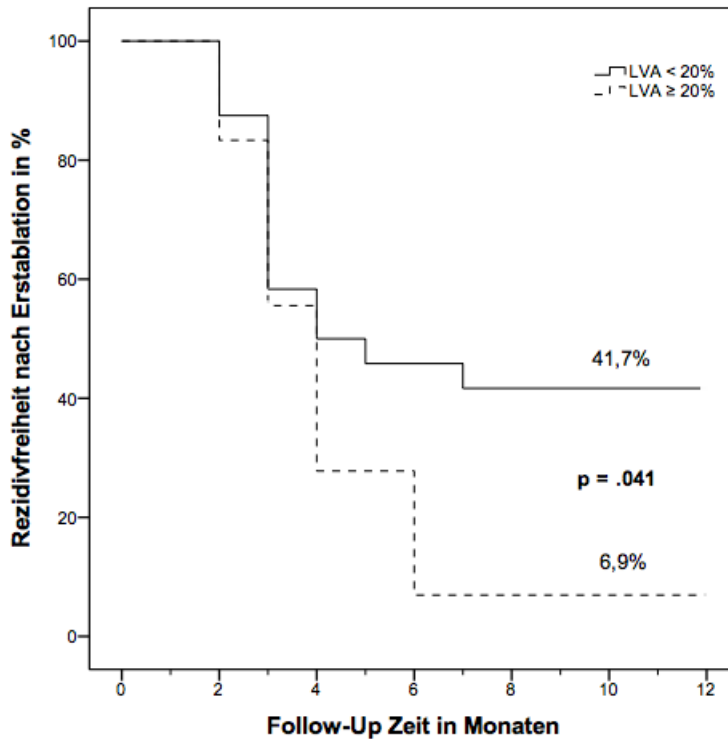


Abbildung 13. Funktion des Auftretens von Rezidiven postinterventionell bezüglich der LVA-Gruppen

Der Vergleich der beiden Funktionen mittels Log-Rank (Mantel-Cox) -Test zur Gegenüberstellung der Ereignisverteilungen fiel mit $\chi^2(1) = 4.163$, $p = .041$ signifikant aus, womit für LVA < 20% eine längere rezidivfreie Zeit zu erwarten ist. Die mittlere Rezidivfreiheit lag für LVA < 20% durchschnittlich bei 6.96 [95%KI 5.72 – 8.20] gegenüber LVA ≥ 20% bei 4.36 [95%KI 3.14 – 5.58] Monaten. Die mediane Rezidivfreiheit lag sowohl für LVA < 20% bei 4.0 [95%KI 0.6 – 7.4] als auch für LVA ≥ 20% bei 4.0 [95%KI 3.2 – 4.8] Monaten.

Um auch das Auftreten von Rezidiven als unerwünschtes Ereignis postinterventionell bezüglich der beiden CFAE-Gruppen darstellen zu können, wurden analog die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven erstellt (Abbildung 14).

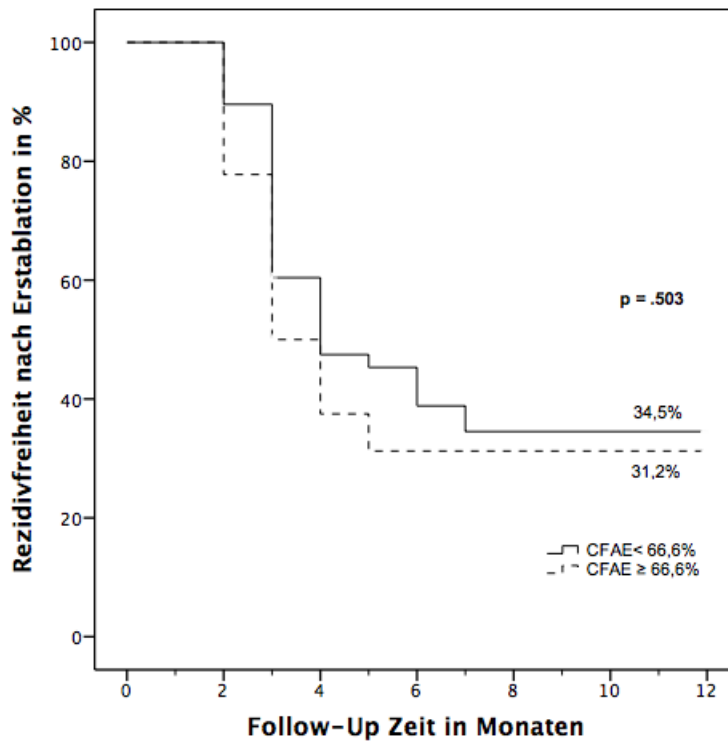


Abbildung 14. Funktion des Auftretens von Rezidiven postinterventionell bezüglich der CFAE-Gruppen

Der Vergleich der beiden Funktionen mittels Log-Rank-Test zur Gegenüberstellung der Ereignisverteilungen fiel mit $\chi^2(1) = 0.449$, $p = .503$ nicht signifikant aus, womit für CFAE < 66,6% und CFAE \geq 66,6% vergleichbare rezidivfreie Zeiten zu erwarten sind. Die mittlere Rezidivfreiheit lag für CFAE < 66,6% durchschnittlich bei 6.54 [95%KI 5.37 – 7.72] gegenüber CFAE \geq 66,6% bei 5.84 [95%KI 3.84 – 7.84] Monaten. Die mediane Rezidivfreiheit lag für CFAE < 66,6% bei 4.0 [95%KI 2.0 – 6.0] und für CFAE \geq 66,6% bei 3.0 [95%KI 1.9 – 4.1] Monaten.

3.5.5 Reablation

Eine einmalige oder mehrmalige Reablation wurde bei 35 (52,2%) von 67 Patienten durchgeführt; bei drei weiteren Patienten lagen hierzu keine Informationen vor. Innerhalb der Follow-Up Zeit von 12 Monaten wurden 26 Patienten einmalig, sechs Patienten zweimalig und zwei Patienten dreimalig einer Reablation unterzogen. Von einem weiteren Patienten waren keine Häufigkeiten bezüglich der Reablationen vorliegend.

3.5.6 Rezidivfreiheit nach Reablation

Um auch das Auftreten von Rezidiven als unerwünschtes Ereignis nach Reablation auch unter Berücksichtigung von zensierten Fällen bewerten zu können, wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode zunächst bezüglich der beiden LVA-Gruppen entsprechende Funktionen errechnet (Abbildung 15).

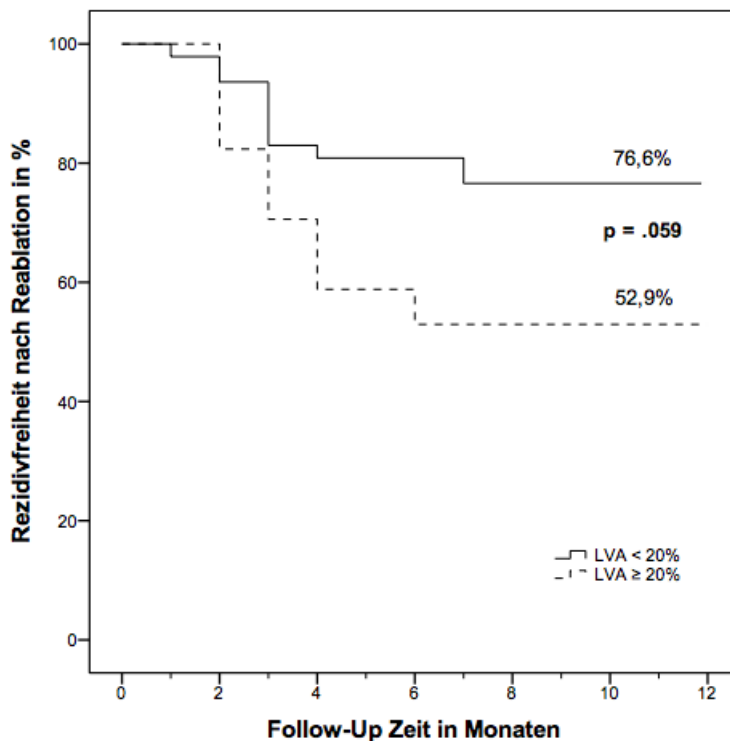


Abbildung 15. Funktion des Auftretens von Rezidiven nach Reablation bezüglich der LVA-Gruppen

Der Vergleich der beiden Funktionen mittels Log-Rank (Mantel-Cox) zur Gegenüberstellung der Ereignisverteilungen fiel mit $\chi^2(1) = 3.554$, $p = .059$ tendenziell signifikant aus, womit für LVA < 20% ein Trend zu einer längeren rezidivfreien Zeit nach Reablation anzunehmen ist. Die mittlere Rezidivfreiheit lag demnach für LVA < 20% durchschnittlich bei 10.00 [95%KI 8.94 – 11.07] gegenüber LVA ≥ 20% bei 7.88 [95%KI 5.76 – 10.00] Monaten.

Um analog das Auftreten von Rezidiven als unerwünschtes Ereignis nach Reablation bezüglich der beiden CFAE-Gruppen darstellen zu können, wurden die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven erstellt (Abbildung 16).

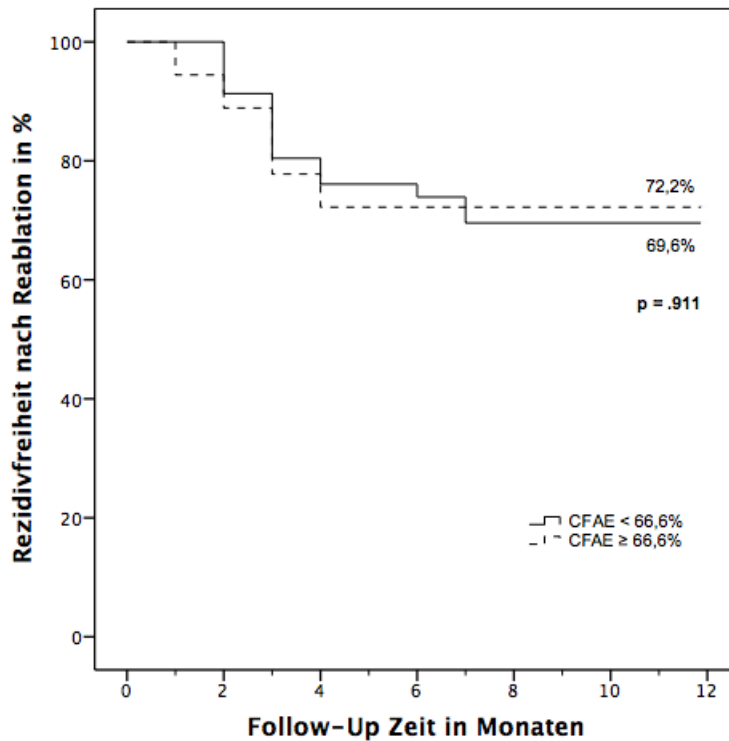


Abbildung 16. Funktion des Auftretens von Rezidiven nach Reablation bezüglich der CFAE-Gruppen

Der Vergleich der beiden Funktionen mittels Log-Rank-Test zum Vergleich der beiden Ereignisverteilungen fiel mit $\chi^2(1) = 0.012$, $p = .911$ nicht signifikant aus, womit zwischen den beiden CFAE-Gruppen vergleichbare rezidivfreie Zeiten nach Reablation anzunehmen sind. Die mittlere Rezidivfreiheit lag für CFAE < 66,6% durchschnittlich bei 9.46 [95%KI 8.31 – 10.60] und für CFAE ≥ 66,6% bei 9.39 [95%KI 8.45 – 10.43] Monaten.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie stellt einen Beitrag zur Klärung der Forschungsfrage, ob der Anteil von Narben- und Substratarealen einen Effekt auf das Ergebnis der Ablation bei persistierendem VHF hat, dar.

Hierzu wurde anhand des LVA- sowie des CFAE-Anteils im linken Atrium eine 2x2 Kategorisierung erstellt. Um den cut-off-Wert für die LVA-Kategorisierung bestmöglich bestimmen zu können, wurde die Einteilung in Anlehnung an die Utah-Fibrosis Klassifikation vorgenommen. Diese nimmt eine Verschlechterung der Prognose ab dem Grad 3 an (Akoum, Daccarett et al. 2011), wodurch sich ein Trennwert bei 20% als sinnvoll ergibt. Um auch den Effekt der Ausdehnung von elektrisch aktiven Arealen untersuchen zu können, wurde analog ein angemessener cut-off-Wert für CFAE-Areale bestimmt, sodass der Anteil der Patienten mit einer CFAE-Fläche $\geq 66,6\%$ bei etwa 30% lag.

