

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Willems

Einflussfaktoren auf die Terminierung im Rahmen der katheterinterventionellen Ablation von persistierendem und lang-anhaltend-persistierendem Vorhofflimmern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sonja Sophie Hagemann

aus München

Hamburg 2014

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 03.11.2014

Veröffentlicht mit der Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Boris Hoffmann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Alexander Schwoerer

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Yskert von Kodolitsch

Widmung

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Marc und meinen Eltern.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAD	antiarrhythmic drugs, Antiarrhythmika
ADT	antiarrhythmic drug therapy, Therapie mit Antiarrhythmika
ACC	American College of Cardiology
ACT	activated clotting time, aktivierte Gerinnungszeit
AF	atrial fibrillation
AFCL	atrial fibrillation cycle length, Vorhofflimmerzykluslänge
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management Study
AHA	American Heart Association
APAF	Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation Study
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	atriale Tachykardie
AV	atrioventrikulär
BAFTA	Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study
Ca ²⁺	Calcium (-Ion)
CAF	chronic atrial fibrillation, chronisches Vorhofflimmern
CACAF	Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation Study
CFAE	complex fractionated atrial electrograms
CHA ₂ DS ₂ -VASc	cardiac failure, hypertension, age \geq 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled)-vascular disease, age 65–74 and sex category (female)
CHADS ₂	cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled)
cm	centimeter
CPVA	circumferential pulmonary vein ablation, Pulmonalvenenisolation
CS	coronary sinus, Koronarvenensinus
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DIONYSOS	Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation Study

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ECAS	European Cardiac Arrhythmia Society
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alia, und andere
h	Stunden
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly
HNOCM	Hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HRA	hohes rechtes Atrium
HRS	Heart Rhythm Society
ICM	ischämische Kardiomyopathie
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	linkes Atrium
LAA	left atrial appendage, linkes Vorhofohr
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MANTRA-PAF	Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation Study
mg	Milligramm
min.	Minute(n)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

n	number, Anzahl
NNH	number needed to harm,
NNT	number needed to treat
NOAC	neue orale Antikoagulanzen
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
OR	odds ratio, Quotenverhältnis
p	probability(-value)
PALLAS	Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedarone on top of Standard Therapy
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PIAF	Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Study
PV	Pulmonalvenen
RA	rechtes Atrium
RAAFT II	Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Trial
RACE	Rate Control vs. Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study
RF	Radiofrequenz
Sek.	Sekunden
STAF	Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation Study
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
V.	Vena
vs.	versus
Vv.	Venae
Ws	Wattsekunde (=Joule)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	9
1.1 Definition	9
1.2 Klinische Klassifikation des Vorhofflimmerns	9
1.3 Epidemiologie	9
1.4 Ätiologie und Risikofaktoren	11
1.4.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	11
1.4.2 Nicht-kardiovaskuläre Risikofaktoren	11
1.5 Pathophysiologie	12
1.5.1 Die „Multiple Wavelet“-Hypothese	12
1.5.2 Die Theorie der automatischen Foci	13
1.5.3 „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“	13
1.6 Klinik	15
1.7 Therapie	15
1.7.1 Pharmakologische Therapie	15
1.7.1.1 Frequenzkontrolle vs. Rhythmuskontrolle unter Einbezug der aktuellen Studien	15
1.7.1.1.1 Frequenzkontrolle.....	16
1.7.1.1.2 Rhythmuskontrolle.....	17
1.7.1.1.2.1 Elektrische und pharmakologische Kardioversion.....	17
1.7.1.1.2.2 Erhaltung des Sinusrhythmus.....	19
1.7.1.2 Antikoagulation.....	19
1.7.2 Interventionelle Therapie.....	24
1.7.2.1 Operative Verfahren	24
1.7.2.2 Perkutane Katheterablation	24
1.7.2.2.1 Pulmonalvenenisolation.....	24
1.7.2.2.2 Der „Stepwise ablation approach“	24
1.7.2.2.3 Indikationen	26
1.7.2.2.4 Vergleich zu Antiarrhythmika.....	27
1.7.2.2.5 Effektivität der Pulmonalvenenisolation bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern.....	28
1.7.2.2.6 Komplikationen	29
1.7.2.2.7 Konsekutive Arrhythmien nach Katheterablation.....	30
1.8 Ziel der Arbeit	31
2 Material und Methoden	32
2.1 Material	32
2.1.1 Geräte.....	32
2.1.2 Katheter	32
2.1.3 Medikamente.....	33
2.2 Methoden	34
2.2.1 Patientenauswahl und Einschlusskriterien	34
2.2.2 Studienprotokoll.....	34
2.2.3 Elektrophysiologische Studie.....	35
2.2.4 Statistische Auswertung.....	36
3 Ergebnisse	37
3.1 Basischarakteristika	37
3.2 Prozedurcharakteristika	41
3.2.1 Erste Prozedur	41
3.2.2 Zweite Prozedur.....	42
3.3 Rhythmus und Terminierung	42
3.3.1 Erste Prozedur	42
3.3.2 Zweite Prozedur.....	43
3.4 Vergleich der Basischarakteristika (univariate Analyse)	45
3.4.1 Terminierung in der ersten Prozedur	45
3.4.1.1 Demographische Faktoren.....	45

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3.4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und anamnestische Faktoren	46
3.4.1.3 Echokardiographische Parameter.....	47
3.4.1.4 Prozedurale Parameter.....	47
3.4.2 Rhythmus bei Beginn der zweiten Prozedur.....	49
3.4.2.1 Demographische Faktoren.....	49
3.4.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und anamnestische Faktoren	49
3.4.2.3 Echokardiographische Parameter.....	50
3.4.2.4 Prozedurale Parameter.....	50
3.4.3 Terminierung in der zweiten Prozedur.....	52
3.4.3.1 Demographische Faktoren.....	52
3.4.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und anamnestische Faktoren	53
3.4.3.3 Echokardiographische Parameter.....	54
3.4.3.4 Prozedurale Parameter.....	54
3.5 Vergleich der Basischarakteristika (multivariate Analyse).....	55
3.5.1 Terminierung bei der ersten Prozedur.....	55
3.5.2 Rhythmus bei Beginn der zweiten Prozedur.....	58
3.5.3 Terminierung zweite Prozedur.....	58
4 Diskussion	60
4.1 Terminierungsfaktoren – Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien.....	60
4.1.1 Demographische Faktoren (Alter und Geschlecht)	61
4.1.2 Anamnestische und kardiovaskuläre Faktoren	61
4.1.2.1 Klassifikation des Vorhofflimmerns.....	61
4.1.2.2 Dauer der längsten Vorhofflimmerepisode.....	61
4.1.2.3 <i>CHA₂DS₂-VASc</i> -Score	63
4.1.3 Linksatrialer Durchmesser.....	63
4.1.4 Valvuläre Faktoren	63
4.1.5 Prozedurale Faktoren.....	64
4.1.5.1 Zykluslänge.....	64
4.1.5.2 Rhythmus bei Beginn der ersten Prozedur.....	64
4.1.5.3 Terminierung bei der ersten Prozedur	65
4.2 Konsekutive atriale Tachykardien	65
4.3 Limitationen der Arbeit.....	66
5 Zusammenfassung.....	67
6 Literaturverzeichnis	68
7 Danksagung	83
8 Lebenslauf.....	84
9 Eidesstattliche Versicherung	85

1 Einleitung

1.1 Definition

Vorhofflimmern (engl. „atrial fibrillation“ – AF) ist eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie, die durch eine unkoordinierte Vorhoferregung mit einer konsekutiv hochgradig eingeschränkten, mechanischen Funktion des Vorhofs gekennzeichnet ist. Dabei erfolgt die Überleitung auf die Ventrikel in Abhängigkeit von den Leitungseigenschaften des AV-Knotens, der Beschaffenheit des autonomen Nervensystems und dem Einfluss von Medikamenten (Prystowsky and Katz, 1998, Bellet, 1971).

1.2 Klinische Klassifikation des Vorhofflimmerns

Die American Heart Association (AHA), das American College of Cardiology (ACC) und die European Society of Cardiology (ESC) haben sich 2010 in ihren gemeinsamen *Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation* im Hinblick auf die klinische Relevanz auf folgende Einteilung geeinigt (Camm et al., 2010):

1. Paroxysmales Vorhofflimmern terminiert spontan innerhalb der ersten sieben Tage.
2. Persistierendes Vorhofflimmern ist definiert als eine Form des Vorhofflimmerns, welche entweder länger als sieben Tage andauert oder welche eine elektrische oder pharmakologische Kardioversion erfordert.
3. Vorhofflimmern wird als langanhaltend-persistierend bezeichnet, wenn es seit mindestens einem Jahr besteht und eine Rhythmuskontrolle angestrebt wird.
4. Vorhofflimmern wird als permanent definiert, wenn es durch Patient und Arzt akzeptiert und keine Rhythmuskontrollstrategie verfolgt wird.
5. Die Leitlinien haben zudem den Begriff „lone AF“ hervorgehoben, der eine Form des Vorhofflimmerns bezeichnet, bei der keine gleichzeitige kardiopulmonale Erkrankung vorliegt und welche meist jüngere Individuen betrifft.

1.3 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von 1–2% die häufigste Herzrhythmusstörung (Stewart et al., 2001, Wolf et al., 1996) und ist mit einer signifikant erhöhten Hospitalisierung, Morbidität (Bialy et al., 1992) und Mortalität (Abbildung 1) (Benjamin et al., 1998) assoziiert. Es wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz des Vorhofflimmerns bis zum Jahr 2050 mindestens auf den 2,5-fachen Wert steigt, was unter anderem durch die Alterung der

Bevölkerung und die damit verbundene Anhäufung von prädisponierenden Faktoren bedingt ist (Go et al., 2001). Durchschnittlich liegen die Kosten, die jährlich pro Patient mit Vorhofflimmern in Deutschland entstehen, bei 827 ± 1476 Euro (Median 386 Euro) (McBride et al., 2009). Aus diesen Gründen ist Vorhofflimmern aus medizinischer und ökonomischer Perspektive einer der bedeutendsten Aspekte kardiologischer Forschung.

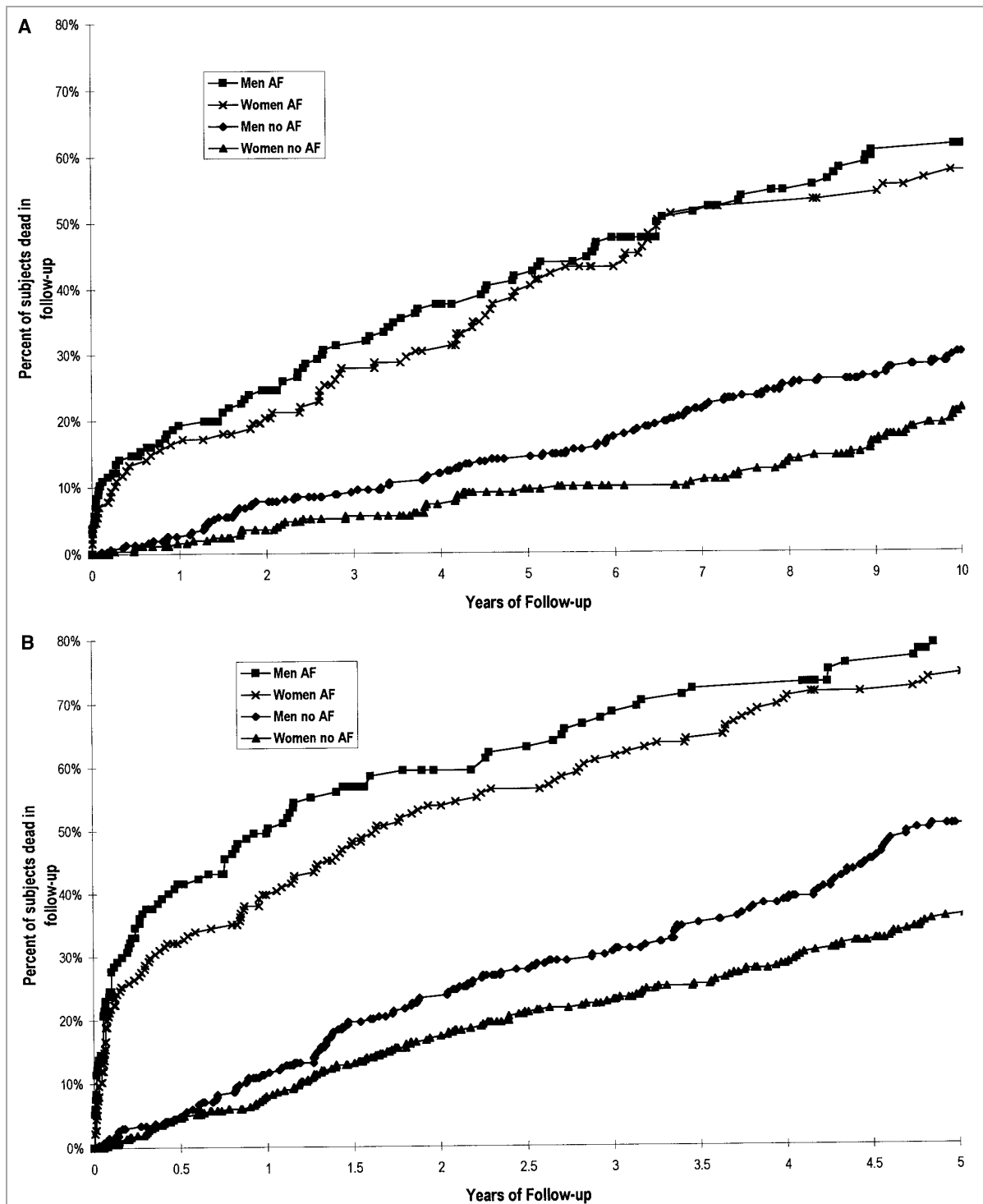


Abbildung 1: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für 55–74-Jährige (A) und 75–94-Jährige (B) mit bzw. ohne AF (aus (Benjamin et al., 1998)).

1.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Um Vorhofflimmern erfolgreich vorzubeugen, ist es von fundamentaler Bedeutung, die prädisponierenden Faktoren zu kennen. Bei 87–90% der Patienten mit Vorhofflimmern liegt mindestens ein assoziierter Risikofaktor vor. Nur in 10–13% der Fälle tritt es unabhängig von zugrunde liegenden Erkrankungen auf und wird deshalb im Fachchargon als „lone AF“ bezeichnet. Nábauer et al. zeigten, dass mit steigender Anzahl der Risikofaktoren der Anteil der Patienten mit permanentem Vorhofflimmern zunimmt (Abbildung 2) (Nábauer et al., 2009, Nieuwlaat et al., 2005).

1.4.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Arterieller Hypertonus ist ein entscheidender unabhängiger Risikofaktor und durch seine hohe Prävalenz in der Bevölkerung mehr als jeder andere Faktor an der Entstehung des Vorhofflimmerns beteiligt (Kannel et al., 1998, Nábauer et al., 2009). Dabei besteht sowohl bei weiblichen, als auch bei männlichen Hypertonikern ein erhöhtes Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln ($p < 0,0001$) (Benjamin et al., 1994). Thomas et al. demonstrierten, dass bei Patienten mit einem durchschnittlichen systolischen Blutdruck von ≥ 120 mmHg eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um eine Standardabweichung (14 mmHg) mit einem um 33% höherem Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern assoziiert ist (Thomas et al., 2008).

Auch die Herzinsuffizienz beeinflusst maßgeblich die Genese des Vorhofflimmerns ($p < 0,0001$) (Kannel et al., 1998). Sie führt zu strukturellen Veränderungen und in Folge zu einer atrialen, interstitiellen Fibrose, welche dem Vorhofflimmern ein vulnerables Substrat bietet (Benjamin et al., 1994, Everett and Olgin, 2007, Nábauer et al., 2009).

Des Weiteren erhöhen die linksventrikuläre Hypertrophie und Herzklappenfehler bei beiden Geschlechtern sowie der Myokardinfarkt beim männlichen Geschlecht signifikant das Risiko für die Entstehung von Vorhofflimmern (Stewart et al., 2001, Benjamin et al., 1994, Kannel et al., 1998, Nábauer et al., 2009).

1.4.2 Nicht-kardiovaskuläre Risikofaktoren

Männliches Geschlecht, hohes Alter, Diabetes, Nikotinabusus, mangelnde sportliche Betätigung, Adipositas und familiäre Disposition sind die nicht-kardiovaskulären Risikofaktoren bei der Genese von Vorhofflimmern (Benjamin et al., 1994).

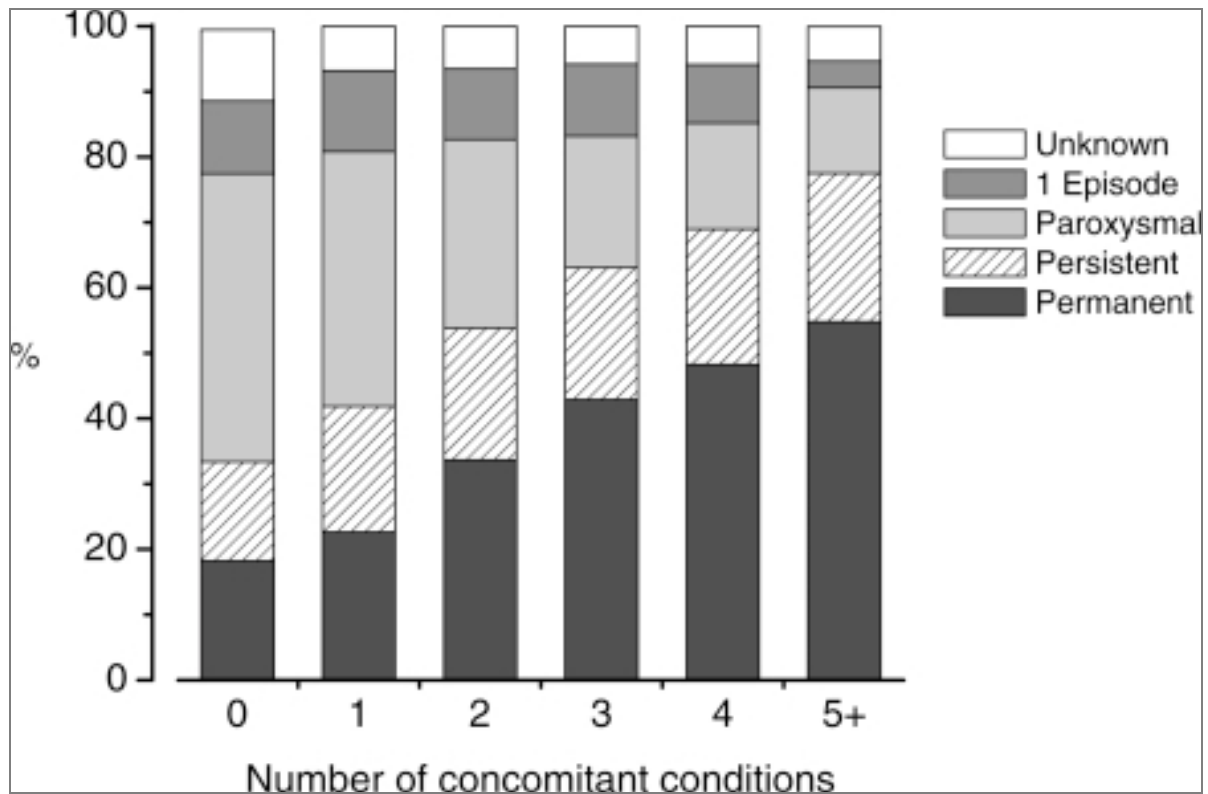


Abbildung 2: Chronifizierung des Vorhofflimmerns in Abhängigkeit von der Anzahl der zugrunde liegenden Risikofaktoren. Einbezogen wurden Alter ≥ 75 Jahre, arterieller Hypertonus, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankung (aus (Näbauer et al., 2009)).

1.5 Pathophysiologie

Für die Prävention und Therapie des Vorhofflimmerns ist es entscheidend, die zugrunde liegenden Pathomechanismen für die Entstehung und Aufrechterhaltung zu kennen. Damit Vorhofflimmern entstehen kann, müssen zwei Grundvoraussetzungen erfüllt sein: Es müssen ein initiiertender Impuls und zugleich ein verändertes anatomisches Substrat, welches zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns beiträgt, gegeben sein (Camm et al., 2010, Fuster et al., 2006). Die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns ist bis heute noch nicht vollständig entschlüsselt. In den letzten Jahrzehnten haben sich jedoch zwei Theorien als wegweisend herauskristallisiert (Abbildung 3):

1.5.1 Die „Multiple Wavelet“-Hypothese

Lange Zeit galt die „Multiple Wavelet“-Hypothese als die überlegene Theorie. Besonderen Einfluss hatte die Arbeit von Moe et al., die postulierte, dass Wellenfronten sich im Vorhof

ausbreiten und sich an noch refraktären Arealen des Vorhofs in Tochterwellen teilen, um mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten das Vorhofgewebe zu erregen. Die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns ist dabei abhängig von der Anzahl der Wellenfronten, der Vorhofmasse, der Leitungsgeschwindigkeit und der Refraktärzeit (Moe, 1962).

1.5.2 Die Theorie der automatischen Foci

Ein fokaler Ursprung des Vorhofflimmerns galt lange Zeit als unwahrscheinlich, bis Jaïs und Haïssaguerre et al. bei Patienten mit Vorhofflimmern einen fokalen Ursprung nachweisen und diesen erfolgreich abladieren konnten (Jaïs et al., 1997). Der ektope Focus lag bei 94% der Patienten in den Pulmonalvenen (48% in der V. pulmonalis sinistra superior, 26% in der V. pulmonalis dextra superior, 17% in der V. pulmonalis sinistra inferior und 9% in der V. pulmonalis dextra inferior). Die anderen 6% hatten ihren Ursprung im rechten Vorhof und in der Hinterwand des linken Vorhofs (Haïssaguerre et al., 1998).

