



Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Erwachsenenalters
am Deutschen Herzzentrum München

Klinik an der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert

Erneute Ablation bei Patienten mit Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern durch elektrische Isolation der Pulmonalvenen versus elektrische Isolation der Pulmonalvenen und Ziehen einer anterioren Linie: eine prospektive randomisierte Studie

Korbinian Berthold Georg Sparr

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

Vorsitzende(r): Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Isabel V. Deisenhofer
2. Prof. Dr. Heribert Schunkert

Die Dissertation wurde am 28.12.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.10.2018 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

AA	Antiarrhythmika
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACT	Activated clotting time
AF / VHF	Atrial fibrillation / Vorhofflimmern
AP	Aktionspotential
AT	Angiotensin
CFAE	Complex fractionated atrial electrograms
INR	International normalized ratio
IVC	Vena cava inferior
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof
LAA	Left atrial appendage; Linkes Vorhofohr
LVEDD, LVESD	Linkventrikulärer enddiastolischer/ endsystolischer Durchmesser
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Left ventricular ejection fraction, linksventrikul. Pumpfunktion
MAL	Modified anterior line, modifizierte anteriore Linie
OAK	Orale Antikoagulation
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
RA	Rechter Vorhof
RF-Strom	Radiofrequenz-Strom
RV	Rechter Ventrikel
SVC	Vena cava superior
TE	Thromboembolie
TIA	Transiente ischämische Attacke
TSP	Transseptalpunktion

In Dankbarkeit meiner Familie gewidmet

Einleitung	6
1. Allgemeiner Teil – Grundlagen	7
1.1 Definition, Einteilung und Epidemiologie des Vorhofflimmerns	7
1.1.1 Definition und Einteilung.....	7
1.1.2 Epidemiologie	8
1.2 Klinische Aspekte des Vorhofflimmerns	9
1.2.1 Klinische Symptomatik.....	9
1.2.2 Risikofaktoren und Komorbidität.....	10
1.2.3 Komplikationen und Prognose.....	12
1.2.4 Lebensqualität	13
1.3 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	14
1.3.1 Die physiologische Reizleitung des Myokards.....	14
1.3.2 Elektrophysiologie des Vorhofflimmerns.....	15
1.3.3 Das arrhythmogene Substrat	16
1.3.4 Triggermechanismen.....	17
1.3.5 Atriales Remodeling.....	18
1.3.6 Einfluss autonomer Nerven	21
1.3.7 Zusammenfassung	21
1.4 Therapeutisches Management bei VHF	22
1.4.1 Thromboembolieprophylaxe	22
1.4.2 Rhythmus- und Frequenzkontrolle	23
1.4.3 Upstream-Therapie	25
1.4.4 Chirurgische Therapie.....	26
1.4.5 Kathetergestützte Radiofrequenzstromablation.....	27
1.4.6 Zielsetzung der Arbeit.....	32
2. Studiendesign und Methodik	33
2.1 Studiendesign	33
2.1.1 Studienendpunkte.....	33
2.1.2 Patientenauswahl.....	33
2.1.3 Randomisierung.....	34
2.1.4 Fallzahlkalkulation	34
2.2 Patientenkollektiv	35
2.2.1 Anamnese und Baseline-Untersuchungen	35
2.2.2 Ablationsprozedur	35
2.2.3 Follow Up.....	37
2.2.4 Datenverarbeitung.....	38

	5
3. Studienergebnisse	39
3.1 Baseline-Daten der Studiengruppen im Vergleich	39
3.1.1 Basisdaten	39
3.1.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren.....	39
3.1.3 Anamnese und technische Untersuchungen	40
3.2 Prozedurdaten	41
3.2.1 Anatomische Variablen.....	42
3.2.2 Prozedurdaten	42
3.2.3 Wiederleitende Pulmonalvenen	43
3.2.4 Komplikationen.....	43
3.3 Langzeitergebnisse	44
3.3.1 Nachbehandlungsergebnisse im Gruppenvergleich	44
3.3.2 Komplikationen während des Nachbehandlungszeitraumes	46
4. Diskussion	47
4.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse	47
4.2 Die Studie im Bezug zur Literatur	47
4.2.1 Erneute Pulmonalvenenisolation bei Rezidiv von paroxysmalem VHF	48
4.2.2 Substratmodifikation bei paroxysmalem Vorhofflimmern.....	49
4.3 Klinischer Kontext und Ausblick	53
4.4 Limitationen	55
5. Zusammenfassung	56
Abbildungsverzeichnis	57
Tabellenverzeichnis	57
Quellenverzeichnis	58
Danksagung	68

Einleitung

Vorhofflimmern ist mit einer Gesamtprävalenz von ca. 1% die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung des Menschen und unterliegt einem deutlichen Prävalenzanstieg im Alter. Klinische Relevanz erlangt die Erkrankung nicht nur durch die kardiale Symptomatik. Sie ist außerdem ein bedeutender Risikofaktor für kardioembolische Insulte.

Die Rhythmusstörung stellt mit einer jährlichen Belastung des Gesundheitssystems von bis zu einer Milliarde Euro einen nicht zu unterschätzenden Kostenfaktor dar. Prognosen zufolge wird sich die Prävalenz in den nächsten 50 Jahren mehr als verdoppeln. Verantwortlich hierfür ist zum einen die steigende Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen, da sie für Rhythmusstörungen disponieren. Zum anderen werden im Zuge des demographischen Wandels in Zukunft mehr Patienten ein höheres Alter erreichen. Umso wichtiger ist es, nachhaltige und kosteneffiziente Therapieoptionen zu finden und deren langfristigen Nutzen zu evaluieren.

Die kathetergestützte Radiofrequenzstromablation als potentiell kuratives Verfahren hat sich in den letzten Jahren zu einer etablierten therapeutischen Option in der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern entwickelt. Vergleiche mit konservativen antiarrhythmischen Therapie-regimen deuten darauf hin, dass es sich hierbei um eine möglicherweise langfristig kosteneffizientere Therapieoption handelt.

Als Standardmethode der Katheterablation gilt momentan die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation. Sie kann mit Erfolgsquoten zwischen 50 und 85% aufwarten. Leider benötigen 30% der Patienten aufgrund eines Rezidivs weitere Eingriffe. Um die Vorgehensweise bei Zweiteingriffen effizienter zu gestalten, werden laufend neue Ablationsläsionen als Ergänzung zur Pulmonalvenenisolation klinisch erprobt. Diese Arbeit befasst sich mit der Evaluation einer solchen Läsion in Form einer Linie vom anterioren bzw. anterolateralen Mitralklappenannulus zur linken oberen Pulmonalvene.

1. Allgemeiner Teil – Grundlagen

1.1 Definition, Einteilung und Epidemiologie des Vorhofflimmerns

1.1.1 Definition und Einteilung

Vorhofflimmern (VHF) ist definiert als supraventrikuläre Arrhythmie, die sich durch ungeordnete Vorhoferregung und konsekutive Verschlechterung der atrialen Pumpfunktion auszeichnet. (Fuster et al., 2006) Elektrokardiographisch weist die Rhythmusstörung unten genannte Charakteristika auf: (European Heart Rhythm Association et al., 2010)

- Die RR-Abstände variieren im Oberflächen-EKG ohne repetitive Muster
- P-Wellen sind nicht eindeutig abgrenzbar
- Es zeigt sich, wenn im Oberflächen-EKG sichtbar, eine ungeordnete Vorhofaktivität im Sinne von in Größe und Form differierenden Flimmerwellen. Die Zykluslänge der atrialen Erregungen ist üblicherweise variabel und besitzt eine maximale Dauer von 200ms, entsprechend Vorhoffrequenzen von >300/min.

Eine aktuelle Klassifikation des VHF aus dem Jahr 2012 von Calkins et al. ist in Tabelle 1 dargestellt.

Akutes VHF	Erstmanifestation einer VHF-Episode von mindestens 30 Sekunden Dauer; durch ein EKG aufgezeichnet
Paroxysmales VHF	Wiederkehrende Episode mit einer Episodendauer von maximal 7 Tagen; selbstlimitierend VHF-Episoden von maximal 48 Stunden, die durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion beendet werden, sollten ebenfalls als paroxysmal bezeichnet werden.
Persistierendes VHF	VHF-Episode, die mehr als 7 Tage anhält. Episoden, die in der Zeit zwischen 48 Stunden und 7 Tagen nach Auftreten durch Kardioversion beendet werden, sollten ebenfalls als persistierend bezeichnet werden.
Langanhaltendes persistierendes VHF	Persistierendes VHF, das länger als 1 Jahr anhält
Permanentes VHF	Persistierendes VHF, das vom Patienten toleriert wird. Es werden keine Versuche zur Rhythmuskontrolle unternommen. Reklassifizierung bei (Wieder-)Aufnahme einer Therapie möglich

Tabelle 1: Klassifikation des Vorhofflimmerns nach Calkins et al. (2012)

1.1.2 Epidemiologie

Vorhofflimmern stellt die am häufigsten auftretende anhaltende Herzrhythmusstörung dar. Die mittlere Prävalenz wird mit ca. 1-2% angegeben, wobei genaue Angaben je nach untersuchter Population Unterschiede aufweisen. Mit steigendem Lebensalter kann eine Zunahme der Prävalenz beobachtet werden. Auch zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede. (Benjamin et al., 1998; Go et al., 2001; Stewart et al., 2001)

Die bisher umfassendste Studie zur Epidemiologie von VHF, die ATRIA-Studie, die eine Untersuchung von 1,89 Millionen Personen ab 20 Jahren in Nordkalifornien umfasste, ergab eine Gesamtprävalenz für VHF von 0,95%. Die Studie bestätigte auch eine signifikant höhere Prävalenz bei Männern als bei Frauen (1,1% vs. 0,8%). Es konnte eine mit dem Alter exponentiell ansteigende Auftretenswahrscheinlichkeit der Rhythmusstörung nachgewiesen werden: Während die Prävalenz im Kollektiv der Personen unter 55 Jahren bei 0,1% (Frauen) bzw. 0,2% (Männer) lag, stieg die Zahl in der Gruppe der Personen über 85 Jahre auf 9,1% (Frauen) bzw. 11,1% (Männer) (siehe Abb. 1). (Go et al., 2001)

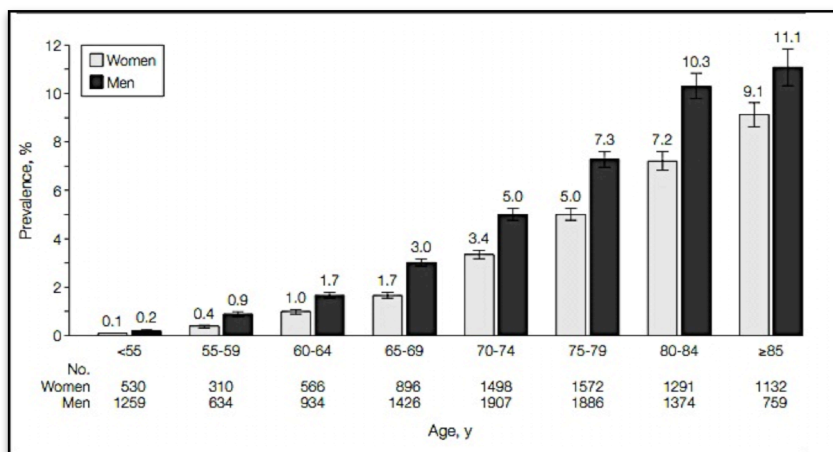


Abbildung 1: Prävalenz des Vorhofflimmerns nach Alter und Geschlecht, aus Go et al. (Go et al., 2001)

Da bis zu 70% aller VHF-Episoden asymptomatisch, also vom Patienten unbemerkt, verlaufen (sog. „silent atrial fibrillation“), (Fetsch et al., 2004) wird angenommen, dass bisherige epidemiologische Datenerhebungen die tatsächliche Prävalenz nicht gänzlich korrekt widerspiegeln und die tatsächliche Prävalenz größer ist als bisher statistisch erfasst. Zudem wird geschätzt, dass die Prävalenz der Rhythmusstörung aufgrund des demographischen Wandels und der dem VHF zu Grunde liegenden Erkrankungen bis zum Jahr 2050 um den Faktor 2-2,5 steigen wird. (Go et al., 2001; Naccarelli et al., 2009) Dies unterstreicht in Zukunft die vermehrt notwendige Anstrengung zur besseren Diagnostik und Therapie.

1.2 Klinische Aspekte des Vorhofflimmerns

1.2.1 Klinische Symptomatik

VHF besitzt eine Vielzahl verschiedener Symptome, die interindividuell sehr unterschiedlich empfunden werden und in Schwere und Form mit vorhandenen Komorbiditäten variieren. Das Spektrum reicht vom Fehlen jeglicher Symptomatik („silent atrial fibrillation“) bis hin zur dekompensierten Herzinsuffizienz. Die häufigsten von Patienten beklagten Symptome sind Palpitationen, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Dyspnoe, Schwindel und (Prä-) Synkopen. (Levy et al., 1999)

Im Wesentlichen maßgebend für die Symptomatik sind die atrioventrikuläre Überleitung und die daraus resultierenden Kammerfrequenzen sowie die Irregularität des Rhythmus. (Sack, 2002) VHF kann als Tachy- oder Bradyarrhythmie auftreten. Die Tachyarrhythmie führt durch den funktionellen Stillstand der Vorhöfe zu einem Abfall des Herzzeitvolumens um 15-20%, bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz sogar über 30%. (Raymond et al., 1998; Sack, 2002) Dies ist auf den atrialen Pumpverlust sowie die meist tachykarde Überleitung der hohen Vorhoffrequenzen auf die Ventrikel und die damit verbundene Beeinträchtigung der diastolischen Ventrikelfüllung zurückzuführen. Zusätzlich bedingen die tachykarden Kammerfrequenzen eine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauches. Während diese Einschränkung bei einem Patienten ohne nennenswerte kardiale Grunderkrankung möglicherweise unbemerkt abläuft, können Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung pektanginöse Beschwerden aufweisen und Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz Zeichen einer akuten kardialen Dekompensation zeigen.

Tabelle 2 zeigt mit VHF assoziierte Symptome und ihre Häufigkeiten, wie sie von Lévy et al. in der französischen ALFA-Studie erfasst wurden. (Levy et al., 1999) Palpitationen stellten hier die am häufigsten aufgetretene Beschwerde dar. Patienten mit paroxysmalen VHF-Episoden klagten signifikant häufiger über Palpitationen als solche mit persistierendem VHF (79% vs. 45%). Die Patienten dieses Kollektivs beschrieben sehr viel häufiger (47%) Dyspnoe als Hauptbeschwerde als Patienten mit paroxysmale VHF (23%). Auch Patienten mit akut aufgetretenem VHF gaben Dyspnoe am häufigsten (58%) als Symptom an.

Da das VHF in den meisten Fällen mit strukturellen Herzerkrankungen assoziiert ist (siehe Kap. 1.2.2), deren Symptome den genannten oft sehr ähneln, kann ein eindeutiger Bezug der Symptomatik zum VHF nicht immer hergestellt werden. So können dem VHF zugeordnete Beschwerden auch nach objektiv gelungener Therapie persistieren. (Smeets, 2005)

Symptome	Gesamtpopulation (n=756)	Paroxysmales VHF	Persistierendes VHF	Akut aufgetretenes VHF
Palpitationen	54,1%	79%	44,7%	51,5%
Dyspnoe	44,4%	22,8%	46,8%	58,0%
Schwäche	14,3%	12,6%	13,1%	18,0%
Synkopen, Schwindel	10,4%	17,4%	8,0%	9,5%
Brustschmerzen	10,1%	13,2%	8,2%	11,0%
Andere	0,9%	0%	1,8%	0
Keine Symptome	11,4%	5,4%	16,2%	7,0%

Tabelle 2: Vorhofflimmerassoziierte Symptome, modifiziert nach Lévy et al. (1999)

1.2.2 Risikofaktoren und Komorbidität

VHF ist mit einer Reihe von Grund- und Begleiterkrankungen assoziiert, wobei kardiale von extrakardialen Faktoren unterschieden werden (siehe Tab. 3). Der überwiegende Anteil der zu Grunde liegenden Erkrankungen ist allerdings kardialer Genese.

Kardiale Ursachen	Nichtkardiale Ursachen
Rheumatische Herzerkrankung	Hyperthyreose
Kardiomyopathie	Störungen im Elektrolyt-, Wasser- oder Säure-Base-Haushalt
Hypertensive Herzerkrankung	Alkohol („Holiday-Heart-Syndrom“)
Koronare Herzerkrankung	Fieber
Postkardiotomie-Syndrom	Infektionen
Entzündliche Herzerkrankungen	Sepsis
Kongenitale Vitien	Schockzustände versch. Genese
Mitralklappenprolaps-Syndrom	Verbrennungen
Perikardprozesse	Chronische Niereninsuffizienz
Mechanische Irritation (Katheter etc.)	Thoraxtrauma
Vorhoftumore	Medikamentöse Nebenwirkungen
Speicherkrankheiten (z.B. Amyloidose)	

Tabelle 3: Risikofaktoren für Vorhofflimmern; modifiziert nach (Gallagher et al., 1997)

1.2.2.1 Kardiale Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Arterielle Hypertonie und hypertensive Herzerkrankung

Das Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von VHF ca. um den Faktor 1,5. (Benjamin et al., 1994; Kannel et al., 1982) Dies stellt zwar keine enorme Risikoerhöhung dar, ist jedoch angesichts der Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Allgemeinbevölkerung eine nicht zu unterschätzende Einflussgröße. Patienten mit elektrokardiographischen Zeichen einer Herzhypertrophie zeigen ein 4,5-faches Risiko für die Entstehung von VHF. (Kannel et al., 1982) Neuere Daten lassen darauf schließen, dass sich das

Auftreten von VHF durch eine antihypertensive Therapie, vor allem mit ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorblockern, durch Hemmung der arrhythmogenen Effekte von Angiotensin II reduzieren lässt. (European Heart Rhythm Association et al., 2010) Sie bieten daher neben einer Behandlungsoption auch einen primärpräventiven Ansatz.

Herzinsuffizienz

VHF und Herzinsuffizienz treten oft gemeinsam auf und können sich gegenseitig beeinflussen. Bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz stieg in der Framingham-Studie das Risiko für VHF bei Männern um das 4,5-fache, bei Frauen um den Faktor 5,9. (Benjamin et al., 1994) Umgekehrt zeigten Patienten mit bekanntem VHF eine deutlich erhöhte Inzidenz der Herzinsuffizienz. (Wang et al., 2003) Zudem konnte ein Anstieg der VHF-Prävalenz mit der Schwere der Herzinsuffizienz bzw. dem NYHA-Stadium von <10% (NYHA I) auf bis zu 50% (NYHA IV) nachgewiesen werden. (Maisel et al., 2003)

Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist im Allgemeinen nur schwach assoziiert mit VHF. (Cameron et al., 1988) Patienten mit VHF leiden zwar doppelt so häufig wie andere Patienten an einer KHK, dies aber meist in Verbindung mit arterieller Hypertonie oder Herzinsuffizienz. (Kannel et al., 1982) Die VHF-Prävalenz der Patienten mit gesicherter KHK unterscheidet sich kaum von der bei Patienten ohne koronare Vorerkrankung. (Cameron et al., 1988) Anders verhält es sich beim akuten Myokardinfarkt. Hier wurde VHF in 6-10% der Fälle als Komplikation dokumentiert, die im Verlauf mit einer schlechteren Prognose einherging. (Eldar et al., 1998)

Weitere Grund- und Begleiterkrankungen

Mitralklappenvitien erhöhen das Risiko für VHF. Vor allem bei rheumatischen Erkrankungen der Mitralklappe steigt das Risiko um den Faktor 10 (Männer) bzw. 27 (Frauen). (Kannel et al., 1982)

Weitere häufige assoziierte Erkrankungen sind bradykarde Herzrhythmusstörungen, WPW-Syndrom, angeborene Herzfehler (vor allem Vorhofseptumdefekte) sowie die hypertrophe Kardiomyopathie. (Neuzner et al., 2007) VHF entwickelt sich ebenfalls häufig nach ICD-Implantation (Schuchert et al., 2005) und in bis zu 30% nach herzchirurgischen Eingriffen. (Mathew et al., 2004)

1.2.2.2 Nichtkardiale Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Die nichtkardialen mit VHF assoziierten Erkrankungen sind ebenfalls ausführlich in Tabelle 3 dargestellt. Eine häufige und potentiell reversible Ursache für die Entstehung von VHF ist die Hyperthyreose. (Frost et al., 2004) Es wurde beobachtet, dass nicht nur die manifeste, sondern bereits eine subklinische (latente) Hyperthyreose ein erhöhtes Risiko für VHF birgt. (Selmer et al., 2012) Eine adäquate Therapie der Hyperthyreose kann in mehr als der Hälfte der Fälle eine Spontankonversion in den Sinusrhythmus zur Folge haben. (Shimizu et al., 2002)

Eine weitere endokrine Stoffwechselstörung, die das Risiko für das Auftreten von VHF erhöht, ist Diabetes mellitus. Die Wahrscheinlichkeit steigt nach Kannel et al. um den Faktor 1,4. (Kannel et al., 1982)

Bei jüngeren Patienten kann Alkoholkonsum ein Trigger für VHF-Episoden sein (sog. „Holiday-Heart-Syndrom“). (Ettinger et al., 1978) Außerdem konnten Assoziationen mit Adipositas, psychosozialen Faktoren (Eaker et al., 2004), Ausdauersport (Calvo et al., 2012) sowie Pharmaka mit arrhythmogenem Potential beobachtet werden. Genetische Faktoren und eine familiäre Häufung wurden ebenfalls beschrieben. (Fox et al., 2004; Smith et al., 2012)

1.2.2.3 Primäres Vorhofflimmern

Beim primären VHF („lone atrial fibrillation“) handelt es sich um eine idiopathische Form des paroxysmalen, persistierenden oder permanenten VHF ohne Nachweis einer der oben genannten Grund- oder Begleiterkrankungen. Triggermechanismen wie Sport, Alkohol, Schlaf oder Nahrungsaufnahme werden häufiger angegeben als bei Patienten mit bekannter Vorerkrankung. (Patton et al., 2005) Die Prävalenz wird je nach untersuchter Studienpopulation zwischen 1,6 und 30% angegeben. (Potpara et al., 2011) Betroffene Patienten sind im Allgemeinen jünger als jene mit struktureller Herzerkrankung. Männer sind häufiger betroffen. (Brand et al., 1985)

Es werden zunehmend neue Risikofaktoren und Begleiterkrankungen identifiziert, die bei der Genese der Rhythmusstörung eine Rolle spielen. Daher lässt sich schwer feststellen, in wie vielen Fällen doch eine (eventuell noch latente) relevante Vorerkrankung vorliegt.