Bei paroxysmalem VHF hat sich die PVI als effektive Methode der Rhythmuskontrolle erwiesen (Haissaguerre, Sanders et al. 2005, Nademanee 2007). Bei Patienten mit persistierendem VHF können durch alleinige PVI nur mäßige Erfolge erreicht werden (Oral, Knight et al. 2002, Hocini, Sanders et al. 2004, Willems, Klemm et al. 2006, Estner, Hessling et al. 2011), im Follow-Up nach 5 Jahren bleiben nur 20% der Patienten nach einmaliger Ablation ohne Rezidiv. Bei multiplen Ablationen steigt diese Rate auf 45% (Tilz, Rillig et al. 2012, Scherr, Khairy et al. 2015). Um die Resultate der Ablation bei persistierendem VHF durch gezielte Substratmodifikation zu verbessern, können verschiedene Ansätze verfolgt werden. Zu den relevanten Strategien zählen bisher Lineare Läsionen, Ablation von CFAE sowie beide in Kombination (Ammar, Hessling et al. 2011). Die randomisierte multizentrische Studie STAR AF II konnte belegen, dass durch zusätzlich zur PVI durchgeführte Substratmodifikation gegenüber alleiniger PVI kein Benefit im Ergebnis der Ablation bei persistierendem VHF erzielt werden kann. Der Vergleich von alleiniger Pulmonalvenenisolation versus Pulmonalvenenisolation mit CFAE-Ablation versus Pulmonalvenenisolation mit linearen Läsionen zeigte eine einjährige Rate an Rezidivfreiheit von 50% in allen drei Gruppen (Verma, Jiang et al. 2015). Bisher wurden ausgedehntere

Ablationsläsionen zur Ergebnisoptimierung bei persistierendem VHF empfohlen (Calkins, Hindricks et al. 2017). Studienergebnisse legen jedoch nahe, dass durch ausgiebige Ablation iatrogen hervorgerufene arrhythmogene Areale entstehen können, beispielsweise bei inkompletter Ablation oder unvollständigem linearen Block (Sawhney, Anousheh et al. 2010, Shah, Jadidi et al. 2010, Verma, Jiang et al. 2015). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Identifikation von entscheidenden Strukturen bei der Ablation von persistierendem VHF, um durch individualisierte Ablationsstrategien Erfolge erzielen zu können.

4.1 Patientenkollektiv

Das Alter der Patienten in der Gruppe LVA < 20% betrug durchschnittlich 60.0 ±9.2 Jahre (n=52), jenes in der Gruppe LVA ≥ 20% war mit 70.7 ±7.0 Jahren (n=18) signifikant höher. Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, dass die Größe des Narbenareals im Vorhof mit steigendem Lebensalter zunimmt (Brilla 2000, Burkauskiene 2005, Gramley, Lorenzen et al. 2009). Aktuelle Studienergebnisse untermauern die Korrelation von zunehmender Größe des Narbenareals mit steigendem Lebensalter (Ammar-Busch, Buiatti et al. 2018, Cochet, Dubois et al. 2018).

Auch zeigte sich die Geschlechterverteilung bezüglich der LVA-Gruppen mit einem signifikanten Unterschied behaftet. Bekanntlich überwiegt die Inzidenz von VHF beim männlichen Geschlecht (Tada, Sticherling et al. 2001, Sakabe, Fukuda et al. 2003). Dies spiegelt sich in der Beobachtung, dass 80% (n=56) des Patientenkollektivs männlichen Geschlechts waren, wider. Bei der Prüfung der übrigen Parameter im Rahmen der Patientencharakteristika ergaben sich zwischen den beiden LVA-Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Die Zusammenfassung der Kennwerte zu den Parametern in Abhängigkeit der beiden CFAE-Gruppen zeigte einen signifikanten Altersunterschied: Das Alter der Patienten in der Gruppe CFAE < 66,6% (n=50) betrug durchschnittlich 64.6 ±9.4 Jahre, jenes in der Gruppe CFAE ≥ 66,6% (n=20) betrug 58.3 ±9.4 Jahre. Auch diese Beobachtung könnte auf die zunehmende Umwandlung des Vorhofs durch Narbenareale mit steigendem Lebensalter zurückzuführen sein, da demnach auf die Fläche bezogen weniger CFAE-Areale vorliegen. Anzumerken

ist, dass sämtliche Patienten in der Gruppe CFAE $\geq 66,6\%$ männlichen Geschlechts waren ($n=10$).

4.2 Interventionsparameter

Verschiedene Faktoren, wie die Dauer der Intervention, die Dauer der Anwendung von Radiofrequenzstrom sowie die Durchleuchtungszeit, wurden anhand der Patientengruppen verglichen. Der Vergleich der beiden LVA-Gruppen erbrachte bei der Durchleuchtungszeit eine signifikant kürzere Dauer für LVA $< 20\%$. Der Vergleich der beiden CFAE-Gruppen zeigte in der Gruppe CFAE $< 66,6\%$ sowohl eine signifikant längere Interventionszeit als auch Durchleuchtungsdauer. Die Katheterablation scheint bei diesem Patientenkollektiv erschwert zu sein. Ein größerer Anteil an Narbenareal im linken Vorhof verkompliziert die Termination der Rhythmusstörung durch Katheterablation (Verma, Wazni et al. 2005, Jadidi, Lehrmann et al. 2016). Dies zieht üblicherweise eine umfangreichere Ablation nach sich (Calkins, Hindricks et al. 2017) und begründet die längeren Durchleuchtungszeiten.

4.3 Flächenparameter

Bei der Zusammenfassung der linksatrialen Parameter in Abhängigkeit der beiden LVA-Gruppen zeigt sich im Durchschnitt in der Gruppe LVA $< 20\%$ ein signifikant größeres CFAE-Areal ($p < .001$). Diese inverse Korrelation ist dadurch zu erklären, dass mehr Platz für elektrisch aktive Areale im Vorhof bleibt, wenn weniger Fläche durch Narbengewebe eingenommen wird. Jadidi et al. haben 2013 den Zusammenhang zwischen LVA- und CFAE-Arealen untersucht und konnten zeigen, dass 19% der CFAE-Areale innerhalb und direkt neben im DE-MRI als Fibroseareal gekennzeichneten Strukturen lagen. 78% der im DE-MRI dargestellten Fibroseareale beinhalteten keine CFAE-Areale. Die Studie suggeriert, dass die an das Fibroseareal angrenzenden CFAE-Areale vielversprechende Strukturen für die Katheterablation bei persistierendem VHF repräsentieren könnten (Jadidi, Cochet et al. 2013). Dies könnte durch die Beeinflussung der Erregungsausbreitung durch die vorhandenen Narbenareale zu erklären sein (Tanaka, Zlochiver et al. 2007).

4.4 Unmittelbares Ergebnis der Ablation

Der Ansatz der „Stepwise Ablation“, welcher PVI gefolgt von CFAE-Ablation sowie Lineare Läsionen beinhaltet, wurde bereits 2005 durch die Arbeitsgruppe um Haissaguerre etabliert (Haissaguerre, Hocini et al. 2005, Haissaguerre, Sanders et al. 2005). In der vorliegenden Studie wurde eine modifizierte Version dieses Vorgehens angewandt, bestehend aus Pulmonalvenenisolation mit darauffolgender CFAE-Ablation und schließlich Setzen von linearen Läsionen oder Ablation von Makroreentries bei Auftreten von atrialen Tachykardien (Ammar, Hessling et al. 2013).

Während der Erstablation kam es nach erfolgreicher PVI bei 35,7% (n=25) der Patienten zu atrialen Tachykardien. Bei 17,1% (n=12) der Patienten konnte der Sinusrhythmus via Ablation von Makro- oder lokalisierte Reentries erreicht werden, bei 18,6% (n=13) wurde eine elektrische Kardioversion durchgeführt. Bei 64,3% (n=45) der Patienten bestand nach PVI weiterhin VHF. Bei 10,0% (n=7) der Patienten konnte der Sinusrhythmus via CFAE-Ablation wiederhergestellt werden, bei 54,3% (n=38) war eine elektrische Kardioversion nötig. Anzumerken ist, dass bei allen Patienten, welche durch Ablation Sinusrhythmus erreichten (n=19), eine Low-Voltage-Area < 20% vorhanden war. Dies ist mit den Resultaten aktueller Studien konsistent, welche die vielversprechende Wirkung von Katheterablation bei kleinem Anteil an atrialer Fibrose beschreiben (Han and Marrouche 2015, Jadidi, Lehrmann et al. 2016). Die erfolgreiche Terminierung der Rhythmusstörung während des Eingriffs ist mit einer längeren rezidivfreien Zeit assoziiert (Ammar, Hessling et al. 2013, Lim, Derval et al. 2015). Zur Abschätzung der Gewichtung von einzelnen Faktoren in Zusammenhang mit Erreichen des Sinusrhythmus am Ende der Ablation wurde eine Cox-Regressionsanalyse angewandt. Das Ergebnis der Modellprüfung weist darauf hin, dass die relative Größe des Narbenareals als signifikanter Prädiktor für das Erreichen des Sinusrhythmus zu werten ist, sofern auch der Vorhofdruck berücksichtigt wurde und die potentiellen Störvariablen Lebensalter und Geschlecht konstant gehalten wurden. Je kleiner die Anteilsfläche des Narbenareals, desto eher kann von einer Terminierung in den Sinusrhythmus bei der Erstablation ausgegangen werden. Als Odds Ratio (OR) konnte entsprechend der oberen Grenze für das 95%-Konfidenzintervall mit 0.663 eine Abnahme des Risikos ermittelt werden. Eine kleine Anteilsfläche des Narbenareals (LVA <

20%) kann in der vorliegenden Studie somit als protektiver Faktor für Terminierung in den Sinusrhythmus gewertet werden. Patienten mit LVA \geq 20% zeigen in der vorliegenden Studie ein signifikant schlechteres unmittelbares Ergebnis nach einer Ablation ($p = .002$).

Jadidi et al. konnten einen Zusammenhang zwischen der Ausdehnung von fibrotischen Arealen im Vorhof und der Erfolgsrate durch Ablation nachweisen (Jadidi, Lehrmann et al. 2016), dies ist mit den vorliegenden Ergebnissen vereinbar. Das Erreichen von Sinusrhythmus nach Ablation von persistierendem VHF ist mit der höchsten Erfolgsrate bezüglich Rezidivfreiheit assoziiert. Wenn durch Ablation von persistierendem oder langanhaltendem VHF die Wiederherstellung des Sinusrhythmus erreicht werden kann, ist, verglichen mit Vorhofflattern oder paroxysmalem VHF, das beste Langzeitergebnis nach einem Eingriff zu erwarten (Ammar, Hessling et al. 2013). In Zusammenschau mit den vorliegenden Ergebnissen könnte dies bei der Auswahl der für einen einmaligen Eingriff infrage kommenden Patienten hilfreich sein, vor allem in Hinblick auf Alter und Komorbiditäten.

4.5 Follow-Up und Langfristiges Ergebnis der Ablation

Als Frührezidiv wird das Wiederauftreten einer Rhythmusstörung innerhalb der postinterventionellen Blankingzeit bezeichnet. Das Konsensus-Statement der Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society empfiehlt eine Blankingzeit von drei Monaten (Calkins, Hindricks et al. 2017). Während dieser Zeitspanne werden Rezidivarrhythmien als unspezifisch gewertet und stellen keine Indikation zur Reablation dar. Dies beruht auf der Annahme, dass nach Ablation vorübergehend lokale Entzündungsprozesse im linken Vorhof stattfinden, welche das Auftreten von Arrhythmien begünstigen (Oral, Knight et al. 2002, O'Donnell, Furniss et al. 2003, Jiang, Lu et al. 2006, Willems, Khairy et al. 2016). Kürzlich konnten Studien zeigen, dass sich diese transienten elektroanatomischen Veränderungen auf die ersten vier bis acht Wochen nach Ablation beschränken (Lim, Schultz et al. 2014, Das, Wynn et al. 2015, Forkmann, Schwab et al. 2019). Die in der Leitlinie empfohlene Dauer einer dreimonatigen Blankingzeit wird aktuell kritisch betrachtet. Willems et al. haben eine bis zu 90%ige Rezidivrate bei Patienten,

welche ein Frührezidiv innerhalb des dritten Monats der Blankingzeit zeigten, beschrieben (Willems, Khairy et al. 2016). Das Auftreten eines Frührezidivs ist gemäß der aktuellen Leitlinie nicht als Misserfolg der Ablation zu werten, da bis zu 60% der Patienten mit Frührezidiven im langfristigen Follow-up keine weiteren Arrhythmien zeigen (Oral, Knight et al. 2002, O'Donnell, Furniss et al. 2003, Jiang, Lu et al. 2006, Calkins, Kuck et al. 2012, Calkins, Hindricks et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit wurde die Blankingzeit auf zwei Monate festgelegt. Es ist zu erwähnen, dass die meisten Studien welche die Dauer der Blankingzeit kritisch prüfen, Patientin mit paroxysmalem sowie persistierendem VHF eingeschlossen haben (Themistoclakis, Schweikert et al. 2008, Willems, Khairy et al. 2016) und somit nicht die in dieser Studie untersuchte Patientenpopulation repräsentieren.