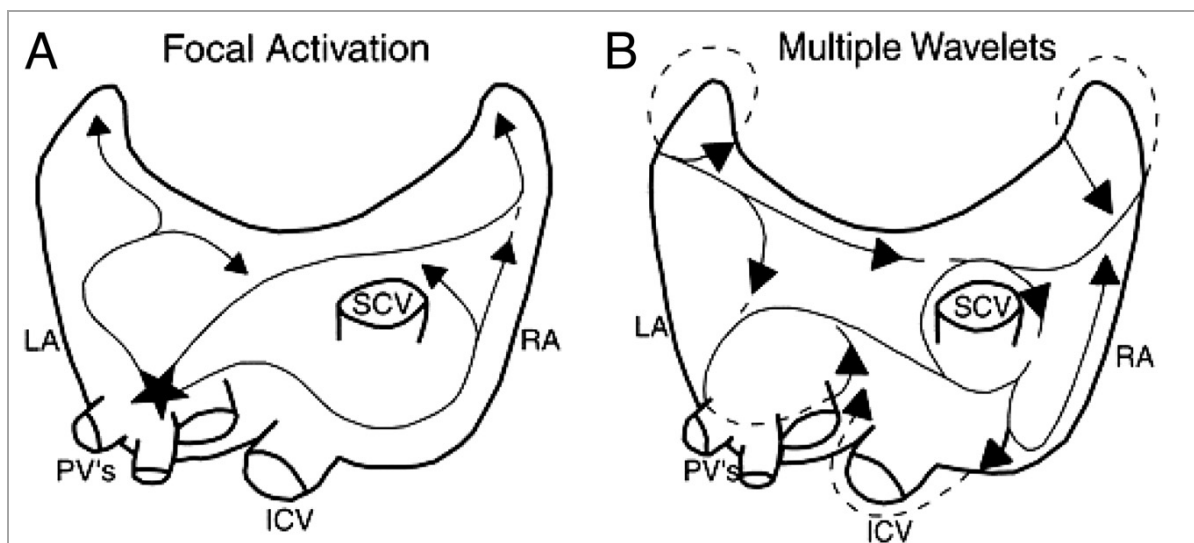


Abbildung 3: Elektrophysiologische Mechanismen bei Vorhofflimmern. Aktivierung durch einen fokalen Ursprung, A. Multiple-Wavelet-Reentry, B. LA: Linker Vorhof, RA: Rechter Vorhof, SCV: Vena cava superior, ICV: Vena cava inferior, PV's: Pulmonalvenen (aus (Konings et al., 1994)).

1.5.3 „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“

Der Ausdruck „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ beschreibt die Tendenz des Vorhofflimmerns zur Selbsterhaltung und Chronifizierung im Sinne eines positiven Feedback-Mechanismus. In Abhängigkeit von der Dauer des Vorhofflimmerns kommt es zu

strukturellen und elektrophysiologischen Veränderungen im Vorhof („atrial electrophysiological remodeling“), welche wiederum zur Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung beitragen.

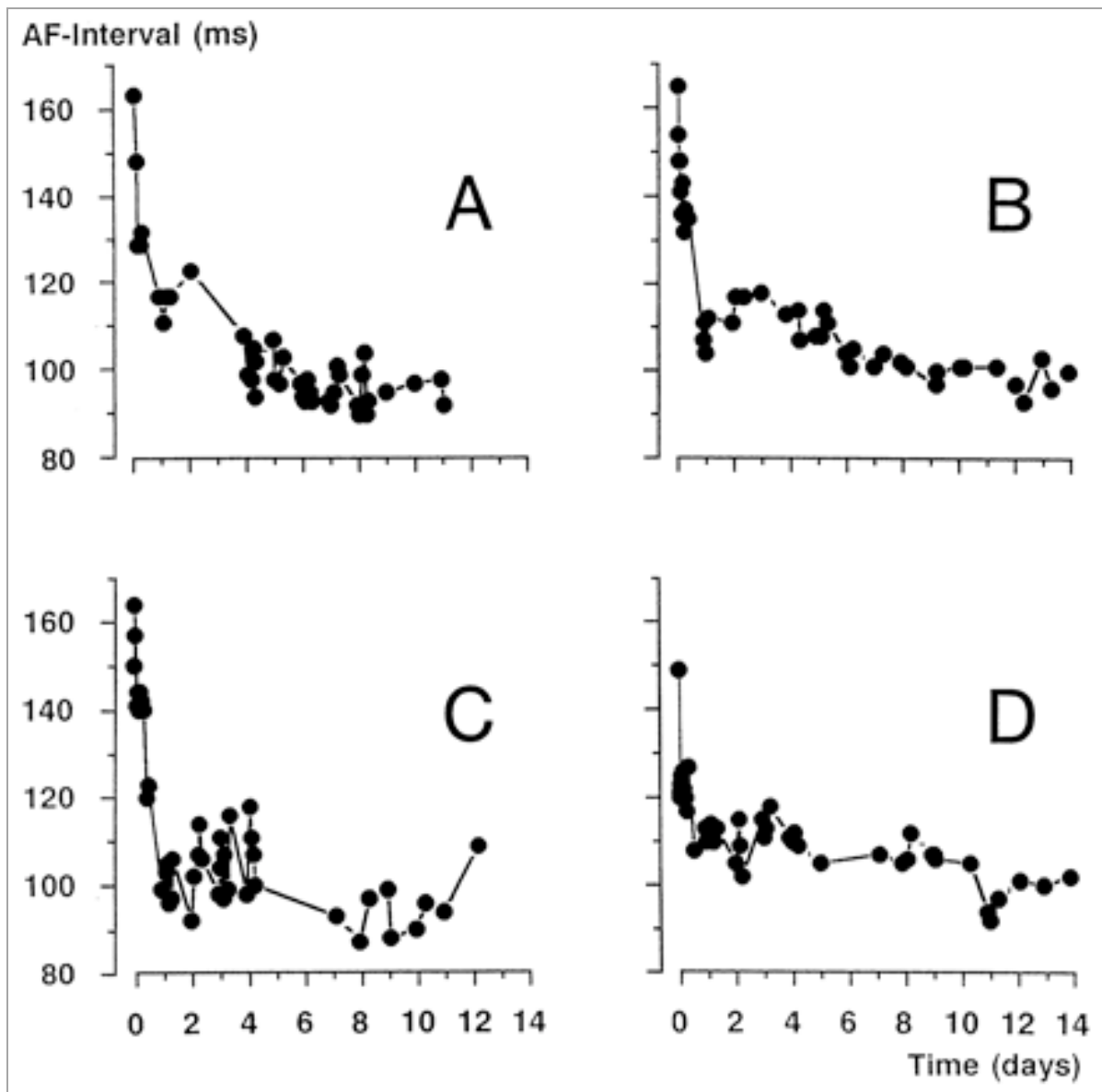


Abbildung 4: Änderung der Zykluslänge im Zeitverlauf während der Entwicklung von CAF bei vier Ziegen (A-D). Bei allen vier Ziegen nahm die Zykluslänge in den ersten 24 h rapide und in den folgenden Tagen stufenweise ab (aus (Wijffels et al., 1995)).

Wijffels et al. untersuchten an Ziegen, bei denen sie elektrisch Vorhofflimmern induzierten, die mittlere Dauer und die Zykluslänge der Vorhofflimmerepisoden an fünf Zeitpunkten: Unmittelbar nach erstmaliger Induktion des Vorhofflimmerns, 24 und 48 h sowie ein und zwei Wochen nach Induktion. Bei dem neu induzierten Vorhofflimmern betrug die Dauer der

AF-Episode 6 ± 3 Sek. und die mittlere Zykluslänge 145 ± 18 ms. Nach zweiwöchigem Bestehen des Vorhofflimmerns war die Dauer bei neun von elf Ziegen auf > 24 h angestiegen und die mittlere Zykluslänge auf 99 ± 10 ms abgesunken. Diese Studie demonstrierte somit die Selbstverstärkung des Vorhofflimmerns und legte den Grundstein für weitere Studien, die sich mit den Mechanismen und den therapeutischen Angriffspunkten des Remodeling beschäftigen (Abbildung 4) (Wijffels et al., 1995).

1.6 Klinik

Vorhofflimmern kann sich auf unterschiedlichste Art und Weise klinisch präsentieren, wobei die Symptomatik von gelegentlichen Palpitationen bis zur hochgradig hämodynamischen Einschränkung der Pumpfunktion reichen kann. Die für die Symptomatik ausschlaggebenden Mechanismen sind die absolute Arrhythmie, die häufig erhöhte Herzfrequenz sowie der Verlust der Vorhofkontraktion. In einer großen kanadischen Follow-up Studie waren nur 21% der Patienten mit Vorhofflimmern asymptomatisch (Kerr et al., 1998). Unter den 79% symptomatischen Patienten klagten 50% über Palpitationen, mehr als 25% über Thoraxschmerzen und Müdigkeit und ca. 25% über Schwindel oder Synkopen (Paquette et al., 2000). Die gravierendste Komplikation des Vorhofflimmerns ist die zerebrale Thromboembolie, die meist durch die Thrombusformation im linken Vorhofohr entsteht. Insgesamt erhöht Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko um 5% und ist der bedeutendste Risikofaktor für Schlaganfälle ab dem 75. Lebensjahr (Wolf et al., 1991, Hart and Halperin, 2001).

1.7 Therapie

In der Therapie des Vorhofflimmerns stehen heutzutage eine Vielfalt therapeutischer Ansätze zu Verfügung, die es sinnvoll miteinander zu kombinieren gilt, abgestimmt auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten.

1.7.1 Pharmakologische Therapie

1.7.1.1 Frequenzkontrolle vs. Rhythmuskontrolle unter Einbezug der aktuellen Studien

Es gibt zwei grundlegende Möglichkeiten, Vorhofflimmern pharmakologisch zu therapieren. Ziel der sog. „Rhythmuskontrolle“ ist es, durch die Gabe von Antiarrhythmika das

Vorhofflimmern zu terminieren. Bei der sog. „Frequenzkontrolle“ hingegen fokussiert man sich auf die Abmilderung der Symptomatik durch Senkung der Herzfrequenz bei Persistenz des Vorhofflimmerns. Die AFFIRM-Studie vergleicht beide Ansätze miteinander. Die Mortalitätsrate nach fünf Jahren lag bei 23,8% in der Rhythmuskontrollgruppe und 21,3% in der Frequenzkontrollgruppe ($p = 0,08$). Der Unterschied ist somit statistisch nicht signifikant (Abbildung 5) (Wyse et al., 2002). Auch bezogen auf die Lebensqualität konnten die AFFIRM-, RACE-, PIAF- und STAF-Studien keinen signifikanten Vorteil der einen oder anderen Therapie feststellen (Van Gelder et al., 2002, Gronefeld et al., 2003, Carlsson et al., 2003). Jedoch wurden die Patienten, die Antiarrhythmika erhielten, öfter hospitalisiert und hatten häufiger unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen als diejenigen, welche frequenzkontrolliert wurden ($p < 0,001$). Außerdem waren trotz aggressiver Therapie nur 40% dieser Patientengruppe nach zwölf Monaten im Sinusrhythmus (Carlsson et al., 2003). Diese Ergebnisse gelten nicht für jüngere Patienten mit sog. „lone AF“ (Wyse et al., 2002). Bei Patienten, die trotz adäquater Frequenzkontrolle symptomatisch sind, kann eine Rhythmuskontrollstrategie von Vorteil sein.

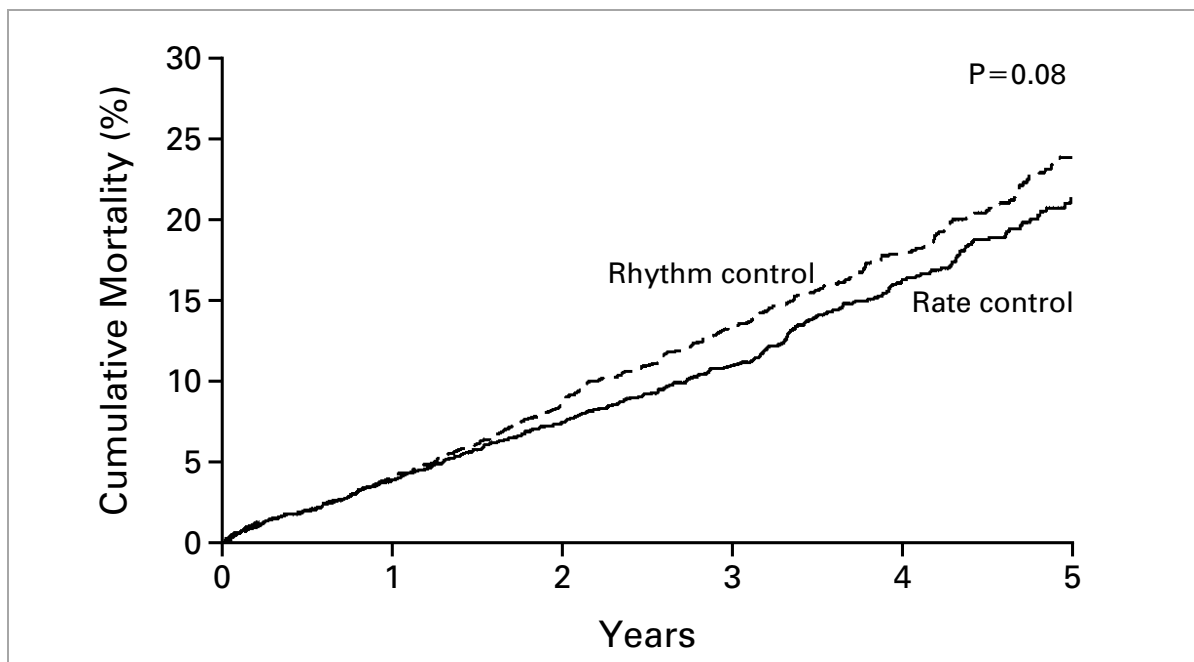


Abbildung 5: Vergleich der kumulativen Mortalität der Rhythmuskontroll- mit der Frequenzkontrollgruppe in der AFFIRM-Studie (aus (Wyse et al., 2002)).

1.7.1.1.1 Frequenzkontrolle

Bei Patienten mit Vorhofflimmern kann die Herzfrequenz bei körperlicher Belastung stark ansteigen. Eine anhaltende, unkontrollierte Tachykardie kann zu einer Verschlechterung der Ventrikelfunktion führen und eine sog. Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie herbeiführen

(Lemery et al., 1987). Eine Kontrolle der Frequenz ermöglicht eine adäquate Ventrikelfüllung und verbessert somit die Hämodynamik und die Lebensqualität des Patienten. Als Therapieziel legten Wyse et al. eine Herzfrequenz von $< 80/\text{min.}$ in Ruhe und $< 110/\text{min.}$ im Sechs-Minuten-Gehtest fest (Olshansky et al., 2004, Wyse et al., 2002).

Die derzeitigen Empfehlungen der ACC/AHA/ESC für die Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern umfassen Betablocker, Ca^{2+} -Antagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Verapamil, Diltiazem), Digoxin, Amiodaron und Dronedaron. Betablocker sind den anderen frequenzsenkenden Antiarrhythmika überlegen. In der AFFIRM-Studie konnte bei 70% der Patienten, die mit Betablockern (mit oder ohne Digoxin) therapiert wurden, die Frequenz in den Zielbereich gesenkt werden. Bei Ca^{2+} -Antagonisten (mit oder ohne Digoxin) gelang dies nur in 54% der Fälle (Olshansky et al., 2004, Fuster et al., 2011). Aufgrund geringerer Effektivität und der geringen therapeutischen Breite gehört Digoxin nicht zur Erstlinientherapie. Eine Ausnahme bilden Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion bzw. Herzinsuffizienz sowie die Kombination mit Betablockern bzw. Ca^{2+} -Antagonisten, falls die Monotherapie mit einer der beiden Gruppen keine ausreichende Effektivität aufweist. Amiodaron bremst ebenfalls die AV-Überleitung. Aufgrund seiner potentiellen Toxizität ist Amiodaron in der Frequenzkontrolle nur als Zweitlinientherapie indiziert (Fuster et al., 2011). Der Einsatz kann jedoch sinnvoll sein, wenn die anderen Maßnahmen bei hämodynamisch kritischen Patienten keine Effektivität zeigen (Clemo et al., 1998).

1.7.1.1.2 Rhythmuskontrolle

Die Ziele der Rhythmuskontrolle sind die Kardioversion in den Sinusrhythmus und die Erhaltung des Sinusrhythmus. Auch bei der Rhythmuskontrollstrategie muss eine adäquate Kontrolle der Herzfrequenz sichergestellt werden, d.h. eine Herzfrequenz von $< 80/\text{min.}$ in Ruhe und $< 110/\text{min.}$ im Sechs-Minuten-Gehtest (Camm et al., 2010).

1.7.1.1.2.1 Elektrische und pharmakologische Kardioversion

Die Kardioversion kann entweder elektrisch oder medikamentös erfolgen. Bei hämodynamischer Instabilität sollte umgehend eine elektrische R-Wellen-synchronisierte Kardioversion durchgeführt werden (Raghavan et al., 2005). Des Weiteren sollte elektrisch kardiovertiert werden, wenn sich die Ventrikelfrequenz durch pharmakologische Maßnahmen nicht senken lässt, insbesondere bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Ischämie, arterieller Hypotension, Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder ausgeprägter Symptomatik

(Fuster et al., 2011). Die Erfolgsrate beträgt bei biphasischen Defibrillatoren > 90% (Mittal et al., 2000). Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit akut aufgetretenem, paroxysmalem Vorhofflimmern kann zunächst abgewartet werden, da beinahe 70% innerhalb der ersten 24 h spontan in den Sinusrhythmus konvertieren. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass eine kurze AF-Dauer (< 24 h) ein signifikanter Prädiktor für die spontane Terminierung in den Sinusrhythmus ist (Danias et al., 1998, Geleris et al., 2001).

Ein Vorteil der pharmakologischen Kardioversion ist, dass keine Sedierung benötigt wird. In einer Metaanalyse von McNamara et al. wurde die Effektivität von acht verschiedenen Antiarrhythmika mit Placebos verglichen. Die Konversionsraten waren mit 0–76% geringer als die der elektrischen Kardioversion (McNamara et al., 2003). Die ESC empfiehlt die intravenöse Gabe von Flecainid, Propafenon, Ibutilid oder Vernakalant bei herzgesunden Patienten und Ibutilid oder Vernakalant bei Patienten mit moderater, struktureller Herzerkrankung. Amiodaron sollte bei Patienten mit schwerwiegender, struktureller Herzerkrankung angewendet werden. Aufgrund des proarrhythmischen Effekts dieser Medikamente sollte eine stationäre Überwachung mit EKG-Monitoring erfolgen (Camm et al., 2010, Pratt et al., 2010, Roy et al., 2008). Nur bei wiederholt nachgewiesener Sicherheit eines Antiarrhythmikums (z.B. Flecainid oder Propafenon) ist eine selbstständige Einnahme durch den Patienten außerhalb der Klinik zu empfehlen (sog. „pill in the pocket“-Prinzip) (Alboni et al., 2004). Die Effektivität ist wie bei der elektrischen Kardioversion von der Dauer des Vorhofflimmerns abhängig. Bei persistierendem Vorhofflimmern sind die Erfolgsaussichten der pharmakologischen Kardioversion deutlich herabgesetzt (Sutton et al., 1990, Slavik et al., 2001, Kochiadakis et al., 1999, Boriani et al., 2004).

Bei beiden Formen der Kardioversion ist auf eine adäquate Antikoagulation zu achten. Wenn das Vorhofflimmern länger als 48 h besteht, sollte drei Wochen vor der Kardioversion eine Antikoagulation (INR 2–3) begonnen werden (Hart and Halperin, 1999, Prystowsky et al., 1996). Alternativ können Thromben im linken Vorhof (LA) oder im linken Vorhofohr (LAA) vor der Kardioversion durch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) ausgeschlossen werden (Fuster et al., 2011). Patienten, bei denen wegen hämodynamischer Instabilität eine sofortige Kardioversion durchgeführt werden muss, sollten heparinisiert werden. Bei einer AF-Dauer von > 48 h vor Kardioversion oder bei Risikofaktoren für Schlaganfälle sollte eine Antikoagulation für mindestens vier Wochen erfolgen (Camm et al., 2010).

1.7.1.1.2.2 Erhaltung des Sinusrhythmus

Das Problem der Rhythmuskontrolle liegt insbesondere an der hohen Rezidivrate. Ohne Therapie befinden sich nach einem Jahr nur noch 20–30% der Patienten im Sinusrhythmus. In einer Metaanalyse zeigten Lafuente-Lafuente et al., dass Antiarrhythmika der Klasse IA, IC und III die Rezidivrate des Vorhofflimmerns signifikant vermindern. Dabei hatten 44–67% der Antiarrhythmikagruppe bzw. 71–84% der Kontrollgruppe ein Rezidiv (NNT: 2–9). Allerdings ist die Effektivität der Antiarrhythmika gering, wenn man den Erfolg an der langfristigen Erhaltung des Sinusrhythmus bemisst (Lafuente-Lafuente et al., 2006, Lafuente-Lafuente et al., 2007). In den randomisierten CACAF, APAF und A4-Studien wurden Patienten, die bislang erfolglos antiarrhythmisch behandelt wurden, entweder einer Katheterablation oder einer Kontrollgruppe, die weiterhin antiarrhythmisch therapiert wurde, zugeteilt. In der Kontrollgruppe kam es in allen drei Studien zu hohen Rezidivraten (91%, 78%, 94% nach 12 Monaten) (Stabile et al., 2006, Jaïs et al., 2008, Pappone et al., 2006). Ein weiterer Nachteil der Antiarrhythmika sind ihre unerwünschten Nebenwirkungen (NNH: 9–27) sowie Proarrhythmien (NNH: 17–119), die in 9–23% bzw. 1–7% zum Absetzen führten (Lafuente-Lafuente et al., 2006).

Als Antiarrhythmika werden Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon sowie Sotalol, in Abhängigkeit von den kardiovaskulären Begleiterkrankungen, von der ESC zum Erhalt des Sinusrhythmus empfohlen (Camm et al., 2010, Singh et al., 2007). Amiodaron ist im Vergleich zu den anderen Antiarrhythmika effektiver in Bezug auf den Erhalt des Sinusrhythmus, sollte aber aufgrund der Toxizität nur bei fehlender Wirksamkeit oder bei Kontraindikation der anderen Antiarrhythmika verwendet werden (Connolly, 1999, Lafuente-Lafuente et al., 2007, Le Heuzey et al., 2010). Bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung sollte initial eines der anderen Antiarrhythmika gewählt werden. Bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern ist Dronedaron kontraindiziert, da es bei dieser Subpopulation in der plazebokontrollierten PALLAS-Studie mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einherging (Connolly et al., 2011). Falls ein Antiarrhythmikum die Rezidivhäufigkeit nicht senkt, sollte der Wechsel zu einem anderen Antiarrhythmikum erwogen werden (Camm et al., 2010).