1.2.3 Komplikationen und Prognose

Große epidemiologische Studien bestätigen einen Zusammenhang von VHF und erhöhter Mortalität. Die Gesamtmortalität steigt um den Faktor 1,3 bis 3,4, je nach Studienpopulation und Geschlecht. Bei Frauen steigt die krankheitsassoziierte Mortalität stärker an. (Desai et al., 2012) Kardioembolische Ereignisse sind die wichtigste und gefürchtetste Komplikation des VHF. Sie zeigen sich in einigen Fällen als erste klinische Manifestation der Arrhythmie. Durch den funktionellen Stillstand der Vorhöfe bilden sich in den Vorhöfen oder Vorhoföhren Thromben,

die vor allem linksatrial als Emboliequelle eine enorme Gefahr darstellen. Neben peripheren Embolien, die nur einen geringen Teil (<10%) ausmachen, (Go et al., 2003) ist hier vor allem der kardioembolische Apoplex von erheblicher Bedeutung. Etwa 15% der zerebralen Ischämien sind durch VHF bedingt. (Wolf et al., 1978) In der Population der Framingham-Studie ging VHF mit einem fünffach erhöhten Schlaganfallrisiko einher, bei Patienten mit einer rheumatischen Herzerkrankung wurde ein 18-faches Risiko evaluiert. Bei Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz litten, verdoppelte sich das Risiko der Patienten mit VHF gegenüber jenen ohne bekannte Arrhythmie. (Wolf et al., 1991) Zudem steigt die Inzidenz von VHF-assoziierten embolischen Ereignissen mit dem Alter. (Frost et al., 2000) Diabetes mellitus, Erkrankungen der Herzklappen, arterielle Hypertonie und vorbekannte zerebrale Ischämien gehen bei VHF-Patienten mit einer zusätzlich erhöhten Schlaganfallwahrscheinlichkeit einher. Die jährliche Rate kardioembolischer Schlaganfälle variiert je nach Risikoprofil zwischen 2 und 18%. (European Heart Rhythm Association et al., 2010) Die Art des VHF (paroxysmal, persistierend oder permanent) scheint hingegen keinen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko zu haben. (Hohnloser et al., 2007) VHF führt zu einer erhöhten Anzahl an Krankenhausaufenthalten. Hauptsächlich bedingt ist dies durch verschlechterte kardiale Pumpfunktion, thromboembolische Ereignisse, akute Koronarsyndrome oder Exazerbation einer bestehenden Herzinsuffizienz. (European Heart Rhythm Association et al., 2010)

Eine längerfristige nicht oder unzureichend durchgeführte Frequenzkontrolle kann eine Herzinsuffizienz im Sinne einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie aggravieren (sog. Tachymyopathie). (Maisel et al., 2003) Patienten mit Herzinsuffizienz haben bei Auftreten der Rhythmusstörung eine schlechtere Prognose. Sie weisen in der Framingham-Studie (Wang et al., 2003) eine um 100%, in der SOLVD-Studie (Dries et al., 1998) eine um 34% höhere erhöhte Mortalität auf.

Obwohl VHF kein unabhängiger Risikofaktor für akute Koronarereignisse zu sein scheint, entwickeln 5-20% der Patienten mit akutem Koronarsyndrom VHF verbunden mit einer signifikant erhöhten Mortalität. (Desai et al., 2012)

1.2.4 Lebensqualität

VHF mit seiner Symptomatik und seinen Komplikationen, teils aber auch den Folgen medikamentöser Dauertherapie zieht in vielen Fällen eine Verschlechterung der Lebensqualität nach sich. (Lane et al., 2009; Thrall et al., 2006) Die Erfassung der Lebensqualität in klinischen Studien wird gemeinhin auf vier grundlegende Komponenten aufgebaut: Körperliche Belastbarkeit, psychisches Wohlbefinden, soziale Aktivitäten und Alltagsaktivitäten. (Luderitz et

al., 2000) Aufgrund der oft vorhandenen Komorbiditäten gestaltet sich jedoch die genaue Zuordnung zur Rhythmusstörung meist schwierig. (Neuzner et al., 2007)

VHF-Patienten erfahren eine signifikante Einschränkung der Lebensqualität verglichen mit gesunden Kontrollprobanden, der Allgemeinbevölkerung oder auch Patienten mit koronarer Herzerkrankung. In der Mehrzahl der diesbezüglich durchgeführten Studien zeigte sich eine Verbesserung der symptombezogenen Lebensqualität, vor allem bei frequenzkontrollierten Therapieansätzen. (Thrall et al., 2006)

1.3 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Im Folgenden werden für die Initiierung und Aufrechterhaltung des VHF typische pathophysiologische Veränderungen und Mechanismen ausführlich dargestellt. Dies dient dem besseren Verständnis der Angriffspunkte pharmakologischer und elektrophysiologischer Therapieansätze.

1.3.1 Die physiologische Reizleitung des Myokards

Die physiologische elektrische Erregung des Herzens (siehe Abb. 2) entsteht im Sinusknoten, der durch das Fehlen eines stabilen Ruhemembranpotentials spontan rhythmisch depolarisiert. Ihm kommt somit eine Schrittmacherfunktion zu. Die Erregung gelangt über das Myokard der Vorhöfe zum AV-Knoten, der aufgrund seiner Reizleitungseigenschaften die Funktion eines Frequenzfilters einnimmt. Über die schnellleitenden Fasern des HIS-Bündels, der Aschoff-Tawara-Schenkel und der Purkinje-Fasern setzt sich die Erregungswelle über die Ventrikel fort. Die interzelluläre Erregungsausbreitung, sowohl im Reizleitungssystem als auch zwischen den Zellen des Arbeitsmyokards, wird durch sogenannte gap junctions sichergestellt. (Schmidt et al., 2007)

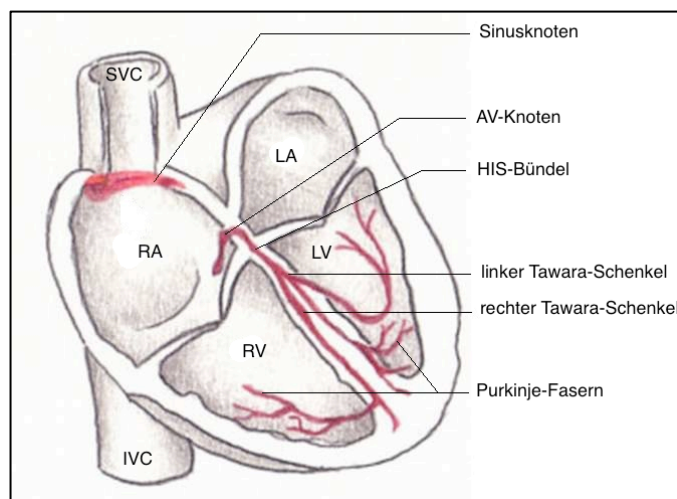


Abbildung 2: Reizleitungssystem des Herzens
 LA: linker Vorhof; LV: linker Ventrikel; RA: rechter Vorhof; RV: rechter Ventrikel; SVC: Vena cava superior; IVC: Vena cava inferior

1.3.2 Elektrophysiologie des Vorhofflimmerns

Die geschilderte geordnete atriale Erregungsausbreitung ist beim VHF aufgehoben. Getriggert durch vorzeitig einfallende elektrische Impulse entstehen in beiden Vorhöfen anhaltende ungeordnete elektrische Aktivitäten. Zu deren Verlauf und Ausbreitung während des VHF existieren mehrere elektrophysiologische Modelle:

Ein frühes und heute weitgehend anerkanntes Konzept wurde 1964 von Moe et al. (Moe et al., 1964) beschrieben und Jahre später tierexperimentell (Lammers et al., 1988) sowie an VHF-Patienten (Konings et al., 1994) bestätigt. Es impliziert die Koexistenz zahlreicher Erregungskreise („multiple wavelets“), die in Zahl, Größe und Lokalisation variabel sind und deren Ausbreitung über die Vorhöfe, abhängig von Leitungsgeschwindigkeiten und Refraktärzeiten, völlig ungeordnet geschieht. Die Erregungsfronten können kollidieren, sich selbst erhalten und terminieren oder spontan neue Erregungswellen induzieren, was zur Aufrechterhaltung der Arrhythmie beiträgt.

Es existieren jüngere Modelle, die als Ursprung des VHF hochfrequente fokale atriale Entladungen oder einen einzelnen stabilen atrialen Reentry-Kreis („mother rotor“) beschreiben, der durch irreguläre, „flimmerartige“ Fortleitung sekundärer Erregungsfronten („fibrillatory conduction“) eine Arrhythmie induziert. (Jalife et al., 2002; Mandapati et al., 2000; Nattel, 2002) Diese Erkenntnisse geben einen Hinweis darauf, dass VHF nicht zwangsläufig nur auf einem einzelnen elektrophysiologischen Pathomechanismus beruht, sondern individuell ein anderer Mechanismus ursächlich sein kann. (Nattel, 2002)

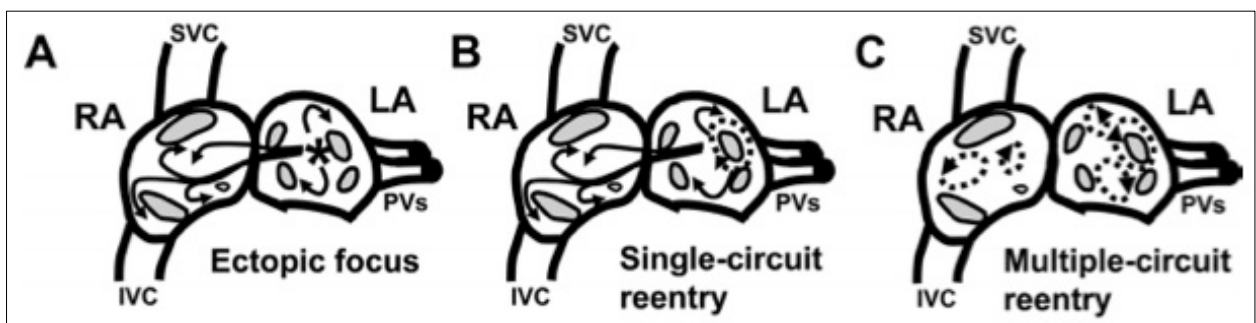


Abbildung 3: Mechanismen bei VHF, modifiziert nach Iwasaki et al. (2011) A: Fokales VHF; B: „mother rotor“; C: „multiple wavelets“; LA: linker Vorhof; RA: rechter Vorhof; IVC: Vena cava inferior; SVC: Vena cava superior; PVs: Pulmonalvenen

Zur Initiierung und Erhaltung von (multiplen) atrialen Reentry-Kreisen sind bestimmte disponierende Faktoren nötig. Veränderungen des Refraktärmusters atrialer Myozyten spielen hier eine große Rolle:

Durch Refraktärzeitverkürzung und die daraus resultierende schnellere Wiedererregbarkeit der Zellen wird die Aufrechterhaltung kleinerer und dadurch zahlreicherer Reentry-Kreise ermöglicht. (Iwasaki et al., 2011) Eine verstärkte Refraktärzeitdispersion wurde bei Patienten mit

idiopathischem paroxysmalem VHF beschrieben, was die Induzierbarkeit der Rhythmusstörung signifikant erhöhte. (Ramanna et al., 2000) Ebenfalls einen arrhythmogenen Effekt besitzen verkürzte Aktionspotentiale (AP) und eine verlangsamte oder aufgehobene Erregungsleitung (z.B. myokardiale Narben). (Iwasaki et al., 2011) Folge können (partielle) Konduktionsblöcke sein, die bei der Erhaltung von Erregungskreisen eine wichtige Rolle spielen.

1.3.3 Das arrhythmogene Substrat

Als arrhythmogenes Substrat werden jene anatomischen und elektrophysiologischen Gegebenheiten sowie pathologische Veränderungen bezeichnet, welche die oben genannten für das VHF disponierenden Mechanismen begünstigen.

Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass die komplexe heterogene Struktur der Vorhöfe an sich einen Faktor darstellt. Durch die Ostien der Pulmonalvenen (PV), die angrenzenden Herzklappen sowie die Musculi pectinati sind anatomische Diskontinuitäten gegeben, die Arrhythmien begünstigen können. (Jalife et al., 2002; T. J. Wu et al., 1998)

Die atriale Erregungsleitung kann auch durch strukturelle Veränderungen gestört sein. Die häufigsten dem VHF zu Grunde liegenden Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, KHK, Herzinsuffizienz etc., führen zu vermehrter Fibrosierung des atrialen Myokards. Dies hat eine verstärkte proarrhythmische Heterogenität der atrialen Erregungsleitung zur Folge. (Burststein et al., 2008) Auch hypoxiebedingte Schäden (z.B. KHK, Myokardinfarkt) oder Narben, beispielsweise nach herzchirurgischen Eingriffen, können durch die Kontinuitätsunterbrechung Leitungsblöcke induzieren und so Reentries begünstigen. (Aronson, 2011; Mitchell et al., 2011)

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts postulierten Garrey et al., dass für die Aufrechterhaltung fibrillatorischer Rhythmen eine kritische Mindestmasse an erregbarem Gewebe erforderlich ist. (Garrey, 1914) Tierexperimentell zeigte sich, dass sich die Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF bei kleinen Herzen von Kaninchen oder Ratten wesentlich schwieriger erweist als es beispielsweise bei Hunde- oder Pferdeherzen der Fall ist. (Schoels et al., 2002) Auf der Basis dieser Erkenntnisse wurde nachgewiesen, dass Vorhofdilatation sowie eine Hypertrophie der Vorhöfe ebenfalls Risikofaktoren für VHF darstellen. (Byrd et al., 2005; Tsang et al., 2001)

Nicht nur wegen seiner heterogenen anatomischen Struktur und der Verbindung zu den PV kommt dem linken Vorhof (LA) eine besondere Rolle zu. Aufgrund interatrialer Unterschiede der Ionenkanalexpression besitzen Zellen im LA kürzere AP-Dauern und Refraktärzeiten. (Li, Zhang, et al., 2001) Während des VHF entsteht zwischen linkem und rechtem Vorhof ein Frequenzgradient. Linksatrial sind daher schnellere Aktivierungsfrequenzen möglich, welche

(auch über den rechten Vorhof) dominante Erregungsfrequenzen generieren können. (Mansour et al., 2001; Sarmast et al., 2003)

Vor allem die Hinterwand des LA scheint ein erhebliches arrhythmogenes Potential zu haben. Hier konnten besonders hohe Erregungsfrequenzen gemessen werden. (Jalife et al., 2002) Todd et al. zeigten, dass bei Patienten mit idiopathischem VHF („lone AF“) eine chirurgische Isolation der posterioren Region des LA die Induzierbarkeit von VHF entscheidend verringerte. (Todd et al., 2003)

1.3.4 Triggermechanismen

Neben dem arrhythmogenen Substrat, welches am ehesten auf die Persistenz der Arrhythmie begünstigend wirkt, sind Triggermechanismen von Bedeutung. Diese sind essentiell für die Arrhythmieinduktion und nehmen zudem Einfluss auf die Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung.

1.3.4.1 Die Pulmonalvenen

Haissaguerre et al. konnten mittels Kathetermapping erstmals die PV als häufigsten Ursprungsort solcher hochfrequenter Entladungen identifizieren. (Haissaguerre et al., 1998; Jais et al., 1997) Bei der Untersuchung von 45 Patienten mit paroxysmalem VHF konnten insgesamt 69 atriale ektope Herde als Trigger für VHF-Episoden identifiziert werden, 65 (94%) davon waren in den PV lokalisiert. (Haissaguerre et al., 1998)

Grundlage hierfür sind myokardiale Ausläufer in den PV. Diese strahlen in verschiedenen Mustern (linear, spiralförmig, zirkumferentiell) bis zu ca. 5cm in die PV ein und können einen Großteil des PV-Umfangs einnehmen. (Kholova et al., 2003; Saito et al., 2000; Weiss et al., 2002) In vielen Fällen sind die muskulären Bündel in den oberen PV dicker und länger als in den unteren PV, (Kholova et al., 2003; Saito et al., 2000) was die Tatsache erklären könnte, dass die meisten Foci ektoper Entladungen den oberen PV entstammen. (Haissaguerre et al., 1998)

Die pulmonalvenösen Muskelbündel besitzen elektrophysiologische Unterschiede im Vergleich zum atrialen Myokard. Die distalen PV weisen beispielsweise kürzere effektive Refraktärzeiten auf als der Bereich weiter proximal am Übergang zum LA. Außerdem beeinflusst die Richtung der Erregungsausbreitung die Reizleitungsgeschwindigkeit. Daraus ergeben sich begünstigende Faktoren für Reentry-Formationen. (Kumagai et al., 2004; Lee, Spence, et al., 2012)

In den pulmonalvenösen Myozyten fand sich tierexperimentell eine veränderte Expression von Ionenkanälen verglichen mit Muskelzellen im LA. Folge sind instabilere Ruhemembranpotentiale, kürzere AP-Dauern und langsamere Aufstrichgeschwindigkeiten in den PV-Myozyten, was für Reentry-Mechanismen und hochfrequente Entladungen disponiert. Außerdem bedingt eine steigende intrazelluläre Kalziumkonzentration erhöhte Automatizität in Form vermehrter Spontandepolarisationen. (Namekata et al., 2013) In humanen PV wurden

spezialisierte Zellen nachgewiesen, die eine dem Sinusknoten ähnliche Spontanaktivität besitzen. (Iwasaki et al., 2011) Diese Befunde heben zusätzlich die Bedeutung der PV als Ursprungsort von Arrhythmie-Triggerern hervor.

Die genannten Eigenschaften lassen darauf schließen, dass den PV nicht nur als Trigger bei der Arrhythmieinduktion, sondern auch bei der Aufrechterhaltung des VHF Bedeutung zukommt. Sie nehmen zusätzlich eine Funktion als arrhythmogenes Substrat ein. Neben den beschriebenen proarrhythmischen Eigenschaften können sich an anatomischen Hindernissen wie den PV-Ostien oder den Musculi pectinati Kreiserregungen stabilisieren („anchoring“). (Schoels et al., 2002; T. J. Wu et al., 1998) Auch intrapulmonalvenös konnten Reentry-Formationen nachgewiesen werden sowie solche, die die Grenze zwischen PV und LA überschreiten. (Kumagai et al., 2004; Takahashi et al., 2003) Repetitive schnelle Entladungen in den PV konnten auch bei anhaltendem VHF nachgewiesen werden. (P. S. Chen et al., 2002) Dass eine Isolation der PV (und damit der repetitiven PV-Potentiale) vom LA zur Beendigung von VHF-Episoden führen kann, (Kumagai et al., 2000; D. Lin et al., 2012) lässt den Schluss zu, dass die ursprünglich triggernden Mechanismen auch zur Etablierung langanhaltender VHF-Episoden beitragen.

1.3.4.2 Weitere Triggerfoci

Zusätzlich zu den PV wurden in Mapping-Studien weitere anatomische Strukturen identifiziert, die häufig ektopische Triggerherde beinhalten. (C. Schmitt et al., 2002) Die Vena cava superior, seltener die Vena cava inferior, besitzt ähnlich den PV ebenfalls myokardiale Ausläufer, in denen arrhythmogene Foci lokalisiert sein können. (Tsai et al., 2000) Zudem finden sich häufig Ektopiefoci in der posterioren Wand des LA. Weitere Lokalisationen sind das interatriale Septum, der Koronarsinus, der rechte Vorhof, die Crista terminalis sowie das linke Herzohr und das Marshall-Ligament. (Di Biase et al., 2010; W. S. Lin et al., 2003; C. Schmitt et al., 2002) Je nach untersuchter Studienpopulation konnten die extrapulmonalvenös gelegenen Triggerfoci bis zu ca. 50% ausmachen und stellen daher einen nicht zu unterschätzenden Faktor der Arrhythmieinduktion dar. (C. Schmitt et al., 2002)

1.3.5 Atriales Remodeling

VHF ist ein sich selbst erhaltender Prozess. Mit zunehmender Dauer der Rhythmusstörung unterliegt das atriale Myokard progredienten Umbauprozessen („remodeling“), welche die Persistenz der Arrhythmie weiter begünstigen. Hierbei kommen sowohl strukturell-anatomische sowie elektrophysiologische Veränderungen zum Tragen.

1.3.5.1 Elektrisches Remodeling

Die Vermutung, dass VHF seine eigene Chronifizierung induziert, zeigten Wijffels et al. 1995 erstmals im Tierversuch. (Wijffels et al., 1995) Durch atriale Hochfrequenzstimulation mittels Schrittmacherelektroden wurden repetitive VHF-Episoden induziert, wobei die Forscher nachweisen konnten, dass sich die Episodendauer progressiv verlängerte und nach ca. 7 Tagen langanhaltendes VHF (>24h) auslösbar war. Gleichzeitig durchgeführte elektrophysiologische Untersuchungen zeigten progressive Verkürzungen und gestörte Frequenzadaptation der atrialen Refraktärzeiten mit zunehmender Zahl und Dauer der VHF-Episoden. Veränderte Refraktärmuster (Refraktärzeitverkürzung, verkürzte APs) konnten auch bei Menschen mit persistierendem VHF nachgewiesen werden. (Daoud et al., 1996; Franz et al., 1997) Diese Veränderungen tragen maßgeblich zur Etablierung des arrhythmogenen Substrats und damit zur Stabilisierung von Reentry-Mechanismen bei VHF bei.