Zunächst wurden die Vergleichsgruppen bezüglich Frührezidiven sowie Rezidiven (im Folgenden als „Rezidiv allgemein“ bezeichnet) betrachtet. Hervorzuheben ist, dass in der Gruppe LVA $\geq 20\%$ keine Fälle ohne Frührezidiv und/oder Rezidiv festzustellen waren. Diese Beobachtung ist kompatibel mit der Hypothese, dass die Größe des Narbenareals einen Einfluss auf das Ergebnis der Ablation hat. Rezidive allgemein waren in der Gruppe LVA $\geq 20\%$ mit 83,3% (n=15) höher als in der Gruppe LVA $< 20\%$ mit 58,3% (n=28) zu werten. In den beiden CFAE-Gruppen zeigte sich mit 64,6% (n=31) für CFAE $< 66,6\%$ und 66,7% (n=12) für CFAE $\geq 66,6\%$ lediglich ein geringer Unterschied. Die Größe des CFAE-Areals scheint demnach keinen bedeutenden Einfluss auf die Rezidivfreiheit zu haben.

Laut aktueller Datenlage erhöht das Auftreten eines Frührezidivs das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs (Themistoclakis, Schweikert et al. 2008). Themistoclakis et al. konnten in einer nicht-randomisierten Kohortenstudie mit 1298 Teilnehmern zeigen, dass eine inverse Korrelation zwischen dem Zeitpunkt des Frührezidivs und Auftreten eines Rezidivs besteht (Themistoclakis, Schweikert et al. 2008).

Diese Beobachtung stützt auch die Ergebnisse der STAR AF I Studie. Hier konnte gezeigt werden, dass die Ablationsstrategie, welche mit dem besten Langzeitergebnis assoziiert war, auch mit einer geringeren Frührezidivrate assoziiert war (Andrade, Macle et al. 2012, Willems, Khairy et al. 2016).

In der vorliegenden Studie lag die Frührezidivrate bei 64,7%, und somit im oberen Bereich der in früheren Studien beschriebenen Prävalenzraten von 16,0% bis 65% (Andrade, Khairy et al. 2012, Calkins, Kuck et al. 2012, Willems, Khairy et al. 2016).

Die Prüfung des Verteilungsunterschiedes des Auftretens von Frührezidiven zeigte weder zwischen den beiden LVA-Gruppen noch zwischen den beiden CFAE-Gruppen ein signifikantes Ergebnis ($p = .176$ für LVA-Vergleichsgruppen; $p = .126$ für CFAE-Vergleichsgruppen).

Nach Prüfung durch Welch-t-Test kann die Vergleichbarkeit der Zeitpunkte des Auftretens von Frührezidiven für beide Gruppen angenommen werden ($p = .780$ für LVA-Vergleichsgruppen; $p = .608$ für CFAE-Vergleichsgruppen). Auch in Bezug auf den Verteilungsunterschied der Arrhythmiearten bei Frührezidiven konnte innerhalb der Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = .600$ für LVA-Vergleichsgruppen, $p = .785$ für CFAE-Vergleichsgruppen).

Bezüglich der Inzidenz von Rezidiven in Abhängigkeit von LVA konnte mit $p = .058$ ein tendenziell signifikantes Ergebnis beobachtet werden. Somit kann ein Trend für eine höhere Rezidivrate bei $LVA \geq 20\%$ angenommen werden. Ein größerer Anteil an Narbenareal im Vorhof wäre demnach mit einem tendenziell höheren Risiko für ein Rezidiv assoziiert. Eine Studie von Verma et al. konnte bereits 2005 zeigen, dass vorbestehendes Narbenareal, in der genannten Studie während elektrophysiologischer invasiver Interventionen untersucht, eine unabhängige Wirkungsvariable bezüglich Misserfolg bei der Ablation darstellt. Untersucht wurden 700 Patienten, welche einer erstmaligen PVI ohne CFAE-Ablation oder linearen Läsionen unterzogen worden waren (Verma, Wazni et al. 2005). Diese Ergebnisse konnten durch Studien mit Einsatz von non-invasivem DE-MRI zur präinterventionellen Quantifizierung von Narbenareal bestärkt werden (Oakes, Badger et al. 2009, Akoum, Daccarett et al. 2011, Marrouche, Wilber et al. 2014). Zwischen den CFAE-Vergleichsgruppen war in Bezug auf die Inzidenz von Rezidiven ein nicht signifikanter Unterschied festzustellen.

Ammar et al. konnten 2011 feststellen, dass die Art der Rezidivarrhythmie Einfluss auf die Erfolgsrate der Reablation hat. Langfristige Rezidivfreiheit nach Reablation von persistierendem VHF wurde signifikant öfter bei Patienten beo-

bachtet, welche nach Erstablation atriale Tachykardien als Rezidivarrhythmie präsentierten (Ammar, Hessling et al. 2011). Eine Analyse der Arten von Rezidivarrhythmien zwischen den Vergleichsgruppen wurde daher auch in der vorliegenden Studie vorgenommen. Bezüglich des Verteilungsunterschieds der Inzidenz von Rezidivarten in Abhängigkeit von LVA war in beiden Vergleichsgruppen kein Verteilungsunterschied der Arrhythmiearten bei Rezidiven zu beobachten. Vorhergehende Studien konnten ein Auftreten von atrialen Tachykardien als Rezidivarrhythmie in 40 - 60% nach Ablation von persistierendem VHF verzeichnen (Nademanee, McKenzie et al. 2004, Haissaguerre, Hocini et al. 2005, Lim, Matsuo et al. 2007). Dies ist mit den Ergebnissen in der vorliegenden Studie konsistent (LVA < 20% n=16 (57,1%); LVA ≥ 20% n=6 (40,0%); CFAE < 66,6% n=15 (48,8%), CFAE ≥ 66,6% n=7 (58,3%)). Zu erwähnen ist, dass in Studien ein Unterschied in der Rezidivarrhythmie je nach im Ersteingriff angewandter Ablationsstrategie beobachtet werden konnte. Bei PVI und zusätzlich durchgeführten linearen Läsionen war die häufigere Rezidivarrhythmie persistierendes VHF, bei PVI und zusätzlicher CFAE-Ablation traten hingegen häufiger atriale Tachykardien auf (Ammar, Hessling et al. 2011, Estner, Hessling et al. 2011).

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied der rezidivfreien Zeit nach Erstablation zwischen den beiden LVA-Gruppen ($p = .041$). Bei Patienten mit kleinerem Narbenanteil kann demnach mit einer längeren rezidivfreien Zeit gerechnet werden. Die mediane Rezidivfreiheit lag sowohl bei LVA < 20% als auch bei LVA ≥ 20% bei 4.0 Monaten.

Für CFAE < 66,6% und CFAE ≥ 66,6% sind nach Analyse durch die Kaplan-Meier-Methode mit $p = .503$ vergleichbare rezidivfreie Zeiten nach Erstablation zu erwarten. Die mediane Rezidivfreiheit lag für CFAE < 66,6% bei 4.0 Monaten, für CFAE ≥ 66,6% bei 3.0 Monaten.

Eine Reablation wurde im vorliegenden Patientenkollektiv bei 52,2% durchgeführt. In vorhergehenden Studien wurden Reablationsraten von bis zu 80% beschrieben, bevor Sinusrhythmus im langfristigen Follow-up erreicht werden konnte (O'Neill, Jais et al. 2006, Oral, Chugh et al. 2007).

Bezüglich der Dauer bis zum Eintreten eines Rezidivs nach Reablation ergab der Vergleich der beiden Funktionen mittels Log-Rank (Mantel-Cox) mit

$p = .059$ ein tendenziell signifikantes Ergebnis. Folglich kann für das Patientenkollektiv mit LVA < 20% ein Trend zu einer längeren rezidivfreien Zeit nach Reablation angenommen werden. Diese Beobachtung stimmt mit aktuellen Studienergebnissen überein (Verma, Wazni et al. 2005). Die mittlere Rezidivfreiheit nach Reablation lag für LVA < 20% durchschnittlich bei 10.0 Monaten, für LVA \geq 20% bei 7.9 Monaten.

Für die CFAE-Vergleichsgruppen können vergleichbare rezidivfreie Zeiten nach Reablation angenommen werden ($p = .911$). Die mittlere Rezidivfreiheit lag für CFAE < 66,6% bei 9.5 Monaten, für CFAE \geq 66,6% bei 9.4 Monaten.

Der Anteil des CFAE-Areals im linken Vorhof hat in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Ablation gezeigt. Mapping von CFAE-Arealen und deren Ablation wird in aktuellen Studien kontrovers betrachtet und diskutiert (Sohal, Choudhury et al. 2015, Verma, Jiang et al. 2015).

Die Größe des Narbenareals im linken Vorhof hat jedoch signifikanten Einfluss auf das akute sowie langfristige Ergebnis der Ablation bei persistierendem VHF. Das Ergebnis ist konkordant mit den Ergebnissen aktueller Studien, welche fibrotisches Gewebe im Vorhof als unabhängigen Prädiktor des Ablationserfolgs identifiziert haben. Dies weist darauf hin, dass zuverlässige Detektion und Quantifizierung der fibrotischen Areale im linken Vorhof die Entscheidungsfindung im klinischen Alltag erleichtern können (Akoum, Daccarett et al. 2011, McGann, Akoum et al. 2014). Patienten mit einem Narbenareal < 20% können somit von einer schrittweise durchgeführten Ablation nach dem in der vorliegenden Arbeit umgesetzten Protokoll profitieren, während für das Patientenkollektiv mit einem Narbenareal \geq 20% weitere Forschung zur Optimierung der Ablationsstrategien erforderlich ist. Individualisierte Ablationsansätze mit Narbenarealen als Orientierungsstrukturen sind Gegenstand aktueller Forschung. Rolf et al. publizierten 2014 einen kombinierten Ablationsansatz mit linearer Ablation, zirkumferentieller Ablation und regionaler Ablation der Narbenareale („Homogenisierung“) (Rolf, Kircher et al. 2014). Kottkamp et al. untersuchten 2017 den Ansatz einer umzirkelnden Ablation der einzelnen im elektroanatomischen Mapping dargestellten Narbenfelder („box isolation of fibrotic areas“). Diese Strategie findet bei diffus verteilter, massiver Fibrose ihre Limitation (Rolf, Kircher et al. 2014, Kottkamp, Schreiber et al. 2017). Längerfristige Studien

sind notwendig, um den Einfluss von Narbenarealen auf das Ergebnis der Ablation bei persistierendem VHF differenziert zu untersuchen.

4.6 Limitationen

In unserer Studie benutzten wir den automatisierten NavX[®] Algorithmus für die cycle length (NavX[®]-system automated algorithm of cycle length) um CFAE zu definieren. Da bisher keine Standardisierung der Mapping-Systeme vorliegt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass mit einem anderen Mapping-System und damit anderen automatisierten Algorithmen ein anderes Ergebnis erzielt worden wäre. Eine weitere Limitation ist der relativ kleine Stichprobenumfang der untersuchten Patientengruppe (n=70). Die vorliegende Arbeit wurde als monozentrische Studie geführt.

4.7 Ausblick

Bessere Selektionskriterien werden benötigt, um die Erfolgsrate der Ablation bei persistierendem VHF zu erhöhen und die Rate der potentiellen Komplikationen bei Patienten, welche nicht von der Ablation profitieren, möglichst gering zu halten.