1.7.1.2 Antikoagulation

Vorhofflimmern ist in allen Altersgruppen mit einem vier- bis fünffach erhöhtem Schlaganfallrisiko assoziiert und ist ursächlich an der Entstehung von 10–15% der

ischämischen Schlaganfälle beteiligt. Bei den über 80-Jährigen liegt der Anteil sogar bei 25% (Lip and Edwards, 2006, Hart et al., 1999).

Die Antikoagulation ist somit eine wichtige Säule in der Therapie des Vorhofflimmerns, wobei sie auf das Risikoprofil des Individuums abgestimmt werden muss. Die Therapieempfehlungen unterscheiden nicht zwischen Patienten mit paroxysmalem und nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern (Camm et al., 2010). Bei der Risikostratifizierung hat sich der CHA₂DS₂-VASc-Score etabliert, der aus dem CHADS₂-Score entstanden ist (Lip et al., 2010a). Er basiert auf einem Punktesystem, bei dem jeweils zwei Punkte für die Hauptrisikofaktoren TIA, Schlaganfall oder Alter ≥ 75 Jahre sowie jeweils ein Punkt für Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Gefäßerkrankung, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht oder Alter 65–74 Jahre vergeben werden (Tabelle 1) (Lip et al., 2010b). Die ESC empfiehlt in ihrem 2012 Update der Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 keine Thromboembolieprophylaxe (Evidenzgrad I). Bei einem Score von 1 sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom individuellen Blutungsrisiko und von den Präferenzen des Patienten abhängig gemacht werden (Evidenzgrad IIa). Bei weiblichem Geschlecht als einzigem Risikofaktor wird auch bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 keine Antikoagulation empfohlen. Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 sollte eine Antikoagulation erfolgen (Camm et al., 2012). Zur Evaluation des Blutungsrisikos hat sich der HAS-BLED-Score [Hypertonus, eingeschränkte Leber-/Nierenfunktion, Schlaganfall, Blutungsanamnese bzw. -neigung, labiler INR, hohes Alter, Drogen/Alkohol] als Blutungsrisikoscore als praktikabel und verlässlich erwiesen (Pisters et al., 2010). Neben Vitamin-K-Antagonisten, wie z.B. Phenprocoumon oder Warfarin, sind seit Kurzem auch neue orale Antikoagulanzen (NOACs) auf dem Markt, welche in zwei Klassen eingeteilt werden können: die direkten Thrombininhibitoren (z.B. Dabigatran) sowie die direkten Faktor Xa-Inhibitoren (z.B. Rivaroxaban, Apixaban, etc.) (Ahrens et al., 2010). Die bisher getesteten NOACs waren in den klinischen Studien den Vitamin-K-Antagonisten, bei sicherer Anwendung und einer niedrigeren Inzidenz von Hämorrhagien, nicht unterlegen (Connolly et al., 2010, Connolly et al., 2009, Patel et al., 2011, Granger et al., 2011, Camm et al., 2012). Basierend auf den bisher durchgeführten Studien empfiehlt die ESC die Bevorzugung der neuen Antikoagulanzen, wenn die Indikationen eingehalten werden und die Therapie engmaschig überwacht wird. Weitere Studien zum Vergleich der einzelnen NOACs sowie zur langfristigen Evaluation der Effektivität und Nebenwirkungen werden benötigt (Camm et al., 2012). Die BAFTA-Studie zeigte, dass orale Vitamin-K-Antagonisten (INR 2–3) Aspirin (75 mg täglich) hinsichtlich der primären Endpunkte (letale bzw. schwere

Schlaganfälle, intrakranielle Hämorrhagien und signifikante arterielle Embolien) um 52% überlegen waren. Dabei zeigte sich, bezogen auf das Risiko einer relevanten Blutung, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mant et al., 2007). Aspirin wird daher nur noch in Ausnahmefällen zur Schlaganfallprävention empfohlen, wenn der Patient jegliche Form der oralen Antikoagulation verweigert und nicht der Gruppe mit niedrigem Schlaganfallrisikoprofil angehört (Camm et al., 2012).

CHA₂DS₂-VASc Risikofaktoren	Punkte
Herzinsuffizienz oder LVEF \leq 40%	1
Arterieller Hypertonus	1
Alter \geq 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
Gefäßerkrankung (z.B. pAVK, Z.n. Myokardinfarkt, etc.)	1
Alter 65–74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
Maximaler Score	9

Tabelle 1: Risikofaktor-basiertes Punktesystem zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern (modifiziert aus (European Heart Rhythm et al., 2010)).

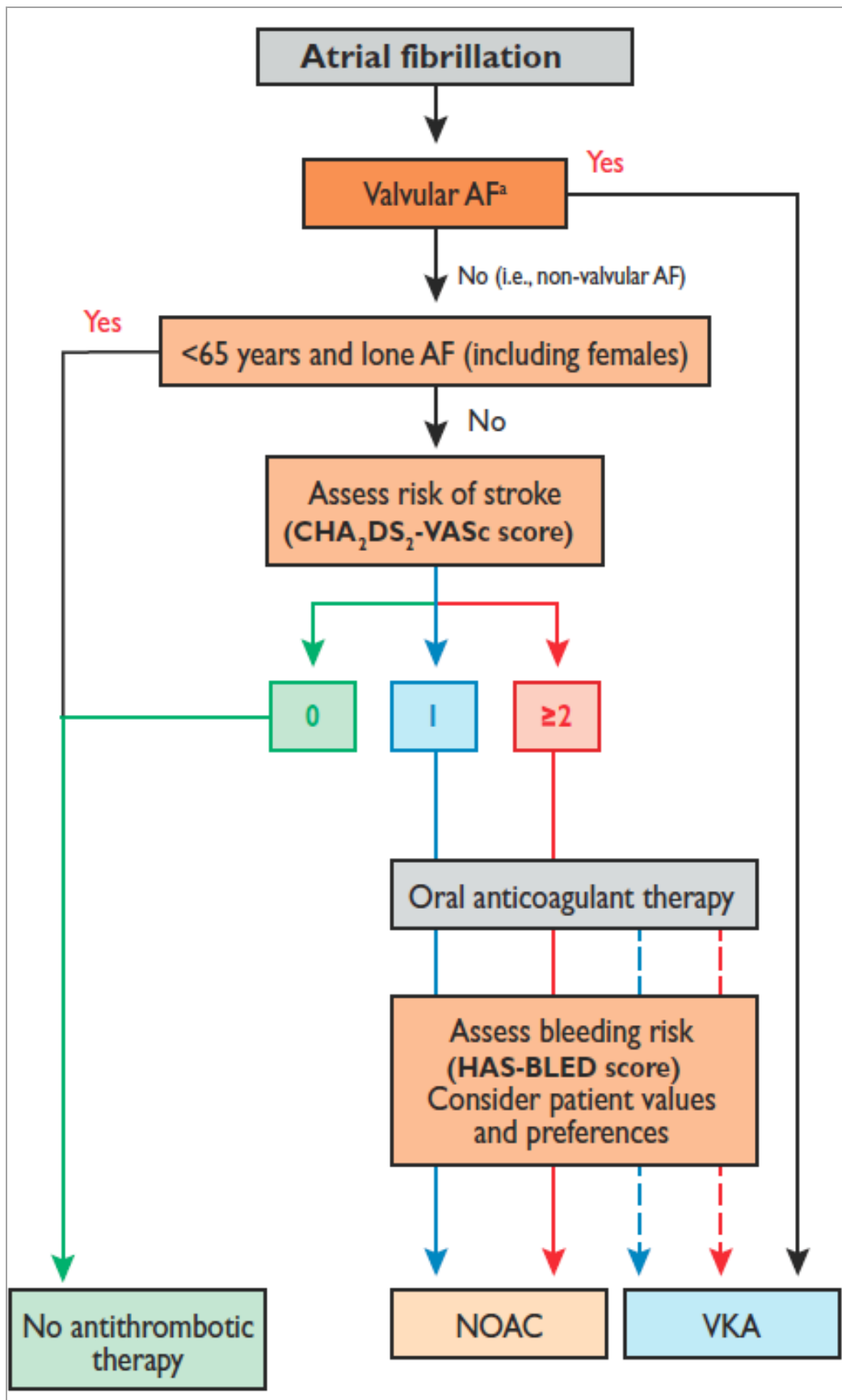


Abbildung 6: Empfehlungen der ESC-Leitlinien zur antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern (aus (Camm et al., 2012)).

1.7.2 Interventionelle Therapie

1.7.2.1 Operative Verfahren

Bevor sich die perkutane Katheterablation etablierte, legten Cox et al. mit dem sogenannten Maze-Verfahren den Grundstein für alle invasiven Therapieansätze des Vorhofflimmerns. Das Prinzip der Maze-Operation basiert auf einer Kompartimentierung des Vorhofs durch lineare Inzisionen, die zur Narbenbildung und elektrischen Isolierung führen und somit kreisende Erregungen unterbinden (Cox, 1991). Obwohl die Weiterentwicklung der Maze-Operation, die sogenannte Maze-III-Operation, mit einer Erfolgsrate von 75–95% das effektivste Verfahren zur Beseitigung von Vorhofflimmern ist, erfordert die Operation einen kardiopulmonalen Bypass und führt in 5–10% zu einer Sinusknotendysfunktion, die eine Schrittmacherimplantation notwendig macht. Deshalb wurde sie später von der weniger invasiven Katheterablation weitgehend abgelöst (Schaff et al., 2000, Cox, 2004, McCarthy et al., 2000). Dennoch gibt es Indikationen, die für einen operativen Ansatz sprechen, wie z.B. eine gleichzeitige Operation an der Mitralklappe. Außerdem werden neue operative Ansätze entwickelt, die nach dem Keyhole-Prinzip oder thorakoskopisch und somit weitaus komplikationsloser durchgeführt werden können (Gillinov, 2007).

1.7.2.2 Perkutane Katheterablation

1.7.2.2.1 Pulmonalvenenisolation

Die ersten Versuche die Maze-Operation durch Katheterablation zu imitieren, wurden 1994 von Swartz et al. und Haïssaguerre et al. unternommen. Sie setzten, analog zu den linearen Inzisionen der Maze-Operation, elektrische Läsionen durch perkutane Katheter (Haïssaguerre et al., 1994, Swartz et al., 1994). Die Ablationsstrategie wandelte sich in den kommenden Jahren, als Haïssaguerre et al. durch elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass die Pulmonalvenen die wichtigsten Ursprungsorte ektooper Erregungen sind und diese Foci mit der Radiofrequenzablation erfolgreich therapiert werden können (Haïssaguerre et al., 1998, Jaïs et al., 1997). Diese sogenannte Pulmonalvenenisolation revolutionierte die invasive Therapie des Vorhofflimmerns und ist zum derzeitigen Standpunkt Grundlage aller Katheterablationsstrategien.

1.7.2.2.2 Der „Stepwise ablation approach“

Heutzutage gilt der sogenannte „Stepwise ablation approach“ als Goldstandard der perkutanen

Katheterintervention bei Patienten mit persistierendem und langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern. Dabei wird nach einem festgelegten Algorithmus vorgegangen, bis das Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus oder eine atriale Tachykardie terminiert wird (Abbildung 7) (Haïssaguerre et al., 2005b, O'Neill et al., 2006).

Der erste Schritt ist die Pulmonalvenenisolation. Anschließend erfolgt die Defragmentierung des linken Vorhofs, bei der komplexe fraktionierte Elektrogramme (CFAE) abladert werden. Die Ablationsziele haben folgende Eigenschaften (O'Neill et al., 2006, Haïssaguerre et al., 2005a):

- kontinuierliche, elektrische Aktivität ohne isoelektrische Linien
- hochfrequente, komplexe, fraktionierte Aktivität
- lokal kurze Zykluslängen oder intermittierende, lokale „Burst“-Aktivität
- Aktivierungsgradient zwischen den Elektrogrammen des distalen und des proximalen Bipols des Ablationskatheters
- lokale Ausbreitung zentrifugaler Aktivierung

Der gesamte Vorhof wird dabei auf zu abladierende Myokardareale abgesehen. Die Defragmentierung wird beendet, wenn keine CFAEs mehr aufgezeichnet werden können. Falls durch die Defragmentierung des linken Vorhofs keine Terminierung erreicht wird, wird zusätzlich eine Defragmentierung des Koronarvenensinus und ggf. des rechten Vorhofs durchgeführt. Endpunkte dieser Ablation sind die Elimination der CFAEs, das Anheben lokaler Zykluslängen bzw. die elektrische Isolierung.

Ziel der Prozedur ist es, das Vorhofflimmern und wenn möglich auch die nachfolgenden atrialen Tachykardien zu beenden und damit durch alleinige Ablation den Sinusrhythmus zu erreichen. Abschließend werden die Ablationslinien auf Leitungserholung überprüft.

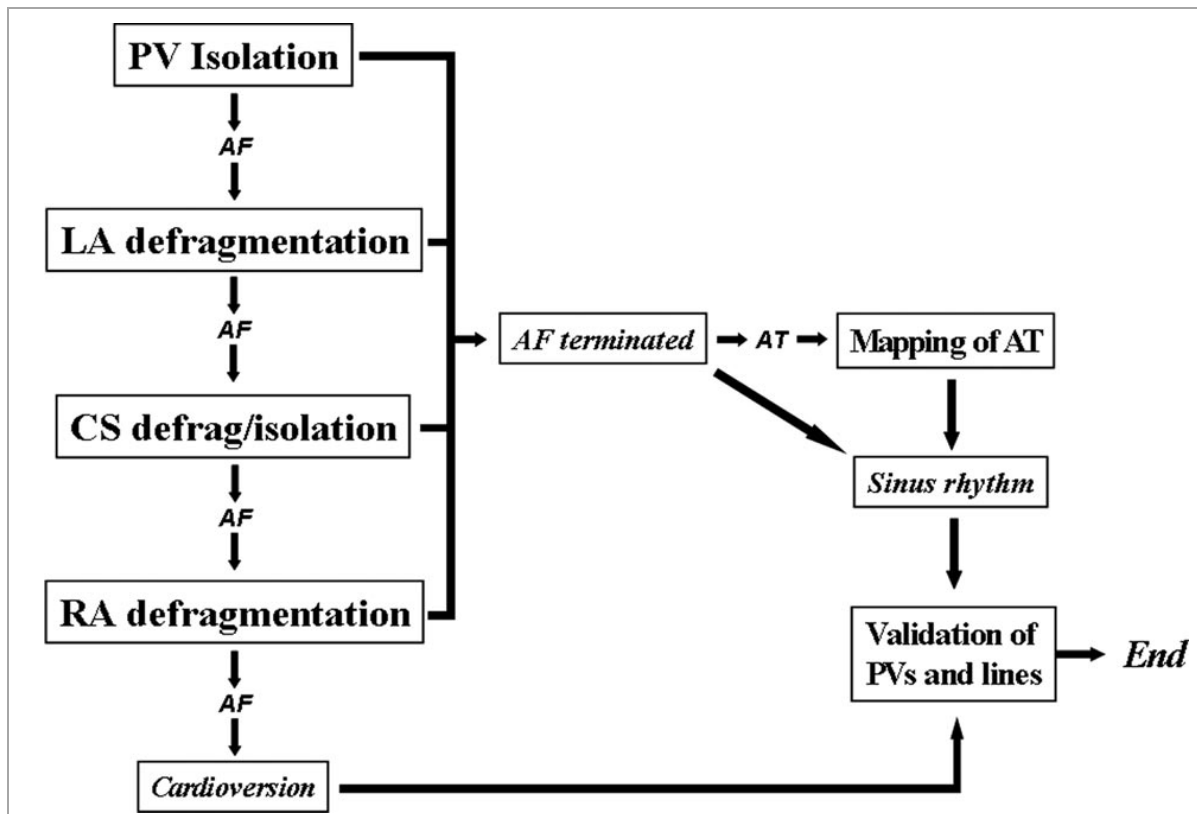


Abbildung 7: Algorithmus des „Stepwise Ablation Approach“ (aus (Rostock et al., 2008)).

PV: Pulmonalvenen, RA: Rechter Vorhof, CS: Koronarvenensinus, AT: Atriale Tachykardie, AF: Vorhofflimmern.

1.7.2.2.3 Indikationen

Die Katheterablation ist eine Alternative zur pharmakologischen Therapie, um Vorhofflimmerrezidiven bei Patienten mit gering oder nicht vergrößertem linken Vorhof vorzubeugen. Der Algorithmus der ACC/AHA/ESC-Leitlinien sieht die Katheterablation als Zweitlinientherapie vor, wenn sich mindestens ein Klasse-I oder -III Antiarrhythmikum als unwirksam erwiesen hat (Calkins et al., 2007, Fuster et al., 2011). Jüngste Studien (MANTRA-PAF-, RAAFT-II-Studie) deuten darauf hin, dass die Katheterablation bei ausgewählten Patienten auch als Erstlinientherapie in Erwägung gezogen werden kann. In diese Gruppe fallen junge Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, welche eine interventionelle Therapie bevorzugen und ein niedriges Risikoprofil für Prozedur-assoziierte Komplikationen haben (Cosedis Nielsen et al., 2012, Morillo et al., 2014).

1.7.2.2.4 Vergleich zu Antiarrhythmika

Pappone et al. verglichen in ihrer APAF-Studie die perkutane Katheterablation mit der pharmakologischen Therapie mit Antiarrhythmika als Zweitlinientherapie, nach erfolgreichem Therapieversuch mit Antiarrhythmika. Nach einem Jahr befanden sich 86% der Patienten, die sich einer Pulmonalvenenisolation unterzogen, und 22% der Patienten, die Antiarrhythmika erhielten, im Sinusrhythmus.

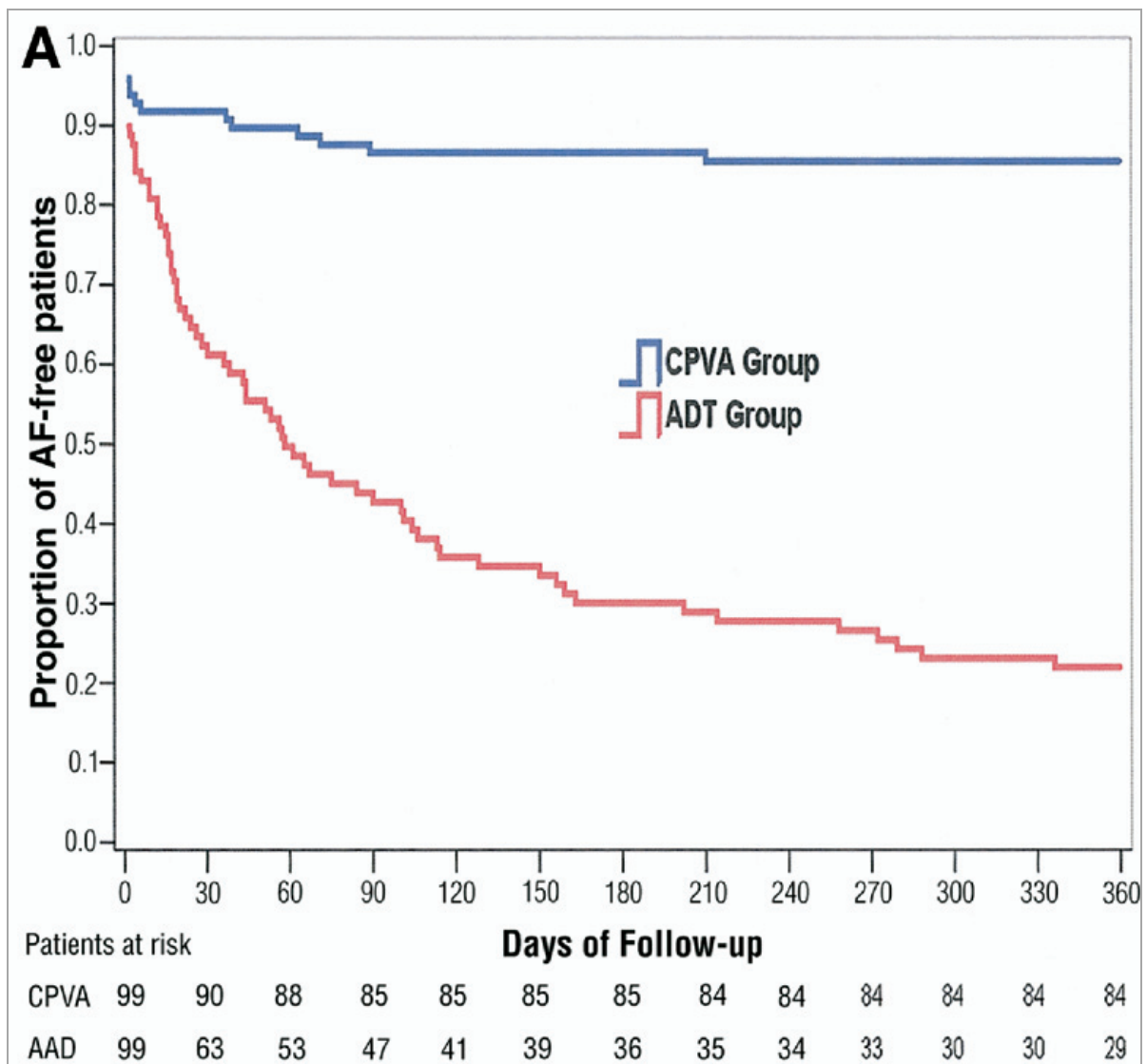


Abbildung 8: APAF-Studie. Kaplan-Meier-Analyse: Rezidivfreiheit bei zwölfmonatigem Follow-up bei 86% der Patienten mit Pulmonalvenenisolation (CPVA) und 22% der Patienten mit Antiarrhythmika (ADT) als Zweitlinientherapie (aus (Pappone et al., 2006)).