Die Grundlage für die veränderten elektrischen Eigenschaften der atrialen Zellen wird durch ein Ungleichgewicht im intrazellulären Elektrolythaushalt geschaffen. Da jede elektrische Erregung der Zellen einen Einstrom von Kalziumionen bedingt, verursachen hohe atriale Frequenzen (VHF oder andere supraventrikuläre Tachykardien) einen starken Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. (Iwasaki et al., 2011; Nattel et al., 2008) Die atrialen Myozyten antworten hierauf mit einem geringeren Kalziumeinstrom, um eine zytotoxische Kalziumüberladung zu verhindern. (Nattel et al., 2008; Skasa et al., 2001) Gleichzeitig führt der verminderte Ionenstrom jedoch zu einer verkürzten Refraktärzeit. Es resultieren verkürzte AP-Zeiten sowie der Verlust der Frequenzadaptation der APs. (Nattel et al., 2008)

Längerfristig erfolgt eine Stabilisierung dieses Effekts durch Änderungen auf molekularer Ebene. Untereinheiten membranärer Kalziumkanäle werden vermindert exprimiert. Die verstärkte Expression einwärts gleichrichtender Kaliumkanäle führt zu zellulärer Hyperpolarisation und AP-Verkürzung und trägt so zur Stabilisierung von Kreiserregungen bei. (Nattel et al., 2008; Wakili et al., 2011) Auch Kalziumkanal inaktivierende Prozesse auf zellulärer Ebene, beispielsweise durch Dephosphorylierung von Kanalproteinen, wurden beschrieben. (Wakili et al., 2011)

1.3.5.2 Strukturelles Remodeling

Neben den elektrischen Veränderungen geht VHF längerfristig zusätzlich mit strukturellen Umbauprozessen einher. Anhaltendes VHF führt zu einer zunehmenden atrialen Fibrosierung, was regionale Verlangsamung bzw. Heterogenitäten der Reizleitung sowie die Bildung unidirektionaler Leitungsblöcke zur Folge hat. (Burstein et al., 2008; Schotten et al., 2011) Die anhaltende atriale Dilatation und die tachykardiebedingt verschlechterte Pumpfunktion bei VHF

resultieren in einer vermehrten Ausschüttung von Transmittersubstanzen wie Angiotensin II. Dies aktiviert zelluläre Signaltransduktionswege mit profibrotischem Effekt auf die Vorhöfe. (Nattel et al., 2008) Diese Befunde werden auch durch Untersuchungen untermauert, in denen durch pharmakologische Intervention, z.B. mittels ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptor-Blockern, die Fibrosierung gehemmt bzw. verlangsamt werden konnte. (Kumagai et al., 2003; Li, Shinagawa, et al., 2001) In welchem Maß die atriale Fibrosierung allerdings durch VHF allein bedingt ist, ist sicherlich interindividuell unterschiedlich, da auch die disponierenden Grunderkrankungen (hypertensive und rheumatische Herzerkrankung, Klappenitien, Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz) sowie steigendes Alter zur Vorhoffibrose beitragen. (Burstein et al., 2008; Schotten et al., 2011) Bei anhaltendem VHF kann eine Myozytenhypertrophie beobachtet werden, welche zusätzlich zu Störungen der Erregungsleitung führt. (Schotten et al., 2011) Verschiedene Untersucher zeigten bei VHF-Patienten Veränderungen in der Expression und räumlichen Verteilung von Connexinen, den wichtigsten Strukturproteinen von gap junctions. (Neuzner et al., 2007) Man geht davon aus, dass diese Prozesse durch Hypoxie in den atrialen Myozyten bedingt sind, ausgelöst durch die hohen Entladungsfrequenzen und verstärkt durch eventuelle Grunderkrankungen. (Severino et al., 2012) Die geschilderten Alterationen könnten veränderte Leitungseigenschaften im Sinne von arrhythmogenen Variationen der Leitungsgeschwindigkeiten zur Folge haben. (Neuzner et al., 2007; Schotten et al., 2011; Wakili et al., 2011)

1.3.5.3 Remodeling der Pulmonalvenen

Ähnlich den Vorhöfen unterliegen wohl auch die PV elektrischen und strukturellen Umbauprozessen, welche deren Funktion als arrhythmogenes Substrat und als Trigger weiter verstärken. (Chard et al., 2009) Tierexperimentell konnten unter atrialer Hochfrequenz-Stimulation höhere Frequenzen pulmonalvenöser Triggerfoci und auch hier Veränderungen des zellulären Kalziumhaushalts nachgewiesen werden. (Y. J. Chen et al., 2001; Honjo et al., 2003) Patienten mit anhaltendem VHF zeigen eine zunehmende Fibrosierung sowie verlangsamte Erregungsleitung und Refraktärzeitverkürzung innerhalb der PV. (Chiu et al., 2005; Rostock et al., 2008)

1.3.5.4 Reverses Remodeling

Klinische Relevanz besitzt die Tatsache, dass die beschriebenen Remodelingprozesse zum Teil reversibel sind. Die Veränderungen des elektrischen Remodelings können sich nach Beendigung der Vorhoftachykardie komplett zurückbilden, während die Rückbildung der etwas verzögert auftretenden strukturellen Umbauprozesse nur sehr langsam oder überhaupt nicht mehr möglich

ist. (Allessie et al., 2002; Schotten et al., 2011) Diese zeitliche Determinante zeigt die Notwendigkeit einer zeitnahen rhythmuskontrollierten Therapie der Arrhythmie.

1.3.6 Einfluss autonomer Nerven

Einflüsse des vegetativen Nervensystems haben modulierende Eigenschaften, welche sich proarrhythmisch auf die atriale Elektrophysiologie auswirken können. (Schotten et al., 2011) Vermehrte vagale Stimulation führt zu verkürzter Refraktärzeit und AP-Dauer sowie zu verstärkter Refraktärdispersion, was zur Stabilisierung von Arrhythmien beitragen kann. (Kneller et al., 2002) Sympathische Einflüsse haben keine verkürzenden Effekte auf die AP-Dauer, jedoch induziert der vermehrte zelluläre Kalziumeinstrom vermehrt Triggeraktivitäten. (Wit et al., 2007) In den Regionen um die PV und den atrial-pulmonalvenösen Übergängen sind besonders zahlreiche Nervenendigungen gelegen. Zudem zeigt sich eine vergleichsweise stärkere AP-Verkürzung an der Hinterwand des LA. Diese Befunde weisen auf den besonderen Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Triggerfunktion der PV und besonders arrhythmogene Lokalisationen innerhalb des LA hin.

Dysbalancen der autonomen neuronalen Aktivierung durch alleinige vagale bzw. sympathische, aber vor allem simultane sympathovagale Stimulation können paroxysmales VHF auslösen. (Iwasaki et al., 2011; Schotten et al., 2011) So können Belastungen oder (Herz-)Erkrankungen, die eine erhöhte Sympathikusaktivität zur Folge haben, VHF-Episoden induzieren. Demgegenüber steht die vagale Form des VHF, die vorwiegend jüngere Menschen ohne zugrunde liegende Herzerkrankung zu betreffen scheint. (C.-G. Schmitt et al., 2006)

1.3.7 Zusammenfassung

Der Pathophysiologie des VHF liegt ein komplexes Zusammenspiel verschiedenster Faktoren zu zugrunde. Es existieren verschiedene Modelle bezüglich der atrialen Erregungsausbreitung (siehe Abb. 3). Unterstützt werden die Triggerfunktion und die Etablierung bzw. Stabilisierung des VHF durch unterschiedliche kardiale wie auch nichtkardiale Mechanismen, die die atriale Elektrophysiologie proarrhythmisch verändern. Hierzu zählen strukturelle Herzerkrankungen, genetische, hormonelle und neuronale Einflüsse und die genannten Remodeling-Prozesse.

Die intensivierten Untersuchungen der elektrophysiologischen und pathophysiologischen Mechanismen des VHF legen nahe, dass sich mit zunehmender Progression der Erkrankung die Relevanz der verschiedenen Einflussfaktoren ändert. Während bei paroxysmalem VHF fokale Trigger, vor allem in den PV, großen Einfluss besitzen, gewinnt mit längerer Arrhythmiepersistenz die Stabilisierung von Reentry-Kreisen (und damit vor allem der linke Vorhof) durch

die funktionellen und später strukturellen Remodelingprozesse zunehmend an Bedeutung. (Iwasaki et al., 2011)

1.4 Therapeutisches Management bei VHF

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die Behandlungsstrategien bei VHF und veranschaulicht insbesondere die in dieser Studie verglichenen Methoden der Katheterablation. Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Säulen der Therapie von VHF-Patienten.

1.4.1 Thromboembolieprophylaxe

Wie bereits beschrieben, geht VHF mit einem jährlichen Thromboembolie (TE)-Risiko von 2 bis 18% einher. Daher sind bei Therapiebeginn jedes VHF-Patienten eine eingehende Erhebung des individuellen Risikos und eine entsprechende Behandlung obligat. Das Risiko-Assessment kann mittels Scores (z.B. CHADS₂- oder CHA₂DS₂-VASc-Score) erfolgen, die unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren eine Abschätzung des TE-Risikos und eine entsprechende Therapieempfehlung ermöglichen. (siehe Abbildung 4)

Bei Patienten mit niedrigem Risiko (Chads Score 0) ist das Risiko einer Blutungskomplikation höher als der Nutzen einer oralen Antikoagulation (OAK), sodass hier keine Antikoagulation empfohlen wird. Patienten mit höherer Emboliegefahr sollten, unter sorgfältiger Abwägung von Kontraindikationen und Blutungsrisiken, eine volle OAK mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Ziel-INR-Wert 2-3) erhalten. (European Heart Rhythm Association et al., 2010) Seit Kurzem kommen zunehmend neue Antikoagulantien wie Faktor-Xa-Hemmer (z.B. Rivaroxaban) oder direkte Thrombin-Inhibitoren (z.B. Dabigatran) zum Einsatz, die aufgrund positiver Studienergebnisse (vergleichbare bis bessere TE-Prophylaxe bei teils günstigerem Nebenwirkungsprofil verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten) Eingang in die Therapieleitlinien gefunden haben. (Camm et al., 2012)

Da das linke Vorhofohr („left atrial appendage“ = LAA) die Hauptquelle kardialer Thromben darstellt, (Natale et al., 2008) wurden zusätzlich Systeme entwickelt, die den interventionellen Verschluss des LAA per Herzkatheter ermöglichen. Diese sollten allerdings Patienten mit Kontraindikationen gegen eine dauerhafte OAK vorbehalten bleiben. (Camm et al., 2012)

Risikofaktor	Score
Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
Hypertonie (Bluthochdruck)	1
Alter \geq 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/Thrombembolie	2
Vaskuläre Vorerkrankung*	1
Alter 65-74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
Maximaler Score	9

Abbildung 4: CHA₂DS₂ Vasc Score als Mittel zur Evaluation des Thromboembolierisikos bei VHF-Patienten (European Heart Rhythm Association et al., 2010)

1.4.2 Rhythmus- und Frequenzkontrolle

Die therapeutischen Optionen bei VHF beinhalten nicht invasive wie auch invasive Behandlungsansätze. Bei der Behandlung der Rhythmusstörung selbst wird zwischen Rhythmus- und Frequenzkontrolle unterschieden. Die Rhythmuskontrolle umfasst verschiedene Verfahren mit dem Ziel der Konversion in den Sinusrhythmus und/oder dessen Erhalt (Rezidivprophylaxe). Frequenzkontrolle beschreibt die adäquate Regulation der Kammerfrequenz auf physiologische Werte unter Beibehaltung des VHF (ohne Versuch der Konversion). (Lüderitz et al., 2010) Je nach Patient, Art des VHF und Schwere bzw. Dauer der Symptomatik wird individuell das therapeutische Vorgehen gewählt, wobei auch eine Kombination beider Ansätze möglich ist. So profitieren in der Akutphase einer VHF-Episode Patienten mit ausgeprägter Symptomatik (Brustschmerzen, Dyspnoe etc.) möglicherweise mehr von einer schnellen Wiederherstellung des Sinusrhythmus, während bei Patienten mit leichten Beschwerden zunächst die adäquate Regulierung der Kammerfrequenz ausreichen kann. Ebenso muss beim Langzeitmanagement eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden. Ob neben der Frequenzregulierung eine Rhythmuskontrolltherapie Anwendung findet, hängt von der Symptomatik sowie der Aussicht auf Therapieerfolg ab. Negativ beeinflusst wird diese durch zunehmendes Alter, eine lange Vorgeschichte der Rhythmusstörung, schwere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen sowie dem Ausmaß der Vorhofdilatation. (European Heart Rhythm Association et al., 2010)

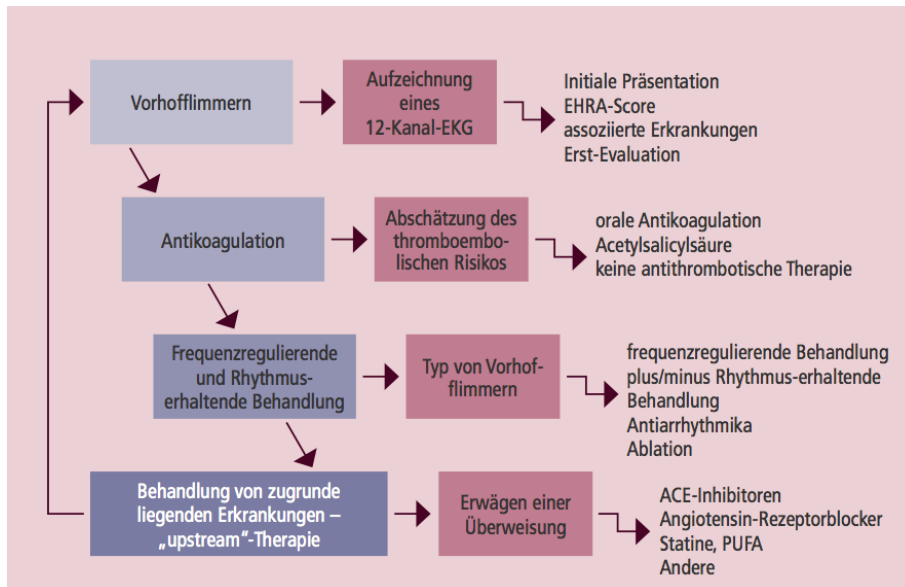


Abbildung 5: Allgemeines Behandlungskonzept bei VHF (übersetzte Version); (European Heart Rhythm Association et al., 2010)

1.4.2.1 Frequenzkontrolle

Bei der Frequenzkontrolle kommen vornehmlich negativ dromotrope Pharmaka zum Einsatz, die durch eine Verlangsamung der AV-Überleitung die Ventrikelfrequenz herunterregulieren. Gängige Medikamente sind je nach Begleiterkrankungen Betablocker (z.B. Metoprolol, Bisoprolol), Kalziumkanalblocker (Verapamil, Diltiazem) oder Digitalisglykoside. Ziel ist es, zur Symptomlinderung wie auch zur Vorbeugung tachykardieinduzierter Myokardschäden die Ventrikelfrequenz auf 60-90 Schläge pro Minute in Ruhe zu senken. Patienten, bei denen eine Rhythmuskontrolle angestrebt wird, sollten trotzdem eine frequenzmindernde Medikation für den Fall von Rezidiven erhalten. (European Heart Rhythm Association et al., 2010)

1.4.2.2 Rhythmuskontrolle

Die Rhythmuskontrolle befasst sich mit dem Versuch der Wiederherstellung des Sinusrhythmus und dessen Erhalt. Sie umfasst konservative, interventionelle und chirurgische Therapieoptionen. Dieser Abschnitt befasst sich mit den konservativen Maßnahmen. Die invasiven Therapieansätze werden in den Folgekapiteln beschrieben.

Antiarrhythmika (AA) sind oftmals die erste Therapieoption. Flecainid und Propafenon (Klasse-Ic-AA) sowie Sotalol (Klasse-III-AA) und Dronedaron (sog. „multi-channel-Blocker“) sind geeignet für Patienten ohne schwerwiegende kardiale Zusatzkrankungen. Bei schwereren Herzerkrankungen oder Versagen der genannten Antiarrhythmika kann Amiodaron (Klasse-III-AA) eingesetzt werden. Amiodaron zeigt eine hohe antiarrhythmische Potenz, sollte aber aufgrund der möglichen gravierenden Nebenwirkungen als Reservemittel dienen. (European

Heart Rhythm Association et al., 2010) Die Dauertherapie mit Antiarrhythmika zeigt jedoch nur begrenzt Erfolge. In verschiedenen Studien lag der Therapieerfolg (dauerhafter Erhalt eines Sinusrhythmus) bei 26 – 63%. (Chinitz et al., 2012) Vernakalant, ein relativ neuer multi-channel-Blocker, der eine gute Wirkung auf atriale Ionenkanäle zeigt, jedoch keinen starken Effekt auf die Ventrikel aufweist, kann zur pharmakologischen Kardioversion bei neu aufgetretenem VHF ($\leq 7d$) oder auch bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen mit gutem Erfolg intravenös verabreicht werden. (Camm et al., 2012)

Eine weitere sehr effektive Methode zur Beendigung von VHF-Episoden ist die elektrische Kardioversion mittels Defibrillator. Voraussetzung hierfür ist der vorherige Ausschluss atrialer Thromben bzw. eine suffiziente OAK über mindestens 3 Wochen, da Thromboembolien nach Kardioversion eine nicht seltene Komplikation darstellen. Die elektrische Kardioversion kann eingesetzt werden als Alternative oder in Kombination mit medikamentöser Kardioversion, zur Initiierung einer geplanten Rhythmuskontrolltherapie, und ist empfohlen als Therapie der ersten Wahl in Notfallsituationen (VHF-bedingte hämodynamische Instabilität oder kardiale Dekompensation, AMI, etc.). (European Heart Rhythm Association et al., 2010)

Große randomisierte Studien befassten sich mit dem Vergleich von Frequenzkontrolle und konservativer Rhythmuskontrolle. (Van Gelder et al., 2002; Wyse et al., 2002) Auch wenn die Wiederherstellung des physiologischen Sinusrhythmus intuitiv als die geeignete Therapieform erscheint, konnten diese Studien bezüglich wichtiger Endpunkte wie (kardiovaskuläre) Mortalität, Morbidität, Herzinsuffizienz oder thromboembolische Ereignisse keinen Vorteil einer rhythmuskontrollierenden Therapie aufzeigen. (Chinitz et al., 2012; European Heart Rhythm Association et al., 2010) Aktuell wird davon ausgegangen, dass der positive Aspekt der Rhythmuskontrolle durch die Nebenwirkungen der antiarrhythmischen Therapie aufgehoben wird.

1.4.3 Upstream-Therapie

Die Upstream-Therapie verfolgt therapeutische Ansätze der Primär- und Sekundärprävention bei VHF. Sie befasst sich nicht direkt mit der Behandlung der Rhythmusstörung, sondern zielt darauf ab, mithilfe bestimmter Pharmaka durch kardiale Grunderkrankungen bedingte atriale Remodeling-Prozesse zu verlangsamen oder ihnen vorzubeugen, wodurch Rezidivraten gesenkt bzw. das Auftreten verhindert werden sollen.

ACE-Hemmer und Sartane sind durch Inhibierung der arrhythmogenen Effekte von Angiotensin II geeignet, bei Patienten mit Hypertonie, linksventrikulärer Hypertrophie oder Herzinsuffizienz die Wahrscheinlichkeit des Neuauftretens von VHF zu verringern (Primärprävention), während der sekundärpräventive Effekt und der Nutzen bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen

noch fraglich ist. Statine können eingesetzt werden zur primärpräventiven Therapie nach kardiochirurgischen Eingriffen oder bei kardialen Grunderkrankungen. Sie mindern die VHF-Inzidenz durch Verbesserung des Lipidstoffwechsels sowie antiinflammatorische und antioxidative Wirkung auf das Myokard. (European Heart Rhythm Association et al., 2010) Auch der Einsatz von Aldosteronantagonisten hat möglicherweise einen primär- und sekundärpräventiven Effekt auf die Auftretens-/Rezidivraten von hypertensiven oder herzinsuffizienten Patienten. (Dabrowski et al., 2012)

1.4.4 Chirurgische Therapie

Cox et al. entwickelten in den 1980er Jahren die sogenannte Maze-Operation, eine Methode zur chirurgischen Behandlung von VHF, die im Verlauf von dieser und anderen Arbeitsgruppen zur Komplikationsreduktion mehrfach modifiziert wurde (Cox-Maze I-IV). (Ad, 2007; Cox et al., 1995) Bei der Maze-Prozedur (engl. „maze“ = Labyrinth) werden nach dem „cut&sew“-Prinzip, also durch endokardiale chirurgische Inzisionen, ggf. mit anschließender Naht, in bestimmten Schnittmustern die Vorhöfe (elektrisch) fragmentiert und ggf. die Vorhofohren reseziert oder vernäht (siehe Abbildung 6). Das Prinzip basiert auf der „multiple-wavelet“-Theorie von Moe et al., die für die Aufrechterhaltung von Reentrykreisen eine kritische Mindestmasse impliziert. Ziel der Prozedur ist es, Makro- und Mikroreentry-Kreisen durch narbenbedingte Konduktionsblöcke das Substrat zu entziehen und dadurch atriale Kreisläufe zu beenden bzw. zu verhindern. Die Cox-Maze-III-Prozedur erzielt mit Langzeit-Erfolgsraten im 90%-Bereich sehr gute Ergebnisse und stellt bis heute eine Standardoperation dar. (Calkins et al., 2012) Aufgrund der Schwierigkeit des Eingriffs und der möglichen schwerwiegenden Komplikationen wird das Verfahren meist nur bei Patienten angewendet, bei denen ohnehin die Indikation für einen anderen herzchirurgischen Eingriff (z.B. Bypass- oder Klappenchirurgie) besteht. (Calkins et al., 2012; European Heart Rhythm Association et al., 2010)

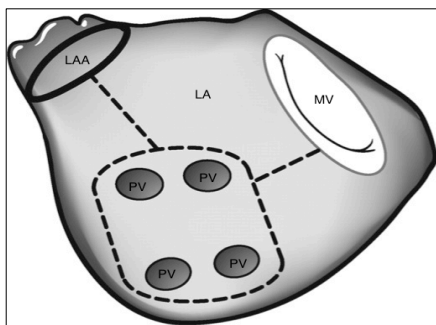


Abbildung 6: Schnittmuster der Cox-Maze-III-Prozedur im LA; aus (Gillinov, 2007) LA: Linker Vorhof; PV: Pulmonalvene; LAA: linkes Vorhofohr; MV: Mitralklappe

Zur Vereinfachung und Verbesserung der anspruchsvollen, langwierigen und komplikationsbehafteten Prozedur finden heute optimierte Schnittmuster Anwendung und anstatt der

chirurgischen Schnitte werden vermehrt intraoperative Ablationsverfahren (z.B. Radiofrequenzablation) sowie minimalinvasive OP-Verfahren mit teils ähnlich guten Ergebnissen angewendet. (Ad, 2007; Calkins et al., 2012)

1.4.5 Kathetergestützte Radiofrequenzstromablation

Die Radiofrequenzstrom (RF)-Ablation ist ein Verfahren, bei dem katheterbasiert durch Wärmeenergie endokardial Läsionen erzeugt werden, welche die elektrische Reizleitung in besagtem Areal verzögern bzw. verhindern. Dieses Verfahren wird erfolgreich bei verschiedensten Arrhythmien eingesetzt. Bei VHF können diese Läsionen sowohl zur Elimination arrhythmogener Trigger als auch zur Modifikation des Arrhythmiesubstrats eingesetzt werden.

1.4.5.1 Entwicklung der Katheterablationsstrategien

Angesichts des großen Erfolges der Maze-Prozeduren (siehe Kap. 1.4.4) wurde im Folgenden versucht, Techniken zu entwickeln, jene Schnittmuster interventionell mittels transvenöser RF-Ablation zu reproduzieren. Trotz intensiver Bemühungen und stetiger Verbesserung der technischen Möglichkeiten konnten bei langen Prozedurzeiten und hohen Komplikationsraten keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden. (Calkins et al., 2012) Die Identifikation der PV als häufigen VHF-Triggerfocus durch Haissaguerre et al. (Haissaguerre et al., 1998) sorgte zudem für ein Umdenken und die zunehmende Fokussierung auf die PV als neues Ziel für Ablationsläsionen. Auf dieselbe Arbeitsgruppe geht auch einer der ersten Ansätze zur RF-Ablation der PV zurück, der darauf abzielt, durch direkte Verödung die aktiven Trigger innerhalb der PV zu unterbinden. Trotz erfolversprechender Ergebnisse mit Erfolgsraten bis zu 86% (S. A. Chen et al., 1999) wurde auch dieser Ansatz wieder verlassen, da Ablationen tief in den PV nötig waren. Dies führte zu hohen Raten an PV-Stenosen. Zudem konnten nur elektrisch aktive Trigger eliminiert werden, da sich die Aufdeckung elektrisch vorübergehend inaktiver Foci mittels Provokationsmaneuvern als nur schwer realisierbar erwies. (Neuzner et al., 2007) Um auch elektrisch inaktive Trigger behandeln zu können und die Gefahr der PV-Stenosen zu minimieren, folgte die Entwicklung von Techniken zur Isolation der PV.

1.4.5.2 Pulmonalvenenisolation

Anders als bei den ursprünglichen Methoden ist bei der Pulmonalvenenisolation (PVI) nicht mehr die direkte Verödung der Triggerfoci das Ziel. Vielmehr sollen durch Ablationsläsionen die PV elektrisch vom linken Vorhof isoliert werden, sodass die in den PV generierten elektrischen Impulse das Vorhofmyokard nicht mehr erreichen können. In den letzten Jahren haben sich zwei verschiedene Strategien etabliert: die segmentale und die zirkumferentielle PVI.