Nicht nur die Ausdehnung, sondern auch die Lokalisationen des Narbenareals können wichtige Prädiktoren für die erfolgreiche Ablation darstellen (Oakes, Badger et al. 2009). Um Narbenareal zu detektieren gibt es verschiedene Möglichkeiten, etabliert ist elektroanatomisches Mapping, als neuere Errungenschaft gilt das DE-MRI. Studien konnten belegen, dass durch DE-MRI mit Gadolinium-Kontrastmittel das Ausmaß von Narbenareal im linken Vorhof lokalisiert und quantifiziert werden kann (Oakes, Badger et al. 2009, Akoum, Daccarett et al. 2011). Das DE-MRI ist als diagnostisches, nicht-invasives und beliebig wiederholbares Tool zur Detektion und Quantifizierung von fibrotischen Arealen einsetzbar, stellt jedoch im klinischen Alltag durch aufwändige Untersuchungen und schlechte Bildqualität weiterhin eine Herausforderung dar (Yang, Zhuang et al. 2018). Zukünftige Studien werden zeigen, ob durch Einsatz von DE-MRI eine präinterventionelle Risikostratifikation im Sinne einer Selektion der für eine

bestimmte Ablationsstrategie geeigneten Patienten etabliert werden kann. Die Ergebnisse der laufenden DECAAF II Studie (DECAAF als Akronym für: „Efficacy of DE-MRI Guided Fibrosis Ablation versus Conventional Catheter Ablation for Atrial fibrillation“), welche alleinige PVI und PVI kombiniert mit DE-MRI gesteuerter Substratmodifikation vergleicht, sind aktuell noch ausstehend. (Siebermair, Kholmovski et al. 2017). Zukünftig könnten Patienten mit persistierendem VHF und kleinem Anteil an Narbenareal einer schrittweisen Ablation mit vielversprechendem Ergebnis unterzogen werden, bei Patienten mit persistierendem VHF und größerem Anteil an Narbenareal ist bei aktuellem Wissensstand kein Erfolg durch Ablation zu erwarten.

Bezüglich CFAE-Ablation liegen diskrepante Daten vor, welche je nach Studie von geringen (Providencia, Lambiase et al. 2015, Sohal, Choudhury et al. 2015, Verma, Jiang et al. 2015) bis vielversprechenden Ergebnissen (Martin, Curtain et al. 2018) berichten. Auch im Feld der CFAE-Ablation gibt es Entwicklungen in Richtung nicht-invasiver Diagnostik. Eine multizentrische Studie der Arbeitsgruppe Knecht et al. konnte belegen, dass durch non-invasives präinterventionelles EKG-Mapping entscheidende Strukturen für die Termination von persistierendem VHF identifiziert werden können (Knecht, Sohal et al. 2017). Diese im EKG-Mapping dargestellten Areale (sog. „Driver-Regionen“) scheinen gemäß Ammar-Busch et al. weitgehend mit den im elektroanatomischen Mapping dargestellten CFAE-Arealen übereinzustimmen. Die CFAE-Areale stellten sich jedoch nicht als spezifischer Marker für diese Driver-Regionen heraus, da diese nicht in allen CFAE-Arealen enthalten waren. Limitiert wurden diese Beobachtungen durch eine kleine Anzahl an Probanden (n=16) (Ammar-Busch, Reents et al. 2018). Aktuelle Studien konnten mittels DE-MRI zeigen, dass die Driver-Regionen in den meisten Fällen an ein fibrotisches Areal angrenzen und damit ein Zusammenhang der Aufrechterhaltung von VHF mit Narbenarealen besteht (Boyle, Hakim et al. 2018, Cochet, Dubois et al. 2018). Etwa 20% der Patienten erleiden innerhalb eines Jahres nach Ablation gesteuert durch EKG-Mapping ein Rezidiv (Haissaguerre, Hocini et al. 2014). Die Augmentation des EKG-Mappingverfahrens mit anderen Technologien zur Maximierung des Ablationserfolgs ist Gegenstand aktueller Forschung (Ammar-Busch, Reents et al. 2018, Boyle, Hakim et al. 2018). Eine weitere Entwicklung im Feld der CFAE-Ablation stellt das Targeting von durch hochauflösende Mappingverfahren indirekt dar-

gestellten rotierenden Aktivitäten dar. Abladiert werden bei dieser Methode selektiv nur Regionen, welche bei bestehendem VHF eine Häufung an Elektrogrammen aufweisen. Da sich diese Häufung an Elektrogrammen meistens in der Nähe eines Drivers (d.h. einer rotierenden Aktivität) befinden, ermöglicht diese Methode eine Termination des VHF ohne ausgedehnte Ablation (Seitz, Bars et al. 2017).

Zusätzlich zu verschiedenen Bildgebungsverfahren wird an Ablationstechniken geforscht. Die Technik der Anpressdruck-Ablation beruht auf dem Prinzip der Optimierung der durch RF gesetzten Läsionen. Die Entwicklung dieser Methode erfolgte aufgrund der Annahme, dass es nach PVI durch unzureichend tiefe und nahtlose Läsionen zur elektrischen Rekonnektion der Pulmonalvenen kommen kann. Der sog. Ablation-Index kann mit hoher Präzision die Tiefe der mit dem Katheter gesetzten Läsion berechnen (Nakagawa and Jackman 2014, Taghji, El Haddad et al. 2018). Philips et al. konnten 2018 zeigen, dass durch Anpressdruck-Ablation unter Nutzung des sog. Ablationindex eine optimierte Isolation der Pulmonalvenen erreicht werden kann (Phlips, Taghji et al. 2018). Eine Studie von Bourier et al. beschäftigte sich mit der Anwendung von HPSD-(high-power-short-duration) Ablation. Die Ergebnisse zeigten, dass die durch HPSD RF gesetzten Läsionen ein ähnliches Volumen, jedoch eine veränderte Geometrie im Vergleich zu konventionellen RF Läsionen aufwiesen (Bourier and Duchateau 2018). Der Nutzen für die Ablation von persistierendem VHF durch Setzen von zusätzlichen Läsionen ist Gegenstand aktueller Forschung (Su, Alzubaidi et al. 2016), allerdings mangelt es bisher an Validierung der Datenlage durch größere multizentrische Studien.

5 Zusammenfassung

Vorhofflimmern (VHF) stellt mit weltweit 33,5 Millionen Betroffenen die häufigste Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen dar (Go, Hylek et al. 2001, Chugh, Havmoeller et al. 2014, Calkins, Hindricks et al. 2017). Die Assoziation von VHF mit relevanter Morbidität, Mortalität und nicht zuletzt die Auswirkung auf Kosten im Gesundheitssystem führen zu steigendem Interesse an effektiven Therapieoptionen. Die Katheterablation ist bei medikamentös therapierefraktärem, symptomatischem VHF die beste aktuell verfügbare Form der Rhythmuskontrolle (Parkash, Tang et al. 2011).

Bei paroxysmalem VHF können durch Ablation überzeugende Ergebnisse erreicht werden, während bei persistierendem und langanhaltendem VHF weiterhin nach sinnvollen Methoden der Ablation geforscht wird (Oral, Knight et al. 2002, Hocini, Sanders et al. 2004, O'Neill, Jais et al. 2006, Cappato, Calkins et al. 2010). Verschiedene Strategien der Katheterablation sollten an den jeweiligen Patienten und die jeweilige Art von VHF angepasst werden. Wird ein selektives Vorgehen bei der Ablation angestrebt, verlangt dies ein detailliertes Verständnis des zugrundeliegenden Mechanismus der jeweiligen Art und Ausprägung von VHF.

Bereits 1995 konnte in Studien gezeigt werden, dass chronische oder wiederkehrende fibrillatorische Aktivität in den Vorhöfen progressives und strukturelles Remodelling induziert (Morillo, Klein et al. 1995, Wijffels, Kirchhof et al. 1995). Durch den Umbau des Vorhofmyokards entstehen unter anderem Substratareale, welche VHF aufrechterhalten können, beispielsweise CFAE-Areale (Nademanee, McKenzie et al. 2004). Schlussendlich resultiert der Umbauprozess in einem Verlust von Kardiomyozyten und damit einem erhöhten Kollagengehalt im Sinne einer Fibrose des Vorhofmyokards (Allessie, Ausma et al. 2002). Welchen Einfluss die spezifischen Veränderungen im Vorhofmyokard auf den Ablationserfolg haben ist nicht abschließend geklärt. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Narben- und Substratarealen auf das Ergebnis der Ablation von persistierendem VHF untersucht.

In die Studie eingeschlossen wurden 70 Patienten, welche am Deutschen Herzzentrum München einer Erstablation bei persistierendem oder langanhaltendem VHF unterzogen wurden. Bei allen Patienten wurde eine schrittweise Ablation nach elektroanatomischem Mapping durchgeführt. Anhand des Ensite-NavX® Viewer Programms konnte die elektrische Aktivität im Vorhof dargestellt und somit die einzelnen Areale vermessen und ausgewertet werden. Nach der Intervention wurde ein 12-monatiges Follow-up durchgeführt, um die Auswirkung der jeweiligen Areale auf das Ergebnis der Ablation untersuchen zu können.

Die Anteilsfläche des Narbenareals im linken Vorhof erwies sich in der durchgeführten Cox-Regression als einziger unabhängiger Faktor, der mit der Terminierung in den Sinusrhythmus assoziiert ist. In der vorliegenden Studie konnte somit belegt werden, dass eine kleine Anteilsfläche an Narbenareal im linken Vorhof als protektiver Faktor für die Terminierung in den Sinusrhythmus bei Erstablation angesehen werden kann. Zusätzlich zeigte sich, dass bei kleinem Anteil an Narbenareal eine signifikant längere rezidivfreie Zeit nach Erstablation zu erwarten ist. Patienten mit einer Anteilsfläche von Narbenareal $< 20\%$ profitieren demnach von einer schrittweise durchgeführten Ablation („modified stepwise approach“), wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde. Für Patienten mit $\geq 20\%$ Narbenareal sind weitere Studien nötig, um eine optimale Ablationsstrategie zu identifizieren.

6 Literaturverzeichnis

Ad, N., R. J. Damiano, Jr., V. Badhwar, H. Calkins, M. La Meir, T. Nitta, N. Doll, S. D. Holmes, A. A. Weinstein and M. Gillinov (2017). "Expert consensus guidelines: Examining surgical ablation for atrial fibrillation." J Thorac Cardiovasc Surg **153**(6): 1330-1354.e1331.

Aime-Sempe, C., T. Folliguet, C. Rucker-Martin, M. Krajewska, S. Krajewska, M. Heimbürger, M. Aubier, J. J. Mercadier, J. C. Reed and S. N. Hatem (1999). "Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria." J Am Coll Cardiol **34**(5): 1577-1586.

Airaksinen, K. E., T. Gronberg, I. Nuotio, M. Nikkinen, A. Ylitalo, F. Biancari and J. E. Hartikainen (2013). "Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study." J Am Coll Cardiol **62**(13): 1187-1192.

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.

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

Ammar-Busch, S., F. Bourier, T. Reents, V. Semmler, M. Telishevska, S. Kathan, M. Hofmann, G. Hessling and I. Deisenhofer (2017). "Ablation of Complex Fractionated Electrograms With or Without ADDitional LINEar Lesions for Persistent Atrial Fibrillation (The ADLINE Trial)." J Cardiovasc Electrophysiol **28**(6): 636-641.

Ammar-Busch, S., A. Buiatti, A. Tatzber, T. Reents, F. Bourier, V. Semmler, M. Telishevska, G. Hessling and I. Deisenhofer (2018). "Predictors of low voltage areas in persistent atrial fibrillation: is it really a matter of time?" J Interv Card Electrophysiol.

Ammar-Busch, S., T. Reents, S. Knecht, T. Rostock, T. Arentz, M. Duytschaever, T. Neumann, B. Cauchemez, J. P. Albenque, G. Hessling and I. Deisenhofer (2018). "Correlation between atrial fibrillation driver locations and complex fractionated atrial electrograms in patients with persistent atrial fibrillation." Pacing Clin Electrophysiol.

Ammar, S., G. Hessling, T. Reents, S. Fichtner, J. Wu, P. Zhu, S. Kathan, H. L. Estner, C. Jilek, C. Kolb, B. Haller and I. Deisenhofer (2011). "Arrhythmia type after persistent atrial fibrillation ablation predicts success of the repeat procedure." Circ Arrhythm Electrophysiol **4**(5): 609-614.

Ammar, S., G. Hessling, T. Reents, M. Paulik, S. Fichtner, P. Schon, R. Dillier, S. Kathan, C. Jilek, C. Kolb, B. Haller and I. Deisenhofer (2013). "Importance of sinus rhythm as endpoint of persistent atrial fibrillation ablation." J Cardiovasc Electrophysiol **24**(4): 388-395.

Andrade, J. G., P. Khairy, A. Verma, P. G. Guerra, M. Dubuc, L. Rivard, M. W. Deyell, B. Mondesert, B. Thibault, M. Talajic, D. Roy and L. Macle (2012). "Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation." Pacing Clin Electrophysiol **35**(1): 106-116.

Andrade, J. G., L. Macle, P. Khairy, Y. Khaykin, R. Mantovan, G. De Martino, J. Chen, C. A. Morillo, P. Novak, P. G. Guerra, G. Nair, E. G. Torrecilla and A. Verma (2012). "Incidence and significance of early recurrences associated with different ablation strategies for AF: a STAR-AF substudy." J Cardiovasc Electrophysiol **23**(12): 1295-1301.