Zudem wurden die Patienten, die der Pulmonalvenenisolation zugeführt wurden, seltener aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen hospitalisiert ($p < 0,01$) (Pappone et al., 2006). In

einer weiteren Studie demonstrierten Pappone et al., dass bei den abladierten Patienten die Morbidität und Mortalität signifikant niedriger ($p < 0,001$) und die Lebensqualität signifikant höher ($p < 0,001$) war als bei der Kontrollgruppe (Pappone et al., 2003). Die MANTRA-PAF-Studie zeigte eine Überlegenheit der Katheterablation als Erstlinientherapie bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern gegenüber der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie, bezogen auf die Vorhofflimmerlast ($p = 0,007$), die Rezidivfreiheit nach 24 Monaten ($p = 0,004$) und die Lebensqualität im Follow-up nach 12 und 24 Monaten ($p < 0,001$) (Cosedis Nielsen et al., 2012).

1.7.2.2.5 Effektivität der Pulmonalvenenisolation bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern

Die Erfolgsrate der Pulmonalvenenisolation ist entscheidend davon abhängig, ob es sich um paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern handelt. Oral et al. untersuchten den Erfolg der Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern. Nach einem fünfmonatigen Follow-up waren 70% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern symptomfrei und bei 83% zeigte sich eine deutliche Besserung der Symptomatik. Im Vergleich dazu waren bei den Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nur 22% symptomfrei und nur 29% gaben eine deutliche Symptombesserung an. Es konnte belegt werden, dass persistierendes Vorhofflimmern der einzige unabhängige Prädiktor für ein Vorhofflimmerrezidiv ist ($p < 0,05$) (Abbildung 9) (Oral et al., 2002). Balk et al. führten eine Metaanalyse mit insgesamt 2448 Patienten durch, in welcher sie die Rezidivraten bei Patienten mit paroxysmalem sowie jenen mit nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern verglichen. Patienten mit nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern hatten ein signifikant höheres Rezidivrisiko gegenüber Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ($p < 0,001$) (Balk et al., 2010). Oral et al. erklären sich den Unterschied in der Effektivität der Pulmonalvenenisolation dadurch, dass Vorhofflimmern ein Remodeling in den Vorhöfen initiiert. Dieses führt dazu, dass das Vorhofflimmern bei längerer Dauer nicht nur durch die Pulmonalvenen, sondern auch durch die Vorhöfe selbst aufrechterhalten wird (Oral et al., 2002).

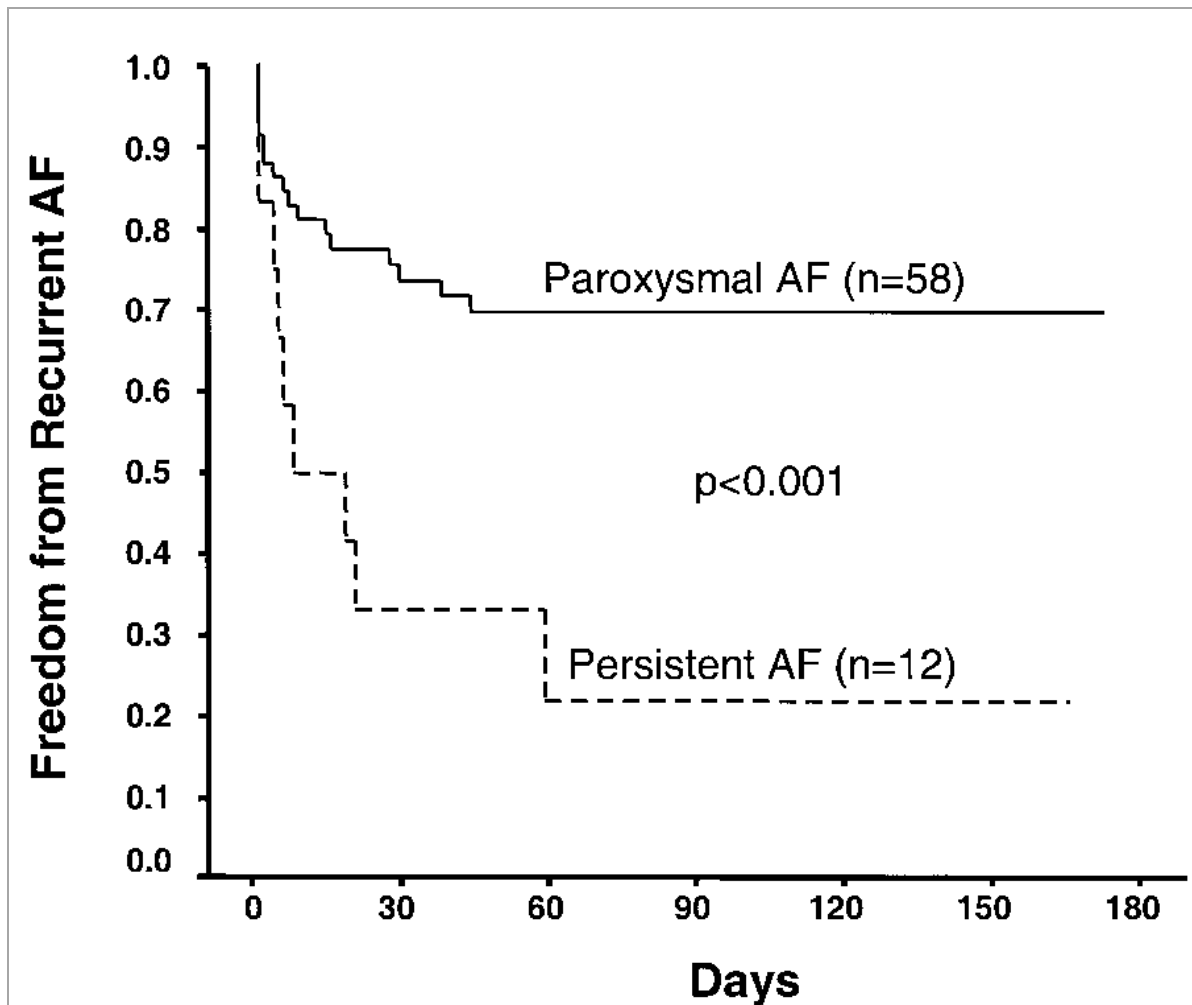


Abbildung 9: Rezidivfreiheit nach Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit paroxysmalem AF (durchgehende Linie) und persistierendem AF (gestrichelte Linie) ($p < 0,001$) (aus (Oral et al., 2002)).

1.7.2.2.6 Komplikationen

Die Katheterablation ist eine der komplexesten interventionellen, elektrophysiologischen Prozeduren. In einer weltweiten Umfrage trat bei 6% der Patienten, die sich einer Katheterablation unterzogen, mindestens eine wesentliche Komplikation auf. Allerdings konnten nur vier unmittelbare Todesfälle bei 8745 Patienten verzeichnet werden (Cappato et al., 2005). Zu den häufigsten Komplikationen zählt die Herzbeutel tamponade, die in 1,2–6% der Fälle zu beobachten war. Sie ist auf die ausgedehnte intrakardiale Manipulation, die systemische Antikoagulation und die Überhitzung während der Energiezufuhr zurückzuführen (Hsu et al., 2005). Die Pulmonalvenenstenose ist eine weitere bedeutende Komplikation der Katheterablation. Dabei kommt es zu einer progressiven vaskulären Reaktion, in Folge deren sich, das durch die thermale Energie nekrotisierte Myokard, in Kollagen umwandelt (Taylor

et al., 2000). Dong et al. ermittelten in ihrer Studie eine Inzidenz von bis zu 38%, wobei sie zwischen milden, mittelgradigen und hochgradigen Stenosen differenzierten. Es handelte bei 34% um milde, bei 3,2% um mittelgradige und bei 0,6% um hochgradige Stenosen (Dong et al., 2005). Die gravierendste, aber seltene Komplikation ist die atrioösophageale Fistel, die mit einer Häufigkeit von $< 0,25\%$ auftritt. Sie entsteht entweder durch direkte Verletzung, aufgrund der anatomischen Beziehung zwischen Ösophagus und der hinteren Wand des linken Vorhofs, oder durch Schädigung der Innervation und Blutversorgung des Ösophagus (Cappato et al., 2005, Pappone et al., 2004, Cummings et al., 2005, Bunch et al., 2006, Scanavacca et al., 2004). Des Weiteren führt die Katheterablation mit einer Inzidenz von 0–7% zu zerebralen, koronaren und peripheren Thromboembolien, die typischerweise innerhalb der ersten 24 Stunden auftreten und entweder durch Thrombenbildung an Ablationsinstrumenten oder durch Loslösung eines im Vorhof lokalisierten Thrombus entstehen (Oral et al., 2006, Ren et al., 2005, Cappato et al., 2005, Pappone et al., 2003).

1.7.2.2.7 Konsekutive Arrhythmien nach Katheterablation

2,5–20% der Patienten entwickeln nach der ersten Katheterablation konsekutive atriale Tachykardien (ATs) (Villacastin et al., 2003, Seshadri et al., 2003, Ernst et al., 2003). Nach ausgedehnter biatrialer Substratablation sind ungefähr die Hälfte der Rezidive konsekutive ATs (Brooks et al., 2010). Sie beruhen entweder auf dem Mechanismus einer fokalen oder einer Makro-Reentry-Tachykardie (Ning et al., 2010, Haïssaguerre et al., 2005a, Takahashi et al., 2009, Haïssaguerre et al., 2005b, Chae et al., 2007). Zurzeit wird diskutiert, ob konsekutive ATs eine proarrhythmogene Folge der Ablation selbst oder Teil des globalen arrhythmogenen Prozesses des nicht-paroxysmalen Vorhofflimmerns sind (O'Neill et al., 2009). Rostock et al. untersuchten die Erfolgsraten der Ablation von konsekutiven ATs nach der schrittweisen Ablation von chronischem Vorhofflimmern. Sie konnten 93% der konsekutiven Arrhythmien erfolgreich terminieren, wobei 82% schon nach einer einzigen Wiederholungsprozedur rezidivfrei waren (Rostock et al., 2010). Die Patienten, die sich mit einer konsekutiven AT nach erstmaliger Ablation von nicht-paroxysmalen Vorhofflimmern zur Reablation vorstellten, zeigten bezüglich der Rezidivfreiheit signifikant bessere Ergebnisse als Patienten mit einem Vorhofflimmer-Rezidiv. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die atriale Tachykardie als Vorstufe zum Sinusrhythmus gewertet werden kann (Ammar et al., 2011, Zhao et al., 2014). Für die interventionelle Behandlung der konsekutiven ATs besteht eine eindeutige Imperative, da die Symptome, aufgrund der schnelleren Überleitung

auf den Ventrikel, meist stärker als beim Vorhofflimmern sind und weil sie in der Regel nicht auf Antiarrhythmika ansprechen (Chugh et al., 2005, O'Neill et al., 2007). Rostock et al. zeigten, dass die Terminierung der konsekutiven ATs in den Sinusrhythmus durch Katheterablation der stärkste Prädiktor für ein arrhythmiefreies Überleben ist. Die Katheterablation, mit dem Ziel der Elimination aller konsekutiven ATs, reduziert die AF-Rezidivwahrscheinlichkeit signifikant (Rostock et al., 2013). Durch die Ablation aller konsekutiven ATs blieben nach einem zweijährigen Follow-up > 80% der Patienten rezidivfrei (Rostock et al., 2010).

1.8 Ziel der Arbeit

Ungefähr ein Viertel der Patienten mit persistierendem und langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern ist nach einer Prozedur langfristig rezidivfrei (Rostock et al., 2011). Die Mehrzahl der Patienten hat jedoch nach erstmaliger Vorhofflimmerablation ein Rezidiv und muss erneut ablatiert werden. Ein weiterer Teil entwickelt nach der ersten Ablation eine geordnete (konsekutive) atriale Tachykardie wie z.B. atypisches Vorhofflattern (Villacastin et al., 2003, Seshadri et al., 2003, Ernst et al., 2003).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Terminierungsfaktoren des persistierenden und langanhaltend-persistierenden Vorhofflimmerns zu identifizieren und herauszufinden mit welcher Rhythmusstörung sich die Patienten bei erneuter Ablation vorstellen und welche Faktoren Einfluss auf den Rhythmus bei der erneuten Ablationsprozedur haben. Des Weiteren soll untersucht werden, ob eine umfassende Katheterablation mit Terminierung in einen geordneten Rhythmus der Ablation ohne Terminierung überlegen ist.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Geräte

Elektrophysiologischer Messplatz	Bard LabSystem Pro EP Recording System [®] , Version 1.1 SP 2T, Stamp firewave version 3, Fa. C.R. Bard, Murray Hill, NJ, USA
Hochfrequenzstromablationsgenerator	Stockert EP Shuttle [®] , Nr. ST-0125, Fa. Cordis Webster, Freiburg, Deutschland
Stimulator	UHS 20, Fa. Biotronik, Berlin, Deutschland
Röntgenkardangiographieanlage	Philips Allura Xper FD10, Fa. Philips Electronics, Eindhoven, Niederlande
Pumpe für die Kühlflüssigkeit	Cool Flow [®] , Spülpumpe, Model M549100, Fa. Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA

2.1.2 Katheter

Ablationskatheter	ThermoCool [®] , Durchmesser 7F, Elektrodenlänge 3,5mm, Fa. Cordis, Miami Lake, USA, Art.-Nr.: 35Q-57Q
Koronarvenensinuskatheter	EP Katheter 10-polig Cournand [®] , Durchmesser 6F, Art.-Nr. 37G-50R Inquiry, IBI, Irvine Biomedical Inc.

Kabel für CS-Katheter	MPK-10 [®] , Katalog-Nr. 335 804, Fa. Biotronik, Berlin, Deutschland
Mappingkatheter	Lasso [®] , Fa. Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA
Kurze Schleuse	Maximum [®] , Durchmesser 8F, Fa. St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA
Lange Schleuse	Fast-Cath [®] , SL0, Durchmesser 8F, Fa. St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA

2.1.3 Medikamente

Propofol	Propofol Fresenius [®] , 20 mg/ml, Fa. Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Midazolam	Dormicum [®] Ampullen, 5 mg/ml, Fa. Roche, Grenzach-Wylen, Deutschland
Fentanyl-dihydrogencitrat	Fentanyl-Janssen [®] , 0,05mg/ml, Fa. Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland
Heparinnatrium	Liquemin [®] N25000, 5000 I.E./ml, Fa. Roche, Grenzach-Wylen, Deutschland
Prilocain	Xylonest [®] , Fa. AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland
Röntgenkontrastmittel	Imeron [®] 350, Fa. Altana Pharma AG, Konstanz, Deutschland

2.2 Methoden

2.2.1 Patientenauswahl und Einschlusskriterien

Es wurden insgesamt 144 konsekutive Patienten mit persistierendem bzw. langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern in die retrospektive Analyse eingeschlossen, die sich zwischen 2006 und 2011 nach *de novo* Katheterablation aufgrund eines Rezidivs einer Reablation unterzogen. Vorhofflimmern wurde als persistierend definiert, wenn die Dauer mindestens sieben Tage betrug oder wenn eine elektrische oder pharmakologische Kardioversion notwendig war. Vorhofflimmern wurde als langanhaltend-persistierend bezeichnet, wenn es mindestens ein Jahr andauerte und eine Rhythmuskontrollstrategie verfolgt wurde.

Von jedem Patienten wurden anamnestische, epidemiologische, laborchemische und echokardiographische Daten durch das Klinikinformationssystem (KIS) (Soarian Clinicals, Siemens Medical Solutions USA, Inc., Malvern, PA) und die archivierten Akten erfasst. Die Ejektionsfraktion wurde echokardiographisch anhand standardisierter M-Mode-Bilder nach der Teichholzmethode bemessen. Die intrakardial abgeleiteten Elektrokardiogramme wurden mit dem Bard Recording System reevaluiert. Es wurden die Zykluslänge sowie der Rhythmus zu Beginn und am Ende jeder Untersuchung bestimmt und überprüft, ob eine prozedurale Terminierung erreicht werden konnte.

2.2.2 Studienprotokoll

Der angestrebte Endpunkt der Ablation war die Terminierung des Vorhofflimmerns bei der ersten und zweiten Prozedur sowie die Ablation der konsekutiven, atrialen Tachykardien. Terminierung wurde als Konversion in den Sinusrhythmus oder in eine atriale Tachykardie durch die Ablation definiert. Falls keine Terminierung erzielt werden konnte, wurde die Prozedur nach höchstens sechs Stunden oder maximal fünf Litern Flüssigkeit über den Katheter unterbrochen. In diesem Fall wurde der Patient elektrisch in den Sinusrhythmus kardiovertiert und galt als „nicht terminiert“.

Bei der statistischen Auswertung wurden insgesamt drei Endpunkte untersucht: die Terminierung in den Sinusrhythmus bei der ersten und zweiten Ablation sowie der Rhythmus zu Beginn der zweiten Ablation. Dazu wurden die 144 Patienten jeweils in zwei Gruppen unterteilt: die Terminierungsgruppe und die Gruppe, welche nicht terminiert werden konnte, sowie in die Gruppe, welche sich mit Vorhofflimmern und jene, welche sich mit einem

geordneten Rhythmus (Sinusrhythmus, atriale Tachykardie, Vorhofflattern) zur zweiten Prozedur vorstellte. Bei den atrialen Tachykardien wurde nicht zwischen fokalen und Makro-Reentry-Tachykardien differenziert.

2.2.3 Elektrophysiologische Studie

Bei allen Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden vor der Prozedur durch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) Thromben im Vorhof ausgeschlossen. Die orale Antikoagulation wurde fünf Tage vor der elektrophysiologischen Untersuchung abgesetzt und durch niedermolekulares Heparin ersetzt. Die modifizierte schrittweise Ablation wurde an einem elektrophysiologischen Messplatz (LabSystem Pro, EP Recording System, Bard Inc., Lowell, MA, USA) unter Analgosedierung mit Propofol und Fentanyl, ACT-gesteuerter Antikoagulation mit Heparin sowie kontinuierlichem Kreislaufmonitoring durchgeführt.

Zunächst wurden die Vv. femorales punktiert und die geeigneten Schleusen in Seldinger-Technik eingeführt. Daraufhin wurden die Diagnostikkatheter im Bereich des hohen rechten Atriums (HRA) und des Koronarvenensinus (CS) positioniert. Der Zugang zum linken Vorhof erfolgte durch eine transeptale Punktion unter Röntgenkontrolle. Anschließend wurde ein Heparinbolus (50 IU/kg Körpergewicht) verabreicht und die ACT (aktivierte Koagulationszeit) halbstündlich bestimmt und zwischen 250 und 300 Sek. gehalten. Ein Cooled-tip Ablationskatheter und ein zehnpoliger Mappingkatheter wurden im linken Vorhof platziert. Das Monitoring und die Speicherung des Oberflächen- und intrakardialen Elektrokardiogramms erfolgten durch den elektrophysiologischen Messplatz.

Die Ablationsprozedur, die sogenannte „stepwise procedure“, bestand aus einer Pulmonalvenenisolation und einer Ablation der CFAEs. Lineare Ablationen wurden nur im Fall einer Konversion des Vorhofflimmerns in eine atriale Tachykardie mit einem Makro-Reentry-Mechanismus durchgeführt.

Alle 144 Patienten unterzogen sich frühestens vier Wochen nach *de novo* Ablation einer *Redo*-Prozedur. Bei dieser wurde zunächst die Leitfähigkeit der Pulmonalvenen überprüft und eine Reisolierung durchgeführt. Bei Persistieren des Vorhofflimmerns erfolgte wie bei der ersten Prozedur die Ablation der CFAEs. Ziel der *Redo*-Prozedur war, analog zur ersten Prozedur, die Terminierung des Vorhofflimmerns sowie aller konsekutiven ATs in den Sinusrhythmus.

2.2.4 Statistische Auswertung

Die Datenaufnahme erfolgte mit Microsoft Excel für Mac (Version 14.3.9, Microsoft Inc., Redmond, WA). Für die statistische Auswertung wurde SPSS (Version 22.0.0, IBM Inc., Chicago, IL) und für die graphische Darstellung SigmaPlot (Version 12.0, Systat Inc., San Jose, CA) verwendet.

In den folgenden Darstellungen wurden kategoriale Variablen als absolute und relative Häufigkeiten, kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung (SD) dargestellt.

In der univariaten Analyse wurden der t-Test und das 95% Konfidenzintervall verwendet. Weiterhin wurde die Homogenität der Varianzen mit dem Levene-Test untersucht. Alle Tests waren zweiseitig und signifikante Unterschiede wurden bei $p < 0,05$ angenommen.

In der multivariaten Analyse wurden mit dem logistischen Regressionsmodell die Effekte der unabhängigen Variablen auf die Terminierungswahrscheinlichkeit bei der ersten und zweiten Prozedur sowie den Rhythmus bei Beginn der zweiten Prozedur untersucht. Die unabhängigen metrischen Variablen INR-Wert, Kreatinin, längste AF-Episode und Zykluslängen wurden in ihre ursprünglichen Logarithmen vor der logistischen Regressionsanalyse umgewandelt.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

In die folgende Arbeit wurden 144 Patienten mit persistierendem und lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen, welche sich mit einem Rezidiv nach *de novo* Ablation zur erneuten Katheterablation vorstellten.

Zum Zeitpunkt der ersten Ablation betrug das durchschnittliche Alter der Patienten $60,9 \pm 9,7$ Jahre. 84,7% des Patientenkollektivs waren männlich und 15,3% weiblich. 77,8% der Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus, 22,2% wiesen normale Blutdruckwerte auf. Bei 50,7% der Patienten bestand eine Hyperlipoproteinämie, 49,3% hatten einen ausgeglichenen Lipoproteinstoffwechsel. 4,9% der Patienten litten an einem Diabetes mellitus, 95,1% wiesen ein normales Blutzuckerprofil auf. Bei 19,4% war bei Erstvorstellung eine koronare Herzkrankheit (KHK) bekannt. Bei 80,6% wurden bislang keinen arteriosklerotischen Veränderungen der Koronargefäße festgestellt. Bei 18,1% der Patienten lag bei Erstvorstellung ein Vitium vor, wohingegen sich bei 81,9% kein Vitium in der Anamnese fand. Eine Herzinsuffizienz bestand bei 14,6% der Patienten. Eine Kardiomyopathie war bei 8,3% der Patienten bekannt; hiervon litten 50,0% an einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM), jeweils 16,7% an einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) bzw. einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) und jeweils 8,3% an einer hypertrophen nicht-obstruktiven Kardiomyopathie (HNOCM) bzw. einer kardialen Sarkoidose (Abbildung 10).