Bei der segmentalen PVI werden mithilfe von zirkulären multipolaren Mapping-Kathetern die muskulären Ausläufer des Vorhofmyokards in die PV identifiziert und durch punktuelle oder segmentale Ablation am PV-Ostium der linke Vorhof vollständig elektrisch von den PV isoliert. (Jais et al., 2002) Die Methode weist Erfolgsraten um die 60% auf. Jedoch wurden auch bei dieser Technik in einigen Fällen prozedurbedingte PV-Stenosen beobachtet. (Deisenhofer et al., 2003; Haissaguerre et al., 2000)

Pappone et al. beschrieben erstmals die Technik der zirkumferentiellen PVI (siehe Abbildung 7). Ziel dieser Technik ist es, durch Ablation einzelner Punkte elektrisch isolierende lineare Läsionen im linken Vorhof ca. 5mm entfernt von den PV-Ostien zu ziehen, welche die PV-Mündungen vollständig umgeben. (Pappone et al., 2000) Es können dabei jede PV einzeln oder auch die septalen und lateralen PV jeweils gemeinsam isoliert werden. Definierter Ablationsendpunkt ist dabei im Gegensatz zur segmentalen PVI nicht ein kompletter Konduktionsblock, sondern lediglich eine Minderung der elektrischen Signale innerhalb der Läsionen um mindestens 80% oder $<0,1\text{mV}$ bzw. eine Leitungsverzögerung $>30\text{ms}$ über die Ablationslinien. Den kreisförmigen Linien kommt aufgrund ihrer Lokalisation am LA-PV-Übergang eine zusätzliche Substrat modifizierende Funktion zu. (Calkins et al., 2012; C.-G. Schmitt et al., 2006) Durch Kuck et al. wurde die zirkumferentielle PVI optimiert, vor allem indem mittels zirkulärem Mappingkatheter die Isolation der PV auch nachgewiesen wurde. (Ouyang et al., 2004) Zur besseren Orientierung und zur Verbesserung der Linienführung sind hierbei 3D-Mapping-Systeme unabdingbar. (Pappone et al., 2000; C.-G. Schmitt et al., 2006) Die Erfolgsraten dieser Prozedur variieren zwischen 50 und 85%. (Karch et al., 2005; Oral et al., 2006; Pappone et al., 2000) Aufgrund der verbesserten Durchführbarkeit der zirkulären Läsionen sowie der Möglichkeit der Substratmodifikation und der im Vergleich zur segmentalen PVI geringeren Komplikationsrate wurde die zirkumferentielle Variante zur Standardmethode bei paroxysmalem VHF. (Lee, Sanders, et al., 2012)

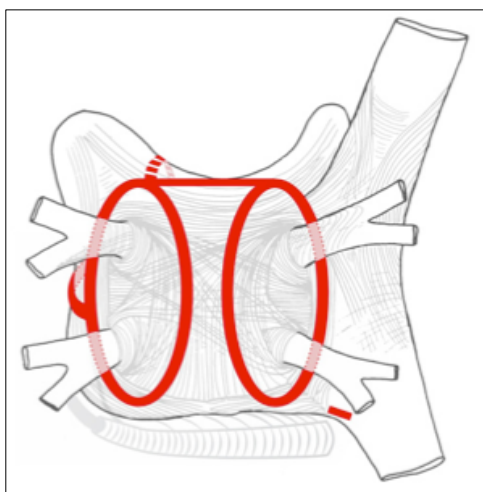


Abbildung 7: Ablationstechniken bei VHF, Ansicht p.a.; aus Calkins et al. (2012) Die Skizze zeigt eine zirkumferentielle PVI, eine sog. „Dachlinie“ sowie eine Mitral-Isthmus-Linie (gestrichelt)

1.4.5.3 Lineare Läsionen

Dass lineare Läsionen ein wirkungsvolles Mittel sind, Rhythmusstörungen zu unterbinden, zeigte sich bereits bei den Maze-Operationen. So wurde zusätzlich zur zirkumferentiellen PVI mit der Entwicklung weiterer Ablationslinien begonnen, die sich im Sinne einer Substratmodifikation auf für die Aufrechterhaltung des VHF anatomisch wichtige Areale konzentrieren. Zudem sollen die linearen Läsionen prozedurbedingten linksatrialen Tachykardien (Reentry-Tachykardien, fokale atriale Tachykardien, atypisches Vorhofflattern) vorbeugen. Diese stellen eine häufige Komplikation von VHF-Ablationen dar. (Katrakis et al., 2010; Tzeis et al., 2010) Jedoch zeigte sich auf der anderen Seite, dass „undichte“ Ablationslinien mit inkomplettem Block proarrhythmische Effekte haben können. (Calkins et al., 2012; Pappone et al., 2004)

Etablierte lineare Ablationstechniken

Eine gängige Methode ist das Ziehen einer Ablationslinie, welche die rechte und linke obere PVI-Läsion am Dach des LA verbindet (sog. „Dachlinie“ oder „roof line“, siehe Abbildung 7). (Ernst et al., 2003) Hocini et al. konnten zeigen, dass eine zirkumferentielle PVI mit Hinzufügen einer Dachlinie der alleinigen PVI bei einem gemischten Kollektiv überlegen ist (Rezidivfreiheit nach einem Jahr 87% vs. 69%). (Hocini et al., 2005)

Die Mitralklappe ist ein häufiger Ursprungsort von Makro-Reentry-Kreisen. Daher wurde eine Ablationslinie erprobt, die sich von der linken unteren PV zum lateralen Mitralklappen-Anulus erstreckt (sog. Mitral-Isthmus-Linie, siehe Abbildung 7). Studiendaten lassen vermuten, dass diese Linie sowohl VHF-Rezidive effektiver verhindert als die alleinige PVI als auch zur Prävention prozedurbedingter atrialer Tachykardien geeignet ist. (Jais et al., 2004; Pappone et al., 2004)

Da der posterioren Wand des LA ein besonders arrhythmogenes Potential zugeschrieben wird, wurde auch diese zum Ansatzpunkt linksatrialer Ablationsversuche. (Jalife et al., 2002) Jedoch scheint ihre Isolation in Verbindung mit einer PVI keine Verbesserung der Erfolgsrate zu bewirken und geht bei der Nähe der LA Hinterwand zum Ösophagus mit einem erhöhten Risiko für potentiell tödliche atrioösophageale Fisteln einher. (Tamborero et al., 2009)

Die Vorderwand des linken Vorhofs als Ziel der RF-Ablation

Auch an der LA-Vorderwand wurden verschiedene Ablationsmethoden evaluiert. Punktuelle Substratmodifikation scheint vor allem bei Patienten mit persistierendem VHF von Nutzen zu sein. (Verma et al., 2007)

Lineare Ablationsansätze kombinierten, zusätzlich zur zirkumferentiellen PVI, T-förmig eine Dachlinie mit einer durchgängigen Läsion an der LA-Vorderwand zum vorderen Mitralklappen-Anulus. Diese Methoden konnten die Rückfallquote insgesamt im Vergleich zur alleinigen PVI

und zur PVI inklusive Mitral-Isthmus-Linie günstig beeinflussen. Jedoch wurde ein kompletter Leitungsblock nur in 60-70% der Fälle erreicht, was sich in einer höheren Anzahl an organisierten atrialen Tachykardien bzw. atypischem Vorhofflattern widerspiegelte. (Pak et al., 2011; Sanders et al., 2004)

Modifizierte anteriore Linie

Tzeis et al. konstruierten eine von ihnen selbst so genannte „modifizierte anteriore Linie“ (MAL), (Tzeis et al., 2010) die vom anterioren/ anterolateralen Mitralklappen-Anulus zur linken oberen PV führt (siehe Abbildung 8). Sie diene als neue Alternative bei der Ablation von Patienten mit perimitralem Vorhofflattern, eine Art des atypischen Vorhofflatterns mit Reentrykreisen um die Mitralklappe, das häufig nach vorangegangener PVI auftritt. Die Gruppe führte das Verfahren bei 65 Patienten durch. Das perimitrale Vorhofflattern war entweder Prozedurindikation oder aber ein intermittierender organisierter Rhythmus bei VHF-Ablationen. Ein akuter Ablationserfolg wurde definiert als Erreichen eines Sinusrhythmus (55%) oder Wechsel zu einem anderen Typ Vorhofflattern (41%) und konnte in 96% der Fälle erreicht werden. Die Rezidivrate atrialer Tachyarrhythmien nach 1 Jahr Follow Up war mit ca. 60% hoch, möglicherweise jedoch überschätzt, da das Follow Up auf eine Blanking-Zeit verzichtete und 40% der Rezidive im ersten Monat auftraten. Frührezidive sind allerdings bezüglich des Langzeiterfolges oftmals nicht aussagekräftig. (Andrade et al., 2012) Die Ergebnisse gaben Anlass zur weiteren Evaluierung dieses Ablationsverfahrens.

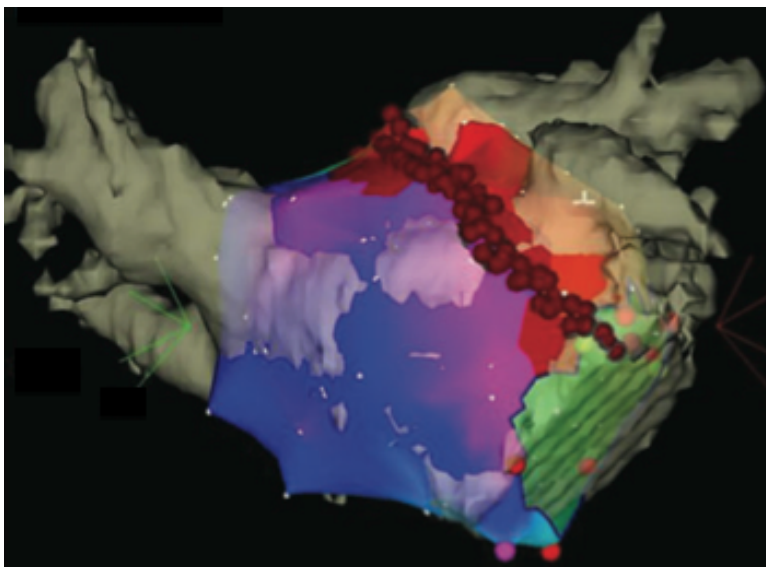


Abbildung 8: Modifizierte anteriore Linie; aus Tzeis et al. (2010) 3D-Rekonstruktion des LA; Die roten Punkte stellen Ablationspunkte dar, die eine modifizierte anteriore Linie von der linken oberen PV zum Mitralklappenanulus bilden.

1.4.5.4 Weitere Zielpunkte der Katheterablation

Die Applikation zusätzlicher Läsionen, vor allem im linken Vorhof, kann je nach Patient und Art des VHF das Outcome verbessern. Hierzu zählen zum einen die bereits beschriebenen linearen

Läsionen sowie die elektrische Isolation oder Elimination weiterer arrhythmogener Areale. Häufig beschrieben werden extrapulmonalvenös gelegene Trigger an der Hinterwand des LA, der Vena cava superior (selten Vena cava inferior), am Koronarsinus, der Fossa ovalis oder der Crista terminalis. (W. S. Lin et al., 2003)

Zum anderen stellt die Identifikation und Ablation von sog. „complex fractionated atrial electrograms“ (CFAEs) eine weitere Option zur Substratmodifikation dar. Vorhofareale mit CFAEs sind gekennzeichnet durch im Gegensatz zum normalen Vorhofmyokard fraktionierte, niedrige elektrische Potentiale. Sie besitzen differierende elektrische Eigenschaften, die eine veränderte Reizleitung im LA zur Folge haben. Sie können daher ebenfalls als arrhythmogenes Substrat angesehen werden. (Calkins et al., 2012) Diese Art der Substratmodifikation hat sich vor allem bei Patienten bewährt, bei denen bedingt durch langanhaltendes oder persistierendes VHF verstärkt atriale Remodelingprozesse zum Tragen kommen und somit der LA als arrhythmogenes Substrat eine besondere Rolle einnimmt. Da es sich bei der CFAE-Ablation meist um ein aufwendiges Verfahren handelt, welches mit langen Fluoroskopie- und RF-Zeiten verbunden ist, findet es in den meisten Fällen bei Patienten mit persistierendem VHF oder bei Folgeeingriffen Verwendung.

1.4.5.5 Allgemeine Komplikationen der Katheterablation

Während einer Katheterablation können verschiedene Komplikationen auftreten. An der Punktionsstelle (meist die Femoralgefäße) können punktionsbedingt Gefäßverletzungen, Hämatome, arteriovenöse Fisteln wie auch (Pseudo-)Aneurysmen auftreten.

Ablation nahe an den PV kann zu deren Stenosierung führen. (Deisenhofer et al., 2003; Haissaguerre et al., 2000) Bedingt durch Thrombusbildung an den Ablationsarealen und die verwendeten Fremdmaterialien sind thromboembolische Ereignisse wie Lungenarterienembolien oder auch Schlaganfälle und periphere arterielle Embolien möglich.

Im Rahmen der Prozedur besteht die Gefahr der transseptalen Fehlpunktion oder intraprozeduralen Myokardperforation mit darauf folgender Perikardtampnade. Selten kann der an der Hinterwand des LA im hinteren Mediastinum gelegene Ösophagus verletzt werden, ggf. unter Bildung ösophagoatrialer Fisteln. (Calkins et al., 2012)

Pak et al. wiesen bei ihrem Versuch, eine anteriore Vorhoflinie zu etablieren, zudem auf die potentielle Verletzung der direkt ventral der LA-Vorderwand gelegenen Aorta ascendens hin. (Pak et al., 2011)

1.4.6 Zielsetzung der Arbeit

Grundpfeiler der interventionellen Therapie des paroxysmalen VHF ist die zirkumferentielle PVI mit den oben genannten Erfolgsraten von 50-85%. (Lee, Sanders, et al., 2012) Datenanalysen ergaben außerdem einen verbesserten Langzeiterfolg bei Patienten, die mehr als eine Prozedur erhalten hatten, als bei Patienten nach einer einzelnen Prozedur, was auf den möglichen Nutzen weiterer Interventionen hinweist. (Ouyang et al., 2010) Es zeigte sich, dass bei Patienten mit Rezidiv in 85-100% der Fälle eine Rekonnektion zuvor isolierter PV zu finden ist. (Lee, Sanders, et al., 2012)

Grundsätzlich besteht bei Erstablation wie auch bei Folgeprozeduren die Möglichkeit der zusätzlichen linksatrialen Substratmodifikation, beispielsweise durch punktuelle Ablation oder durch die genannten linearen Läsionen. Hier steht das möglicherweise bessere Outcome allerdings der potentiellen proarrhythmischen Wirkung der zusätzlichen Läsionen entgegen, weswegen deren Einsatz bei Erstablationen eher zurückhaltend erfolgt. (Calkins et al., 2012) Diese könnten jedoch bei Reablationen, die etwa 30% der Patienten aufgrund eines Rezidivs benötigen, eine bedeutendere Rolle spielen.

Die Frage nach der vielversprechendsten Methode der Reablation bei paroxysmalen VHF ist bis dato nicht hinreichend geklärt. In der vorliegenden Arbeit soll daher ein Vergleich zwischen einer erneuten PVI und einer erneuten PVI mit dem anschließenden Ziehen einer linksatrialen modifizierten anterioren Linie nach Tzeis et al. erfolgen. (Tzeis et al., 2010)

Eine retrospektive Datenanalyse aus der Datenbank des Deutschen Herzzentrums München ergab für die alleinige erneute PVI eine Ablationserfolgsrate von 55%.

Dem gegenüber steht für die Re-PVI mit Ziehen einer MAL eine Erfolgsrate von 80%. (Fichtner et al. (2010)) Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass bei Patienten, die ein Rezidiv erleiden, der LA als arrhythmogenes Substrat des VHF eine größere Rolle spielt als bei den rezidivfreien Patienten. Aus den retrospektiv erhobenen Daten ergibt sich für den vorliegenden randomisierten Vergleich folgende Hypothese: Das Hinzufügen einer linksatrialen modifizierten anterioren Linie zur Reisolation der PV ist der alleinigen PVI bezüglich des Ablationserfolges überlegen.

2. Studiendesign und Methodik

Diese Arbeit befasst sich dem prospektiven randomisierten Vergleich einer alleinigen erneuten PVI und einer erneuten PVI mit anschließendem Ziehen einer modifizierten anterioren Linie bei Patienten mit paroxysmalem VHF, welche ein Rezidiv nach Pulmonalvenenisolation erlitten haben. Die Durchführung der Studie unter der Leitung von Prof. Dr. med. I. Deisenhofer erfolgte im Deutschen Herzzentrum München zwischen dem 08.07.2010 und dem 16.10.2012. Die Studie wurde vorab durch die Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt.

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studienendpunkte

2.1.1.1 Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die dokumentierte Freiheit atrialer Tachyarrhythmien 12 Monate nach Reablation sowie die subjektive Symptombefreiheit von Vorhofflimmern bis zum Ende des Nachbehandlungszeitraums definiert. Tachyarrhythmien <30 Sekunden wurden nicht als Rezidiv gewertet. Die apparative Dokumentation erfolgte mittels 7-Tage-Langzeit-EKGs. Da nach Ablationstherapie Frührezidive häufig sind und nicht zwingend einen Misserfolg der Prozedur bedeuten, wurden in den ersten 6 Wochen nach Ablation aufgetretene Frührezidive nicht gewertet („blanking period“). (Andrade et al., 2012)

2.1.1.2 Sekundäre Endpunkte

Ein sekundärer Endpunkt beinhaltete die Evaluation der Sicherheit des Ablationsverfahrens bezüglich schwerer prozeduraler Komplikationen (Perikardtamponade, PV-Stenosen >50%, thromboembolische Ereignisse).

Ein weiterer Endpunkt war eine statistische Auswertung der Häufigkeit des Wiederauftretens von Arrhythmien bezogen auf die Anzahl der rekonnektierten Pulmonalvenen.

2.1.2 Patientenauswahl

2.1.2.1 Einschlusskriterien

Das Studienkollektiv umfasste Patienten mit symptomatischem Rezidiv von paroxysmalem VHF nach stattgehabter PVI wegen initial bestehendem paroxysmalem VHF. Eingeschlossen wurden Personen zwischen 18 und 80 Jahren. Zur Prävention kardial bedingter Embolien wurde eine nachgewiesene orale Antikoagulation über mindestens vier Wochen vor Ablation (bei Einnahme von Phenprocoumon INR 2-3) vorausgesetzt. Medikamentöse antiarrhythmische Therapien

mussten mindestens drei Halbwertszeiten vor Ablation, Amiodaron mindestens vier Wochen vorher abgesetzt werden.

Eine ausführliche Aufklärung bezüglich der Studie wurde bei allen Patienten durchgeführt. Das schriftliche Einverständnis lag bei allen Studienteilnehmern vor. Es stand jedem Patienten frei, die Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen zu beenden.

2.1.2.2 Ausschlusskriterien

Laborchemisch mussten Elektrolytstörungen und eine Hyperthyreose als potentielle Ursachen des VHF ausgeschlossen werden. Mäßige bis hochgradige Mitralklappenvitien ($>II^\circ$) und eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF $< 35\%$) führten ebenfalls zum Studienausschluss. Patienten mit (echokardiographisch oder computertomographisch) nachgewiesenen linksatrialen Thromben oder einer Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation wurden zur Teilnahme ebenfalls nicht zugelassen.

2.1.3 Randomisierung

Nach Indikationsstellung zu einer weiteren Katheterablation und bei Erfüllung aller Kriterien wurden die Patienten in die Studie aufgenommen. Die Zuordnung zu den Studiengruppen erfolgte per Losverfahren. Die Prozeduren wurden nach dem der jeweiligen Gruppe entsprechenden Ablationsprotokoll durchgeführt.

Gruppe 1: Reisolation aller Pulmonalvenen am Ostium der Pulmonalvenen unter Zuhilfenahme von multipolaren Mapping-Kathetern und eines dreidimensionalen Mapping-Systems.

Gruppe 2: Reisolation aller Pulmonalvenen am Ostium der Pulmonalvenen unter Zuhilfenahme von multipolaren Mapping-Kathetern und eines dreidimensionalen Mapping-Systems.

Anschließend Applikation einer linksatrialen modifizierten anterioren Linie vom Mitralklappenannulus zur linken oberen Pulmonalvene.

2.1.4 Fallzahlkalkulation

Die angenommene Ablationserfolgsrate betrug 55% für Gruppe 1 und 80% für Gruppe 2. Bei einem Fehler 1. Art von 5% und einem Fehler 2. Art von 20% (i.e. einer Power von 80%) ergibt sich eine Fallzahl von 54 Patienten pro Studiengruppe. Die statistische Auswertung erfolgt auf der Grundlage der einseitigen Testung. Aufgrund des sehr langsamen Einschlusses erfolgte eine

Zwischenevaluation und aufgrund des Ausbleibens signifikanter Unterschiede wurde der Patienteneinschluss nach 77 Patienten beendet.

2.2 Patientenkollektiv

Zwischen dem 08.07.2010 und dem 16.10.2012 wurden insgesamt 77 Patienten in die Studie aufgenommen. Gruppe 1 (PVI) umfasste 41 Patienten, Gruppe 2 (PVI + MAL) bestand aus 36 Teilnehmern.

2.2.1 Anamnese und Baseline-Untersuchungen

Bei der stationären Aufnahme wurde bei allen Patienten eine ausführliche Anamnese bezüglich der Rhythmusstörung sowie Begleiterkrankungen erhoben. Es erfolgte eine eingehende körperliche Untersuchung inklusive Aufnahme der Vitalparameter. Zusätzlich wurden bei jedem Patienten Blutuntersuchungen durchgeführt. Diese dienten zum einen dem Ausschluss von Elektrolytstörungen oder Hyperthyreose, zum anderen zur Kontrolle der Gerinnungsparameter. Voraussetzung für die Durchführung der Prozedur war ein INR-Wert von unter 2,7. Die Gabe neuer oraler Antikoagulantien (Rivaroxaban, Dabigatran) wurde nicht unterbrochen. Während der Prozedur erfolgte die kontinuierliche Gabe von Heparin mit einer Ziel-ACT > 270s. Aufgrund der möglichen Kontrastmittelgabe erfolgte eine Kontrolle der Nierenfunktion. Bei potentiell gebärfähigen Frauen wurde zusätzlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Jeder Studienteilnehmer erhielt zum Ausschluss intrakardialer Thromben vor dem Eingriff eine transösophageale Echokardiographie oder eine Computertomographie des Herzens sowie standardmäßig ein 12-Kanal-Ruhe-EKG.

2.2.2 Ablationsprozedur

2.2.2.1 Gruppenübergreifendes Ablationsprotokoll

Alle Untersuchungen wurden im Funktionsbereich Elektrophysiologie des Deutschen Herzzentrums München durchgeführt. Die Behandlung erfolgte unter ausreichender Analgosedierung mit Fentanyl und Midazolam, ggf. mit Propofol.