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

Bassiouny, M., W. Saliba, A. Hussein, J. Rickard, M. Diab, W. Aman, T. Dresing, T. t. Callahan, M. Bhargava, D. O. Martin, M. Shao, B. Baranowski, K. Tarakji, P. J. Tchou, A. Hakim, M. Kanj, B. Lindsay and O. Wazni (2016). "Randomized Study of Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Ablate in Sinus Rhythm Versus Ablate Complex-Fractionated Atrial Electrograms in Atrial Fibrillation." Circ Arrhythm Electrophysiol **9**(2): e003596.

Basu, S., M. Nagendran and M. Maruthappu (2012). "How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery?" Interact Cardiovasc Thorac Surg **15**(4): 741-748.

Berger, M. and P. Schweitzer (1998). "Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis." Am J Cardiol **82**(12): 1545-1547, a1548.

Boldt, A., U. Wetzel, J. Lauschke, J. Weigl, J. Gummert, G. Hindricks, H. Kottkamp and S. Dhein (2004). "Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease." Heart **90**(4): 400-405.

Borggrefe, M., G. Hindricks, W. Haverkamp and G. Breithardt (1990). "Catheter ablation using radiofrequency energy." Clin Cardiol **13**(2): 127-131.

Bourier, F. and J. Duchateau (2018). "High-power short-duration versus standard radiofrequency ablation: Insights on lesion metrics." **29**(11): 1570-1575.

Boyle, P. M., J. B. Hakim, S. Zahid, W. H. Franceschi, M. J. Murphy, E. J. Vigmond, R. Dubois, M. Haissaguerre, M. Hocini, P. Jais, N. A. Trayanova and H. Cochet (2018). "Comparing Reentrant Drivers Predicted by Image-Based Computational Modeling and Mapped by Electrocardiographic Imaging in Persistent Atrial Fibrillation." Front Physiol **9**: 414.

Brilla, C. G. (2000). "Regression of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: diverse effects of various antihypertensive drugs." Cardiovasc Res **46**(2): 324-331.

Budera, P., Z. Straka, P. Osmancik, T. Vanek, S. Jelinek, J. Hlavicka, R. Fojt, P. Cervinka, M. Hulman, M. Smid, M. Maly and P. Widimsky (2012). "Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study." Eur Heart J **33**(21): 2644-2652.

Bühl, A. (2014). SPSS 22. München, Pearson.

Bunch, T. J., T. M. Munger, P. A. Friedman, S. J. Asirvatham, P. A. Brady, Y. M. Cha, R. F. Rea, W. K. Shen, B. D. Powell, S. R. Ommen, K. H. Monahan, J. M. Haroldson and D. L. Packer (2008). "Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy." J Cardiovasc Electrophysiol **19**(10): 1009-1014.

Burkauskiene, A. (2005). "Age-related changes in the structure of myocardial collagen network of auricle of the right atrium in healthy persons and ischemic heart disease patients." Medicina (Kaunas) **41**(2): 145-154.

Calkins, H., G. Hindricks, R. Cappato, Y. H. Kim, E. B. Saad, L. Aguinaga, J. G. Akar, V. Badhwar, J. Brugada, J. Camm, P. S. Chen, S. A. Chen, M. K. Chung, J. C. Nielsen, A. B. Curtis, D. W. Davies, J. D. Day, A. d'Avila, N. de Groot, L. Di Biase, M. Duytschaever, J. R. Edgerton, K. A. Ellenbogen, P. T. Ellinor, S. Ernst, G. Fenelon, E. P. Gerstenfeld, D. E. Haines, M. Haissaguerre, R. H. Helm, E. Hylek, W. M. Jackman, J. Jalife, J. M. Kalman, J. Kautzner, H. Kottkamp, K. H. Kuck, K. Kumagai, R. Lee, T. Lewalter, B. D. Lindsay, L. Macle, M. Mansour, F. E. Marchlinski, G. F. Michaud, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, K. Okumura, D. Packer, E. Pokushalov, M. R. Reynolds, P. Sanders, M. Scanavacca, R. Schilling, C. Tondo, H. M. Tsao, A. Verma, D. J. Wilber and T. Yamane (2017). "2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary." J Arrhythm **33**(5): 369-409.

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.

Calkins, H., M. R. Reynolds, P. Spector, M. Sondhi, Y. Xu, A. Martin, C. J. Williams and I. Sledge (2009). "Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses." Circ Arrhythm Electrophysiol **2**(4): 349-361.

Calvo, N., L. Mont, D. Tamborero, A. Berruezo, G. Viola, E. Guasch, M. Nadal, D. Andreu, B. Vidal, M. Sitges and J. Brugada (2010). "Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes." Europace **12**(1): 30-36.

Cappato, R., H. Calkins, S. A. Chen, W. Davies, Y. Iesaka, J. Kalman, Y. H. Kim, G. Klein, A. Natale, D. Packer, C. Ricci, A. Skanes and M. Ranucci (2011). "Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report." J Am Coll Cardiol **58**(25): 2696-2697.

Cappato, R., H. Calkins, S. A. Chen, W. Davies, Y. Iesaka, J. Kalman, Y. H. Kim, G. Klein, A. Natale, D. Packer and A. Skanes (2009). "Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation." J Am Coll Cardiol **53**(19): 1798-1803.

Cappato, R., H. Calkins, S. A. Chen, W. Davies, Y. Iesaka, J. Kalman, Y. H. Kim, G. Klein, A. Natale, D. Packer, A. Skanes, F. Ambrogi and E. Biganzoli (2010). "Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of

catheter ablation for human atrial fibrillation." Circ Arrhythm Electrophysiol **3**(1): 32-38.

Cheema, A., J. Dong, D. Dalal, J. E. Marine, C. A. Henrikson, D. Spragg, A. Cheng, S. Nazarian, K. Bilchick, S. Sinha, D. Scherr, I. Almasry, H. Halperin, R. Berger and H. Calkins (2007). "Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation." J Cardiovasc Electrophysiol **18**(4): 387-391.

Chevalier, P., A. Leizorovicz, P. Maureira, J. P. Carteaux, H. Corbineau, T. Caus, B. DeBreyne, P. Mabot, C. Dechillou, J. C. Deharo, S. Barry, P. Touboul, J. P. Villemot and J. F. Obadia (2009). "Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR)." Arch Cardiovasc Dis **102**(11): 769-775.

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.

Chun, K. R., B. Schmidt, K. H. Kuck, D. Andresen, S. Willems, S. G. Spitzer, E. Hoffmann, B. Schumacher, L. Eckardt, K. Seidl, C. Junger, M. Horack, J. Brachmann and J. Senges (2013). "Catheter ablation of atrial fibrillation in the young: insights from the German Ablation Registry." Clin Res Cardiol **102**(6): 459-468.

Cochet, H., R. Dubois, S. Yamashita, N. Al Jefairi, B. Berte, J. M. Sellal, D. Hooks, A. Frontera, S. Amraoui, A. Zemoura, A. Denis, N. Derval, F. Sacher, O. Corneloup, V. Latrabe, S. Clement-Guinaudeau, J. Relan, S. Zahid, P. M. Boyle, N. A. Trayanova, O. Bernus, M. Montaudon, F. Laurent, M. Hocini, M. Haissaguerre and P. Jais (2018). "Relationship Between Fibrosis Detected on Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance and Re-Entrant Activity Assessed With Electrocardiographic Imaging in Human Persistent Atrial Fibrillation." JACC Clin Electrophysiol **4**(1): 17-29.

Cox, J. L., R. B. Schuessler, H. J. D'Agostino, Jr., C. M. Stone, B. C. Chang, M. E. Cain, P. B. Corr and J. P. Boineau (1991). "The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure." J Thorac Cardiovasc Surg **101**(4): 569-583.

Das, M., G. J. Wynn, M. Morgan, B. Lodge, J. E. Waktare, D. M. Todd, M. C. Hall, R. L. Snowdon, S. Modi and D. Gupta (2015). "Recurrence of atrial tachyarrhythmia during the second month of the blanking period is associated with more extensive pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study." Circ Arrhythm Electrophysiol **8**(4): 846-852.

de Vos, C. B., R. Pisters, R. Nieuwlaat, M. H. Prins, R. G. Tieleman, R. J. Coelen, A. C. van den Heijkant, M. A. Allessie and H. J. Crijns (2010). "Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis." J Am Coll Cardiol **55**(8): 725-731.

Deneke, T., D. I. Shin, O. Balta, K. Bunz, F. Fassbender, A. Mugge, H. Anders, M. Horlitz, M. Pasler, S. Karthikapallil, T. Arentz, D. Beyer and M. Bansmann (2011). "Postablation asymptomatic cerebral lesions: long-term follow-up using magnetic resonance imaging." Heart Rhythm **8**(11): 1705-1711.

Di Biase, L., J. D. Burkhardt, P. Mohanty, J. Sanchez, R. Horton, G. J. Gallinghouse, D. Lakkireddy, A. Verma, Y. Khaykin, R. Hongo, S. Hao, S. Beheiry, G. Pelargonio, A. Dello Russo, M. Casella, P. Santarelli, P. Santangeli, P. Wang, A. Al-Ahmad, D. Patel, S. Themistoclakis, A. Bonso, A. Rossillo, A. Corrado, A. Raviele, J. E. Cummings, R. A. Schweikert, W. R. Lewis and A. Natale (2010). "Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio." Circulation **121**(23): 2550-2556.

Dukkipati, S. R., K. H. Kuck, P. Neuzil, I. Woollett, J. Kautzner, H. T. McElderry, B. Schmidt, E. P. Gerstenfeld, S. K. Doshi, R. Horton, A. Metzner, A. d'Avila, J. N. Ruskin, A. Natale and V. Y. Reddy (2013). "Pulmonary vein isolation using a visually guided laser balloon catheter: the first 200-patient multicenter clinical experience." Circ Arrhythm Electrophysiol **6**(3): 467-472.

Edgerton, J. R., C. Mahoney, M. J. Mack, K. Roper and M. A. Herbert (2011). "Long-term monitoring after surgical ablation for atrial fibrillation: how much is enough?" J Thorac Cardiovasc Surg **142**(1): 162-165.

Ehrlich, J. R. and S. H. Hohnloser (2005). "[Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation]." Z Kardiol **94**(1): 14-22.

Estner, H. L., G. Hessling, R. Biegler, J. Schreieck, S. Fichtner, J. Wu, C. Jilek, B. Zrenner, G. Ndrepepa, C. Schmitt and I. Deisenhofer (2011). "Complex fractionated atrial electrogram or linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation--a prospective randomized study." Pacing Clin Electrophysiol **34**(8): 939-948.

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.

Fareh, S., C. Villemaire and S. Nattel (1998). "Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling." Circulation **98**(20): 2202-2209.

Fender, E. A., R. J. Widmer, D. O. Hodge, G. M. Cooper, K. H. Monahan, L. A. Peterson, D. R. Holmes, Jr. and D. L. Packer (2016). "Severe Pulmonary Vein Stenosis Resulting From Ablation for Atrial Fibrillation: Presentation, Management, and Clinical Outcomes." Circulation **134**(23): 1812-1821.

Field, A. (2009). Discovering Statistics Using SPSS. London, SAGE Publications Ltd.

Forkmann, M., C. Schwab, D. Edler, A. Vevecka, S. Butz, B. Haller, J. Brachmann and S. Busch (2019). "Characteristics of early recurrences detected by continuous cardiac monitoring influencing the long-term outcome after atrial fibrillation ablation." **30**(10): 1886-1893.

Forleo, G. B., G. De Martino, M. Mantica, G. Carreras, Q. Parisi, G. Zingarini, S. Panigada, E. Romano, A. Dello Russo, L. Di Biase, A. Natale and C. Tondo

(2013). "Clinical impact of catheter ablation in patients with asymptomatic atrial fibrillation: the IRON-AF (Italian registry on NavX atrial fibrillation ablation procedures) study." Int J Cardiol **168**(4): 3968-3970.

Furlanello, F., P. Lupo, M. Pittalis, S. Foresti, L. Vitali-Serdoz, P. Francia, G. De Ambroggi, P. Ferrero, S. Nardi, G. Inama, L. De Ambroggi and R. Cappato (2008). "Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in athletes referred for disabling symptoms preventing usual training schedule and sport competition." J Cardiovasc Electrophysiol **19**(5): 457-462.

Fuster, V., L. E. Ryden, D. S. Cannom, H. J. Crijns, A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen, J. L. Halperin, G. N. Kay, J. Y. Le Huezey, J. E. Lowe, S. B. Olsson, E. N. Prystowsky, J. L. Tamargo and L. S. Wann (2011). "2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society." J Am Coll Cardiol **57**(11): e101-198.