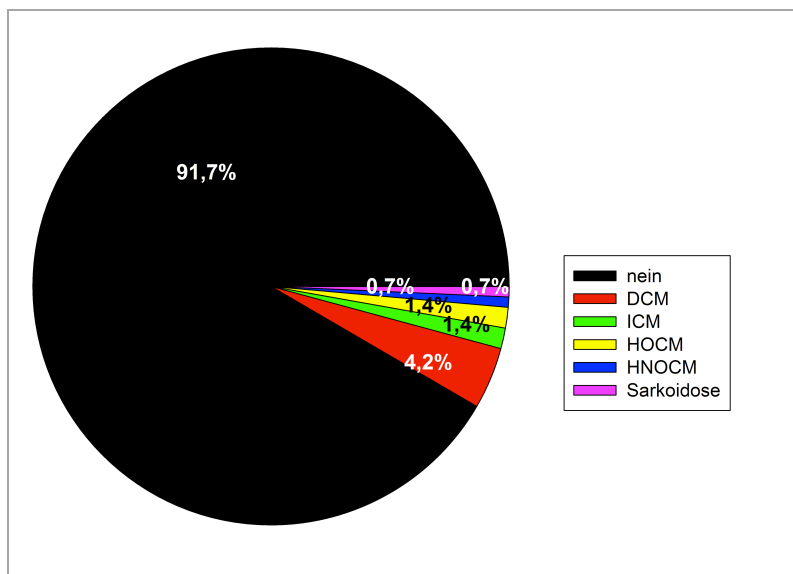


Abbildung 10: Verteilung der unterschiedlichen Kardiomyopathie-Formen

Bei Vorstellung zur Erstprozedur war bei 10,4% der Patienten mindestens einen zerebraler Insult bzw. eine transiente ischämische Attacke (TIA) aufgetreten. 89,6% der Patienten hatten bis dahin keinen zerebralen Insult gehabt. 84,7% der Patienten sind vor der Erstprozedur mindestens einmal kardiovertiert worden. Bei 15,3% wurde bisher noch keine Kardioversion durchgeführt (Abbildung 11).

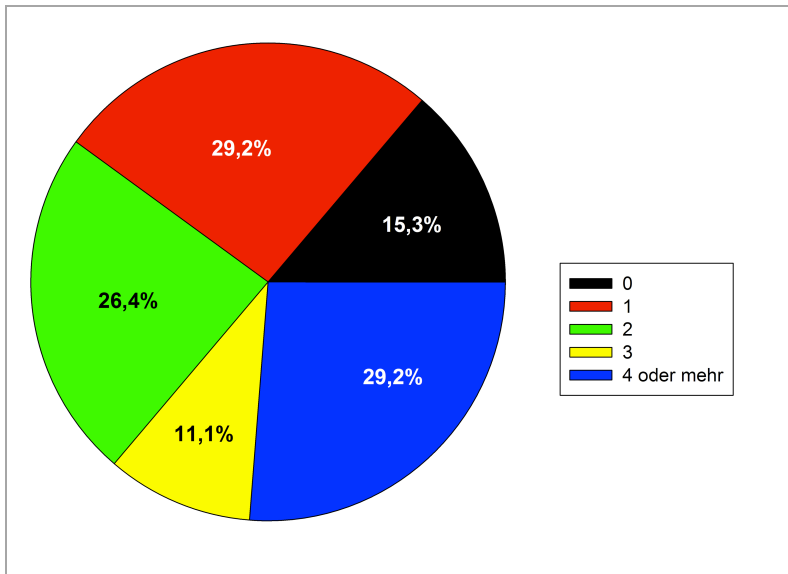


Abbildung 11: Anzahl der durchgeführten Kardioversionen vor der Erstprozedur

Die Mehrheit der Patienten (95,8%) unterzog sich vor der Erstprozedur einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie. 28,5% der Patienten erhielten ein Antiarrhythmikum, 48,6% zwei und 18,8% drei oder mehrere Antiarrhythmika. Bei 4,2% erfolgte keine medikamentöse antiarrhythmische Therapie (Abbildung 12).

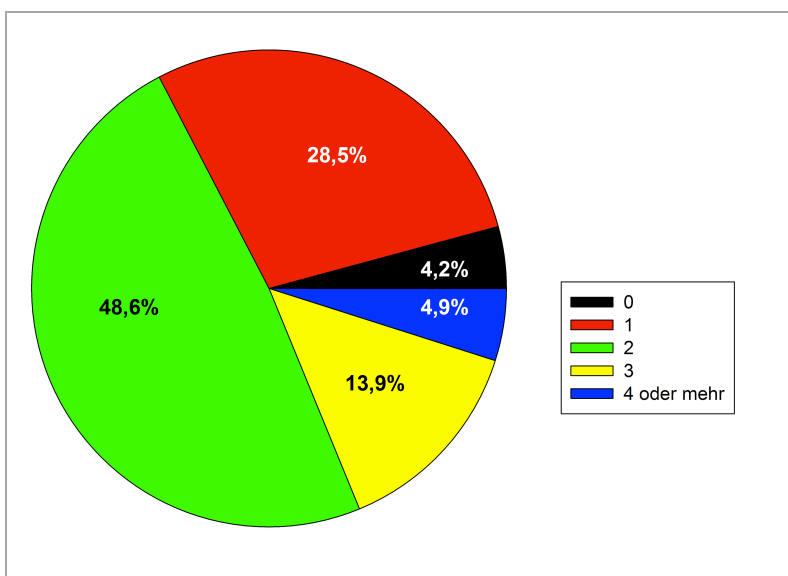


Abbildung 12: Anzahl der verwendeten Antiarrhythmika vor der Erstprozedur

Etwa die Hälfte (49,3%) der Patienten wurde vor der ersten Ablation mit Amiodaron behandelt; 50,7% erhielten kein Amiodaron. Bei 90,3% der Patienten erfolgte vor der ersten Ablation eine antikoagulative Therapie. 9,7% waren nicht antikoaguliert. Echokardiographisch fand sich bei 48,6% der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz. Davon hatten 77,2% eine erst-, 20,0% eine zweit- und 2,9% eine drittgradige Mitralklappeninsuffizienz (Abbildung 13).

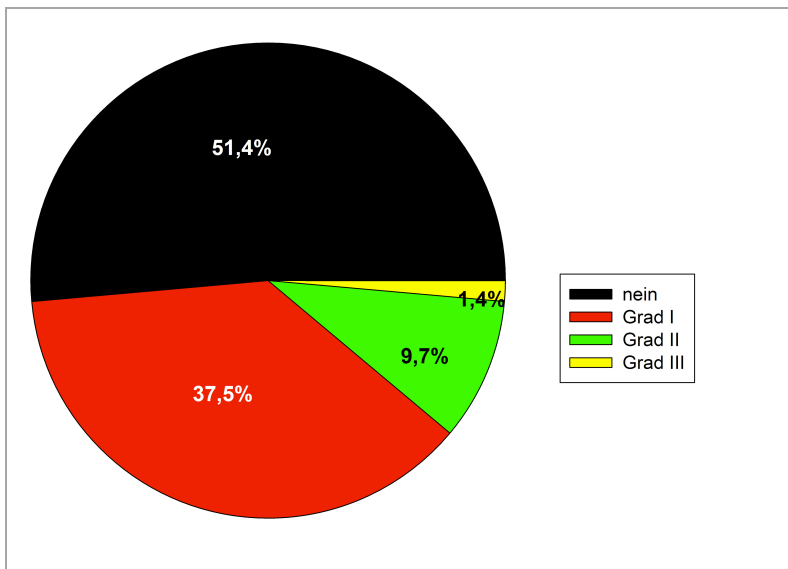


Abbildung 13: Mitralklappeninsuffizienz

Insgesamt wiesen 2,1% eine Mitralklappenstenose auf. Davon hatten 33,3% eine erst- und 66,7% eine zweitgradige Mitralklappenstenose. Keiner der Patienten hatte eine drittgradige Mitralklappenstenose (Abbildung 14).

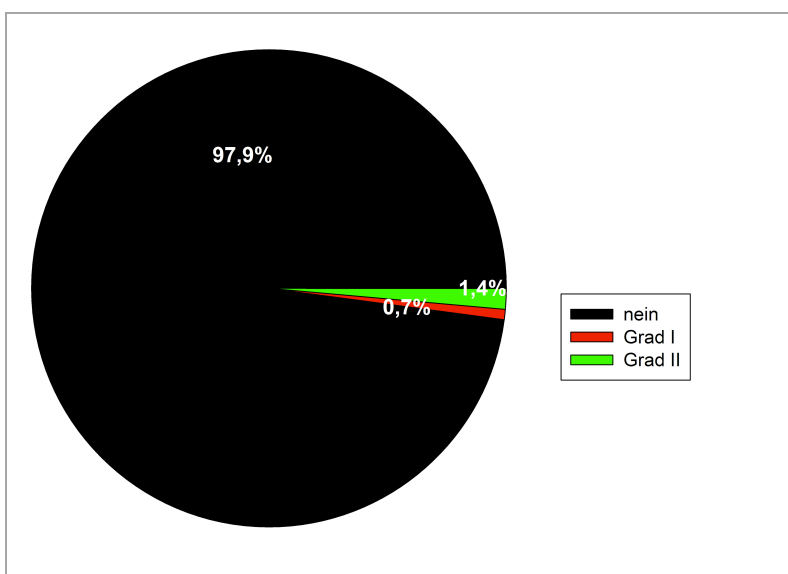


Abbildung 14: Mitralklappenstenose

Bei 20,8% der Patienten fand sich echokardiographisch eine Aortenklappeninsuffizienz, die bei 96,6% erst- und bei 3,4% zweitgradig war (Abbildung 15).

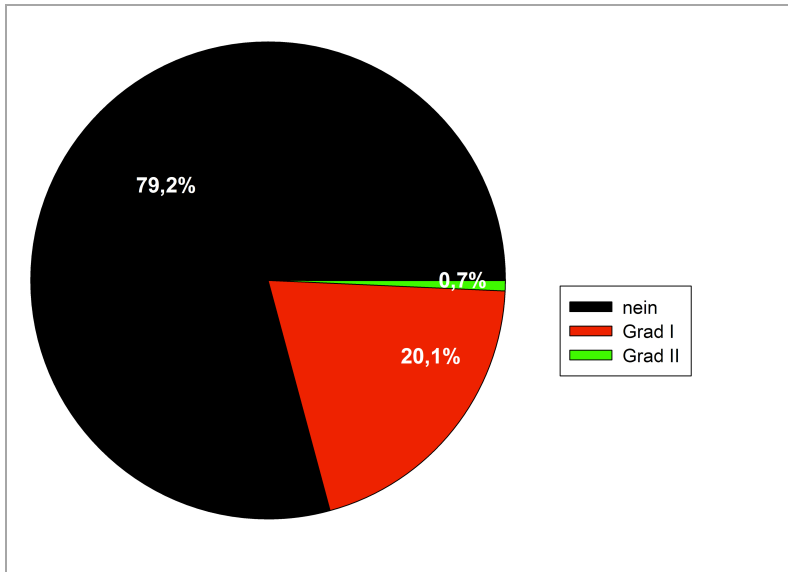


Abbildung 15: Aortenklappeninsuffizienz

Bei 3,5% lag bei Vorstellung zur ersten Prozedur eine Aortenklappenstenose vor. Bei 40% bestand eine erst-, bei 20% eine zweit- und bei 40% eine drittgradige Aortenklappenstenose (Abbildung 16).

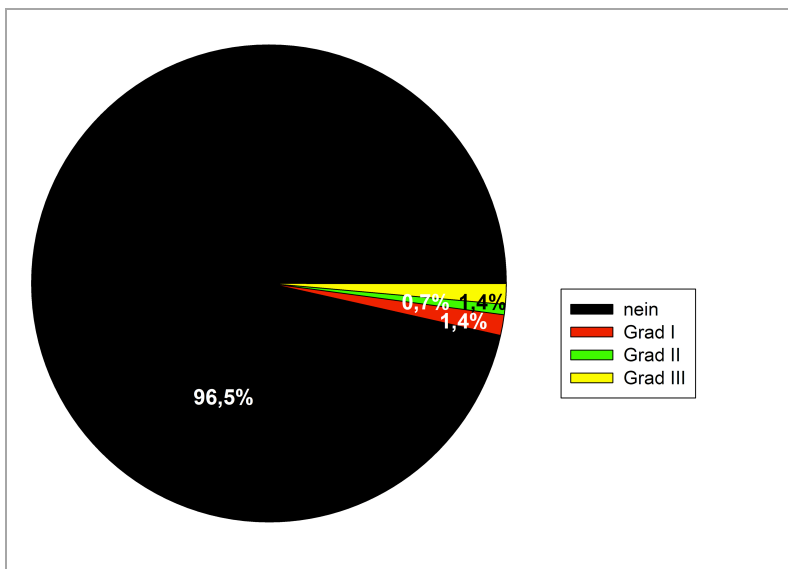


Abbildung 16: Aortenklappenstenose

Bei 2,8% wurde ein persistierendes Foramen ovale (PFO) in der Echokardiographie dargestellt. Bei 97,2% konnte kein PFO gefunden werden. Vor Aufnahme zur ersten Ablation litten die Patienten im Mittel $6,2 \pm 4,9$ Jahre unter symptomatischem Vorhofflimmern (AF).

Bei Erstprozedur stellten sich 66,0% der Patienten mit persistierendem und 34,0% mit langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern vor (Abbildung 17).

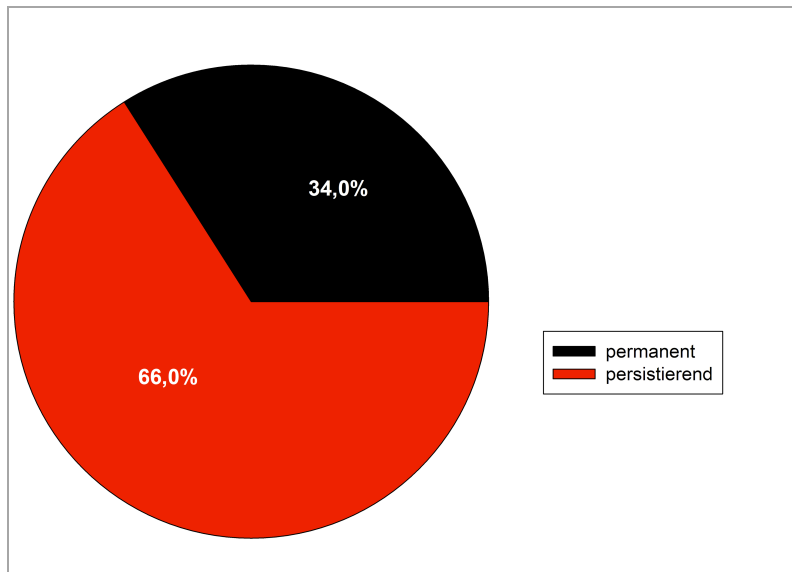


Abbildung 17: Klassifizierung des Vorhofflimmerns bei Vorstellung zur Erstprozedur

Die längste Vorhofflimmerepisode betrug im Mittel $13,7 \pm 20,2$ Monate. Der *CHA₂DS₂-VASc*-Score lag durchschnittlich bei $1,7 \pm 1,1$, der *CHADS₂*-Score bei $1,1 \pm 0,8$. Bei der ersten Prozedur hatten die Patienten einen durchschnittlichen INR-Wert von $1,4 \pm 0,4$, eine GFR von $78,1 \pm 15,9$ ml/min/1,73m² und einen Kreatinin-Wert von $1,0 \pm 0,3$ mg/dl. Bei der zweiten Prozedur lag der INR-Wert bei $1,4 \pm 0,5$, die GFR bei $76,5 \pm 16,1$ ml/min/1,73m² und der Kreatinin-Wert bei $1,0 \pm 0,3$ mg/dl. Echokardiographisch gemessen lag der mittlere Durchmesser des linken Vorhofs vor der Intervention bei $45,9 \pm 6,2$ mm. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei $57,0 \pm 10,1$ %.

3.2 Prozedurcharakteristika

3.2.1 Erste Prozedur

Die erste Prozedur dauerte im Durchschnitt $210,2 \pm 63,7$ Min. bei einer Durchleuchtungsdauer von $57,1 \pm 21,9$ Min.. Die aufgewendete kumulative Ablationsenergie betrug $127419,4 \pm 37833,7$ Ws (Joule). Es wurden im Mittel $52,3 \pm 22,7$ Hochfrequenzstromimpulse durchgeführt, welche durchschnittlich $5086,7 \pm 1584,4$ Sek. andauerten. Die Zykluslänge, gemessen im Koronarvenensinus, betrug zu Beginn der ersten Prozedur $202,9 \pm 66,9$ ms und am Prozedurende $281,9 \pm 120,1$ ms.

3.2.2 Zweite Prozedur

Die zweite Prozedur wurde nach $337,1 \pm 23,3$ Tagen durchgeführt und dauerte im Mittel $168,3 \pm 66,1$ Min. bei einer Durchleuchtungsdauer von $43,9 \pm 21,5$ Min.. Die durchschnittliche kumulative Energie betrug $85315,8 \pm 46066,3$ Ws (Joule). Die Patienten erhielten im Mittel $40,8 \pm 26,9$ Hochfrequenzstromimpulse, welche $3320,5 \pm 1892,4$ Sek. andauerten. Die Zykluslänge im Koronarvenensinus war zu Beginn der zweiten Prozedur durchschnittlich $250,0 \pm 75,5$ ms und am Ende der zweiten Prozedur $300,7 \pm 104,4$ ms.

3.3 Rhythmus und Terminierung

3.3.1 Erste Prozedur

Zu Beginn der ersten Ablation bestand bei 94,4% der Patienten Vorhofflimmern, bei 2,8% eine atriale Tachykardie und bei 2,8% Vorhofflattern (Abbildung 18). 37,5% der Patienten konnten bei der Erstprozedur in den Sinusrhythmus terminiert werden. 22,2% wurden in eine AT überführt. Bei 34,7% bestand am Ende der Ablation weiterhin Vorhofflimmern und bei 5,6% Vorhofflattern (Abbildung 19). Insgesamt konnten 40,3% der Patienten durch die Ablation terminiert werden. 59,7% wurden am Ende der Ablation kardiovertiert (Abbildung 20).

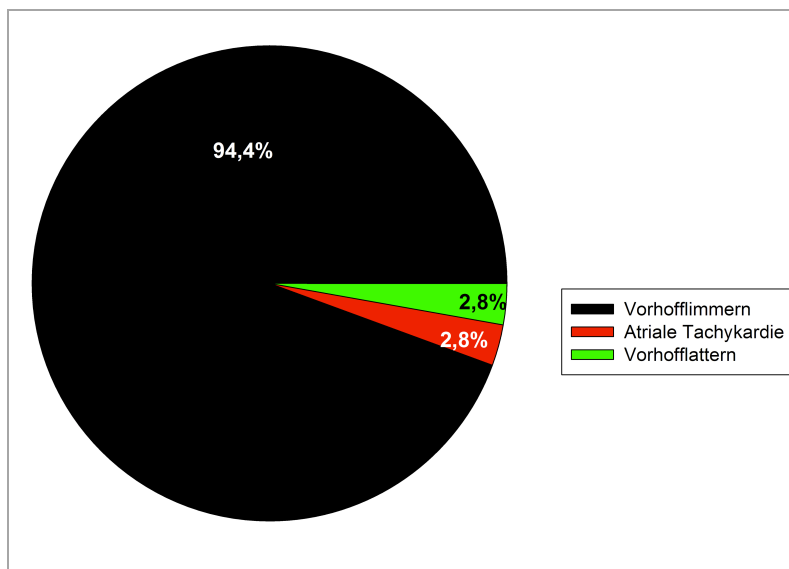


Abbildung 18: Rhythmus bei Beginn der ersten Prozedur

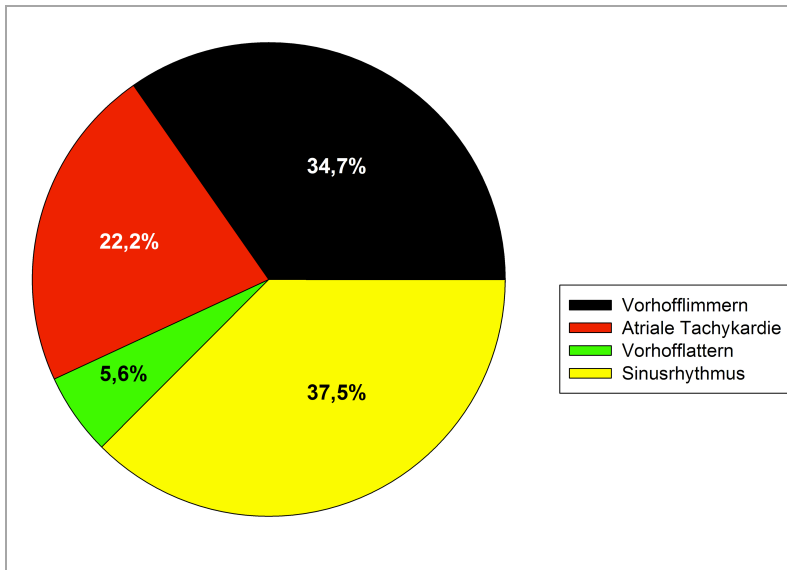


Abbildung 19: Rhythmus am Ende der ersten Prozedur

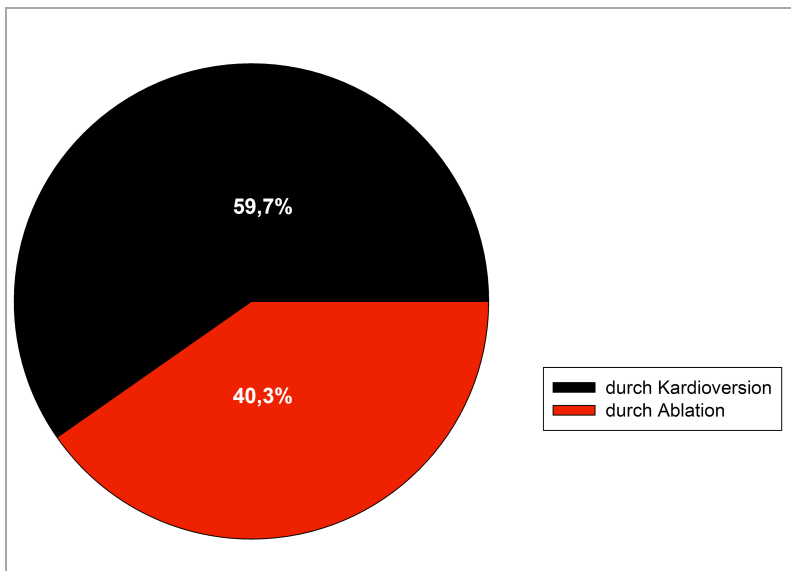


Abbildung 20: Terminierung bei der ersten Prozedur

3.3.2 Zweite Prozedur

Zu Beginn der zweiten Ablationsprozedur stellten sich 70,1% der Patienten mit AF vor, 19,4% hatten eine AT und 9,7% Vorhofflattern. Bei einem Patienten bestand zu Beginn der Prozedur Sinusrhythmus (Abbildung 21). 63,2% der Patienten konnten durch Ablation in den Sinusrhythmus terminiert werden und 11,8% in eine AT. 20,1% der Patienten befanden sich am Ende der zweiten Prozedur im Vorhofflimmern und 4,9% im Vorhofflattern (Abbildung 22). 49,5% der Patienten der Terminierungsgruppe wurden bereits bei der ersten Prozedur terminiert; bei der Gruppe, welche bei der zweiten Prozedur nicht terminiert werden konnte,

lag die Terminierungsrate bei der ersten Prozedur auch nur bei 24,5%. In der univariaten Analyse war bei der zweiten Prozedur die Terminierungsrate der Patienten, welche bereits bei der ersten Prozedur terminiert worden sind, signifikant höher, als bei den Patienten, bei denen keine Terminierung erzielt werden konnte ($p = 0,002$). Die Erfolgsrate der *Redo*-Prozedur ist mit 63,2% deutlich höher als bei der initialen Ablation (Abbildung 23).