Folgende Schritte der Ablationsprozedur waren Bestandteil aller Untersuchungen:

- Legen von 3 venösen und einer arteriellen Schleuse in A. und V. femoralis
- Einführen eines 8-poligen Katheters in den Coronarsinus (EP-XT™, C.R. Bard Inc., Lowell, MA, USA)

- Einbringen eines 5F-Pigtail-Katheter (Infiniti®, Cordis Corp., Bridgewater, NY, USA) in die Aorta ascendens und Positionierung auf der Aortenklappe
- Schaffen eines Zugangs zum LA: Einfache oder doppelte Punktion des interatrialen Septums mittels Transseptalnadel (BRK-1™, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) und steuerbarer Schleuse (Agilis™ NxT, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) mit gleichzeitiger Messung des linksatrialen Druckes
- Kontinuierliche Gabe von Heparin (Ziel-ACT 270-300s) zur Thromboembolie-Prophylaxe nach Transseptalpunktion
- PV-Angiographie vor und nach Ablation zur besseren Orientierung der Untersucher während der Prozedur sowie zur Identifikation vorbestehender sowie postprozeduraler iatrogenen PV-Stenosen.
- Postprozedurale Kontrollechokardiographie zum Ausschluss von Perikardergüssen

2.2.2.2 Intraprozedurale Bildgebung und Mapping

Alle Prozeduren erfolgten unter Röntgendurchleuchtung des Thorax sowie angiographischer Darstellung der PV und des LA/RA. Zur besseren Orientierung der intrakardialen Lage der Katheter kamen zusätzlich 3D-Mapping-Systeme zum Einsatz. Mit Hilfe dieser ist es möglich, computergestützt farbkodierte, dreidimensionale Darstellungen der Herzhöhlen sowie der zu- und abführenden Gefäße zu erstellen. Je nach Mapping-System fanden unterschiedliche zirkuläre Mapping- und Ablationskatheter Verwendung. Tabelle 4 zeigt die verwendeten Systeme und die zugehörigen Katheter.

Mapping-System	Ablationskatheter	Zirkulärer Mapping-Katheter
Carto3® Biosense-Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA	Thermocool® Sorroundflow oder Smarttouch™ Biosense-Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA	Lasso® 2515 Nav eco Biosense-Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA
EnSite NavX® St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA	Therapy™ Cool Path™ Duo St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA	Orbiter™ PV C.R. Bard Inc., Lowell, MA, USA

Tabelle 4: Verwendete Katheterkombinationen

2.2.2.3 Ablationsprotokoll Gruppe 1 (PVI)

- Einführen eines Ablationskatheters und eines zirkulären Mapping-Katheters transseptal in den linken Vorhof
- Erstellen eines dreidimensionalen Maps des linken Vorhofes und der PV

- Identifizierung und Reisolation der rekonnektierten PV am Pulmonalvenenostium
- Prüfung der Ablationslinien auf Vollständigkeit mit Nachweis eines bidirektionalen Leitungsblockes

2.2.2.4 Ablationsprotokoll Gruppe 2 (PVI + MAL)

- Zunächst Vorgehen gemäß dem Ablationsprotokoll von Gruppe 1
- Zusätzlich Ziehen einer linksatrialen anterioren Vorhoflinie vom kaudalen Rand der linken oberen PV zum anterioren Mitralklappenannulus
- Prüfung der Ablationslinien auf Vollständigkeit mit Nachweis eines bidirektionalen Leitungsblockes

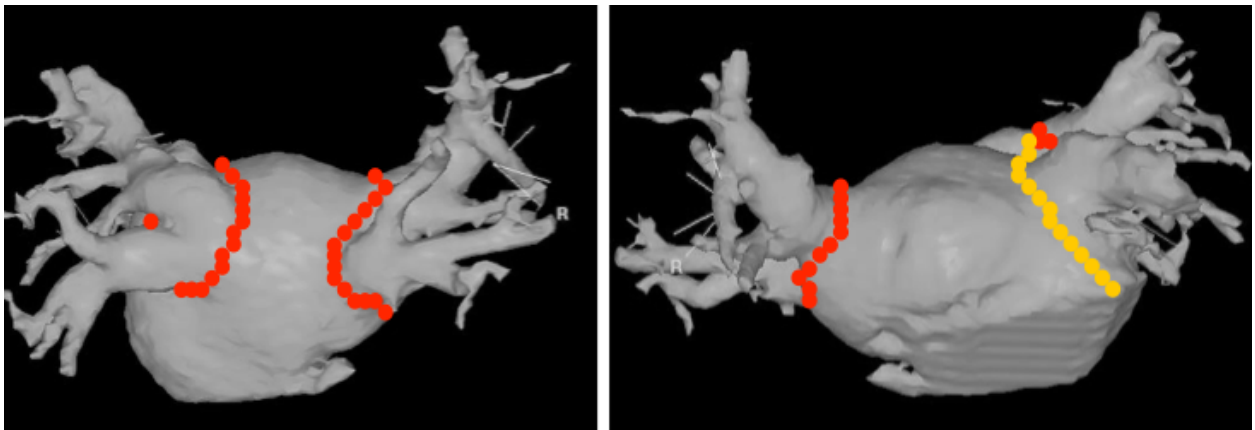


Abbildung 9: Ablationsläsionen der Pulmonalvenenisolation (links, rote Punkte) und einer zusätzlichen modifizierten anterioren Linie (rechts, gelbe Punkte); aus (Fichtner et al., 2015)

2.2.3 Follow Up

2.2.3.1 Stationäre Nachbehandlung

Die stationäre Nachbehandlung erfolgte unter kontinuierlichem Monitoring des Herzrhythmus und der Vitalparameter. Gegebenenfalls wurde eine medikamentöse Dauertherapie eingeleitet oder fortgesetzt. Zum Ausschluss von Komplikationen an den Punktionsstellen erfolgten bei jedem Patienten eine Duplex-Sonographie sowie eine weitere Echokardiographie zur Erkennung iatrogenen Perikardergüsse. Am Entlassungstag fand mittels 12-Kanal-Ruhe-EKG eine weitere Rhythmuskontrolle statt.

2.2.3.2 Ambulanter Nachbehandlungszeitraum

Die ambulante Nachbeobachtung bestand aus drei Terminen in der Follow-Up-Ambulanz des deutschen Herzzentrums München nach 3, 6 und 12 Monaten. Hierbei wurde eine ausführliche Anamnese über den postprozeduralen Verlauf erhoben, vor allem bezüglich des Auftretens erneuter Rhythmusstörungen. Zusätzlich erfolgten ein 12-Kanal-Ruhe-EKG und eine Echokardiographie. Bei Verdacht auf Pulmonalvenenstenosen kamen zusätzlich schnittbildgebende Verfahren (CT/MRT) zum Einsatz. Zur Aufzeichnung unbemerkter wie auch symptomatischer Rezidive erhielten die Patienten bei jedem Follow-Up-Termin ein 7-Tage-Langzeit-EKG. Die Auswertung der EKGs wurde von Ärzten des Deutschen Herzzentrums München durchgeführt. Da für einige Studienteilnehmer eine Wiedervorstellung zu einzelnen Nachbeobachtungsterminen aus verschiedenen Gründen nicht möglich war, wurden zusätzlich zu den hausinternen Daten externe Aufzeichnungen (Arztbriefe, Langzeit-EKG-Befunde etc.) zur Komplettierung der Datenbank herangezogen. In einzelnen Fällen wurde eine telefonische Anamnese erhoben.

2.2.4 Datenverarbeitung

2.2.4.1 Datenquellen

Die erhobenen Daten entstammen der Datenbank des Deutschen Herzzentrums München sowie Patientenakten und Ablationsprotokollen. Zusätzlich wurden zur Komplettierung der Datenbank externe ärztliche Befunde herangezogen. Persönliche Daten der Patienten wurden aus Datenschutzgründen verblindet und sind ausschließlich den mit der Studie befassten Personen bekannt.

2.2.4.2 Elektronische Datenverarbeitung

Alle statistischen Datenanalysen wurden durchgeführt mit dem „Statistical Package for Social Sciences (SPSS)“, Version 20 (IBM Corporation, Armonk, NY, U.S.A). Das Anfertigen der Dissertationsschrift erfolgte mit Word 2011 für Mac (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

2.2.4.3 Statistische Verfahren

Die Auswertung kategorischer Variablen erfolgte mittels χ^2 -Test. Bei zu kleiner Stichprobengröße kam der exakte Test nach Fisher zum Einsatz. Intervallskalierte Daten wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben oder dem Wilcoxon-Test ausgewertet.

Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 5\%$) festgelegt. Die Angabe von Einzelwerten erfolgt als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), als Median mit Angabe der 25- und 75%-Perzentile oder als Anteil in %.

3. Studienergebnisse

3.1 Baseline-Daten der Studiengruppen im Vergleich

3.1.1 Basisdaten

In der Zeit vom 08.07.2010 bis zum 16.10.2012 wurden insgesamt 77 Patienten ($63 \pm 8,7$ Jahre, 68,8% Männer) in die Studie eingeschlossen. Hiervon wurden 41 Patienten Gruppe 1 (erneute PVI) und 36 Patienten Gruppe 2 (erneute PVI inklusive modifizierte anteriore Linie) zugeordnet. Bezüglich Alter und Geschlecht konnten in den Studiengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden (siehe Tabelle 5). Beim routinemäßigen 12-Kanal-EKG bei Aufnahme zur Ablation befanden sich 4 Patienten in Gruppe 1 und 6 Patienten in Gruppe 2 im Vorhofflimmern ($p = 0.33$).

Variable	PVI	PVI+MAL	p-Wert
Alter	64 \pm 9	62 \pm 8.4	0.33
Geschlecht (männlich)	68%	69%	0.91
Dauer VHF (Monate)	74,5 \pm 76	97.3 \pm 80	0.25
Episoden/Monat	6.6 \pm 6.6	13.3 \pm 23.4	0.14
Episodendauer (h)	20.4 \pm 40.2	14.9 \pm 29.7	0.56

Tabelle 5: Basisdaten der Studiengruppen im Vergleich

3.1.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Tabelle 6 zeigt die Häufigkeit der wichtigsten Vorerkrankungen und Risikofaktoren in den beiden Studiengruppen. Signifikante Unterschiede bezüglich der genannten Größen zeigten sich nicht. In der gesamten Studienpopulation fanden sich keine Patienten mit höhergradigen ($>II^\circ$) Klappenvitien. Zwei (PVI) bzw. drei Patienten (PVI+MAL) litten anamnestisch in der Vergangenheit an einer Hyperthyreose, wiesen jedoch die für die Studienteilnahme notwendige laborchemisch nachgewiesene euthyreote Stoffwechsellage auf. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 10 Patienten (4 in Gruppe 1, 6 in Gruppe 2) mit zerebralen ischämischen Ereignissen in der Anamnese, hierunter 4 transiente ischämische Attacken (TIA), 2 prolongierte ischämische neurologische Defizite (PRIND) sowie 4 Schlaganfälle. Ein Patient hatte in der Vergangenheit periphere arterielle Embolien erlitten.

Variable	PVI	PVI+MAL	p-Wert
Arterielle Hypertonie	71%	61%	0.47
Hyperlipidämie	39%	61%	0.07
Familiäre Disposition für KHK	37%	33%	0.81
Hyperthyreose in der Vorgeschichte	4.9%	8.3%	0.66
KHK	14.6%	8.3%	0.49
Vitien (>II°)	0	0	-
Nikotinabusus	14.6%	13.9%	1.0
Diabetes mellitus	12.2%	8.3%	0.72
Schlaganfall in der Vorgeschichte	9.8%	16.7%	0.50
pAVK	12.2%	5.6%	0.44
CHADS ² VASC Score	2.3±1.7	2.1±1.8	0.62

Tabelle 6: Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Studiengruppen

3.1.3 Anamnese und technische Untersuchungen

3.1.3.1 Medikamentöse Therapie

Anamnestisch hatten 4 Patienten der PVI-Gruppe in der Vergangenheit keine medikamentöse antiarrhythmische Therapie erhalten. Abbildung 10 gibt einen Überblick über die Einnahme relevanter Pharmaka in den Studiengruppen. Die am häufigsten verordneten Medikamente waren Betablocker zur Frequenzkontrolle (n=71). Bei 18 Patienten (23%) konnte zusätzlich eine Therapie mit einem weiteren Antiarrhythmikum evaluiert werden. (Amiodaron: 8; Flecainid: 7; Dronedaron: 2; Propafenon: 1) Vier Patienten wurden zuvor bereits mit zwei verschiedenen Antiarrhythmika erfolglos behandelt, bei einem Patienten zeigte die Anamnese drei frustrane medikamentöse Therapieversuche. Ein Patient nahm zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Amiodaron ein. Bezüglich der in Abbildung 9 dargestellten Pharmaka konnten keine signifikanten Unterschiede in den Studienpopulationen festgestellt werden.

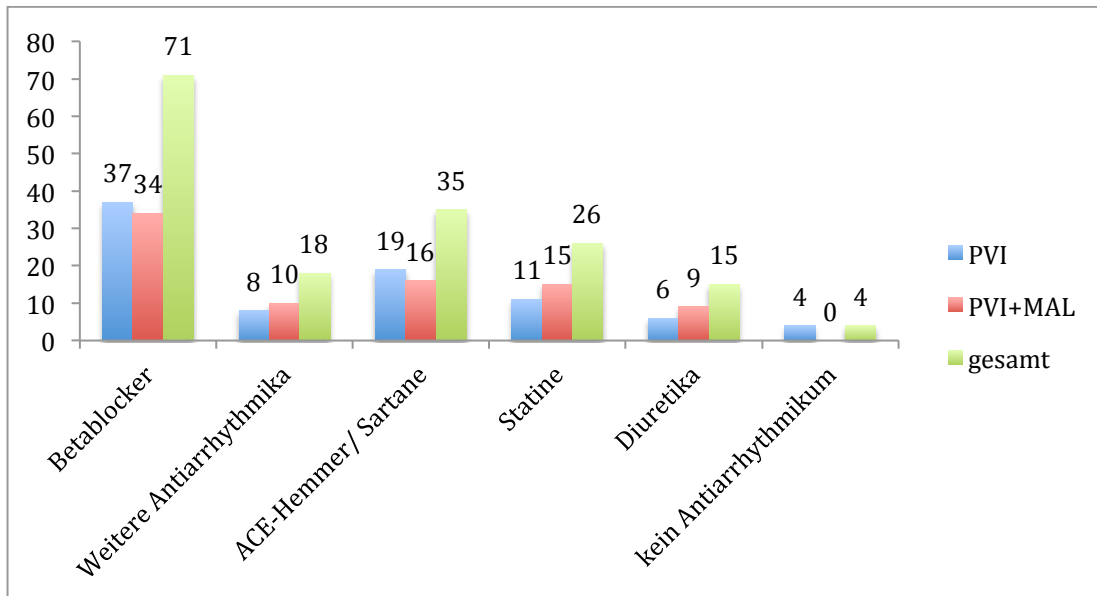


Abbildung 10: Medikamentöse Therapie der Studiengruppen

3.1.3.2 Transthorakale Echokardiographie

Standardmäßig wurde bei allen Patienten präprozedural eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Beide Gruppen wiesen je 4 Patienten mit einer leicht eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) auf. Der linke Vorhof war in beiden Gruppen leicht vergrößert. Im Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Differenzen bezüglich Vorhofgröße, Septum-/ Hinterwanddicke sowie endsystolischem (LVESD) bzw. enddiastolischem (LVEDD) linksventrikulärem Durchmesser. (siehe Tabelle 7)

	PVI	PVI+MAL	p-Wert
LA (M-Mode) (mm)	44.0±6.2	43.7±4.9	0.85
LA (planimetrisch) (mm)	23.8±5.0	23.1±4.9	0.53
LVEF	59,7±3.1	59.2±2.9	0.50
Septum (mm)	11.7±2.2	11.2±1.7	0.30
Hinterwand (mm)	10.2±1.9	9.9±1.4	0.65
LVEDD (mm)	49.8±5.5	49.3±6.3	0.74
LVESD (mm)	32.2±6.0	31.9±5.5	0.83

Tabelle 7: Echokardiographische Daten der Gruppen im Vergleich

3.2 Prozedurdaten

In diesem Abschnitt werden die Prozedurdaten und die dabei erhobenen Befunde der beiden Studiengruppen verglichen. Durchschnittlich vergingen zwischen der Vorablation und der Studienablation 19.5 (±26.2) Monate (PVI: 21.5±27.6; PVI+MAL: 17.3±24.7; p=0.49).

3.2.1 Anatomische Variablen

Während der Untersuchung konnte bei 7 Patienten ein persistierendes Foramen ovale (PVI: 4; PVI+MAL: 3; $p=1.0$) festgestellt werden, was in 3 von 7 Fällen eine Transseptalpunktion (TSP) überflüssig machte.

Patienten der Gruppe 1 hatten durchschnittlich 4.0 ± 0.5 PV, in Gruppe 2 waren es 3.9 ± 0.4 ($p=0.59$). Die Häufigkeitsverteilung der anatomischen PV-Varianten bezogen aufs Gesamtkollektiv ist in Abbildung 11 dargestellt. 61 Patienten (79.2%) wiesen 4 Pulmonalvenen auf, 9 Patienten zeigten ein gemeinsames PV-Ostium. Eine zusätzliche PV zeigte sich bei 6 Patienten (links: 1, rechts: 5). Bei der mit Kontrastmittel durchgeführten PV-Darstellung vor Ablation konnte bei 11 Patienten eine PV-Stenose gezeigt werden, von denen nur zwei eine Lumeneinengung $\geq 50\%$ aufwiesen.

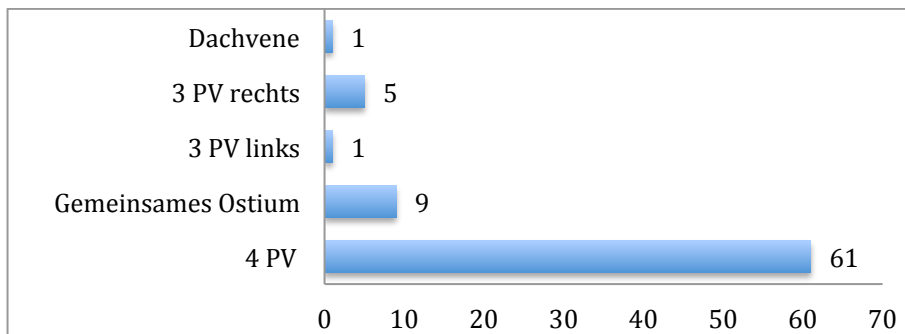


Abbildung 11: Anatomische Varianten der Pulmonalvenen

3.2.2 Prozedurdaten

In Tabelle 8 sind die wichtigsten Prozedurzeiten und -daten zusammengefasst. Bei 17 Patienten wurde als System zum 3D-Mapping der Herzhöhlen Carto3® verwendet (Gruppe 1: 7, Gruppe 2: 10, $p=0.28$). Bei 60 Patienten kam EnSite NavX® zum Einsatz. Dabei zeigte sich bei Patienten, deren Behandlung mit Carto3® durchgeführt wurde, im Follow Up eine Rezidivrate atrialer Arrhythmien von 35.3% (gegenüber 46.6% bei NavX®; $p=0.58$)

Ein Zugang zum LA wurde bei 72 Patienten durch eine einfache TSP geschaffen. Bei je einem Patienten aus den Studiengruppen wurde eine doppelte Punktion durchgeführt. Aufgrund eines persistierenden Foramen ovale benötigten 3 Patienten keine TSP.

Die Auswertung der Prozedurzeiten zeigt, dass die Prozedur bei Patienten der Gruppe 2 durchschnittlich ca. 11 Minuten ($p=0.30$) mehr in Anspruch nahm. Die Zeit im LA beschreibt dabei die Zeit, die zwischen TSP (Zugang zum LA) und Prozedurende verging und war in Gruppe 2 durchschnittlich ca. 13 Minuten länger als in Gruppe 1 ($p=0.16$). Im Gegensatz dazu

wurde in Gruppe 1 eine längere Durchleuchtungszeit ($p=0.14$) sowie eine höhere Röntgendosis ($p=0.35$) benötigt. Einen signifikanten Unterschied zeigte die Zeit der Abgabe von Ablationsstrom am Ablationskatheter (Radiofrequenzzeit). Bedingt durch die zusätzliche Ablation an der anterioren Vorhofwand wurde in Gruppe 2 durchschnittlich 33% mehr Ablationszeit benötigt ($p=0.01$)

	PVI	PVI+MAL	p-Wert
Untersuchungszeit (min)	106.6±42.1	117.7±52.7	0.30
Zeit im LA (min)	84.0±37.5	97.4±44.9	0.16
Durchleuchtungszeit (min)	21.8±14.5	16.9±13.8	0.14
Radiofrequenzzeit (min)	33.5±18.6	44.6±19.3	0.01
Röntgendosis (cGym)	1818±1219	1557±1203	0.35

Tabelle 8: Prozedurdaten im Gruppenvergleich

3.2.3 Wiederleitende Pulmonalvenen

Die Evaluation der Anzahl wiederleitender PV nach Erstablation stellte einen sekundären Endpunkt der Studie dar. Bei Erstablation hatten 73 Patienten eine komplette PVI erhalten, während bei 4 Patienten gezielt arrhythmogene PV isoliert wurden unter Schonung der verbleibenden PV. Bei der Zweitprozedur zeigten sich signifikant mehr wiederleitende PV in Gruppe 1 ($p=0.02$). In Gruppe 1 konnte bei durchschnittlich 3.7 ± 0.9 (von 4.0 ± 0.5) PV eine Rekonnektion zum LA nachgewiesen werden, in Gruppe 2 waren es 3.3 ± 0.9 (von 3.9 ± 0.4) PV.

3.2.4 Komplikationen

Die Auswertung der Prozedurdaten dient der Evaluation des zeitlichen Aufwandes und der Durchführbarkeit der MAL im Vergleich zur reinen PVI. Zudem bedarf es einer Analyse der prozedurbedingten Komplikationen im Gruppenvergleich zur Evaluation der Sicherheit der Prozedur. Schwere prozedurassoziierte Komplikationen traten bei keinem der 77 Patienten auf. Im gesamten Kollektiv zeigten sich keine Perikardtamponaden oder hämodynamisch relevante Perikardergüsse, keine transfusionsbedürftigen Blutungen, keine arteriellen oder venösen thromboembolischen Ereignisse (Schlaganfälle, venöse Thrombosen, Lungenarterienembolien). Bei der nach Ablation erneut durchgeführten PV-Darstellung konnten in Gruppe 1 prozedurbedingt 5 PV-Stenosen festgestellt werden (2 Stenosen mit einer hämodynamisch relevanteren Lumeneinengung $\geq 50\%$). In Gruppe 2 fand sich eine minderschwere postprozedurale PV-Stenose.

Ein Patient aus Gruppe 1 entwickelte nach Ablation ein Pseudoaneurysma bedingt durch die Leistenpunktion, welches jedoch ohne chirurgische Intervention behandelt werden konnte. Kein Patient verstarb während des Krankenhausaufenthaltes oder des ambulanten Nachbehandlungszeitraums.

3.3 Langzeitergebnisse

Wie beschrieben erfolgte die ambulante Nachbehandlung in der Rhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums München. Neben einer ausführlichen krankheitsbezogenen Anamnese stützen sich die Langzeitergebnisse auf die Auswertung der angefertigten Langzeit-EKGs sowie extern erhobener Befunde.