Fuster, V., L. E. Ryden, D. S. Cannom, H. J. Crijns, A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen, J. L. Halperin, J. Y. Le Heuzey, G. N. Kay, J. E. Lowe, S. B. Olsson, E. N. Prystowsky, J. L. Tamargo, S. Wann, S. C. Smith, Jr., A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, J. L. Halperin, S. A. Hunt, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page, B. Riegel, S. G. Priori, J. J. Blanc, A. Budaj, A. J. Camm, V. Dean, J. W. Deckers, C. Despres, K. Dickstein, J. Lekakis, K. McGregor, M. Metra, J. Morais, A. Osterspey, J. L. Tamargo and J. L. Zamorano (2006). "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society." Circulation **114**(7): e257-354.

Gage, B. F., A. D. Waterman, W. Shannon, M. Boechler, M. W. Rich and M. J. Radford (2001). "Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation." Jama **285**(22): 2864-2870.

Gaita, F., D. Caponi, M. Pianelli, M. Scaglione, E. Toso, F. Cesarani, C. Boffano, G. Gandini, M. C. Valentini, R. De Ponti, F. Halimi and J. F. Leclercq (2010). "Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation." Circulation **122**(17): 1667-1673.

Ghanbari, H., K. Baser, K. Jongnarangsin, A. Chugh, B. K. Nallamothu, B. W. Gillespie, H. D. Baser, A. Suwanagool, T. Crawford, R. Latchamsetty, E. Good, F. Pelosi, Jr., F. Bogun, F. Morady and H. Oral (2014). "Mortality and cerebrovascular events after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation." Heart Rhythm **11**(9): 1503-1511.

Gillinov, A. M., A. C. Gelijns, M. K. Parides, J. J. DeRose, Jr., A. J. Moskowitz, P. Voisine, G. Ailawadi, D. Bouchard, P. K. Smith, M. J. Mack, M. A. Acker, J. C. Mullen, E. A. Rose, H. L. Chang, J. D. Puskas, J. P. Couderc, T. J. Gardner, R. Varghese, K. A. Horvath, S. F. Bolling, R. E. Michler, N. L. Geller, D. D. Ascheim, M. A. Miller, E. Bagiella, E. G. Moquete, P. Williams, W. C. Taddei-Peters, P. T. O'Gara, E. H. Blackstone and M. Argenziano (2015). "Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery." N Engl J Med **372**(15): 1399-1409.

Go, A. S., E. M. Hylek, K. A. Phillips, Y. Chang, L. E. Henault, J. V. Selby and D. E. Singer (2001). "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study." Jama **285**(18): 2370-2375.

Gramley, F., J. Lorenzen, C. Knackstedt, O. R. Rana, E. Saygili, D. Frechen, S. Stanzel, F. Pezzella, E. Koellensperger, C. Weiss, T. Munzel and P. Schauerte (2009). "Age-related atrial fibrosis." Age (Dordr) **31**(1): 27-38.

Haines, D. E. and A. F. Verow (1990). "Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium." Circulation **82**(3): 1034-1038.

Haines, D. E. and D. D. Watson (1989). "Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall." Pacing Clin Electrophysiol **12**(6): 962-976.

Haissaguerre, M., M. Hocini, A. Denis, A. J. Shah, Y. Komatsu, S. Yamashita, M. Daly, S. Amraoui, S. Zellerhoff, M. Q. Picat, A. Quotb, L. Jesel, H. Lim, S. Ploux, P. Bordachar, G. Attuel, V. Meillet, P. Ritter, N. Derval, F. Sacher, O. Bernus, H. Cochet, P. Jais and R. Dubois (2014). "Driver domains in persistent atrial fibrillation." Circulation **130**(7): 530-538.

Haissaguerre, M., M. Hocini, P. Sanders, F. Sacher, M. Rotter, Y. Takahashi, T. Rostock, L. F. Hsu, P. Bordachar, S. Reuter, R. Roudaut, J. Clementy and P. Jais (2005). "Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias." J Cardiovasc Electrophysiol **16**(11): 1138-1147.

Haissaguerre, M., P. Jais, D. C. Shah, T. Arentz, D. Kalusche, A. Takahashi, S. Garrigue, M. Hocini, J. T. Peng and J. Clementy (2000). "Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers." J Cardiovasc Electrophysiol **11**(1): 2-10.

Haissaguerre, M., P. Jais, D. C. Shah, S. Garrigue, A. Takahashi, T. Lavergne, M. Hocini, J. T. Peng, R. Roudaut and J. Clementy (2000). "Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci." Circulation **101**(12): 1409-1417.

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.

Haissaguerre, M., F. I. Marcus, B. Fischer and J. Clementy (1994). "Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases." J Cardiovasc Electrophysiol **5**(9): 743-751.

Haissaguerre, M., P. Sanders, M. Hocini, Y. Takahashi, M. Rotter, F. Sacher, T. Rostock, L. F. Hsu, P. Bordachar, S. Reuter, R. Roudaut, J. Clementy and P. Jais (2005). "Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination." J Cardiovasc Electrophysiol **16**(11): 1125-1137.

Haissaguerre, M., D. C. Shah, P. Jais, M. Hocini, T. Yamane, I. Deisenhofer, M. Chauvin, S. Garrigue and J. Clementy (2000). "Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins." Circulation **102**(20): 2463-2465.

Hakalahti, A., F. Biancari, J. C. Nielsen and M. J. Raatikainen (2015). "Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis." Europace **17**(3): 370-378.

Han, F. T. and N. Marrouche (2015). "An atrial fibrosis-based approach for atrial fibrillation ablation." Future Cardiol **11**(6): 673-681.

Herold, G. D. m. (2019). Innere Medizin. Köln, Herold, Gerd Dr. med.

Hobbs, F. R., C. J. Taylor, G. Jan Geersing, F. H. Rutten and J. R. Brouwer (2016). "European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care." Eur J Prev Cardiol **23**(5): 460-473.

Hocini, M., P. Sanders, I. Deisenhofer, P. Jais, L. F. Hsu, C. Scavee, R. Weerasoriya, F. Raybaud, L. Macle, D. C. Shah, S. Garrigue, P. Le Metayer, J. Clementy and M. Haissaguerre (2003). "Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses." Circulation **108**(10): 1172-1175.

Hocini, M., P. Sanders, P. Jais, L. F. Hsu, Y. Takahashi, M. Rotter, J. Clementy and M. Haissaguerre (2004). "Techniques for curative treatment of atrial fibrillation." J Cardiovasc Electrophysiol **15**(12): 1467-1471.

Hohnloser, S. H., K. H. Kuck and J. Lillenthal (2000). "Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial." Lancet **356**(9244): 1789-1794.

Holmes, D. R., Jr., K. H. Monahan and D. Packer (2009). "Pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation: clinical spectrum and interventional considerations." JACC Cardiovasc Interv **2**(4): 267-276.

Hsu, L. F., P. Jais, M. Hocini, P. Sanders, C. Scavee, F. Sacher, Y. Takahashi, M. Rotter, J. L. Pasquie, J. Clementy and M. Haissaguerre (2005). "Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation." Pacing Clin Electrophysiol **28 Suppl 1**: S106-109.

Huang, J. L., C. T. Tai, J. T. Chen, C. T. Ting, Y. T. Chen, M. S. Chang and S. A. Chen (2003). "Effect of atrial dilatation on electrophysiologic properties and inducibility of atrial fibrillation." Basic Res Cardiol **98**(1): 16-24.

Inada, K., T. Yamane, K. Tokutake, K. Yokoyama, T. Mishima, M. Hioki, R. Narui, K. Ito, S. Tanigawa, S. Yamashita, M. Tokuda, S. Matsuo, K. Shibayama, S. Miyanaga, T. Date, K. Sugimoto and M. Yoshimura (2014). "The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up." Europace **16**(2): 208-213.

Jadidi, A. S., H. Cochet, A. J. Shah, S. J. Kim, E. Duncan, S. Miyazaki, M. Sermesant, H. Lehrmann, M. Lederlin, N. Linton, A. Forclaz, I. Nault, L. Rivard, M. Wright, X. Liu, D. Scherr, S. B. Wilton, L. Roten, P. Pascale, N. Derval, F. Sacher, S. Knecht, C. Keyl, M. Hocini, M. Montaudon, F. Laurent, M. Haissaguerre and P. Jais (2013). "Inverse relationship between fractionated electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation: combined magnetic resonance imaging and high-density mapping." J Am Coll Cardiol **62**(9): 802-812.

Jadidi, A. S., E. Duncan, S. Miyazaki, N. Lellouche, A. J. Shah, A. Forclaz, I. Nault, M. Wright, L. Rivard, X. Liu, D. Scherr, S. B. Wilton, F. Sacher, N. Derval, S. Knecht, S. J. Kim, M. Hocini, S. Narayan, M. Haissaguerre and P. Jais

(2012). "Functional nature of electrogram fractionation demonstrated by left atrial high-density mapping." Circ Arrhythm Electrophysiol **5**(1): 32-42.

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-Sidloky, 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. Clementy and M. Haissaguerre (2008). "Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study." Circulation **118**(24): 2498-2505.

Jais, P., M. Haissaguerre, D. C. Shah, S. Chouairi and J. Clementy (1996). "Regional disparities of endocardial atrial activation in paroxysmal atrial fibrillation." Pacing Clin Electrophysiol **19**(11 Pt 2): 1998-2003.

Jais, P., M. Haissaguerre, D. C. Shah, S. Chouairi, L. Gencel, M. Hocini and J. Clementy (1997). "A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation." Circulation **95**(3): 572-576.

Jais, P., R. Weerasooriya, D. C. Shah, M. Hocini, L. Macle, K. J. Choi, C. Scavee, M. Haissaguerre and J. Clementy (2002). "Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): past, present and future." Cardiovasc Res **54**(2): 337-346.

January, C. T., L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins, J. E. Cigarroa, J. C. Cleveland, Jr., J. B. Conti, P. T. Ellinor, M. D. Ezekowitz, M. E. Field, K. T. Murray, R. L. Sacco, W. G. Stevenson, P. J. Tchou, C. M. Tracy and C. W. Yancy (2014). "2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society." J Am Coll Cardiol **64**(21): e1-76.

Jiang, H., Z. Lu, H. Lei, D. Zhao, B. Yang and C. Huang (2006). "Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for

paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease." J Interv Card Electrophysiol **15**(3): 157-163.

Kannel, W. B., R. D. Abbott, D. D. Savage and P. M. McNamara (1982). "Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study." N Engl J Med **306**(17): 1018-1022.

Karch, M. R., B. Zrenner, I. Deisenhofer, J. Schreieck, G. Ndrepepa, J. Dong, K. Lamprecht, P. Barthel, E. Luciani, A. Schomig and C. Schmitt (2005). "Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies." Circulation **111**(22): 2875-2880.

Kim, M. H., S. S. Johnston, B. C. Chu, M. R. Dalal and K. L. Schulman (2011). "Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States." Circ Cardiovasc Qual Outcomes **4**(3): 313-320.

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. Alexandru Popescu, U. Schotten, B. Van Putte and P. Vardas (2017). "2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS." Rev Esp Cardiol (Engl Ed) **70**(1): 50.

Kirchhof, P., G. Y. H. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. V. Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. D. Caterina, J. D. Sutter, A. Götte, B. Gorenek, M. Haldal, S. H. Hohnloser, P. Kolh, J.-Y. L. Heuzey, P. Ponikowski and F. H. Rutten (2012). Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern.

Knecht, S., M. Sohal, I. Deisenhofer, J. P. Albenque, T. Arentz, T. Neumann, B. Cauchemez, M. Duytschaever, K. Ramoul, T. Verbeet, S. Thorsten, A. Jadidi, S. Combes, R. Tavernier, Y. Vandekerckhove, S. Ernst, D. Packer and T. Rostock (2017). "Multicentre evaluation of non-invasive biatrial mapping for persistent atrial fibrillation ablation: the AFACART study." Europace **19**(8): 1302-1309.

Koopman, P., D. Nuyens, C. Garweg, A. La Gerche, S. De Buck, L. Van Casteren, B. Alzand, R. Willems and H. Heidebuchel (2011). "Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation." Europace **13**(10): 1386-1393.

Kottkamp, H., B. Hugel, B. Krauss, U. Wetzel, A. Fleck, G. Schuler and G. Hindricks (2000). "Electromagnetic versus fluoroscopic mapping of the inferior isthmus for ablation of typical atrial flutter: A prospective randomized study." Circulation **102**(17): 2082-2086.

Kottkamp, H., D. Schreiber, F. Moser and A. Rieger (2017). "Therapeutic Approaches to Atrial Fibrillation Ablation Targeting Atrial Fibrosis." JACC Clin Electrophysiol **3**(7): 643-653.

Kubinger, K. D., D. Rasch and K. Moder (2009). "Zur Legende der Voraussetzungen des t-Tests für unabhängige Stichproben." Psychologische Rundschau **60**(1): 26-27.