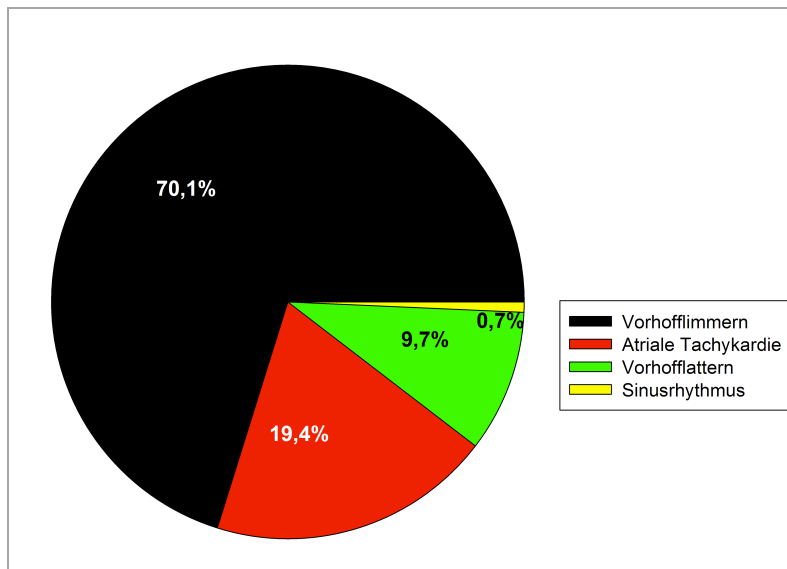


Abbildung 21: Rhythmus bei Beginn der zweiten Prozedur

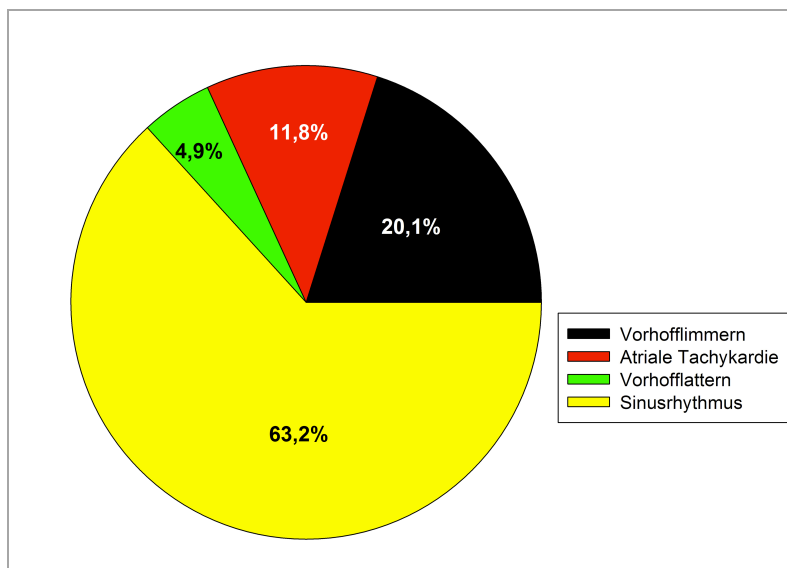


Abbildung 22: Rhythmus am Ende der zweiten Prozedur

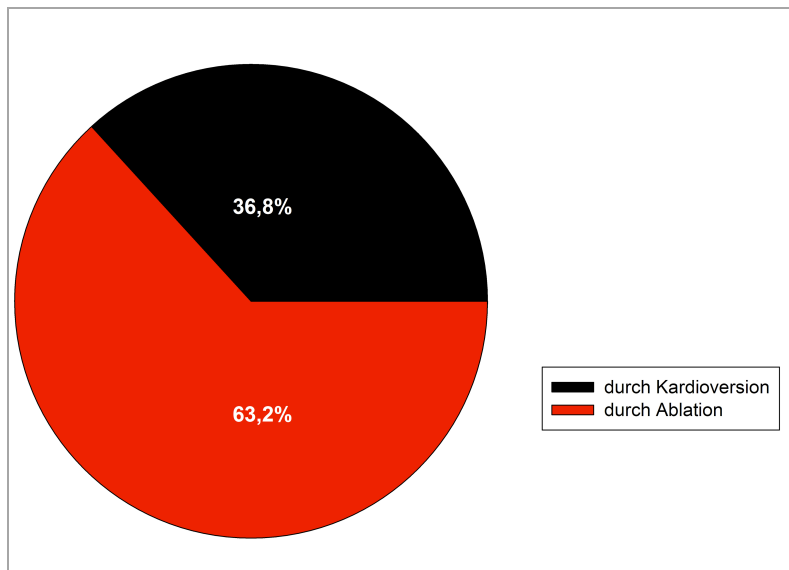


Abbildung 23: Terminierung bei der zweiten Prozedur

3.4 Vergleich der Basischarakteristika (univariate Analyse)

3.4.1 Terminierung in der ersten Prozedur

Zunächst wurden mittels univariater Analyse unabhängige Faktoren für die Terminierung bei der ersten Prozedur untersucht. Dazu wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt (Terminierung vs. keine Terminierung) und hinsichtlich demographischer, kardiovaskulärer, echokardiographischer und prozeduraler Faktoren untersucht.

3.4.1.1 Demographische Faktoren

Bezüglich demografischer Faktoren fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 2).

	Gesamt (N = 144)	Keine Terminierung (N = 86)	Terminierung (N = 58)	Odds ratio (95%- Konfidenzintervall)	p-Wert
Alter, Jahre	60,9 ± 9,7	64,2 (55,3–69,0)	62,4 (53,6–68,3)	–	0,530
Männliches Geschlecht, % (n)	84,7 (122)	82,6 (71)	87,9 (51)	0,7 (0,3–1,7)	0,382

Tabelle 2: Vergleich demographischer Faktoren in den beiden Gruppen (Terminierung vs. keine Terminierung) bei der ersten Prozedur.

In der Gruppe, die bei der ersten Ablation terminiert werden konnte, waren 87,9% der Patienten männlich; in der Gruppe, die nicht terminiert wurde, waren es 82,6% ($p = 0,382$). Auch in Hinsicht auf das Alter gibt es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Das mittlere Alter der Terminierungsgruppe lag bei 62,4 Jahren; das der anderen Gruppe lag bei 64,2 Jahren ($p = 0,530$).

3.4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und anamnestische Faktoren

In die Studie wurden Patienten mit persistierendem und lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern einbezogen. 66,0% des Patientenkollektivs hatten persistierendes Vorhofflimmern, 34,0% lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern.

	Gesamt (N = 144)	Keine Terminierung (N = 86)	Terminierung (N = 58)	Odds ratio (95%- Konfidenz- intervall)	p-Wert
AF langanhaltend- persistierend, % (n)	34,0 (49)	73,5 (36)	22,4 (13)	0,4 (0,2–0,9)	0,017
Arterieller Hypertonus % (n)	77,8 (112)	77,9 (67)	77,6 (45)	1,0 (0,4–2,2)	0,964
Hyperlipoproteinämie, % (n)	43,8 (63)	48,8 (42)	53,5 (31)	1,2 (0,6–2,3)	0,587
KHK, % (n)	19,4 (28)	18,6 (16)	20,7 (12)	1,1 (0,5–2,6)	0,757
Herzklappenfehler, % (n)	18,1 (26)	15,1 (13)	22,4 (13)	1,6 (0,7–3,8)	0,267
Herzinsuffizienz, % (n)	14,6 (21)	17,4 (15)	10,3 (6)	0,6 (0,2–1,5)	0,242
Kardiomyopathie, % (n)	8,3 (12)	7,0 (6)	10,3 (6)	1,5 (0,5–5,0)	0,476
Diabetes mellitus, % (n)	4,9 (7)	4,7 (4)	5,2 (3)	1,1 (0,2–5,2)	0,887
Schlaganfall, % (n)	10,4 (15)	11,6 (10)	8,6 (5)	0,7 (0,2–2,2)	0,564
<i>CHA₂DS₂-VASc</i> -Score	1,7 ± 1,1	1,7 ± 1,1	1,5 ± 1,0	–	0,279
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min.	78,1 ± 15,9	75,7 (65,6–86,3)	79,7 (68,8–88,8)	–	0,523
Kreatinin mg/dl	1,0 ± 0,3	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,9–1,1)	–	0,556
INR	1,4 ± 0,4	1,4 (1,2–1,6)	1,4 (1,10–1,6)	–	0,877
Längste AF-Episode (Monate)	13,7 ± 20,2	17,3 ± 20,7	8,4 ± 18,4	–	< 0,001
Anzahl Antiarrhythmika, % (n)	1,9 ± 0,9	1,8 ± 0,8	2,0 ± 1,0	–	0,239
Anzahl Kardioversionen, % (n)	2,1 ± 2,1	2,0 ± 1,6	2,2 ± 2,6	–	0,958
Amiodaron, % (n)	49,3 (71)	47,7 (41)	51,7 (30)	1,2 (0,6–2,3)	0,634
Antikoagulation, % (n)	89,6 (129)	88,4 (76)	91,4 (53)	1,3 (0,4–4,0)	0,698

Tabelle 3: Vergleich der beiden Gruppen (Terminierung vs. keine Terminierung) bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren, anamnestischer Faktoren und Laborparameter.

Die Terminierungsrate bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern war signifikant höher als bei Patienten mit lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern ($p = 0,017$). Die

Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, KHK, Herzklappenerkrankung, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus und Schlaganfall zeigten keinen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt der Terminierung.

Ebenso unterschieden sich die beiden Gruppen (Terminierung vs. keine Terminierung) nicht wesentlich im *CHA₂DS₂-VASC*-Score bzw. *CHADS₂*-Score, INR-Wert, der glomerulären Filtrationsrate (GFR) sowie dem Kreatinin-Wert.

In der Anamnese wies die Gruppe, welche bei der ersten Prozedur nicht terminiert werden konnte, signifikant längere Vorhofflimmerepisoden als die Terminierungsgruppe auf ($p < 0,001$).

Die Anzahl der durchgeführten Kardioversionen sowie der eingenommenen Antiarrhythmika hatten keinen wesentlichen Einfluss auf den Endpunkt (Terminierung vs. keine Terminierung) bei der ersten Prozedur. Auch hinsichtlich der Einnahme von Amiodaron sowie von Antikoagulanzen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant.

3.4.1.3 Echokardiographische Parameter

Der durchschnittliche Durchmesser des linken Vorhofs (LA) betrug bei der Terminierungsgruppe zum Zeitpunkt der ersten Prozedur $44,5 \pm 6,3$ mm. Bei der Gruppe, die nicht terminiert werden konnte, war der mittlere Durchmesser des linken Vorhofs mit $46,8 \pm 6,0$ mm signifikant größer als in der Terminierungsgruppe ($p = 0,031$). Weitere echokardiographische Parameter wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), kardiale Vitien oder das Vorhandensein eines persistierenden Foramen ovale (PFO) hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Terminierung.

	Gesamt (N = 144)	Keine Terminierung (N = 86)	Terminierung (N = 58)	p-Wert
LA-Diameter, mm	$45,9 \pm 6,2$	$46,8 \pm 6,0$	$44,5 \pm 6,3$	0,031
LVEF, %	$57,0 \pm 10,1$	59,0 (51,8–63,3)	60,0 (51,8–65,0)	0,614

Tabelle 4: Vergleich der beiden Gruppen (Terminierung vs. keine Terminierung) hinsichtlich der echokardiographischen Faktoren.

3.4.1.4 Prozedurale Parameter

Die durchschnittliche Zykluslänge am Beginn der ersten Prozedur, gemessen am Koronarvenensinus, war in der Terminierungsgruppe signifikant länger als bei der Gruppe,

die nicht terminiert wurde ($218,5 \pm 90,8$ ms vs. $175,5 \pm 30,6$ ms; $p < 0,001$). Auch die Zykluslängen am Ende der ersten Prozedur unterscheiden sich signifikant in beiden Gruppen (Terminierung: $283,0 \pm 149,7$ ms vs. keine Terminierung: $232,5 \pm 81,2$ ms, $p < 0,001$).

	Gesamt (N = 144)	Keine Terminierung (N = 86)	Terminierung (N = 58)	p-Wert
Zykluslänge im Koronarvenensinus am Beginn der 1. Prozedur, ms	$202,9 \pm 66,9$	175,5 (159,8–201,3)	218,5 (177,5–254,0)	< 0,001
Zykluslänge im Koronarvenensinus am Ende der 1. Prozedur, ms	$281,9 \pm 120,1$	232,5 (197,3–269,0)	283,0 (241,8–356,8)	< 0,001
Dauer der 1. Prozedur, Min.	$210,3 \pm 63,7$	215,0 (193,8–255,0)	180,0 (130,0–220,0)	< 0,001
Durchleuchtungszeit, Min.	$57,1 \pm 21,9$	60,9 (52,9–71,3)	42,4 (28,8–62,8)	< 0,001
Kumulative Energie, Ws	$127419,4 \pm 37833,7$	136031,5 \pm 32886,2	114649,6 \pm 41236,3	< 0,001
RF-Dauer, Sek.	$5086,7 \pm 1584,4$	5270,5 (4791,5–6311,0)	4112,0 (3035,0–5285,5)	< 0,001
Hochfrequenzstromimpulse, n	$52,3 \pm 22,7$	56,0 (44,8–69,3)	38,0 (26,0–52,3)	< 0,001

Tabelle 5: Vergleich der beiden Gruppen (Terminierung vs. keine Terminierung) bezüglich prozeduraler Faktoren.

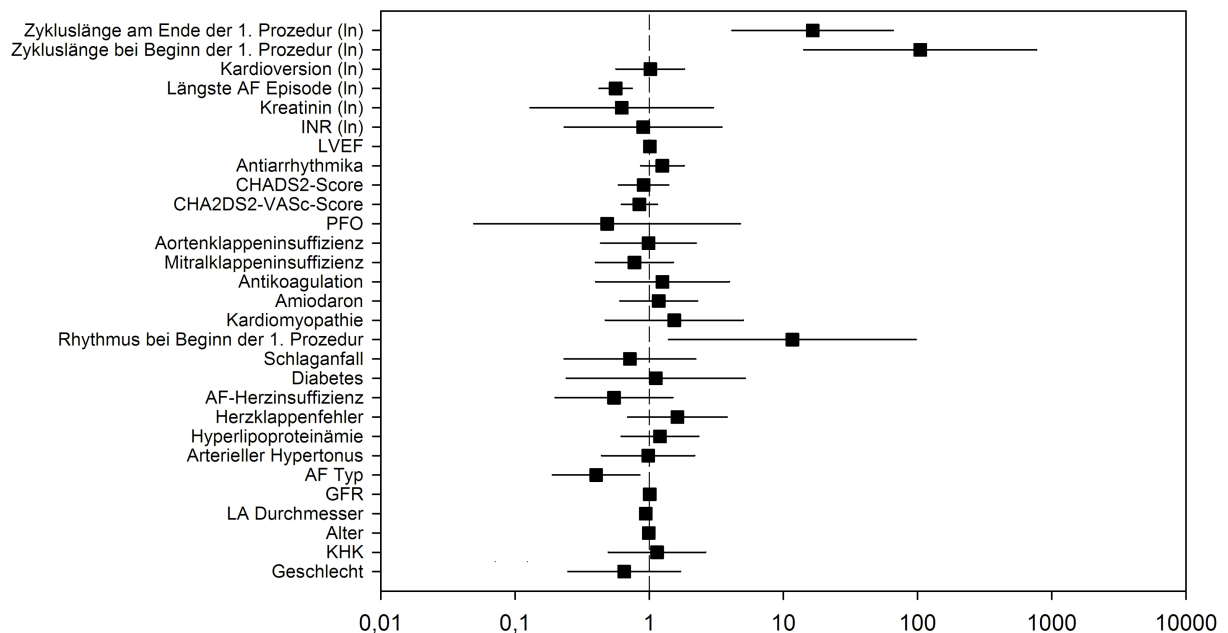


Abbildung 24: Einflussfaktoren auf die Terminierung bei der ersten Prozedur: Forest plot Graphik mit Odds ratios und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen.

Die Prozedur dauerte bei der Gruppe, die nicht terminiert wurde, signifikant länger als bei der anderen Gruppe ($p < 0,001$). Insgesamt wurden bei der nicht-terminierten Gruppe mehr

kumulative Energie, eine größere Zahl an Hochfrequenzstromimpulsen sowie eine längere Gesamtdauer der Hochfrequenzstromimpulse benötigt ($p < 0,001$).

3.4.2 Rhythmus bei Beginn der zweiten Prozedur

Des Weiteren wurde untersucht, ob es Einflussparameter auf den Rhythmus bei Beginn der zweiten Prozedur gibt. Dazu wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem, ob sie sich mit einem geordneten Rhythmus (AT, Vorhofflattern, Sinusrhythmus) oder mit Vorhofflimmern (AF) zur Reablation vorstellten.

3.4.2.1 Demographische Faktoren

Weder Alter noch Geschlecht hatten signifikanten Einfluss auf den Rhythmus bei Beginn der erneuten Ablation.

3.4.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und anamnestische Faktoren

Zwischen den beiden Gruppen (Vorhofflimmern vs. geordnete Rhythmusstörung bei Beginn der zweiten Prozedur) gab es in der univariaten Analyse keinen signifikanten Unterschied bei der Klassifikation des chronischen Vorhofflimmerns bei Erstprozedur (persistierend vs. langanhaltend-persistierend). Die Patienten mit Herzklappenfehler stellten sich bei der zweiten Prozedur häufiger mit einer geordneten Herzrhythmusstörung als mit Vorhofflimmern vor ($p = 0,016$). Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Grunderkrankungen (arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, KHK, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Schlaganfall) beeinflussten den Rhythmus zu Beginn der zweiten Prozedur nicht signifikant. Der *CHA₂DS₂-VASc*-Score bzw. *CHADS₂*-Score, INR-Wert, die GFR sowie der Kreatinin-Wert im Rahmen der zweiten Prozedur hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Rhythmus zu Beginn der zweiten Prozedur. Auch hinsichtlich des Zeitpunktes der Erstdiagnose sowie der Dauer der längsten Episode des Vorhofflimmerns unterschieden sich die beiden Gruppen (geordnete Rhythmusstörung vs. AF) bei Beginn der zweiten Prozedur nur unwesentlich. Die medikamentöse Therapie mit Amiodaron bzw. Antikoagulanzen sowie auch die Anzahl der durchgeführten Kardioversionen sowie der eingenommenen Antiarrhythmika hatten keinen Einfluss auf den prozeduralen Endpunkt (geordnete Rhythmusstörung vs. AF).

	Gesamt (N = 144)	Vorhofflimmern (N = 101)	Geordnete Rhythmusstörung (N = 43)	Odds ratio (95%- Konfidenzintervall)	p-Wert
Herzklappenfehler, % (n)	18,1 (26)	12,9 (13)	29,5 (13)	2,9 (1,2–7,0)	0,016

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Herzklappenfehler (anamnestisch) und Rhythmus bei Beginn der zweiten Prozedur.

3.4.2.3 Echokardiographische Parameter

Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem Durchmesser des linken Vorhofs sowie der echokardiographisch nachgewiesenen Herzklappenfehler. Nur das persistierende Foramen ovale war bei der Gruppe mit Vorhofflimmern bei Beginn der zweiten Prozedur signifikant häufiger zu finden ($p = 0,045$).

	Gesamt (N = 144)	Vorhofflimmern (N = 101)	Geordnete Rhythmusstörung (N = 43)	p-Wert
LA-Diameter, mm	45,9 ± 6,2	46,0 ± 5,7	45,6 ± 7,5	0,704
LVEF, %	57,0 ± 10,1	57,7 ± 9,4	55,4 ± 11,4	0,380
PFO, % (n)	2,8 (4)	4,0 (4)	0,0 (0)	0,045

Tabelle 7: Vergleich der beiden Gruppen (AF vs. geordnete Rhythmusstörung) bezüglich echokardiographischer Parameter.