3.3.1 Nachbehandlungsergebnisse im Gruppenvergleich

Im standardmäßig bei Entlassung durchgeführten 12-Kanal-EKG zeigte in beiden Gruppen je ein Patient weiterhin VHF. Diese wie auch weitere Frührezidive innerhalb der ersten 6 Wochen („blanking period“) wurden wie bereits beschrieben aufgrund der geringen Aussagekraft in Bezug auf die Langzeitergebnisse in der Auswertung vernachlässigt.

Die Follow Up-Zeit betrug bezogen auf das Gesamtkollektiv 11.6 ± 4.4 Monate. Hierbei ist zu beachten, dass bei einigen Patienten aufgrund des nachgewiesenen Rezidivs das Follow Up frühzeitig beendet wurde. Den Vergleich der Studienarme hinsichtlich der Follow Up-Zeit zeigt Tabelle 9.

Bezüglich des primären Endpunktes, d.h. der dokumentierten Rezidivfreiheit atrialer Tachyarrhythmien nach einer Nachbehandlungszeit von 12 Monaten, konnten folgende Ergebnisse erhoben werden:

Von den 77 eingeschlossenen Patienten waren nach Ende des Follow Up-Zeitraums 44 Patienten (57%) frei von dokumentierten atrialen Tachyarrhythmien. Gruppe 1 zeigte eine Erfolgsrate von 63% gegenüber 50% in Gruppe 2 ($p=0.26$).

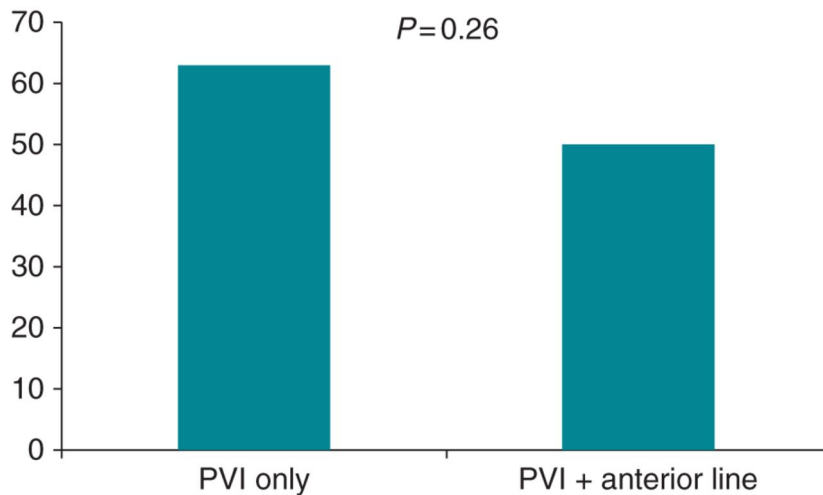


Abbildung 12: Primärer Endpunkt; Rezidivfreiheit im Nachbehandlungszeitraum; aus (Fichtner et al., 2015)

Nach alleiniger PVI (Gruppe 1) konnte bei 15 Patienten (37%) ein elektrokardiographischer Nachweis eines Rezidivs erbracht werden. In 12 von 15 Fällen war paroxysmales VHF nachweisbar, zwei Patienten zeigten atypisches Vorhofflattern. Bei einem Patienten wurde eine Progression zu persistierendem VHF dokumentiert.

In Gruppe 2 zeigten 18 Patienten (50%) dokumentierte Rezidive. Am häufigsten (14/18) wurde paroxysmales VHF festgestellt. Die anderen 4 Patienten zeigten atypisches Vorhofflattern.

Zwei Patienten aus Gruppe 2 und ein Patient aus Gruppe 1 litten anamnestisch weiterhin unter den bekannten Rhythmusstörungen, wobei eine Dokumentation nicht gelang.

Während des Follow Up-Zeitraums wurde bei 6 Studienteilnehmern aus Gruppe 1 sowie 10 Patienten aus Gruppe 2 eine weitere Katheterablation durchgeführt.

Bei zwei dieser Patienten aus Gruppe 2 konnte eine Lücke in der MAL und damit einhergehend perimitrales Vorhofflattern festgestellt werden. Durch Schluss der jeweiligen Lücke konnten die Rhythmusstörungen erneut terminiert werden.

	PVI	PVI+MAL	p-Wert
VHF bei Entlassung	1	1	-
Follow Up-Zeit (Monate)	11.8±4.7	11.5±4.0	0.74
Dokumentierte Rezidive	15	18	0.26
Anamnestiche Rezidive ohne Dokumentation	1	2	-
Paroxysmales VHF	12	14	-
Persistierendes VHF	1	-	-
Atypisches Vorhofflattern	2	4	-
Weitere Ablation	6	10	0.25

Tabelle 9: Langzeitergebnisse im Gruppenvergleich

Im Bezug auf den primären Endpunkt lassen sich also zusammenfassend die retrospektiv erhobenen Daten, welche einen Vorteil der ausgedehnteren Reablationsmethode vermuten lassen, nicht bestätigen. Im untersuchten randomisierten Patientenkollektiv weist das Hinzufügen einer MAL zur erneuten PVI keinen statistisch signifikanten Vorteil auf.

3.3.2 Komplikationen während des Nachbehandlungszeitraums

Neben der Rhythmusanamnese wurden die Patienten im Nachbehandlungszeitraum zusätzlich bezüglich extrakardialer Komplikationen hinsichtlich Prozedur und Rhythmusstörung eingehend befragt. Bei keinem der Patienten kam es im Follow Up-Zeitraum zu relevanten Blutungsereignissen oder postprozeduralen Perikardergüssen. Die prozedurbedingten Pulmonalvenenstenosen, die bei insgesamt 6 Studienpatienten festgestellt wurden, führten im Verlauf nicht zu kardiopulmonalen Komplikationen. Kein Patient erlitt im Follow Up-Zeitraum eine bleibende kardioembolisch bedingte zerebrale Ischämie. Lediglich ein Patient aus Gruppe 1 erlitt eine transiente ischämische Attacke 12 Monate nach Ablation.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die vorliegende Studie untersucht den Nutzen einer zusätzlichen linearen Ablationsläsion im anterioren linken Vorhof bei Patienten mit einem Rezidiv von paroxysmalem VHF nach vorangegangener erfolgloser PVI. Die zusätzliche Ablationsläsion reicht vom Rand der linken oberen Pulmonalvene zum anterioren Mitralklappenannulus (modifizierte anteriore Linie – MAL; nach Tzeis et al. (Tzeis et al., 2010)).

In dieser prospektiven randomisierten Studie wurden insgesamt 77 Patienten einer Reablation unterzogen. Bei allen Patienten wurde eine erneute PVI durchgeführt. Bei 36 Patienten wurde zusätzlich eine modifizierte anteriore Linie hinzugefügt.

Am Ende des Follow Up-Zeitraums von 12 Monaten waren gruppenübergreifend 44 Patienten (57%) frei von dokumentierten atrialen Tachyarrhythmien. Gruppe 1 (alleinige Re-PVI) zeigte eine Erfolgsrate von 63% gegenüber 50% in Gruppe 2 (Re-PVI+MAL) ($p=0.26$). Die am häufigsten beobachtete Rhythmusstörung gruppenübergreifend bei den Rezidivpatienten war VHF (27/33, 82%). Bei 6 Patienten wurde atypisches Vorhofflattern nachgewiesen. Die aus retrospektiv erhobenen Daten (Fichtner et al., 2010) zu vermutende Überlegenheit einer zusätzlichen Ablationslinie zur Reisolation der PV konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. (Fichtner et al., 2015)

Als sekundärer Endpunkt galt die Evaluation der zu untersuchenden Methode bezüglich Durchführbarkeit und Risiken des Eingriffs. Signifikante Unterschiede wiesen beide Gruppen jedoch lediglich bei der benötigten Menge an RF-Strom auf. Zu schwerwiegenden intra- oder postprozeduralen Komplikationen kam es in keiner der beiden Gruppen.

4.2 Die Studie im Bezug zur Literatur

Die Behandlung von Rezidivpatienten nach erfolgloser Erstablation scheint bis dato ungenügend erforscht. Seit der Identifikation der PVs als häufigstem Trigger des VHF gilt die elektrische Isolation der PV vom linken Vorhof als Standard in der interventionellen Therapie von Vorhofflimmern. (Calkins et al., 2012) Hierbei hat sich vor allem die zirkumferentielle Technik nach Kuck et al. bewährt. (Ouyang et al., 2004) Man geht davon aus, dass mit zunehmender Dauer der Erkrankung die Remodeling-Prozesse aufs Myokard einen zunehmenden Effekt auf Initiation und Persistenz der Rhythmusstörung haben. Der Einfluss dieses arrhythmogenen Substrats gilt vor allem bei persistierendem VHF als gesichert, weshalb eine zusätzliche Substratmodifikation bei persistierendem VHF die Erfolgsraten günstig zu beeinflussen scheint. (Calkins et al., 2012)

Der Nutzen dieser zusätzlichen Ablationsverfahren bei Patienten mit paroxysmalem VHF, auch bezüglich der Gefahr iatrogenen geordneter atrialer Tachykardien, ist bis dato nicht hinreichend geklärt und soll nun im Bezug auf die vorliegende Arbeit erörtert werden.

4.2.1 Erneute Pulmonalvenenisolation bei Rezidiv von paroxysmalem VHF

Wie bereits beschrieben, können durch PVI bei VHF-Patienten Erfolgsraten von 70% und mehr erzielt werden. (European Heart Rhythm Association et al., 2010) Allerdings beziehen sich diese Daten hauptsächlich auf Studien, welche multiple Ablationen berücksichtigt haben. Bei ca. 30% der Patienten nach PVI wird auf lange Sicht jedoch eine Reablation nötig. Allerdings existieren zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Daten, die Aufschluss über Langzeitergebnisse bei Rezidivpatienten geben.

In Gruppe 1 unserer Studienpopulation (Re-PVI) konnte nach einem Jahr ein Langzeit-Erfolg von 63% beobachtet werden, was sich auch weitgehend mit den in der Literatur beschriebenen Erfolgsquoten der zirkumferentiellen PVI bei Erstablation deckt. (European Heart Rhythm Association et al., 2010)

Pokushalov et al. verglichen Rezidivpatienten nach vorangegangener PVI mittels Cryoballon-Technik. Bei der Zweitintervention wurde hier die Radiofrequenzstromablation mit einer erneuten Cryoablation verglichen. Sie führten bei 80 Patienten nach erfolgloser Erstintervention eine komplette Re-PVI durch. Nach einem Jahr Follow Up konnte ein Trend zu einer höheren Rate an Sinusrhythmus von 58% bei erneuter Radiofrequenzablation (vs. 43% bei Cryoablation) erreicht werden ($p=0.06$). Hier wiesen Patienten aber deutlich weniger wiederleitende PV auf als unsere Studiengruppe ($1,9\pm 0,8$ vs. $3,7\pm 0,9$). Zudem zeigte unser Studienkollektiv ein deutlich höheres Durchschnittsalter (64 ± 9 vs. 56 ± 9 Jahre). Allerdings konnte bei vergleichbarer Follow Up-Zeit hier durch Implantation eines Herzmonitors eine kontinuierliche Überwachung des Herzrhythmus durchgeführt werden, was eine genauere Auswertung der Ergebnisse zulässt als die Durchführung von Langzeit-EKG-Untersuchungen in bestimmten Intervallen.

Dieselbe Arbeitsgruppe konnte aufzeigen, dass eine frühe Reablation bei Rezidivpatienten bezüglich der Progression der Rhythmusstörung zumindest einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie überlegen ist. Zum einen waren nach 3 Jahren Follow Up signifikant mehr Patienten nach Reablation frei von atrialen Tachyarrhythmien (58% vs. 12%). Zum anderen zeigten jene Patienten, bei denen nach Reablation erneut Rhythmusstörungen aufgezeichnet wurden, selbige im Nachbehandlungszeitraum mit deutlich langsamerer Progredienz (Anzahl und Dauer pro Monat). (Pokushalov, Romanov, De Melis, et al., 2013) Anhand dieser Ergebnisse lässt sich im postprozeduralen Verlauf ein positiver Trend erkennen, welcher für eine frühe Reintervention spricht. Allerdings scheinen die Erfolgsraten einer

erneuten PVI allein nicht befriedigend, da sie im Allgemeinen weniger gut ausfallen als bei Erstablation.

4.2.2 Substratmodifikation bei paroxysmalem Vorhofflimmern

Ein positiver Effekt zusätzlicher Substratmodifikation durch CFAE-Ablation oder zusätzliche lineare Läsionen kann aufgrund bisheriger Untersuchungen zumindest auf Patienten mit persistierendem VHF postuliert werden. (S. H. Wu et al., 2013) Im Gegensatz dazu steht der Nutzen dieser Methoden bei Patienten mit paroxysmalem VHF weiterhin zur Diskussion. Die ungenügenden Erfolgsraten der alleinigen Re-PVI mit ca. 60% lassen aber die Vermutung zu, dass bei Patienten mit Rezidiv das arrhythmogene Substrat einen größeren Einfluss besitzt und daher umfangreichere Ablationsmethoden von Nöten sein könnten. Dies kann auch aus einer retrospektiven Datenanalyse des DHZ München abgeleitet werden. Untersucht wurden auch hier Patienten, die sich aufgrund eines Rezidivs von paroxysmalem VHF einer Reablation unterzogen. Die Datenbankauswertung ergab einen deutlich besseren Langzeiterfolg bei Patienten, die zusätzlich zur Re-PVI linksatrial eine Substratmodifikation in Form von CFAE oder linearen Läsionen (oder beides) erhalten hatten (78% vs. 51%). (Fichtner et al., 2010)

In Gruppe 2 unserer Studienpopulation wurde zusätzlich zur Re-PVI eine lineare Läsion vom anterioren Mitralklappenannulus zum Rand der linken oberen PV hinzugefügt. Diese Ablationstechnik war von Tzeis et al. als „modifizierte anteriore Linie“ (MAL) beschrieben worden und ursprünglich als Alternative der Behandlung von Patienten mit atypischem perimitralem Vorhofflattern konstruiert worden. (Tzeis et al., 2010) Diese Art von Vorhofflattern kann oft als intermittierender organisierter Rhythmus während PVI oder als postprozedurale iatrogene Rhythmusstörung beobachtet werden. Die Rezidivrate atrialer Tachyarrhythmien nach einem Jahr Follow Up war in der von Tzeis et al. untersuchten Gruppe mit ca. 64% hoch, möglicherweise jedoch überschätzt, da auf eine Blanking-Zeit verzichtet wurde und 40% der Rezidive im ersten Monat auftraten und Frührezidive oft bezüglich des Langzeiterfolges nicht aussagekräftig sind. (Andrade et al., 2012) Daher sollte eine weitere Evaluation der Technik erfolgen mit dem Ziel, durch die genannte zusätzliche atriale Läsion die Rhythmusstabilisierung dauerhaft zu verbessern.

Gruppe 2 unseres Studienkollektivs (Re-PVI+MAL) wies einen Langzeit-Erfolg von 50% nach einem Jahr Nachuntersuchungszeitraum auf. Vierzehn der 18 Rezidivpatienten wiesen erneut VHF auf, die anderen 4 Patienten zeigten atypisches Vorhofflattern. Frührezidive in den ersten 6 Wochen nach Reablation (blanking period) wurden in beiden Studienarmen jedoch nicht gewertet.

Es existieren diverse Untersuchungen mit der Fragestellung, ob eine zusätzliche Substratmodifikation den Langzeiterfolg bei paroxysmalem VHF verbessern kann. Die

anatomischen Ziele dieser Ablationstechniken fokussieren sich hierbei auf die bereits beschriebenen nichtpulmonalvenösen arrhythmogenen Areale.

Eine gängige Methode ist die sog. Dachlinie, die die rechte und linke obere PVI-Läsion am Dach des LA verbindet. Hocini et al. konnten in einer randomisierten Studie zeigen, dass eine zirkumferentielle PVI mit Hinzufügen einer Dachlinie der alleinigen PVI bei Patienten mit paroxysmalem VHF überlegen ist (Rezidivfreiheit nach einem Jahr 87% vs. 69%). (Hocini et al., 2005) Zu beachten ist hier, dass im Vergleich zu unserer Studiengruppe neben der kompletten PVI auch intraprozedural ermittelte nichtpulmonalvenöse Trigger sowie der cavotrikuspidale Isthmus Ablationsziel waren. Zudem zeigte das Patientenkollektiv ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter und es handelte sich um Patienten, die sich einer Erstablation unterzogen, während die Patienten unserer Untersuchung bereits eine erfolglose PVI erhalten hatten und daher davon ausgegangen werden kann, dass die im Vergleich zu Patienten bei Ersteingriff dem LA als arrhythmogenem Substrat eine größere Bedeutung zukommt. Dies könnte mitunter die insgesamt höheren Erfolgsraten erklären. Auch ergibt sich möglicherweise ein Hinweis darauf, dass bestimmte zusätzliche substratmodifizierende Maßnahmen die Ergebnisse auch bei paroxysmalem VHF positiv beeinflussen können.

Da auch die Mitralklappe einen nicht unerheblichen Einfluss auf postprozedurale Rhythmusstörungen hat, indem sie nicht selten den Entstehungsort von Kreiserregungen darstellt, wurde eine Ablationslinie erprobt, die sich von der linken unteren PV zum lateralen Mitralklappenannulus erstreckt (sog. Mitral-Isthmus-Linie). Trotz des anatomisch anderen Verlaufs dient sie wie die MAL der Verhinderung perimitraler Reentries. Jais et al. untersuchten 200 Patienten mit paroxysmalem VHF, von denen die Hälfte zusätzlich zur PVI eine solche Linie erhielten. Es konnte eine signifikant höhere Rezidivfreiheit atrialer tachykarder Rhythmusstörungen nach einem Jahr Follow Up verzeichnet werden (87% vs. 69%). Hier konnten bei den Rezidiven häufiger geordnete atriale Tachykardien beobachtet werden. Es wurden aus der Studienpopulation, welche PVI und Mitral-Isthmus-Linie erhalten hatte, 36 Reablationen durchgeführt. (Jais et al., 2004) Vierzehn der Patienten wiesen geordnete atriale Tachykardien auf. In 5 Fällen war diese auf Lücken in der Mitral-Isthmus-Linie zurückzuführen, was darauf hindeutet, dass lineare Läsionen im Falle einer Erholung des Gewebes durch Lückenbildung proarrhythmische Wirkung haben können. Diese Annahme kann aus unserer Untersuchung ebenfalls abgeleitet werden, wobei zu beachten ist, dass die Durchführbarkeit einer linearen Läsion, im Sinne eines dauerhaften Konduktionsblockes, mit ihrer Länge korreliert. Dies gestaltet sich bei kürzen Läsionen sicherlich einfacher. Jais et al. (2004) konnten einen bilateralen Konduktionsblock entlang des Mitralisthmus in 92% der Fälle intraprozedural herstellen, Hocini et al. (2005) gelang dies bei Evaluation der Dachlinie in 96% der Fälle. Tzeis

et al. konnten einen kompletten bidirektionalen Leitungsblock nach Anwendung der MAL nur bei 86% der Patienten erreichen, während dies in unserem Studienarm bei allen Patienten gelang. Der Großteil der Patienten unseres Studienkollektives (77%), bei denen wieder Rhythmusstörungen auftraten, zeigten erneut VHF. Bei 4 Patienten nach PVI+MAL wurde atypisches Vorhofflattern festgestellt. Bei Reablation dieser Patienten fand sich der Ursprung in 2 Fällen in der Ablationslinie. Durch Schließen der Lücken und Wiederherstellen eines Konduktionsblocks konnte in beiden Fällen die Rhythmusstörung beendet werden. Aufgrund der eingeschränkten Datenmenge kann hier nur von einer Tendenz gesprochen werden, doch sollten diese Faktoren (Durchführbarkeit und mögliche proarrhythmische Wirkung) bei der Evaluation linearer Läsionen nicht unbeachtet bleiben. Dies zeigt auch eine Untersuchung von Sawhney et al., die randomisiert Mitral-Isthmus- und Dachlinie mit einer PVI kombinierten und mit einer alleinigen PVI verglichen. Nach Erstablation zeigten sich bezüglich Rezidivfreiheit vergleichbare Ergebnisse (58% vs. 52% nach 16 Monaten). Allerdings war in dem Kollektiv, welches die zusätzlichen linearen Läsionen erhalten hatte, in 50% der Fälle atypisches Vorhofflattern die führende Rhythmusstörung. Auch hier konnte bei neuerlichen elektrophysiologischen Untersuchungen gezeigt werden, dass Undichtigkeiten in den Linien der häufigste Rezidivgrund waren. (Sawhney et al., 2010)

Mit einer T-förmigen linksatrialen Läsion, einer Kombination aus Dachlinie und Verbindung derselben zum Mitralklappenannulus über den anterioren LA, kreierte Sanders et al. eine lineare Läsion, die bezüglich des anatomischen Verlaufs eine gewisse Ähnlichkeit zur MAL aufweist. Ziel war es, den LA nach dem Vorbild der Maze-Operationen (siehe Kap. 1.4.4) zu fragmentieren, da diese bezüglich Rhythmusstabilisierung sehr effektiv erscheinen. (Sanders et al., 2004) Die Gruppe untersuchte 24 Patienten mit VHF bezüglich dieser Methode. Im Gegensatz zu unserer Studienpopulation wurden hier auch Patienten mit persistierendem VHF (8/24) untersucht. Während der Untersuchung konnte durch diese Technik in 60% der Fälle während der Prozedur die vorliegende Rhythmusstörung beendet werden, was für einen guten Akuterfolg spricht. Dies galt auch für die Hälfte der Patienten mit persistierendem VHF. Aufgrund der Komplexität der linearen Läsionen gelang es den Untersuchern allerdings nur in 58% der Fälle, einen kompletten Leitungsblock zu erzielen, was in unserer Untersuchung bei allen Patienten bei Hinzufügen der MAL gelang. Bei erneuter Untersuchung konnten hier bei 4 Patienten, bei denen zuvor ein kompletter Konduktionsblock geglückt war, geordnete atriale Tachykardien beobachtet werden, die durch Lücken in den Linien verursacht wurden. Die Gruppe bezog in ihre Arbeit die nötigen Reablationen mit ein und konnte nach einem Nachsorgezeitraum von 28 Monaten eine Erfolgsrate von 64% verzeichnen (bezogen auf die Patienten mit initial nachgewiesenem vollständigem Konduktionsblock aller Linien). War am

Anfang ein kompletter Konduktionsblock der LA-Linien nicht möglich, sank die Erfolgsquote sogar auf 30%. Der Langzeiterfolg von Sanders et al. zeigt sich damit (bezogen auf die Gruppen mit zusätzlicher Substratmodifikation) etwas höher als das Outcome unserer MAL-Gruppe. Allerdings ist die Aussagekraft bei einer so kleinen Patientenzahl fraglich. Im Vergleich zu unserem Kollektiv wurden auch hier Patienten erstmalig untersucht und Reablationen im Nachbeobachtungszeitraum wurden in das Langzeitergebnis integriert. Außerdem untersuchten Sanders et al. Patienten, die durchschnittlich deutlich jünger waren als unser Studienkollektiv (51 ± 7 vs. 62 ± 8 Jahre). Zudem muss beachtet werden, dass Sanders et al. auch Patienten mit persistierendem VHF einschlossen und davon auszugehen ist, dass Patienten mit persistierendem VHF aufgrund der fortgeschrittenen Remodelingprozesse von einer zusätzlichen Substratmodifikation mehr profitieren.