Lall, S. C., S. J. Melby, R. K. Voeller, A. Zierer, M. S. Bailey, T. J. Guthrie, M. R. Moon, N. Moazami, J. S. Lawton and R. J. Damiano, Jr. (2007). "The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: a propensity analysis." J Thorac Cardiovasc Surg **133**(2): 389-396.

Leong-Sit, P., E. Zado, D. J. Callans, F. Garcia, D. Lin, S. Dixit, R. Bala, M. P. Riley, M. D. Hutchinson, J. Cooper, E. P. Gerstenfeld and F. E. Marchlinski (2010). "Efficacy and risk of atrial fibrillation ablation before 45 years of age." Circ Arrhythm Electrophysiol **3**(5): 452-457.

Lim, H. S., N. Derval, Y. Komatsu, S. Zellerhoff, A. Denis, A. J. Shah, F. Sacher, M. Hocini, P. Jais and M. Haissaguerre (2015). "Is ablation to termination the best strategy for ablation of persistent atrial fibrillation? Persistent atrial fibrillation is best ablated by a strategy that terminates the arrhythmia: procedural termination is associated with improved long-term outcomes." Circ Arrhythm Electrophysiol **8**(4): 963-971.

Lim, H. S., C. Schultz, J. Dang, M. Alasady, D. H. Lau, A. G. Brooks, C. X. Wong, K. C. Roberts-Thomson, G. D. Young, M. I. Worthley, P. Sanders and S.

R. Willoughby (2014). "Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation." Circ Arrhythm Electrophysiol **7**(1): 83-89.

Lim, K. T., S. Matsuo, M. D. O'Neill, S. Knecht, L. Arantes, N. Derval, P. Jais, M. Hocini, J. Clementy and M. Haissaguerre (2007). "Catheter ablation of persistent and permanent atrial fibrillation: Bordeaux experience." Expert Rev Cardiovasc Ther **5**(4): 655-662.

Linhart, M., B. Bellmann, E. Mittmann-Braun, J. W. Schrickel, A. Bitzen, R. Andrie, A. Yang, G. Nickenig, L. Lickfett and T. Lewalter (2009). "Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study." J Cardiovasc Electrophysiol **20**(12): 1343-1348.

Lip, G. Y., R. Nieuwlaat, R. Pisters, D. A. Lane and H. J. Crijns (2010). "Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation." Chest **137**(2): 263-272.

Liu, Y., X. Zhan, Y. Xue, H. Deng, X. Fang, H. Liao, J. Huang, F. Liu, Y. Liang, W. Wei and S. Wu (2016). "Incidence and outcomes of cerebrovascular events complicating catheter ablation for atrial fibrillation." Europace **18**(9): 1357-1365.

Lown, B., R. Amarasingham and J. Neuman (1962). "New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge." Jama **182**: 548-555.

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.

Martin, C. A., J. P. Curtain, P. R. Gajendragadkar, D. A. Begley, S. P. Fynn, A. A. Grace, P. M. Heck, M. S. Virdee and S. Agarwal (2018). "Ablation of

Complex Fractionated Electrograms Improves Outcome in Persistent Atrial Fibrillation of Over 2 Year's Duration." J Atr Fibrillation **10**(5): 1607.

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.

Melo, J., P. Adragao, J. Neves, M. Ferreira, A. Timoteo, T. Santiago, R. Ribeiras and M. Canada (2000). "Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device." Eur J Cardiothorac Surg **18**(2): 182-186.

Merchant, F. M. and D. B. Delurgio (2014). "Catheter ablation of atrial fibrillation and risk of asymptomatic cerebral embolism." Pacing Clin Electrophysiol **37**(3): 389-397.

Moe, G. K., W. C. Rheinboldt and J. A. Abildskov (1964). "A computer model of Atrial Fibrillation." Am Heart J **67**: 200-220.

Mohanty, S., P. Santangeli, P. Mohanty, L. Di Biase, S. Holcomb, C. Trivedi, R. Bai, D. Burkhardt, R. Hongo, S. Hao, S. Beheiry, F. Santoro, G. Forleo, J. G. Gallinghouse, R. Horton, J. E. Sanchez, S. Bailey, P. M. Hranitzky, J. Zagrodzky and A. Natale (2014). "Catheter ablation of asymptomatic longstanding persistent atrial fibrillation: impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival." J Cardiovasc Electrophysiol **25**(10): 1057-1064.

Mohr, F. W., A. M. Fabricius, V. Falk, R. Autschbach, N. Doll, U. Von Oppell, A. Diegeler, H. Kottkamp and G. Hindricks (2002). "Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short-term and midterm results." J Thorac Cardiovasc Surg **123**(5): 919-927.

Mont, L., F. Bisbal, A. Hernandez-Madrid, N. Perez-Castellano, X. Vinolas, A. Arenal, F. Arribas, I. Fernandez-Lozano, A. Bodegas, A. Cobos, R. Matia, J. Perez-Villacastin, J. M. Guerra, P. Avila, M. Lopez-Gil, V. Castro, J. I. Arana

and J. Brugada (2014). "Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study)." Eur Heart J **35**(8): 501-507.

Morillo, C. A., G. J. Klein, D. L. Jones and C. M. Guiraudon (1995). "Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation." Circulation **91**(5): 1588-1595.

Nademanee, K. (2007). "Trials and travails of electrogram-guided ablation of chronic atrial fibrillation." Circulation **115**(20): 2592-2594.

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." J Am Coll Cardiol **43**(11): 2044-2053.

Nakagawa, H. and W. M. Jackman (2014). "The Role Of Contact Force In Atrial Fibrillation Ablation." J Atr Fibrillation **7**(1): 1027.

Nakajima, H., J. Kobayashi, K. Bando, K. Niwaya, O. Tagusari, Y. Sasako, T. Nakatani and S. Kitamura (2002). "The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: case matched study." Circulation **106**(12 Suppl 1): I46-i50.

Nakamura, K., S. Naito, K. Kaseno, N. Tsukada, T. Sasaki, M. Hayano, S. Nishiuchi, E. Fuke, Y. Miki, T. Sakamoto, K. Nakamura, K. Kumagai, A. Kataoka, H. Takaoka, Y. Kobayashi, N. Funabashi and S. Oshima (2013). "Optimal observation time after completion of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation to prevent chronic pulmonary vein reconnections." Int J Cardiol **168**(6): 5300-5310.

Nattel, S. (1999). "Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation." Cardiovasc Res **42**(2): 298-308.

Ning, M., J. Z. Dong, X. P. Liu, R. H. Yu, D. Y. Long, R. B. Tang, C. H. Sang and C. S. Ma (2010). "Mechanisms of organized atrial tachycardia during

catheter ablation of chronic atrial fibrillation by stepwise approach." Chin Med J (Engl) **123**(7): 852-856.

O'Donnell, D., S. S. Furniss, A. Dunuwille and J. P. Bourke (2003). "Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation." Am J Cardiol **91**(1): 83-85.

O'Neill, M. D., P. Jais, Y. Takahashi, A. Jonsson, F. Sacher, M. Hocini, P. Sanders, T. Rostock, M. Rotter, A. Pernat, J. Clementy and M. Haissaguerre (2006). "The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation--evidence for a cumulative effect." J Interv Card Electrophysiol **16**(3): 153-167.

O'Neill, M. D., M. Wright, S. Knecht, P. Jais, M. Hocini, Y. Takahashi, A. Jonsson, F. Sacher, S. Matsuo, K. T. Lim, L. Arantes, N. Derval, N. Lellouche, I. Nault, P. Bordachar, J. Clementy and M. Haissaguerre (2009). "Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint." Eur Heart J **30**(9): 1105-1112.

Oakes, R. S., T. J. Badger, E. G. Kholmovski, N. Akoum, N. S. Burgon, E. N. Fish, J. J. Blauer, S. N. Rao, E. V. 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 **119**(13): 1758-1767.

Oral, H., A. Chugh, E. Good, A. Wimmer, S. Dey, N. Gadeela, S. Sankaran, T. Crawford, J. F. Sarrazin, M. Kuhne, N. Chalfoun, D. Wells, M. Frederick, J. Fortino, S. Benloucif-Moore, K. Jongnarangsin, F. Pelosi, Jr., F. Bogun and F. Morady (2007). "Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms." Circulation **115**(20): 2606-2612.

Oral, H., B. P. Knight, M. Ozaydin, H. Tada, A. Chugh, S. Hassan, C. Scharf, S. W. Lai, R. Greenstein, F. Pelosi, Jr., S. A. Strickberger and F. Morady (2002). "Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation." J Am Coll Cardiol **40**(1): 100-104.

Oral, H., B. P. Knight, H. Tada, M. Ozaydin, A. Chugh, S. Hassan, C. Scharf, S. W. Lai, R. Greenstein, F. Pelosi, Jr., S. A. Strickberger and F. Morady (2002). "Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation." Circulation **105**(9): 1077-1081.

Oral, H., C. Pappone, A. Chugh, E. Good, F. Bogun, F. Pelosi, Jr., E. R. Bates, M. H. Lehmann, G. Vicedomini, G. Augello, E. Agricola, S. Sala, V. Santinelli and F. Morady (2006). "Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation." N Engl J Med **354**(9): 934-941.

Packer, D. L., R. C. Kowal, K. R. Wheelan, J. M. Irwin, J. Champagne, P. G. Guerra, M. Dubuc, V. Reddy, L. Nelson, R. G. Holcomb, J. W. Lehmann and J. N. Ruskin (2013). "Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial." J Am Coll Cardiol **61**(16): 1713-1723.

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." J Am Coll Cardiol **48**(11): 2340-2347.

Parkash, R., A. S. Tang, J. L. Sapp and G. Wells (2011). "Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials." J Cardiovasc Electrophysiol **22**(7): 729-738.

Patel, D., S. M. Bailey, A. J. Furlan, M. Ching, J. Zachaib, L. Di Biase, P. Mohanty, R. P. Horton, J. D. Burkhardt, J. E. Sanchez, J. D. Zagrodzky, G. J. Gallinghouse, R. Schweikert, W. Saliba and A. Natale (2010). "Long-term functional and neurocognitive recovery in patients who had an acute cerebrovascular event secondary to catheter ablation for atrial fibrillation." J Cardiovasc Electrophysiol **21**(4): 412-417.

Phlips, T., P. Taghji, M. El Haddad, M. Wolf, S. Knecht, Y. Vandekerckhove, R. Tavernier and M. Duytschaever (2018). "Improving procedural and one-year

outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol." Europace **20**(Fi_3): f419-f427.

Polejaeva, I. A., R. Ranjan, C. J. Davies, M. Regouski, J. Hall, A. L. Olsen, Q. Meng, H. M. Rutigliano, D. J. Dossdall, N. A. Angel, F. B. Sachse, T. Seidel, A. J. Thomas, R. Stott, K. E. Panter, P. M. Lee, A. J. Van Wettere, J. R. Stevens, Z. Wang, R. S. MacLeod, N. F. Marrouche and K. L. White (2016). "Increased Susceptibility to Atrial Fibrillation Secondary to Atrial Fibrosis in Transgenic Goats Expressing Transforming Growth Factor-beta1." J Cardiovasc Electrophysiol **27**(10): 1220-1229.

Prasad, S. M., H. S. Maniar, C. J. Camillo, R. B. Schuessler, J. P. Boineau, T. M. Sundt, 3rd, J. L. Cox and R. J. Damiano, Jr. (2003). "The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures." J Thorac Cardiovasc Surg **126**(6): 1822-1828.

Providencia, R. and P. Elliott (2016). "Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis." **102**(19): 1533-1543.

Providencia, R., P. D. Lambiase, N. Srinivasan, G. Ganesh Babu, K. Bronis, S. Ahsan, F. Z. Khan, A. W. Chow, E. Rowland, M. Lowe and O. R. Segal (2015). "Is There Still a Role for Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Pulmonary Vein Isolation in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation? Meta-Analysis of 1415 Patients." Circ Arrhythm Electrophysiol **8**(5): 1017-1029.

Rajappan, K., P. M. Kistler, M. J. Earley, G. Thomas, M. Izquierdo, S. C. Sporton and R. J. Schilling (2008). "Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites." Pacing Clin Electrophysiol **31**(12): 1598-1605.

Ripley, K. L., A. A. Gage, D. B. Olsen, J. F. Van Vleet, C. P. Lau and H. F. Tse (2007). "Time course of esophageal lesions after catheter ablation with cryothermal and radiofrequency ablation: implication for atrio-esophageal fistula

formation after catheter ablation for atrial fibrillation." J Cardiovasc Electrophysiol **18**(6): 642-646.