3.4.2.4 Prozedurale Parameter

Des Weiteren wurde untersucht, ob die prozeduralen Parameter der ersten bzw. zweiten Prozedur mit dem Rhythmus zu Beginn der zweiten Prozedur in Zusammenhang stehen. Bei den Patienten, welche sich zur zweiten Prozedur mit einer geordneten Rhythmusstörung vorstellten, waren die Prozedur-, die Durchleuchtungs- und die RF-Dauer der ersten Prozedur deutlich länger ($p = 0,013$; $p = 0,004$; $p = 0,019$) als in der Patientengruppe mit Vorhofflimmern. Die Anzahl der abgegebenen Hochfrequenzstromimpulse war höher ($p = 0,021$) in der Gruppe mit geordneter Rhythmusstörung bei Beginn der zweiten Prozedur.

Die Prozedur-, Durchleuchtungs- und RF-Dauer sowie die Anzahl der Hochfrequenzstromimpulse sind somit relevante Prädiktoren für den Rhythmus bei erneuter Ablation. Die verwendete kumulative Energie, die Zykluslänge zu Beginn und am Ende der

ersten Prozedur sowie die Terminierung beeinflussten den Rhythmus bei Beginn der zweiten Prozedur nur unwesentlich.

	Gesamt (N = 144)	Vorhofflimmern (N = 101)	Geordnete Rhythmusstörung (N = 43)	p-Wert
Zykluslänge im Koronarvenensinus am Beginn der 1. Prozedur, ms	250,0 ± 75,49	205,2 ± 74,7	197,5 ± 43,7	0,645
Zykluslänge im Koronarvenensinus am Ende der 1. Prozedur, ms	300,72 ± 104,36	276,9 ± 112,2	293,8 ± 137,5	0,428
Prozedurdauer der ersten Prozedur, Min.	168,31 ± 66,06	198,9 ± 50,7	237,0 ± 81,6	0,013
Durchleuchtungszeit bei 1. Prozedur, Min.	43,85 ± 21,49	53,3 ± 19,7	66,1 ± 24,5	0,004
Kumulative Energie bei 1. Prozedur, Ws	85315,79 ± 46066,33	122242,3 ± 435143,9	139579,4 ± 41436,7	0,074
RF-Dauer bei 1. Prozedur, Sek.	3320,51 ± 1892,40	4884,8 ± 1432,8	5654,7 ± 1785,6	0,019
RF-Impulse bei 1. Prozedur, (n)	40,81 ± 26,91	49,0 ± 19,0	60,0 ± 28,5	0,021
Terminierung bei 1. Prozedur, % (n)	40,3 (58)	39,6 (40)	41,9 (18)	0,804
Zykluslänge im Koronarvenensinus am Beginn der 2. Prozedur, ms	250,0 ± 75,49	230,2 ± 66,5	296,6 ± 75,6	< 0,001
Zykluslänge im Koronarvenensinus am Ende der 2. Prozedur, ms	300,72 ± 104,36	294,2 ± 106,9	316,0 ± 97,5	0,237
Prozedurdauer der 2. Prozedur, Min.	168,31 ± 66,06	165,2 ± 64,7	175,7 ± 69,3	0,400
Durchleuchtungszeit bei 2. Prozedur, Min.	43,85 ± 21,49	43,3 ± 20,7	45,2 ± 23,4	0,648
Kumulative Energie bei 2. Prozedur, Ws	85315,79 ± 46066,33	87287,3 ± 48396,8	80695,0 ± 40214,3	0,399
RF-Dauer bei 2. Prozedur, Sek.	3320,51 ± 1892,40	3437,3 ± 1976,6	3046,1 ± 1667,6	0,227
RF-Impulse bei 2. Prozedur, (n)	40,81 ± 26,91	41,9 ± 27,7	38,2 ± 25,2	0,431
Terminierung bei 2. Prozedur, % (n)	63,2 (91)	58,4 (59)	74,4 (32)	0,058

Tabelle 8: Einfluss der prozeduralen Parameter auf den Rhythmus zu Beginn der zweiten Prozedur sowie Einfluss des Rhythmus zu Beginn der zweiten Prozedur auf die prozeduralen Parameter der zweiten Prozedur.

Patienten mit geordneter Rhythmusstörung wiesen eine signifikant längere Zykluslänge bei Beginn der zweiten Prozedur auf als die Patienten mit Vorhofflimmern ($p < 0,001$). Die Art

der Rhythmusstörung bei Beginn der zweiten Prozedur hatte sonst keinen signifikanten Einfluss auf die anderen prozeduralen Parameter der zweiten Prozedur.

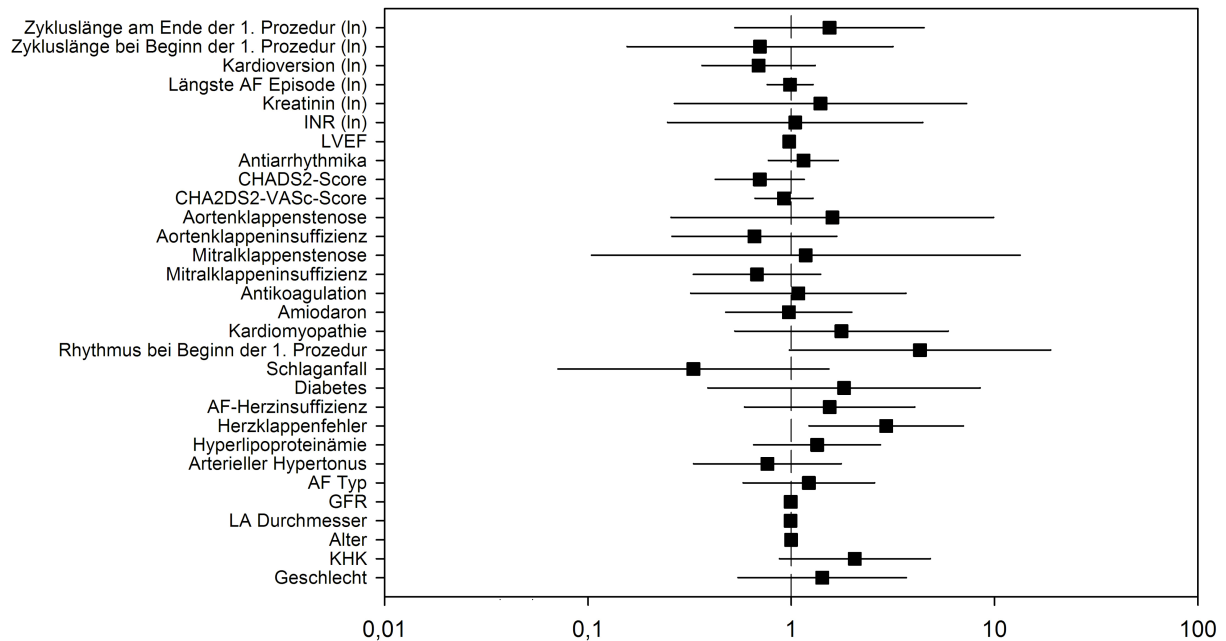


Abbildung 25: Einfluss der Basisparameter auf den Rhythmus zu Beginn der zweiten Prozedur: Forest plot Graphik mit Odds ratios und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen.

3.4.3 Terminierung in der zweiten Prozedur

Analog zur ersten Prozedur wurden die Einflussfaktoren auf die Terminierung bei der zweiten Prozedur untersucht.

3.4.3.1 Demographische Faktoren

Auch bei der zweiten Prozedur fand sich bezüglich des Alters und des Geschlechts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Terminierungsgruppe und der Gruppe, welche nicht terminiert werden konnte.

	Gesamt (N = 144)	Keine Terminierung (N = 53)	Terminierung (N = 91)	Odds ratio (95%- Konfidenzintervall)	p-Wert
Alter, Jahre	60,9 ± 9,7	62,2 ± 8,4	60,2 ± 10,3	–	0,224
Männliches Geschlecht, % (n)	84,7 (122)	79,3 (42)	87,9 (80)	0,5 (0,2–1,3)	0,168

Tabelle 9: Einfluss der demographischen Faktoren auf die Terminierung bei der zweiten Prozedur.

3.4.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und anamnestische Faktoren

Im Gegensatz zur ersten Prozedur spielten bei der Reablation die Klassifikation des Vorhofflimmerns (persistierend vs. langanhaltend-persistierend) sowie die längste Vorhofflimmerepisode keine signifikante Rolle bei der Terminierung. Auch der Zeitpunkt der Erstmanifestation hatte wie bereits in der ersten Prozedur keinen signifikanten Einfluss auf die Terminierung bei der zweiten Prozedur. In der Gruppe, die nicht terminiert werden konnte, waren alle untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren häufiger vertreten als in der Terminierungsgruppe (Arterieller Hypertonus: 83,0% vs. 74,7%; Hyperlipoproteinämie: 54,7% vs. 48,4%; KHK: 20,7% vs. 18,7%; Herzinsuffizienz: 18,9% vs. 12,1%; Diabetes mellitus: 7,6% vs. 3,3%, Herzklappenfehler: 24,5% vs. 14,3%). Die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant. Die Terminierungsgruppe wies einen signifikant niedrigeren *CHA₂DS₂-VASc*-Score auf ($1,5 \pm 1,0$ versus $1,9 \pm 1,2$; $p = 0,019$).

	Gesamt (N = 144)	Keine Terminierung (N = 53)	Terminierung (N = 91)	Odds ratio (95%- Konfidenz- intervall)	p-Wert
AF Typ (langanhaltend- persistierend)	34,0 (49)	35,9 (19)	33,0 (30)	0,9 (0,4–1,8)	0,725
Arterieller Hypertonus, % (n)	77,8 (112)	83,0 (44)	74,7 (68)	0,6 (0,3–1,4)	0,251
Hyperlipoproteinämie, % (n)	43,8 (63)	54,7 (29)	48,4 (44)	0,8 (0,4–1,5)	0,462
KHK, % (n)	19,4 (28)	20,7 (11)	18,7 (17)	0,9 (0,4–2,1)	0,762
Herzinsuffizienz, % (n)	14,6 (21)	18,9 (10)	12,1 (11)	0,6 (0,2–1,5)	0,270
Diabetes mellitus, % (n)	4,9 (7)	7,6 (4)	3,3 (3)	0,4 (0,1–1,9)	0,266
Herzklappenfehler, % (n)	18,1 (26)	24,5 (13)	14,3 (13)	0,5 (0,2-1,2)	0,127
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	1,7 ± 1,1	1,9 ± 1,2	1,5 ± 1,0	–	0,019
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min	76,48 ± 16,05	74,1 ± 14,1	77,9 ± 17,0	–	0,174
Kreatinin, mg/dl	1,03 ± 0,27	0,99 ± 0,21	1,04 ± 0,30	–	0,491
INR	1,42 ± 0,47	1,47 ± 0,49	1,39 ± 0,47	–	0,291
Amiodaron, % (n)	49,3 (71)	60,4 (32)	42,9 (39)	0,5 (0,3–1,0)	0,044
Antikoagulation, % (n)	89,6 (129)	94,3 (50)	86,8 (79)	0,3 (0,6–1,2)	0,089

Tabelle 10: Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren, anamnestischen Faktoren und Laborparameter auf die Terminierung bei der zweiten Prozedur.

Bezüglich der GFR, des Kreatinin- und des INR-Wertes bei der zweiten Prozedur gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der Terminierungsgruppe hatten weniger Patienten Amiodaron erhalten ($p = 0,044$). Hinsichtlich der Anzahl an Kardioversionen und Antiarrhythmika sowie der Antikoagulation unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

3.4.3.3 Echokardiographische Parameter

Die echokardiographischen Parameter, welche zum Zeitpunkt der ersten Prozedur erhoben wurden, hatten keinen Einfluss auf die Terminierung bei der zweiten Prozedur. Im Rahmen der zweiten Prozedur wurde in der Regel keine erneute Echokardiographie durchgeführt.

3.4.3.4 Prozedurale Parameter

Wie bereits in der ersten Prozedur stellten sich die Patienten der Terminierungsgruppe mit einer signifikant längeren Zykluslänge am Koronarvenensinus zu Beginn der zweiten Prozedur vor ($p = 0,007$). Auch die Zykluslänge am Ende der Prozedur war in dieser Gruppe deutlich länger ($p = 0,023$).

	Gesamt (N = 144)	Keine Terminierung (N = 53)	Terminierung (N = 91)	p-Wert
Zykluslänge im Koronarvenensinus am Beginn der 2. Prozedur, ms	250,0 ± 75,49	227,9 ± 60,2	262,9 ± 80,7	0,007
Zykluslänge im Koronarvenensinus am Ende der 2. Prozedur, ms	300,72 ± 104,36	274,9 ± 95,9	315,7 ± 106,7	0,023
Prozedurdauer, Min.	168,31 ± 66,06	199,4 ± 55,8	150,2 ± 65,0	< 0,001
Durchleuchtungszeit, Min.	43,85 ± 21,49	54,2 ± 18,5	37,8 ± 20,9	< 0,001
Kumulative Energie, Ws	85315,79 ± 46066,33	103749,0 ± 43041,0	74580,0 ± 44551,2	< 0,001
RF-Dauer, Sek.	3320,51 ± 1892,40	4147,6 ± 1836,7	2838,8 ± 1764,7	< 0,001
Hochfrequenzstromimpulse, n	40,81 ± 26,91	52,2 ± 26,2	34,2 ± 25,2	< 0,001
Terminierung bei 1. Prozedur, % (n)	40,3 (58)	24,5 (13)	49,5 (45)	0,002

Tabelle 11: Einfluss der prozeduralen Parameter auf die Terminierung bei der zweiten Prozedur.

Die Prozedurdauer betrug bei der Terminierungsgruppe durchschnittlich $150,2 \pm 65,0$ ms, bei der Vergleichsgruppe $199,4 \pm 55,8$ ms ($p < 0,001$). Die Durchleuchtungsdauer, die kumulative Energie, die Anzahl an Hochfrequenzstromimpulsen sowie die Gesamtdauer der Hochfrequenzstromimpulse waren in der Terminierungsgruppe geringer als in der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$).

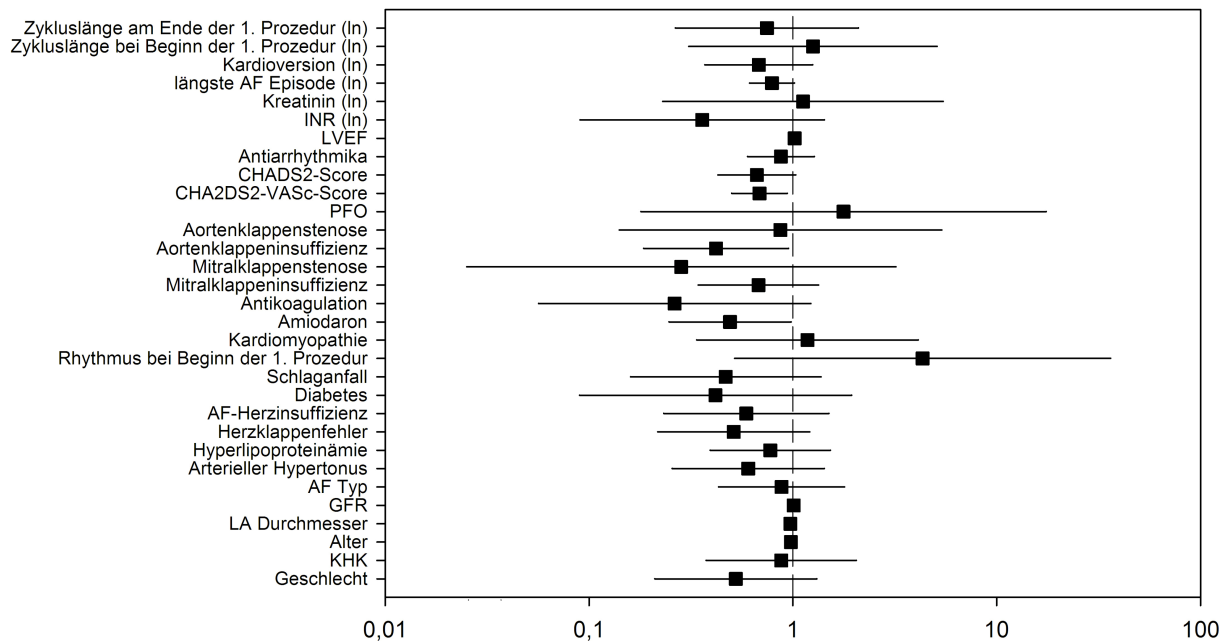


Abbildung 26: Einflussfaktoren auf die Terminierung bei der zweiten Prozedur (univariate Analyse): Forest plot Graphik mit Odds ratios und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen.

3.5 Vergleich der Basischarakteristika (multivariate Analyse)

3.5.1 Terminierung bei der ersten Prozedur

Nach Anwendung des logistischen Regressionsmodells stellte sich heraus, dass der Rhythmus und die Zykluslänge bei Prozedurbeginn unabhängige Einflussvariablen auf die Terminierungswahrscheinlichkeit sind. Patienten mit einem geordneten Rhythmus sowie mit einer längeren Zykluslänge bei Prozedurbeginn und -ende konnten häufiger terminiert werden als Patienten mit Vorhofflimmern ($p = 0,028$; $p = 0,014$; $p = 0,016$). Auch die Dauer der Vorhofflimmerepisoden stellte sich wie bereits bei der univariaten Analyse als maßgeblicher Einflussfaktor auf die Terminierung heraus. Patienten mit längeren Vorhofflimmerepisoden hatten eine geringere Terminierungswahrscheinlichkeit ($p = 0,001$).

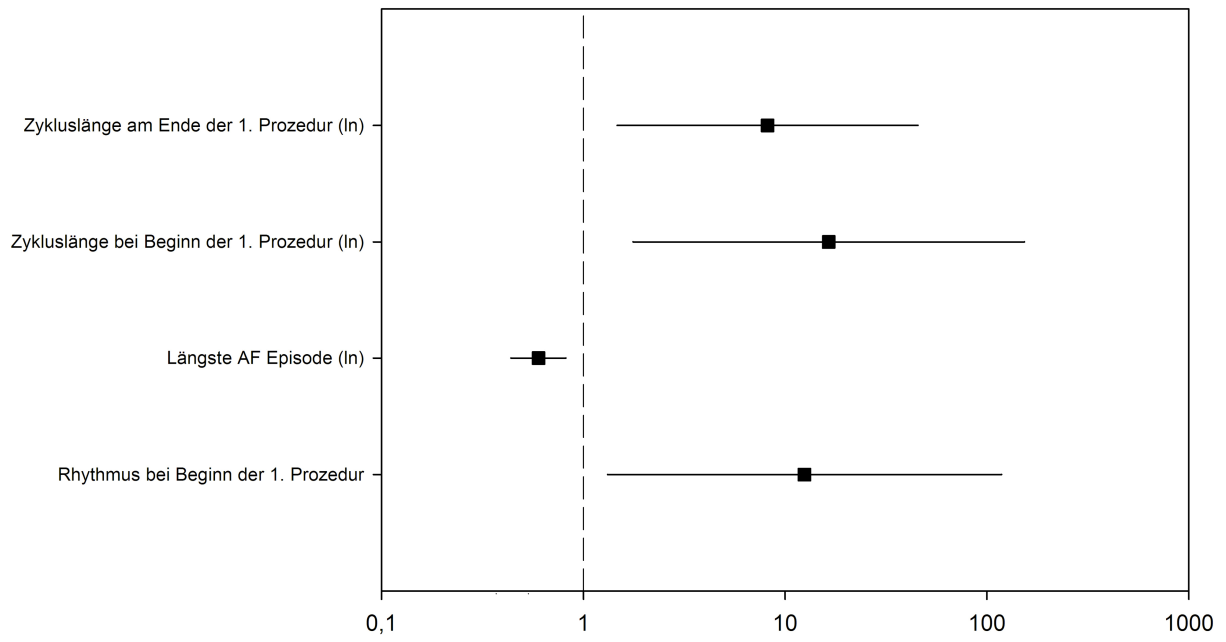


Abbildung 27: Einfluss der unabhängigen Variablen auf die Terminierung bei der ersten Prozedur (multivariate Analyse): Forest plot Graphik mit Odds ratios und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. Ln: Natürlicher Logarithmus.

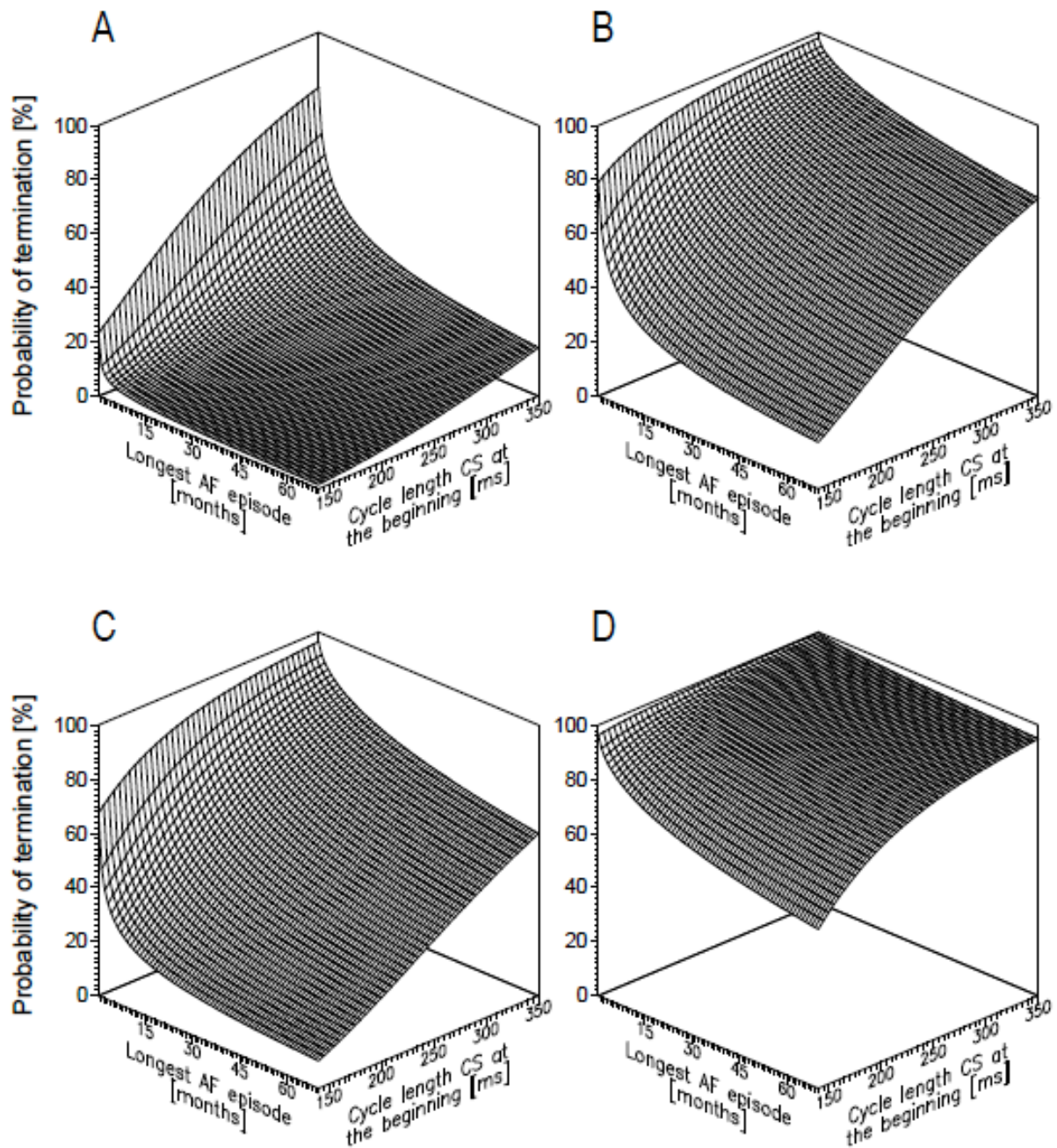


Abbildung 28: Effekte unabhängiger Variablen auf die Terminierungswahrscheinlichkeit bei der ersten Prozedur: Response Surface Graphiken. **A,C:** Einfluss der Dauer der längsten Vorhofflimmerepisode (Monate) und der Zykluslänge im Koronarvenensinus (CS) bei Prozedurbeginn auf die Terminierungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern (AF) bei Prozedurbeginn. **B,D:** Einfluss der Dauer der längsten Vorhofflimmerepisode und der Zykluslänge bei Prozedurbeginn auf die Terminierung bei Patienten mit geordneter Rhythmusstörung bei Prozedurbeginn. **A, B:** Zykluslänge im Koronarvenensinus am Ende der ersten Prozedur 140 ms. **B, D:** Zykluslänge am Ende der ersten Prozedur 350 ms.