Am Vorbild der chirurgischen Maze-Techniken orientiert sich auch eine aktuelle Arbeit von Kim et al. (Kim et al., 2015) Auch hier wurde der Versuch unternommen, durch zusätzliche lineare Ablationsläsionen bei paroxysmalem VHF die Rezidivrate nach Erstablation zu senken. Es wurde zur zirkumferentiellen PVI (und cavotrikuspidaler Isthmusablation) eine Dachlinie (s.o.) sowie eine inferiore Linie (die beiden inferioren zirkulären PVI-Läsionen verbindend) hinzugefügt. Zusätzlich wurde eine anteriore Vorhoflinie von der Dachlinie zum Mitralklappenannulus gezogen (sog. Dallas lesion set (Edgerton et al., 2009)). Insgesamt konnte nach einem 16-Monats-Follow Up überdurchschnittlich gute klinische Erfolgsraten in beiden Gruppen verzeichnet werden, allerdings konnte bezüglich des primären Endpunktes kein Vorteil aufgezeigt werden (Rezidivrate 12% (PVI) vs. 18% (Dallas lesion set)). Dies könnte mitunter durch die Rahmenbedingungen der Studie (niedrigeres Durchschnittsalter, Erstablation, zusätzliche Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus bei allen Patienten) und dem Follow Up begründet sein. Bis 12 Monate nach Ablation wurden 24h-Langzeit-EKGs durchgeführt, nach diesem Zeitraum erfolgte elektrokardiographische Diagnostik nur noch beim Auftreten arrhythmietypischer Beschwerden. Das könnte dazu führen, dass weniger (oder nicht) symptomatische Rezidive oder solche außerhalb der Langzeit-EKG-Phasen nicht detektiert wurden. Die umfangreiche Ablationstechnik schlug sich hier in signifikant höherer Ablations- und Durchleuchtungszeit nieder. Dennoch konnte ein kompletter bidirektionaler Block aller Linien nur in 42% der Fälle erreicht werden. Das Vorhandensein eines kompletten Konduktionsblocks spielte laut Autoren in dieser Untersuchung keine Rolle für den Langzeiterfolg, da die Analyse dieser Subgruppen bezüglich der Freiheit von atrialen Tachykardien keinen signifikanten Unterschied erbrachte. Bedauerlicherweise werden im Rahmen dieser Arbeit keine Angaben über die Rezidivart der Patienten gemacht, was daher

keinen Rückschluss darüber erlaubt, ob das Vorliegen eines bidirektionalen Blockes der eingebrachten Linien das Auftreten von Makroreentries begünstigt.

4.3 Klinischer Kontext und Ausblick

Die PVI als Standardmethode der interventionellen Therapie bei VHF erbringt trotz ständiger technischer Neuerungen noch nicht die gewünschten Ergebnisse bei Patienten mit paroxysmalem VHF. Dies deutet darauf hin, dass die Pulmonalvenen zwar der mit Abstand häufigste, jedoch nicht der alleinige Trigger bei dieser Form der Rhythmusstörung sind. Sicherlich kann ein Teil der Rezidive durch Gewebeerholung nach PVI und somit wiederleitenden PV erklärt werden. Nicht selten zeigen sich jedoch auch nichtpulmonalvenöse Trigger als Auslöser von atrialen Tachyarrhythmien auch bei der paroxysmalen Form der Rhythmusstörung. Da diese unterschiedlichen Ursprungs sein können, werden kontinuierlich neue Verfahren zur Substratmodifikation evaluiert. Dennoch fällt es bis dato schwer, universell einsetzbare Standards in der interventionellen Therapie zu setzen.

Linksatriale lineare Läsionen zeigen in randomisierten Vergleichsstudien teils ein günstigeres Outcome bezüglich atrialer Arrhythmien im Vergleich zur alleinigen PVI. (Hocini et al., 2005; Jais et al., 2004) Dies gilt auch für die aufwändigen chirurgischen Maze-Techniken, die allerdings aufgrund des direkten Zuganges zum Myokard effektiver durchführbar sind als vergleichbare Läsionen in interventioneller Technik. (Cox et al., 1995; Edgerton et al., 2009) Die Ablation von CFAE wird bei Patienten mit persistierendem VHF inzwischen standardmäßig mit befriedigenden Langzeitergebnissen eingesetzt. (Calkins et al., 2012) Der Einsatz dieser Methode bei der paroxysmalen Variante scheint jedoch nicht den gewünschten positiven Effekt zu haben. (Deisenhofer et al., 2009)

Dem gegenüber stehen Untersuchungen, in denen lineare Läsionen zu einer reinen PVI keinen signifikanten zusätzlichen Nutzen erbrachten. (Kim et al., 2015; Sawhney et al., 2010) Zudem sind lineare Läsionen mit eigenen unerwünschten Effekten verbunden. Geordnete atriale Tachykardien, z.B. atypisches Vorhofflattern, zeigen sich nicht selten als iatrogene Komplikation dieser Ablationstechniken. Sie entstehen häufig durch Lücken in den linearen Läsionen durch Erholung des Myokardgewebes nach Ablation. Des Weiteren kann davon ausgegangen werden, dass mit der Länge und Anzahl der linearen Läsionen auch die Schaffung eines durchgängigen Leitungsblockes eine Herausforderung darstellt. Beides kann zu Lücken in den Ablationslinien mit potentiell proarrhythmischer Wirkung führen und muss bei der Verfahrenswahl Beachtung finden. (Sawhney et al., 2010)

Aktuell existieren nur wenige Untersuchungen, die sich ausschließlich mit Rezidiven von paroxysmalem VHF beschäftigen. Die Ergebnisse der Re-PVI liegen hier etwas unter den

Erfolgsraten der Erstintervention. (Pokushalov, Romanov, Artyomenko, et al., 2013) Als häufiger Grund sind wiederleitende PV beschrieben. Die Reisolation dieser scheint zumindest einer Antiarrhythmikatherapie überlegen zu sein, was generell für eine frühe Reintervention spricht. (Pokushalov, Romanov, De Melis, et al., 2013) Dennoch liegt die Vermutung nahe, dass Rezidivpatienten in vielen Fällen bereits fortgeschrittenen atrialen Umbauprozessen unterworfen sind, die zusätzlich arrhythmogenes Potential besitzen und daher bei Reintervention von der Mitbehandlung dieser profitieren könnten. Ein solcher zusätzlicher Nutzen konnte in unserer randomisierten Studie durch Hinzufügen der MAL trotz interventionell guter Durchführbarkeit nicht aufgezeigt werden.

Es wurden bereits verschiedene lineare und punktuelle Ablationsläsionen, teils auch Kombinationen, evaluiert. Vielversprechenden Ansätzen stehen allerdings weiterhin unerwünschte Wirkungen, z.B. proarrhythmische Effekte, oder auch eine schwierige technische Durchführbarkeit gegenüber, sodass sich bis jetzt keine der getesteten Methoden als Standard etablieren ließ.

Auch ist die Zahl der Untersuchungen bezüglich Rezidivpatienten klein und es besteht, ob der Tatsache, dass bis zu 30% der Patienten einen zweiten Eingriff benötigen, weiterer Untersuchungsbedarf zur dauerhaften Verbesserung der Langzeitergebnisse. Möglicherweise ist eine Effizienzsteigerung nicht nur durch Erprobung neuer Methoden, sondern auch mittels der bereits etablierten Techniken möglich, indem durch intraprozedurales Mapping von extrapulmonalvenösen Triggern und arrhythmogenem Substrat individuell ein Ablationsschema zur Optimierung der Intervention erarbeitet wird.

Dies scheint sowohl bezüglich der steigenden Inzidenz und Prävalenz der Rhythmusstörung mit ihren möglichen schwerwiegenden Komplikationen als auch der teils erheblichen Einschnitte in den Alltag und der Lebensqualität der Patienten geboten. Auch stellt die Erkrankung und ihre Folgen eine nicht unerhebliche finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar. Es gilt daher weiterhin, sichere und nachhaltige Therapieoptionen zur Minimierung der Rezidivraten zu finden, um so zum einen die krankheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu verbessern und zum anderen die gesundheitsökonomische Effizienz der Therapie zu optimieren.

4.4 Limitationen

Es handelt sich bei unserer Studie um eine Single-Center-Untersuchung mit begrenzter Fallzahl. Der Einschluss wurde nach einer Zwischenauswertung nach 77 Patienten aufgrund des ausbleibenden Erfolges der neuen Technik vorzeitig beendet.

Im Follow Up war aus verschiedenen Gründen nicht in allen Fällen die komplette Anzahl an 7-Tage-Langzeit-EKGs durchführbar. Teils wurde es nötig, auswärtige (Langzeit-) EKGs in die Nachbehandlung mit einzubeziehen. Die Länge des Follow Ups war mit 12 Monaten ausreichend, jedoch wäre ein längeres Follow Up-Intervall zur Aufdeckung von Spätrezidiven hilfreich gewesen. Es handelt sich in unserer Studie außerdem um eine im internationalen Vergleich durchschnittlich deutlich ältere Studienpopulation, was mitunter die etwas niedrigeren Erfolgsraten erklären könnte.

5. Zusammenfassung

Die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation (PVI) stellt den Goldstandard der Ablationsverfahren bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern dar. Hier können langfristig Erfolgsraten von 70% erzielt werden. Ca. 30% der Patienten benötigen jedoch weitere Eingriffe aufgrund eines Rezidivs. Für das interventionelle Vorgehen bei Patienten mit Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern existiert bis dato kein Therapiestandard, weswegen zusätzliche Ablationsstrategien klinisch evaluiert werden.

Ziel dieser prospektiv randomisierten Studie war der Vergleich einer erneuten Pulmonalvenenisolation (Gruppe 1) mit einer erneuten PVI und Hinzufügen einer anterioren linearen Läsion vom anterioren bzw. anterolateralen Mitralklappenannulus zur linken oberen Pulmonalvene (sog. modifizierte anteriore Linie – Gruppe 2) bezüglich Rezidivfreiheit in einem Nachbeobachtungsintervall von 12 Monaten.

Es wurden insgesamt 77 Patienten einer Reablation unterzogen (63 ± 9 Jahre; 69% Männer). Bei allen Patienten wurde eine erneute Isolation aller wiederleitenden Pulmonalvenen durchgeführt. Bei 36 Patienten wurde zusätzlich eine modifizierte anteriore Linie hinzugefügt. In den Basisdaten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die randomisierten Gruppen abgesehen von signifikant mehr wiederleitenden Pulmonalvenen in Gruppe 1 (3,7 vs. 3,3, $p=0,02$).

Gruppenübergreifend waren nach einem Follow Up Zeitraum von 12 Monaten insgesamt 44 Patienten (57%) frei von dokumentierten atrialen Tachyarrhythmien. Gruppe 1 zeigte eine Erfolgsrate von 63% gegenüber 50% in Gruppe 2 ($p=0.26$). Die am häufigsten beobachtete Rezidiv-Rhythmusstörung gruppenübergreifend war Vorhofflimmern (27/33; 82%). Sechs Patienten wiesen atypisches Vorhofflattern auf. Periprozedural und im Nachbehandlungszeitraum kam es zu keinen schweren Komplikationen.

Einige lineare Ablationsläsionen sind bei bestimmten Formen des Vorhofflimmerns bereits etabliert und dienen mitunter der Prävention von organisierteren atrialen Tachykardien. Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern zeigen diese Ansätze im Sinne einer Substratmodifikation gemischte Ergebnisse. Die teils positiven Tendenzen ausgeprägter Ansätze stehen hier den teils proarrhythmischen Nebeneffekten und der erschwerten Durchführbarkeit der Läsionen gegenüber. In der vorliegenden Studie konnte das Hinzufügen einer solchen linearen Läsion zusätzlich zu einer reinen erneuten PVI die Langzeiterfolgsrate nicht verbessern. Dies könnte einen Hinweis darauf geben, dass der Fokus bei Rezidivpatienten der paroxysmalen Form der Rhythmusstörung weiterhin auf der Elimination der Trigger liegen sollte bzw. interindividuell ein patientenspezifisches Therapiekonzept erarbeitet werden muss.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Prävalenz des Vorhofflimmerns nach Alter und Geschlecht; aus Go et al. (2001)	8
Abbildung 2:	Reizleitungssystem des Herzens	14
Abbildung 3:	Mechanismen bei Vorhofflimmern; modifiziert nach Iwasaki et al. (2011)	15
Abbildung 4:	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score; aus EHRA (2010)	23
Abbildung 5:	Allgemeines Behandlungskonzept bei Vorhofflimmern; aus EHRA (2010)	24
Abbildung 6:	Schnittmuster der Cox-Maze-III-Prozedur im LA; aus Gillinov et al. (2007)	26
Abbildung 7:	Ablationstechniken bei Vorhofflimmern, Ansicht p.a.; aus Calkins et al. (2012)	28
Abbildung 8:	Modifizierte anteriore Linie; aus Tzeis et al. (2010)	30
Abbildung 9:	Ablationsläsionen der Pulmonalvenenisolation und der modifizierten anterioren Linie; aus Fichtner et al. (2015)	37
Abbildung 10:	Medikamentöse Therapie der Studiengruppen	41
Abbildung 11:	Anatomische Varianten der Pulmonalvenen	42
Abbildung 12:	Primärer Endpunkt: Rezidivfreiheit im Nachbehandlungszeitraum	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikation des Vorhofflimmerns nach Calkins et al. (2012).....	7
Tabelle 2:	Vorhofflimmerassoziierte Symptome, modifiziert nach Lévy et al. (1999)	10
Tabelle 3:	Risikofaktoren für Vorhofflimmern; modifiziert nach (Gallagher et al., 1997)	10
Tabelle 4:	Verwendete Katheterkombinationen	36
Tabelle 5:	Basisdaten der Studiengruppen im Vergleich.....	39
Tabelle 6:	Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Studiengruppen	40
Tabelle 7:	Echokardiographische Daten im Gruppenvergleich	42
Tabelle 8:	Prozedurdaten im Gruppenvergleich	44
Tabelle 9:	Langzeitergebnisse im Gruppenvergleich	47

Quellenverzeichnis

1. Ad, N. (2007). The Cox-Maze procedure: history, results, and predictors for failure. *J Interv Card Electrophysiol*, 20(3), 65-71.
2. Allesie, M., Ausma, J., & Schotten, U. (2002). Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 54(2), 230-246.
3. Andrade, J. G., Khairy, P., Verma, A., Guerra, P. G., Dubuc, M., Rivard, L., Deyell, M. W., Mondesert, B., Thibault, B., Talajic, M., Roy, D., & Macle, L. (2012). Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 35(1), 106-116.
4. Aronson, D. (2011). Clinical significance of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 9(9), 1111-1113.
5. Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., & Wolf, P. A. (1994). Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 271(11), 840-844.
6. Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Kannel, W. B., & Levy, D. (1998). Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 98(10), 946-952.
7. Brand, F. N., Abbott, R. D., Kannel, W. B., & Wolf, P. A. (1985). Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*, 254(24), 3449-3453.
8. Burstein, B., & Nattel, S. (2008). Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 51(8), 802-809. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.064
9. Byrd, G. D., Prasad, S. M., Ripplinger, C. M., Cassilly, T. R., Schuessler, R. B., Boineau, J. P., & Damiano, R. J., Jr. (2005). Importance of geometry and refractory period in sustaining atrial fibrillation: testing the critical mass hypothesis. *Circulation*, 112(9 Suppl), I7-13.
10. Calkins, H., Kuck, K. H., Cappato, R., Brugada, J., Camm, A. J., Chen, S. A., Crijns, H. J., Damiano, R. J., Jr., Davies, D. W., DiMarco, J., Edgerton, J., Ellenbogen, K., Ezekowitz, M. D., Haines, D. E., Haissaguerre, M., Hindricks, G., Iesaka, Y., Jackman, W., Jalife, J., Jais, P., Kalman, J., Keane, D., Kim, Y. H., Kirchhof, P., Klein, G., Kottkamp, H., Kumagai, K., Lindsay, B. D., Mansour, M., Marchlinski, F. E., McCarthy, P. M., Mont, J. L., Morady, F., Nademanee, K., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Packer, D. L., Pappone, C., Prystowsky, E., Raviele, A., Reddy, V., Ruskin, J. N., Shemin, R. J., Tsao, H. M., Wilber, D., Heart Rhythm Society Task Force on, Catheter, & Surgical Ablation of Atrial, Fibrillation. (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.

11. Calvo, N., Brugada, J., Sitges, M., & Mont, L. (2012). Atrial fibrillation and atrial flutter in athletes. *Br J Sports Med, 46 Suppl 1*, i37-43.
12. Cameron, A., Schwartz, M. J., Kronmal, R. A., & Kosinski, A. S. (1988). Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol, 61*(10), 714-717.
13. Camm, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S. H., Hindricks, G., Kirchhof, P., Guidelines, E. S. C. Committee for Practice, Bax, J. J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B. A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Document, Reviewers, Vardas, P., Al-Attar, N., Alfieri, O., Angelini, A., Blomstrom-Lundqvist, C., Colonna, P., De Sutter, J., Ernst, S., Goette, A., Gorenek, B., Hatala, R., Heidbuchel, H., Heldal, M., Kristensen, S. D., Kolh, P., Le Heuzey, J. Y., Mavrakis, H., Mont, L., Filardi, P. P., Ponikowski, P., Prendergast, B., Rutten, F. H., Schotten, U., Van Gelder, I. C., & Verheugt, F. W. (2012). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J, 33*(21), 2719-2747.
14. Chard, M., & Tabrizchi, R. (2009). The role of pulmonary veins in atrial fibrillation: a complex yet simple story. *Pharmacol Ther, 124*(2), 207-218.
15. Chen, P. S., Wu, T. J., Hwang, C., Zhou, S., Okuyama, Y., Hamabe, A., Miyauchi, Y., Chang, C. M., Chen, L. S., Fishbein, M. C., & Karagueuzian, H. S. (2002). Thoracic veins and the mechanisms of non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Res, 54*(2), 295-301.
16. Chen, S. A., Hsieh, M. H., Tai, C. T., Tsai, C. F., Prakash, V. S., Yu, W. C., Hsu, T. L., Ding, Y. A., & Chang, M. S. (1999). Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation, 100*(18), 1879-1886.
17. Chen, Y. J., Chen, S. A., Chen, Y. C., Yeh, H. I., Chan, P., Chang, M. S., & Lin, C. I. (2001). Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation, 104*(23), 2849-2854.
18. Chinitz, J. S., Halperin, J. L., Reddy, V. Y., & Fuster, V. (2012). Rate or rhythm control for atrial fibrillation: update and controversies. *Am J Med, 125*(11), 1049-1056.
19. Chiu, Y. T., Wu, T. J., Wei, H. J., Cheng, C. C., Lin, N. N., Chen, Y. T., & Ting, C. T. (2005). Increased extracellular collagen matrix in myocardial sleeves of pulmonary veins: an additional mechanism facilitating repetitive rapid activities in chronic pacing-induced sustained atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol, 16*(7), 753-759
20. Cox, J. L., Boineau, J. P., Schuessler, R. B., Kater, K. M., Ferguson, T. B., Jr., Cain, M. E., Lindsay, B. D., Smith, J. M., Corr, P. B., Hogue, C. B., & et al. (1995). Electrophysiologic basis, surgical development, and clinical results of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. *Adv Card Surg, 6*, 1-67.
21. Dabrowski, R., & Szwed, H. (2012). Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation. *Cardiol J, 19*(3), 223-229.
22. Daoud, E. G., Bogun, F., Goyal, R., Harvey, M., Man, K. C., Strickberger, S. A., & Morady, F. (1996). Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation, 94*(7), 1600-1606.
23. Deisenhofer, I., Estner, H., Reents, T., Fichtner, S., Bauer, A., Wu, J., Kolb, C., Zrenner, B., Schmitt, C., & Hessling, G. (2009). Does electrogram guided substrate ablation add to the success of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? A prospective, randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol, 20*(5), 514-521.

24. Deisenhofer, I., Schneider, M. A., Bohlen-Knauf, M., Zrenner, B., Ndrepepa, G., Schmieder, S., Weber, S., Schrieck, J. Ju, Weyerbrock, S., & Schmitt, C. (2003). Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, *91*(2), 159-163.
25. Desai, N. R., & Giugliano, R. P. (2012). Can we predict outcomes in atrial fibrillation? *Clin Cardiol*, *35 Suppl 1*, 10-14.
26. Di Biase, L., Burkhardt, J. D., Mohanty, P., Sanchez, J., Mohanty, S., Horton, R., Gallinghouse, G. J., Bailey, S. M., Zagrodzky, J. D., Santangeli, P., Hao, S., Hongo, R., Beheiry, S., Themistoclakis, S., Bonso, A., Rossillo, A., Corrado, A., Raviele, A., Al-Ahmad, A., Wang, P., Cummings, J. E., Schweikert, R. A., Pelargonio, G., Dello Russo, A., Casella, M., Santarelli, P., Lewis, W. R., & Natale, A. (2010). Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation*, *122*(2), 109-118.
27. Dries, D. L., Exner, D. V., Gersh, B. J., Domanski, M. J., Waclawiw, M. A., & Stevenson, L. W. (1998). Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*, *32*(3), 695-703.
28. Eaker, E. D., Sullivan, L. M., Kelly-Hayes, M., D'Agostino, R. B., Sr., & Benjamin, E. J. (2004). Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, *109*(10), 1267-1271.
29. Edgerton, J. R., Jackman, W. M., Mahoney, C., & Mack, M. J. (2009). Totally thorascopic surgical ablation of persistent AF and long-standing persistent atrial fibrillation using the "Dallas" lesion set. *Heart Rhythm*, *6*(12 Suppl), S64-70.
30. Eldar, M., Canetti, M., Rotstein, Z., Boyko, V., Gottlieb, S., Kaplinsky, E., & Behar, S. (1998). Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. *Circulation*, *97*(10), 965-970.
31. Ernst, S., Ouyang, F., Lober, F., Antz, M., & Kuck, K. H. (2003). Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol*, *42*(7), 1271-1282.
32. Ettinger, P. O., Wu, C. F., De La Cruz, C., Jr., Weisse, A. B., Ahmed, S. S., & Regan, T. J. (1978). Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*, *95*(5), 555-562.
33. European Heart Rhythm Association, Assn., European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I. C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Heldal, M., Hohloser, S. H., Kolh, P., Le Heuzey, J. Y., Ponikowski, P., & Rutten, F. H. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, *31*(19), 2369-2429.
34. Fetsch, T., Bauer, P., Engberding, R., Koch, H. P., Lukl, J., Meinertz, T., Oeff, M., Seipel, L., Trappe, H. J., Treese, N., Breithardt, G., & Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion, Investigators. (2004). Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*, *25*(16), 1385-1394.
35. Fichtner, S., & Czudnochowski, Reents, T., Estner, H.L., Jilek, C., Ammar, S., Wu, J., Karch, M., Hessling, G., Deisenhofer, I. (2010). 9 year follow up after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a single center experience. *Clin Res Cardiol*, *99*(Suppl 1).
36. Fichtner, S., Sparr, K., Reents, T., Ammar, S., Semmler, V., Dillier, R., Buiatti, A., Kathan, S., Hessling, G., & Deisenhofer, I. (2015). Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: is repeat pulmonary vein isolation enough? A prospective, randomized trial. *Europace*, *17*(9), 1371-1375.