Robbins, I. M., E. V. Colvin, T. P. Doyle, W. E. Kemp, J. E. Loyd, W. S. McMahon and G. N. Kay (1998). "Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation." Circulation **98**(17): 1769-1775.

Robertson, J. O., C. P. Lawrance, H. S. Maniar and R. J. Damiano, Jr. (2013). "Surgical techniques used for the treatment of atrial fibrillation." Circ J **77**(8): 1941-1951.

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.

Rostock, T., M. Rotter, P. Sanders, Y. Takahashi, P. Jais, M. Hocini, L. F. Hsu, F. Sacher, J. Clementy and M. Haissaguerre (2006). "High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation." Heart Rhythm **3**(1): 27-34.

Ruaengsri, C., M. R. Schill, A. J. Khiabani, R. B. Schuessler, S. J. Melby and R. J. Damiano, Jr. (2018). "The Cox-maze IV procedure in its second decade: still the gold standard?" Eur J Cardiothorac Surg **53**(suppl_1): i19-i25.

Sakabe, K., N. Fukuda, T. Soeki, H. Shinohara, Y. Tamura, T. Wakatsuki, A. Nishikado and T. Oki (2003). "Relation of age and sex to atrial electrophysiological properties in patients with no history of atrial fibrillation." Pacing Clin Electrophysiol **26**(5): 1238-1244.

Sawhney, N., R. Anousheh, W. Chen and G. K. Feld (2010). "Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation." Circ Arrhythm Electrophysiol **3**(3): 243-248.

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.

Schmidt, M., U. Dorwarth, D. Andresen, J. Brachmann, K. H. Kuck, M. Kuniss, T. Lewalter, S. Spitzer, S. Willems, J. Senges, C. Junger and E. Hoffmann (2014). "Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry." J Cardiovasc Electrophysiol **25**(1): 1-7.

Schoels, W., A. Bauer, R. Becker, J. C. Senges and F. Voss (2002). "[Atrial fibrillation: pathophysiology]." Herz **27**(4): 306-311.

Schotten, U., M. Duytschaever, J. Ausma, S. Eijsbouts, 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.

Seitz, J., C. Bars, G. Theodore, S. Beurtheret, N. Lellouche, M. Bremond, A. Ferracci, J. Faure, G. Penaranda, M. Yamazaki, U. M. Avula, L. Curel, S. Siame, O. Berenfeld, A. Pisapia and J. Kalifa (2017). "AF Ablation Guided by Spatiotemporal Electrogram Dispersion Without Pulmonary Vein Isolation: A Wholly Patient-Tailored Approach." J Am Coll Cardiol **69**(3): 303-321.

Shah, A. J., A. Jadidi, X. Liu, S. Miyazaki, A. Forclaz, I. Nault, L. Rivard, N. Linton, O. Xhaet, N. Derval, F. Sacher, P. Bordachar, P. Ritter, M. Hocini, P. Jais and M. Haissaguerre (2010). "Atrial tachycardias arising from ablation of atrial fibrillation: a proarrhythmic bump or an antiarrhythmic turn?" Cardiol Res Pract **2010**: 950763.

Shah, A. N., S. Mittal, T. C. Sichrovsky, D. Cotiga, A. Arshad, K. Maleki, W. J. Pierce and J. S. Steinberg (2008). "Long-term outcome following successful

pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence." J Cardiovasc Electrophysiol **19**(7): 661-667.

Siebermair, J., E. G. Kholmovski and N. Marrouche (2017). "Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications." JACC Clin Electrophysiol **3**(8): 791-802.

Simantirakis, E. N., P. E. Papakonstantinou, G. I. Chlouverakis, E. M. Kanoupakis, H. E. Mavrakis, E. M. Kallergis, E. G. Arkolaki and P. E. Vardas (2016). "Asymptomatic versus symptomatic episodes in patients with paroxysmal atrial fibrillation via long-term monitoring with implantable loop recorders." Int J Cardiol.

Sohal, M., R. Choudhury, P. Taghji, R. Louw, M. Wolf, J. Fedida, Y. Vandekerckhove, R. Tavernier, M. Duytschaever and S. Knecht (2015). "Is Mapping of Complex Fractionated Electrograms Obsolete?" Arrhythm Electrophysiol Rev **4**(2): 109-115.

Spertus, J., P. Dorian, R. Bubien, S. Lewis, D. Godejohn, M. R. Reynolds, D. R. Lakkireddy, A. P. Wimmer, A. Bhandari and C. Burk (2011). "Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation." Circ Arrhythm Electrophysiol **4**(1): 15-25.

Su, W. W., M. Alzubaidi, R. Tseng, N. Jebaily, Y. J. Lin and P. J. Wang (2016). "Novel usage of the cryoballoon catheter to achieve large area atrial substrate modification in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation." J Interv Card Electrophysiol **46**(3): 275-285.

Szalay, Z. A., W. Skwara, H. F. Pitschner, I. Faude, W. P. Klovekorn and E. P. Bauer (1999). "Midterm results after the Mini-Maze procedure." Eur J Cardiothorac Surg **16**(3): 306-311.

Tada, H., C. Sticherling, S. P. Chough, R. L. Baker, K. Wasmer, E. G. Daoud, H. Oral, F. Pelosi, Jr., B. P. Knight, S. A. Strickberger and F. Morady (2001). "Gender and age differences in induced atrial fibrillation." Am J Cardiol **88**(4): 436-438.

Taghji, P., M. El Haddad, T. Philips, M. Wolf, S. Knecht, Y. Vandekerckhove, R. Tavernier, H. Nakagawa and M. Duytschaever (2018). "Evaluation of a Strategy Aiming to Enclose the Pulmonary Veins With Contiguous and Optimized Radiofrequency Lesions in Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Pilot Study." JACC Clin Electrophysiol **4**(1): 99-108.

Takahashi, Y., M. D. O'Neill, M. Hocini, R. Dubois, S. Matsuo, S. Knecht, S. Mahapatra, K. T. Lim, P. Jais, A. Jonsson, F. Sacher, P. Sanders, T. Rostock, P. Bordachar, J. Clementy, G. J. Klein and M. Haissaguerre (2008). "Characterization of electrograms associated with termination of chronic atrial fibrillation by catheter ablation." J Am Coll Cardiol **51**(10): 1003-1010.

Tanaka, K., S. Zlochiver, K. L. Vikstrom, M. Yamazaki, J. Moreno, M. Klos, A. V. Zaitsev, R. Vaidyanathan, D. S. Auerbach, S. Landas, G. Guiraudon, J. Jalife, O. Berenfeld and J. Kalifa (2007). "Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure." Circ Res **101**(8): 839-847.

Themistoclakis, S., R. A. Schweikert, W. I. Saliba, A. Bonso, A. Rossillo, G. Bader, O. Wazni, D. J. Burkhardt, A. Raviele and A. Natale (2008). "Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation." Heart Rhythm **5**(5): 679-685.

Thrall, G., D. Lane, D. Carroll and G. Y. Lip (2006). "Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review." Am J Med **119**(5): 448.e441-419.

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." J Am Coll Cardiol **60**(19): 1921-1929.

Tondo, C., M. Mantica, G. Russo, E. Karapatsoudi, A. Lucchina, F. Nigro, M. Wild, C. Molinaro and R. Bivona (2005). "A new nonfluoroscopic navigation system to guide pulmonary vein isolation." Pacing Clin Electrophysiol **28 Suppl 1**: S102-105.

Verma, A., C. Y. Jiang, T. R. Betts, J. Chen, I. Deisenhofer, R. Mantovan, L. Macle, C. A. Morillo, W. Haverkamp, R. Weerasooriya, J. P. Albenque, S. Nardi, E. Menardi, P. Novak and P. Sanders (2015). "Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation." N Engl J Med **372**(19): 1812-1822.

Verma, A., F. Kilicaslan, E. Pisano, N. F. Marrouche, R. Fanelli, J. Brachmann, J. Geunther, D. Potenza, D. O. Martin, J. Cummings, J. D. Burkhardt, W. Saliba, R. A. Schweikert and A. Natale (2005). "Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction." Circulation **112**(5): 627-635.

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.

Wann, L. S., A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen, N. A. Estes, M. D. Ezekowitz, W. M. Jackman, C. T. January, J. E. Lowe, R. L. Page, D. J. Slotwiner, W. G. Stevenson, C. M. Tracy, V. Fuster, L. E. Ryden, D. S. Cannom, H. J. Crijns, A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen, J. L. Halperin, J. Le Heuzey, G. N. Kay, J. E. Lowe, S. B. Olsson, E. N. Prystowsky, J. L. Tamargo and L. S. Wann (2013). "Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines." Circulation **127**(18): 1916-1926.

Wijffels, M. C., C. J. Kirchhof, R. Dorland and M. A. Allesie (1995). "Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats." Circulation **92**(7): 1954-1968.

Wilke, T., A. Groth, S. Mueller, M. Pfannkuche, F. Verheyen, R. Linder, U. Maywald, R. Bauersachs and G. Breithardt (2013). "Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients." Europace **15**(4): 486-493.

Willems, S., P. Khairy, J. G. Andrade, B. A. Hoffmann, S. Levesque, A. Verma, R. Weerasooriya, P. Novak, T. Arentz, I. Deisenhofer, T. Rostock, D. Steven, L. Rivard, P. G. Guerra, K. Dyrda, B. Mondesert, M. Dubuc, B. Thibault, M. Talajic, D. Roy, S. Nattel and L. Macle (2016). "Redefining the Blanking Period After Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Insights From the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) Trial." Circ Arrhythm Electrophysiol **9**(8).

Willems, S., H. Klemm, T. Rostock, B. Brandstrup, R. Ventura, D. Steven, T. Risius, B. Lutomsky and T. Meinertz (2006). "Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison." Eur Heart J **27**(23): 2871-2878.

Wittkampf, F. H., E. F. Wever, R. Derksen, A. A. Wilde, H. Ramanna, R. N. Hauer and E. O. Robles de Medina (1999). "LocaLisa: new technique for real-time 3-dimensional localization of regular intracardiac electrodes." Circulation **99**(10): 1312-1317.

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, L., Y. Lu, L. Zheng, Y. U. Qiao, G. Chen, L. Ding, B. Hou, W. Sun, R. Liew, S. Zhang and Y. Yao (2016). "Comparison of Radiofrequency Catheter Ablation Between Asymptomatic and Symptomatic Persistent Atrial Fibrillation: A Propensity Score Matched Analysis." J Cardiovasc Electrophysiol **27**(5): 531-535.

Wyse, D. G., A. L. Waldo, J. P. DiMarco, M. J. Domanski, Y. Rosenberg, E. B. Schron, J. C. Kellen, H. L. Greene, M. C. Mickel, J. E. Dalquist and S. D. Corley (2002). "A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation." N Engl J Med **347**(23): 1825-1833.

Yang, G., X. Zhuang, H. Khan, S. Haldar, E. Nyktari, L. Li, R. Wage, X. Ye, G. Slabaugh, R. Mohiaddin, T. Wong, J. Keegan and D. Firmin (2018). "Fully automatic segmentation and objective assessment of atrial scars for long-

standing persistent atrial fibrillation patients using late gadolinium-enhanced MRI." Med Phys **45**(4): 1562-1576.

Yue, L., J. Feng, R. Gaspo, G. R. Li, Z. Wang and S. Nattel (1997). "Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation." Circ Res **81**(4): 512-525.

Ziegler, A., S. Lange and R. Bender (2007). "[Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method]." Dtsch Med Wochenschr **132 Suppl 1**: e36-38.

7 Danksagung

Meine besondere Dankbarkeit gebührt Frau Prof. Dr. med. Isabel Deisenhofer für die freundliche Aufnahme in die elektrophysiologische Arbeitsgruppe und die Möglichkeit der Erstellung meiner Dissertation in dieser Abteilung, sowie für die Überlassung dieses Themas zur Bearbeitung. Mit Ihrem Engagement für das Thema Elektrophysiologie sowie Ihrer menschlichen und fachlichen Kompetenz wird Frau Prof. Dr. med. Deisenhofer immer eine Vorbildfunktion für mich einnehmen.

Danke an Frau PD Dr. med. Sonia Ammar-Busch für die außergewöhnlich gewissenhafte und lehrreiche Betreuung. Frau PD Dr. med. Ammar-Busch hat sehr viel Zeit und Geduld für diese Arbeit aufgewandt und stand mir stets motivierend und beratend zur Seite. Ohne Ihre zeitnahen Antworten auf meine zahlreichen Fragen, die konstruktive Kritik sowie die sorgfältigen Korrekturen wäre meine Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch dem Ärzteteam sowie den Schwestern und Pflegern des elektrophysiologischen Labors des Deutschen Herzzentrums München für die stets kooperative Zusammenarbeit und kollegiale Unterstützung.