37. Fox, C. S., Parise, H., D'Agostino, R. B., Sr., Lloyd-Jones, D. M., Vasan, R. S., Wang, T. J., Levy, D., Wolf, P. A., & Benjamin, E. J. (2004). Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*, *291*(23), 2851-2855.
38. Franz, M. R., Karasik, P. L., Li, C., Moubarak, J., & Chavez, M. (1997). Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*, *30*(7), 1785-1792.
39. Frost, L., Engholm, G., Johnsen, S., Moller, H., & Husted, S. (2000). Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Med*, *108*(1), 36-40.
40. Frost, L., Vestergaard, P., & Mosekilde, L. (2004). Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*, *164*(15), 1675-1678.
41. Fuster, V., Ryden, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., Halperin, J. L., Le Heuzey, J. Y., Kay, G. N., Lowe, J. E., Olsson, S. B., Prystowsky, E. N., Tamargo, J. L., Wann, S., Smith, S. C., Jr., Jacobs, A. K., Adams, C. D., Anderson, J. L., Antman, E. M., Halperin, J. L., Hunt, S. A., Nishimura, R., Ornato, J. P., Page, R. L., Riegel, B., Priori, S. G., Blanc, J. J., Budaj, A., Camm, A. J., Dean, V., Deckers, J. W., Despres, C., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Tamargo, J. L., Zamorano, J. L., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, & Heart Rhythm Society. (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.
42. Gallagher, M. M., & Camm, A. J. (1997). Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, *20*(6), 1603-1605.
43. Garrey, W. E. (1914). The Nature of fibrillary contraction of the heart.- Its relation to tissue mass and form *Am J Physiol*, *33*(3), 397-414.
44. Gillinov, A. M. (2007). Advances in surgical treatment of atrial fibrillation. *Stroke*, *38*(2 Suppl), 618-623
45. Go, A. S., Hylek, E. M., Chang, Y., Phillips, K. A., Henault, L. E., Capra, A. M., Jensvold, N. G., Selby, J. V., & Singer, D. E. (2003). Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*, *290*(20), 2685-2692
46. Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A., Chang, Y., Henault, L. E., Selby, J. V., & Singer, D. E. (2001). Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, *285*(18), 2370-2375.
47. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Metayer, P., & Clementy, J. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, *339*(10), 659-666
48. Haissaguerre, M., Shah, D. C., Jais, P., Hocini, M., Yamane, T., Deisenhofer, I., Chauvin, M., Garrigue, S., & Clementy, J. (2000). Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*, *102*(20), 2463-2465.
49. Hocini, M., Jais, P., Sanders, P., Takahashi, Y., Rotter, M., Rostock, T., Hsu, L. F., Sacher, F., Reuter, S., Clementy, J., & Haissaguerre, M. (2005). Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation*, *112*(24), 3688-3696.

50. Hohnloser, S. H., Pajitnev, D., Pogue, J., Healey, J. S., Pfeffer, M. A., Yusuf, S., Connolly, S. J., & Investigators, Active W. (2007). Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*, *50*(22), 2156-2161.
51. Honjo, H., Boyett, M. R., Niwa, R., Inada, S., Yamamoto, M., Mitsui, K., Horiuchi, T., Shibata, N., Kamiya, K., & Kodama, I. (2003). Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation*, *107*(14), 1937-1943
52. Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T., & Nattel, S. (2011). Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*, *124*(20), 2264-2274.
53. Jais, P., Haissaguerre, M., Shah, D. C., Chouairi, S., Gencel, L., Hocini, M., & Clementy, J. (1997). A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, *95*(3), 572-576.
54. Jais, P., Hocini, M., Hsu, L. F., Sanders, P., Scavee, C., Weerasooriya, R., Macle, L., Raybaud, F., Garrigue, S., Shah, D. C., Le Metayer, P., Clementy, J., & Haissaguerre, M. (2004). Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation*, *110*(19), 2996-3002
55. Jais, P., Weerasooriya, R., Shah, D. C., Hocini, M., Macle, L., Choi, K. J., Scavee, C., Haissaguerre, M., & Clementy, J. (2002). Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): past, present and future. *Cardiovasc Res*, *54*(2), 337-346.
56. Jalife, J., Berenfeld, O., & Mansour, M. (2002). Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, *54*(2), 204-216.
57. Kannel, W. B., Abbott, R. D., Savage, D. D., & McNamara, P. M. (1982). Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*, *306*(17), 1018-1022
58. Karch, M. R., Zrenner, B., Deisenhofer, I., Schreieck, J., Ndrepepa, G., Dong, J., Lamprecht, K., Barthel, P., Luciani, E., Schomig, A., & Schmitt, C. (2005). Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation*, *111*(22), 2875-2880
59. Katritsis, D., Merchant, F. M., Mela, T., Singh, J. P., Heist, E. K., & Armoundas, A. A. (2010). Catheter ablation of atrial fibrillation the search for substrate-driven end points. *J Am Coll Cardiol*, *55*(21), 2293-2298
60. Kholova, I., & Kautzner, J. (2003). Anatomic characteristics of extensions of atrial myocardium into the pulmonary veins in subjects with and without atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, *26*(6), 1348-1355.
61. Kim, T. H., Park, J., Park, J. K., Uhm, J. S., Joung, B., Hwang, C., Lee, M. H., & Pak, H. N. (2015). Linear ablation in addition to circumferential pulmonary vein isolation (Dallas lesion set) does not improve clinical outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Europace*, *17*(3)
62. Kneller, J., Zou, R., Vigmond, E. J., Wang, Z., Leon, L. J., & Nattel, S. (2002). Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. *Circ Res*, *90*(9), E73-87.
63. Konings, K. T., Kirchhof, C. J., Smeets, J. R., Wellens, H. J., Penn, O. C., & Allessie, M. A. (1994). High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*, *89*(4), 1665-1680.
64. Kumagai, K., Nakashima, H., Urata, H., Gondo, N., Arakawa, K., & Saku, K. (2003). Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, *41*(12), 2197-2204.
65. Kumagai, K., Ogawa, M., Noguchi, H., Yasuda, T., Nakashima, H., & Saku, K. (2004). Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol*, *43*(12), 2281-2289
66. Kumagai, K., Yasuda, T., Tojo, H., Noguchi, H., Matsumoto, N., Nakashima, H., Gondo, N., & Saku, K. (2000). Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial

- fibrillation originating from the pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*, 23(11 Pt 2), 1823-1827.
67. Lammers, W. J., Allesie, M. A., & Bonke, F. I. (1988). Reentrant and focal arrhythmias in low potassium in isolated rabbit atrium. *Am J Physiol*, 255(6 Pt 2), H1359-1369.
 68. Lane, D. A., & Lip, G. Y. (2009). Quality of life in older people with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 25(1), 37-42. doi: 10.1007/s10840-008-9318-y
 69. Lee, G., Sanders, P., & Kalman, J. M. (2012). Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet*, 380(9852), 1509-1519
 70. Lee, G., Spence, S., Teh, A., Goldblatt, J., Larobina, M., Atkinson, V., Brown, R., Morton, J. B., Sanders, P., Kistler, P. M., & Kalman, J. M. (2012). High-density epicardial mapping of the pulmonary vein-left atrial junction in humans: insights into mechanisms of pulmonary vein arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*, 9(2), 258-264
 71. Levy, S., Maarek, M., Coumel, P., Guize, L., Lekieffre, J., Medvedowsky, J. L., & Sebaoun, A. (1999). Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*, 99(23), 3028-3035.
 72. Li, D., Shinagawa, K., Pang, L., Leung, T. K., Cardin, S., Wang, Z., & Nattel, S. (2001). Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*, 104(21), 2608-2614.
 73. Li, D., Zhang, L., Kneller, J., & Nattel, S. (2001). Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res*, 88(11), 1168-1175.
 74. Lin, D., Frankel, D. S., Zado, E. S., Gerstenfeld, E., Dixit, S., Callans, D. J., Riley, M., Hutchinson, M., Garcia, F., Bala, R., Verdino, R., Cooper, J., & Marchlinski, F. E. (2012). Pulmonary vein antral isolation and nonpulmonary vein trigger ablation without additional substrate modification for treating longstanding persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23(8), 806-813
 75. Lin, W. S., Tai, C. T., Hsieh, M. H., Tsai, C. F., Lin, Y. K., Tsao, H. M., Huang, J. L., Yu, W. C., Yang, S. P., Ding, Y. A., Chang, M. S., & Chen, S. A. (2003). Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*, 107(25), 3176-3183. doi: 10.1161/01.CIR.0000074206.52056.2D
 76. Luderitz, B., & Jung, W. (2000). Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 160(12), 1749-1757.
 77. Lüderitz, Berndt, & Lewalter, Th. (2010). *Herzrhythmusstörungen : Diagnostik und Therapie*
 78. Maisel, W. H., & Stevenson, L. W. (2003). Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, 91(6A), 2D-8D.
 79. Mandapati, R., Skanes, A., Chen, J., Berenfeld, O., & Jalife, J. (2000). Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 101(2), 194-199.
 80. Mansour, M., Mandapati, R., Berenfeld, O., Chen, J., Samie, F. H., & Jalife, J. (2001). Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 103(21), 2631-2636.
 81. Mathew, J. P., Fontes, M. L., Tudor, I. C., Ramsay, J., Duke, P., Mazer, C. D., Barash, P. G., Hsu, P. H., Mangano, D. T., Investigators of the Ischemia, Research, Education, Foundation, & Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research, Group. (2004). A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*, 291(14), 1720-1729
 82. Mitchell, L. B., & Committee, C. C. S. Atrial Fibrillation Guidelines. (2011). Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can J Cardiol*, 27(1), 91-97

83. Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., & Abildskov, J. A. (1964). A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*, 67, 200-220.
84. Naccarelli, G. V., Varker, H., Lin, J., & Schulman, K. L. (2009). Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 104(11), 1534-1539
85. Namekata, I., Tsuneoka, Y., & Tanaka, H. (2013). Electrophysiological and pharmacological properties of the pulmonary vein myocardium. *Biol Pharm Bull*, 36(1), 2-7.
86. Natale, Andrea, & Jalife, José. (2008). *Atrial Fibrillation : From Bench to Bedside Contemporary Cardiology*
87. Nattel, S. (2002). New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 415(6868), 219-226.
88. Nattel, S., Burstein, B., & Dobrev, D. (2008). Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1(1), 62-73
89. Neuzner, Jörg, & Pitschner, Heinz F. (2007). *Vorhofflimmern, Vorhofflattern : aktuelle Diagnostik und Therapie*
90. Oral, H., Pappone, C., Chugh, A., Good, E., Bogun, F., Pelosi, F., Jr., Bates, E. R., Lehmann, M. H., Vicedomini, G., Augello, G., Agricola, E., Sala, S., Santinelli, V., & Morady, F. (2006). Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 354(9), 934-941
91. Ouyang, F., Bansch, D., Ernst, S., Schaumann, A., Hachiya, H., Chen, M., Chun, J., Falk, P., Khanedani, A., Antz, M., & Kuck, K. H. (2004). Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 110(15), 2090-2096
92. Ouyang, F., Tilz, R., Chun, J., Schmidt, B., Wissner, E., Zerm, T., Neven, K., Kokturk, B., Konstantinidou, M., Metzner, A., Fuernkranz, A., & Kuck, K. H. (2010). Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*, 122(23), 2368-2377
93. Pak, H. N., Oh, Y. S., Lim, H. E., Kim, Y. H., & Hwang, C. (2011). Comparison of voltage map-guided left atrial anterior wall ablation versus left lateral mitral isthmus ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 8(2), 199-206
94. Pappone, C., Manguso, F., Vicedomini, G., Gugliotta, F., Santinelli, O., Ferro, A., Gulletta, S., Sala, S., Sora, N., Paglino, G., Augello, G., Agricola, E., Zangrillo, A., Alfieri, O., & Santinelli, V. (2004). Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation*, 110(19), 3036-3042
95. Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G., Tocchi, M., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Salvati, A., Dicandia, C., Mazzone, P., Santinelli, V., Gulletta, S., & Chierchia, S. (2000). Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 102(21), 2619-2628.
96. Patton, K. K., Zacks, E. S., Chang, J. Y., Shea, M. A., Ruskin, J. N., Macrae, C. A., & Ellinor, P. T. (2005). Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 28(7), 630-638
97. Pokushalov, E., Romanov, A., Artyomenko, S., Baranova, V., Losik, D., Bairamova, S., Karaskov, A., Mittal, S., & Steinberg, J. S. (2013). Cryoballoon versus radiofrequency for pulmonary vein re-isolation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 24(3), 274-279
98. Pokushalov, E., Romanov, A., De Melis, M., Artyomenko, S., Baranova, V., Losik, D., Bairamova, S., Karaskov, A., Mittal, S., & Steinberg, J. S. (2013). Progression of atrial fibrillation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison of drug therapy versus reablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6(4), 754-760
99. Potpara, T. S., & Lip, G. Y. (2011). Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come. *Int J Clin Pract*, 65(4), 446-457

100. Ramanna, H., Hauer, R. N., Wittkamp, F. H., de Bakker, J. M., Wever, E. F., Elvan, A., & Robles De Medina, E. O. (2000). Identification of the substrate of atrial vulnerability in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Circulation*, *101*(9), 995-1001.
101. Raymond, R. J., Lee, A. J., Messineo, F. C., Manning, W. J., & Silverman, D. I. (1998). Cardiac performance early after cardioversion from atrial fibrillation. *Am Heart J*, *136*(3), 435-442.
102. Rostock, T., Steven, D., Lutomsky, B., Servatius, H., Drewitz, I., Klemm, H., Mullerleile, K., Ventura, R., Meinertz, T., & Willems, S. (2008). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. *J Am Coll Cardiol*, *51*(22), 2153-2160
103. Sack, S. (2002). [Epidemiology of atrial fibrillation]. *Herz*, *27*(4), 294-300.
104. Saito, T., Waki, K., & Becker, A. E. (2000). Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *11*(8), 888-894.
105. Sanders, P., Jais, P., Hocini, M., Hsu, L. F., Scavee, C., Sacher, F., Rotter, M., Takahashi, Y., Pasquie, J. L., Shah, D. C., Garrigue, S., Clementy, J., & Haissaguerre, M. (2004). Electrophysiologic and clinical consequences of linear catheter ablation to transect the anterior left atrium in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, *1*(2), 176-184
106. Sarmast, F., Kolli, A., Zaitsev, A., Parisian, K., Dharmoon, A. S., Guha, P. K., Warren, M., Anumonwo, J. M., Taffet, S. M., Berenfeld, O., & Jalife, J. (2003). Cholinergic atrial fibrillation: I(K,ACh) gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics. *Cardiovasc Res*, *59*(4), 863-873.
107. Sawhney, N., Anousheh, R., Chen, W., & Feld, G. K. (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.
108. Schmidt, Robert F., Lang, Florian, & Schmidt, Lang. (2007). *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie ; mit 77 Tabellen ; [+ IMPP-Fragen Physiologie online]* (30., neu bearb. und aktualisierte Aufl. ed.). Heidelberg: Springer Medizin.
109. Schmitt, C., Ndrepepa, G., Weber, S., Schmieder, S., Weyerbrock, S., Schneider, M., Karch, M. R., Deisenhofer, I., Schreieck, J., Zrenner, B., & Schomig, A. (2002). Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, *89*(12), 1381-1387.
110. Schmitt, Claus-Günter, Deisenhofer, I., & Zrenner, B. (2006). *Catheter ablation of cardiac arrhythmias a practical approach* (pp. 1 online resource (xii, 283 p.)
111. Schoels, W., Bauer, A., Becker, R., Senges, J. C., & Voss, F. (2002). [Atrial fibrillation: pathophysiology]. *Herz*, *27*(4), 306-311.
112. Schotten, U., Verheule, S., Kirchhof, P., & Goette, A. (2011). Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*, *91*(1), 265-325.
113. Schuchert, A., Boriani, G., Wollmann, C., Biffi, M., Kuhl, M., Sperzel, J., Stiller, S., Gasparini, G., & Bocker, D. (2005). Implantable dual-chamber defibrillator for the selective treatment of spontaneous atrial and ventricular arrhythmias: arrhythmia incidence and device performance. *J Interv Card Electrophysiol*, *12*(2), 149-156
114. Selmer, C., Olesen, J. B., Hansen, M. L., Lindhardsen, J., Olsen, A. M., Madsen, J. C., Faber, J., Hansen, P. R., Pedersen, O. D., Torp-Pedersen, C., & Gislason, G. H. (2012). The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*, *345*, e7895
115. Severino, A., Narducci, M. L., Pedicino, D., Pazzano, V., Giglio, A. F., Biasucci, L. M., Liuzzo, G., Casella, M., Bartoletti, S., Dello Russo, A., Pelargonio, G., Santangeli, P., Di Biase, L., Natale, A., & Crea, F. (2012). Reversible atrial gap junction remodeling during hypoxia/reoxygenation and ischemia: a possible arrhythmogenic substrate for atrial fibrillation. *Gen Physiol Biophys*, *31*(4), 439-448

116. Shimizu, T., Koide, S., Noh, J. Y., Sugino, K., Ito, K., & Nakazawa, H. (2002). Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid*, *12*(6), 489-493
117. Skasa, M., Jungling, E., Picht, E., Schondube, F., & Luckhoff, A. (2001). L-type calcium currents in atrial myocytes from patients with persistent and non-persistent atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*, *96*(2), 151-159.
118. Smeets, J. L. (2005). Paroxysmal atrial fibrillation: why patients experience different symptoms from the same arrhythmia? *Neth J Med*, *63*(5), 154-155.
119. Smith, J. G., Almgren, P., Engstrom, G., Hedblad, B., Platonov, P. G., Newton-Cheh, C., & Melander, O. (2012). Genetic polymorphisms for estimating risk of atrial fibrillation: a literature-based meta-analysis. *J Intern Med*, *272*(6), 573-582
120. Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J., & McMurray, J. J. (2001). Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, *86*(5), 516-521.
121. Takahashi, Y., Iesaka, Y., Takahashi, A., Goya, M., Kobayashi, K., Fujiwara, H., & Hiraoka, M. (2003). Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *14*(9), 927-932.
122. Tamborero, D., Mont, L., Berruezo, A., Matiello, M., Benito, B., Sitges, M., Vidal, B., de Caralt, T. M., Perea, R. J., Vatasescu, R., & Brugada, J. (2009). Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, *2*(1), 35-40
123. Thrall, G., Lane, D., Carroll, D., & Lip, G. Y. (2006). Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*, *119*(5), 448 e441-419
124. Todd, D. M., Skanes, A. C., Guiraudon, G., Guiraudon, C., Krahn, A. D., Yee, R., & Klein, G. J. (2003). Role of the posterior left atrium and pulmonary veins in human lone atrial fibrillation: electrophysiological and pathological data from patients undergoing atrial fibrillation surgery. *Circulation*, *108*(25), 3108-3114
125. Tsai, C. F., Tai, C. T., Hsieh, M. H., Lin, W. S., Yu, W. C., Ueng, K. C., Ding, Y. A., Chang, M. S., & Chen, S. A. (2000). Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*, *102*(1), 67-74.
126. Tsang, T. S., Barnes, M. E., Bailey, K. R., Leibson, C. L., Montgomery, S. C., Takemoto, Y., Diamond, P. M., Marra, M. A., Gersh, B. J., Wiebers, D. O., Petty, G. W., & Seward, J. B. (2001). Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*, *76*(5), 467-475
127. Tzeis, S., Luik, A., Jilek, C., Schmitt, C., Estner, H. L., Wu, J., Reents, T., Fichtner, S., Kolb, C., Karch, M. R., Hessling, G., & Deisenhofer, I. (2010). The modified anterior line: an alternative linear lesion in perimitral flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *21*(6), 665-670
128. Van Gelder, I. C., Hagens, V. E., Bosker, H. A., Kingma, J. H., Kamp, O., Kingma, T., Said, S. A., Darmanata, J. I., Timmermans, A. J., Tijssen, J. G., Crijns, H. J., & Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study, Group. (2002). A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, *347*(23), 1834-1840
129. Verma, A., Patel, D., Famy, T., Martin, D. O., Burkhardt, J. D., Elayi, S. C., Lakkireddy, D., Wazni, O., Cummings, J., Schweikert, R. A., Saliba, W., Tchou, P. J., & Natale, A. (2007). Efficacy of adjuvant anterior left atrial ablation during intracardiac echocardiography-guided pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *18*(2), 151-156
130. Wakili, R., Voigt, N., Kaab, S., Dobrev, D., & Nattel, S. (2011). Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*, *121*(8), 2955-2968
131. Wang, T. J., Larson, M. G., Levy, D., Vasan, R. S., Leip, E. P., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Murabito, J. M., Kannel, W. B., & Benjamin, E. J. (2003). Temporal relations of

- atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 107(23), 2920-2925
132. Weiss, C., Gocht, A., Willems, S., Hoffmann, M., Risius, T., & Meinertz, T. (2002). Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 25(9), 1352-1356.
 133. Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R., & Allessie, M. A. (1995). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92(7), 1954-1968.
 134. Wit, A. L., & Boyden, P. A. (2007). Triggered activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 4(3 Suppl), S17-23
 135. Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8), 983-988.
 136. Wolf, P. A., Dawber, T. R., Thomas, H. E., Jr., & Kannel, W. B. (1978). Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*, 28(10), 973-977.
 137. Wu, S. H., Jiang, W. F., Gu, J., Zhao, L., Wang, Y. L., Liu, Y. G., Zhou, L., Gu, J. N., Xu, K., & Liu, X. (2013). Benefits and risks of additional ablation of complex fractionated atrial electrograms for patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 169(1), 35-43
 138. Wu, T. J., Yashima, M., Xie, F., Athill, C. A., Kim, Y. H., Fishbein, M. C., Qu, Z., Garfinkel, A., Weiss, J. N., Karagueuzian, H. S., & Chen, P. S. (1998). Role of pectinate muscle bundles in the generation and maintenance of intra-atrial reentry: potential implications for the mechanism of conversion between atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ Res*, 83(4), 448-462.
 139. Wyse, D. G., Waldo, A. L., DiMarco, J. P., Domanski, M. J., Rosenberg, Y., Schron, E. B., Kellen, J. C., Greene, H. L., Mickel, M. C., Dalquist, J. E., Corley, S. D., & Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, Investigators. (2002). A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347(23), 1825-1833

Danksagung

Ich danke zunächst Herrn Prof. Dr. med. H. Schunkert, Direktor der Klinik für Erwachsenenkardiologie am Deutschen Herzzentrum München, für die Möglichkeit der Promotion in seiner Abteilung.

Ich danke zudem meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Isabel Deisenhofer für die Themenstellung und die Betreuung beim Erstellen meiner Dissertation. Außerdem gilt mein Dank dem gesamten Team der elektrophysiologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums München für die freundliche und kooperative Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Stephanie Fichtner für ihre hervorragende Betreuung und Supervision beim Anfertigen der Dissertation.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die mich beim Erreichen meiner Ziele jederzeit unermüdlich und uneingeschränkt unterstützt hat.