3.5.2 Rhythmus bei Beginn der zweiten Prozedur

In der multivariaten Analyse war der Herzklappenfehler der einzige signifikante Einflussfaktor auf den Rhythmus zu Beginn der zweiten Prozedur. Patienten mit einer Herzklappenerkrankung stellten sich häufiger mit einer geordneten Herzrhythmusstörung bei der zweiten Prozedur vor ($p = 0,011$). Die anderen Basisparameter beeinflussten den Rhythmus nur unwesentlich.

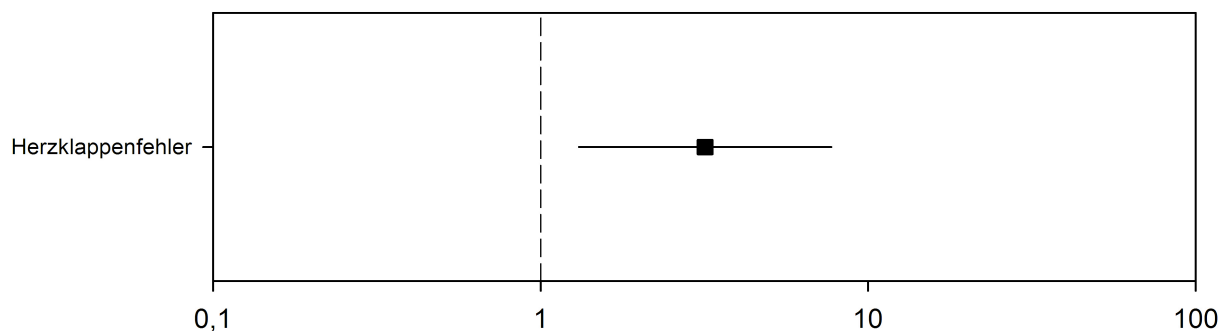


Abbildung 29: Einfluss der Herzklappenfehler auf den Rhythmus bei Beginn der zweiten Prozedur (multivariate Analyse): Forest plot Graphik mit Odds ratios und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen.

3.5.3 Terminierung zweite Prozedur

In der logistischen Regressionsanalyse waren die Aortenklappeninsuffizienz, der CHA_2DS_2-VASc -Score und die Dauer der längsten Vorhofflimmerepisode unabhängige Einflussfaktoren auf die Terminierung bei der zweiten Prozedur. Bei Vorliegen einer Aortenklappeninsuffizienz war die Terminierung bei der zweiten Prozedur unwahrscheinlicher ($p = 0,020$). Patienten mit einem hohen CHA_2DS_2-VASc -Score und lang andauernden Vorhofflimmerepisoden hatten unabhängig von den anderen Variablen eine geringere Terminierungswahrscheinlichkeit als diejenigen mit einem niedrigen Score und kürzeren Vorhofflimmerepisoden ($p = 0,019$; $p = 0,047$).

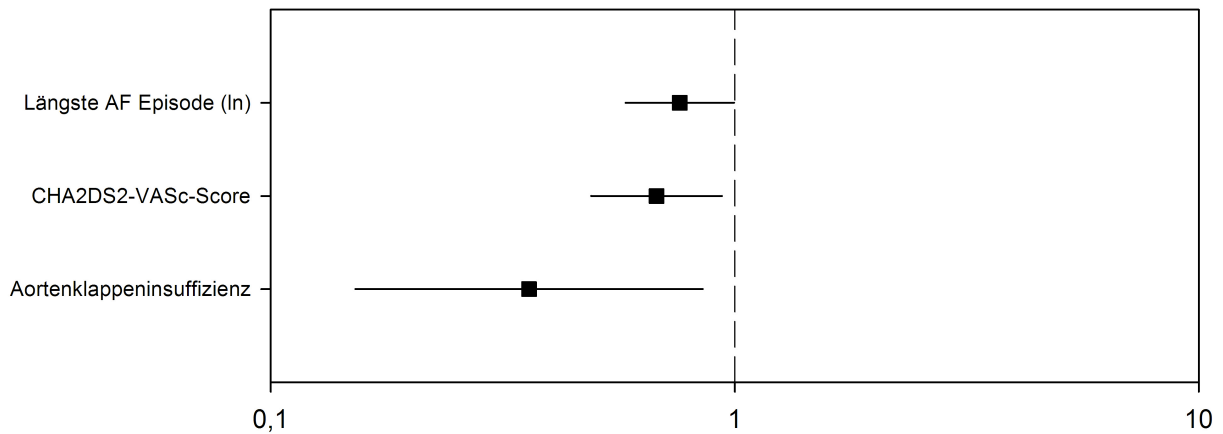


Abbildung 30: Einfluss der unabhängigen Variablen auf die Terminierung bei der zweiten Prozedur (multivariate Analyse): Forest plot Graphik mit Odds-ratios und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. Ln: Natürlicher Logarithmus.

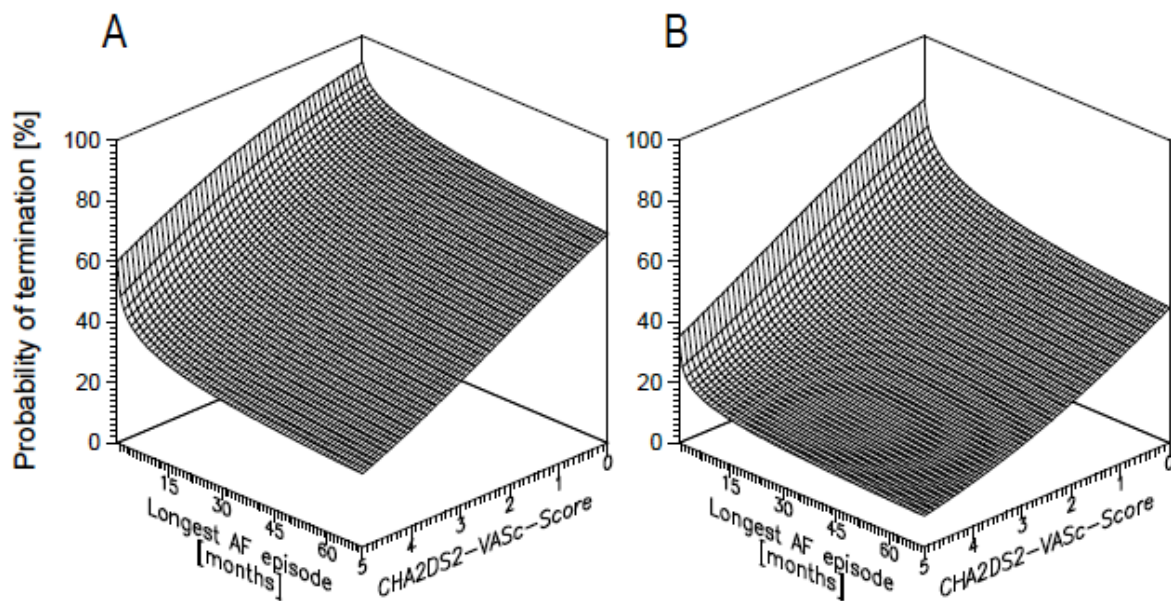


Abbildung 31: Einfluss der Dauer der längsten Vorhofflimmerepisode (longest AF episode), und des CHA_2DS_2-VASc -Scores auf die Terminierungswahrscheinlichkeit bei der zweiten Prozedur bei Patienten ohne bzw. mit Aortenklappeninsuffizienz (A bzw. B): Response Surface Graphiken.

4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung konnten wir demonstrieren, dass die Dauer der längsten AF-Episode, die Zykluslänge zu Beginn und am Ende der ersten Prozedur sowie der Rhythmus zu Beginn der ersten Prozedur signifikante Prädiktoren für die Terminierung des Vorhofflimmerns bei der ersten Prozedur waren. Für die Terminierung bei der zweiten Prozedur waren die Aortenklappeninsuffizienz, der *CHA₂DS₂-VASc*-Score und ebenso die Dauer der längsten AF-Episode entscheidende Prädiktoren. Der Herzklappenfehler war der einzige Prädiktor für den Rhythmus bei Beginn der *Redo*-Prozedur in der multivariaten Regressionsanalyse.

Die Katheterablation von persistierendem und lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern ist und bleibt eine große Herausforderung in der Elektrophysiologie. Bei paroxysmalem Vorhofflimmern bleiben nach einem einjährigen Follow-up bis zu 89% der Patienten frei von Rezidiven (Jaïs et al., 2008). Die Erfolgsraten bei persistierendem und lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern sind nach einer einzigen Prozedur weitaus geringer. Sogar in erfahrenen Zentren bleiben nach einer einzigen Prozedur nur 27-32% der Patienten rezidivfrei (Rostock et al., 2011, McCready, 2011). Selbst mit dem „stepwise approach“ sind bei > 50% der Patienten wiederholte Katheterablationen notwendig, um langfristige Erfolgsraten von ca. 80% zu erzielen (Rostock et al., 2008, O'Neill et al., 2009).

4.1 Terminierungsfaktoren – Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

Die Terminierung des persistierenden Vorhofflimmerns hat sich als kritischer prozeduraler Endpunkt herauskristallisiert, da sie mit einem günstigeren, klinischen Langzeit-Outcome assoziiert ist (O'Neill et al., 2009, Haïssaguerre et al., 2005a, Rostock et al., 2011). Patienten, welche terminiert werden, sind im Langzeit-Follow-up häufiger im Sinusrhythmus und benötigen weniger Antiarrhythmika und Antikoagulanzen (O'Neill et al., 2009, Winkle et al., 2011). Mit dem „stepwise approach“ konnten Terminierungsraten zwischen 77% und 87% erreicht werden (Haïssaguerre et al., 2005a, Rostock et al., 2008, Haïssaguerre et al., 2005b). Die Terminierungsraten in unserer Untersuchung waren deutlich geringer. Bei der ersten Prozedur konnten 40,3% der Patienten terminiert werden, bei der zweiten Prozedur 63,2%. Diese Differenz ergibt sich wahrscheinlich daraus, dass nur Patienten mit mindestens einer *Redo*-Prozedur untersucht wurden und diejenigen ohne Rezidiv mit geringerer Substratveränderung nicht in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Für die Erhöhung der Terminierungswahrscheinlichkeit und das Erzielen eines besseren Outcomes ist es von großer

Bedeutung, die Terminierungsfaktoren zu kennen, um diese dementsprechend modulieren zu können. Bei persistierendem und lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern sind die Terminierungsfaktoren noch unzureichend erforscht.

4.1.1 Demographische Faktoren (Alter und Geschlecht)

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Terminierung bei der ersten und zweiten Prozedur bzw. auf den Rhythmus zu Beginn der zweiten Prozedur. Einige Studien mit vergleichbarer Größe kamen zu dem Ergebnis, dass das männliche Geschlecht sowie das jüngere Alter Prädiktoren für eine längere Rezidivfreiheit sowie eine höhere prozedurale Terminierungsrate sind (Heist et al., 2012, Winkle et al., 2011). McCreedy et al. konnten in Einklang mit unseren Ergebnissen keinen signifikanten Einfluss des Alters und des Geschlechts auf das Outcome nach Katheterablation feststellen (McCreedy, 2011).

4.1.2 Anamnestische und kardiovaskuläre Faktoren

4.1.2.1 Klassifikation des Vorhofflimmerns

Die Arbeitsgruppe um Takahashi konnte zeigen, dass sich die AF-Dauer und der prozedurale Erfolg umgekehrt proportional zueinander verhalten (Takahashi et al., 2010). In der univariaten Analyse gab es zwischen der Terminierungsrate der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und derjenigen mit langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern einen signifikanten Unterschied. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und folglich kürzerer AF-Dauer konnten signifikant häufiger terminiert werden als Patienten mit langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern. In der multivariaten Regressionsanalyse war die Klassifikation des Vorhofflimmerns jedoch kein signifikanter Prädiktor für die Terminierung des Vorhofflimmerns. Bei der zweiten Prozedur ergab sich kein signifikanter Einfluss der Klassifikation des Vorhofflimmerns auf die Terminierung.

4.1.2.2 Dauer der längsten Vorhofflimmerepisode

Ein entscheidender, unabhängiger Terminierungsfaktor bei der ersten Prozedur, welcher bisher noch nicht untersucht wurde, ist die Dauer der längsten Vorhofflimmerepisode. Je kürzer die Vorhofflimmerepisoden der Patienten waren, desto höher war die

Terminierungswahrscheinlichkeit. Die Dauer der längsten Vorhofflimmerepisode ist bislang nicht in dieser Form untersucht worden. Sie ist aber in etwa vergleichbar mit der AF-Dauer, welche im HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement als Zeitraum, in welchem sich die Patienten kontinuierlich im Vorhofflimmern vor der Katheterablation befanden, definiert ist. In diversen Studien war die Dauer des (persistierenden) Vorhofflimmerns (von der Erstmanifestation bis zur ersten Ablation) ein entscheidender Risikofaktor für ein Rezidiv (Rostock et al., 2011, McCready, 2011). In diesen Studien wurde allerdings die Rezidivfreiheit und nicht die Terminierung als Endpunkt verwendet. Drewitz et al. zeigten, dass die Patienten mit einer kürzeren AF-Dauer häufiger direkt in den Sinusrhythmus konvertierten als Patienten mit einer längeren AF-Dauer (Drewitz et al., 2010). Winkle et al. zeigten, dass Patienten, welche innerhalb der ersten Woche nach Eintreten des Vorhofflimmerns durch elektrische oder pharmakologische Kardioversion terminiert wurden, eine geringere Rezidivwahrscheinlichkeit hatten, als Patienten mit einer längeren Vorhofflimmerepisode. Des Weiteren wiesen sie eine lineare Beziehung zwischen Dauer der längsten AF-Episode und dem Durchmesser des linken Vorhofs nach, der wiederum ein Prädiktor für eine erfolglose Ablation ist (Winkle et al., 2011).

Basierend auf diesen Erkenntnissen erscheint es sinnvoll, das Vorhofflimmern möglichst frühzeitig durch Kardioversion zu beenden, um die Dauer der Vorhofflimmerepisoden bzw. AF-Dauer so kurz wie möglich zu halten. Weiterhin ist zu eruieren, ob die Katheterablation bei bestimmten Patienten als Erstlinientherapie angewendet werden sollte. Mehrere Studien haben einen Vorteil der Katheterablation gegenüber den Antiarrhythmika als Erstlinientherapie bei paroxysmalem Vorhofflimmern belegen können (Wazni et al., 2005, Morillo et al., 2014, Cosedis Nielsen et al., 2012). Basierend auf diesen Studien sprechen sich die neusten ESC-Guidelines bereits für die Katheterablation als Erstlinientherapie in bestimmten Subpopulationen aus, z.B. bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und niedrigem Risiko für Prozedur-assoziierte Komplikationen (Camm et al., 2012). Ob für Patienten mit persistierendem sowie langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern auch eine Katheterablation als Erstlinientherapie in Frage kommt, muss durch weitere Studien unter Berücksichtigung der Erfolgsrate und der Komplikationen untersucht werden. Die Prädiktoren AF-Dauer und längste Vorhofflimmerepisode sowie das Remodeling, welches zur Selbsterhaltung des Vorhofflimmerns beiträgt, sprechen für eine möglichst frühzeitige Terminierung des Vorhofflimmerns.

4.1.2.3 *CHA₂DS₂-VASc-Score*

Der *CHA₂DS₂-VASc-Score* stellt sich als unabhängiger Terminierungsfaktor bei der zweiten Prozedur heraus. Kornej et al. konnten bereits den *CHA₂DS₂-VASc-Score* als signifikanten Prädiktor für ein Vorhofflimmerrezidiv identifizieren (Kornej et al., 2014). Der *CHA₂DS₂-VASc-Score* erlangt einen zunehmenden Stellenwert als allgemeiner Prognosefaktor. Basierend auf dem *CHA₂DS₂-VASc-Score* könnte unter Einbeziehung der weiteren Terminierungs- und Prognosefaktoren, wie z.B. der längsten Vorhofflimmerepisode, zukünftig ein neues Punktesystem zur Vorhersage des Ablationserfolgs erschaffen werden.

4.1.3 Linksatrialer Durchmesser

Der Durchmesser des linken Vorhofs hat sich in der einschlägigen Literatur als einer der wichtigsten Prognosefaktoren etabliert (Moe, 1962, Damiano et al., 2003, Drewitz et al., 2010, O'Neill et al., 2009, Winkle et al., 2011). McCready et al. demonstrierten eine umgekehrte Korrelation zwischen rezidivfreiem Überleben und dem Vorhofdurchmesser (McCready, 2011). Weitere Studien stellten ihn als Prädiktor für die prozedurale Terminierung heraus (Heist et al., 2012, Winkle et al., 2011). Auch in unserer Untersuchung war der linksatriale Durchmesser in der univariaten Analyse in der Terminierungsgruppe signifikant kleiner als in der Gruppe, welche nicht terminiert werden konnte. In der multivariaten Analyse war er kein signifikanter Prädiktor für die Terminierung. Bei der zweiten Prozedur war der Durchmesser des linken Vorhofs ebenfalls kein entscheidender Terminierungsfaktor, vermutlich weil der Anteil der Patienten mit geordnetem Rhythmus verglichen mit der ersten Prozedur größer war.

4.1.4 Valvuläre Faktoren

Die Aortenklappeninsuffizienz war in unserer Untersuchung ein maßgeblicher unabhängiger Prädiktor für eine erfolglose Terminierung bei der zweiten Prozedur. Auch Zhao et al. konnten einen Einfluss der Herzklappeninsuffizienzen auf die Prognose des persistierenden Vorhofflimmerns konstatieren. In ihrer Studie hatten Patienten mit langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern und Aorten- bzw. Mitralklappeninsuffizienz häufiger ein Vorhofflimmerrezidiv. Patienten ohne Aorten- bzw. Mitralklappeninsuffizienz stellten sich häufiger mit einer atrialen Tachykardie vor (Zhao et al., 2013, Zhao et al., 2014). Sie führen diesen Einfluss der Mitralklappeninsuffizienz auf deren pathophysiologische Einwirkung auf den linken Vorhof zurück. Sie führt unter anderem zu einer linksatrialen Vergrößerung,

welche nachweislich mit einer höheren Rezidivrate assoziiert ist (Messika-Zeitoun et al., 2007, Gehl et al., 1982, McCready, 2011).

Ein überraschendes Ergebnis war, dass Patienten mit einer Herzklappenerkrankung in der Anamnese sich signifikant häufiger mit einem geordneten Rhythmus zur zweiten Prozedur vorstellten. Die Einordnung dieser Erkenntnis stellt eine Herausforderung dar. Zum einen liegt die Prävalenz der Herzklappenerkrankung in der Anamnese weitaus unter der echokardiographisch bestimmten („wahren“) Prävalenz. In der differenzierten Analyse der einzelnen Herzklappenfehler hatte allein die Aortenklappeninsuffizienz einen entscheidenden Einfluss auf die Terminierung. Keiner der einzelnen Herzklappenfehler hatte einen Einfluss auf den Rhythmus zu Beginn der zweiten Prozedur. Somit ist dieses Ergebnis kritisch zu betrachten. Es werden weitere Studien benötigt, um die Bedeutung der Herzklappenfehler als Terminierungsfaktoren zu bemessen.

4.1.5 Prozedurale Faktoren

4.1.5.1 Zykluslänge

Die Zykluslänge ist in der multivariaten Regressionsanalyse der vorliegenden Untersuchung ein unabhängiger Terminierungsfaktor, wie bereits durch vorausgehende Studien belegt wurde (Drewitz et al., 2010, Rostock et al., 2011). Vorhofflimmern wirkt durch strukturelle Umbauprozesse proarrhythmogen und erhält sich somit selbst aufrecht. Patienten mit nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern haben ein verändertes anatomisches Substrat sowie kürzere Zykluslängen und größere Vorhofdurchmesser als Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Die Zykluslänge ist somit ein indirekter Marker für das arrhythmogene Substrat (Wijffels et al., 1995, Farch, 1998, Morillo et al., 1995). Mit Hilfe einer Computersimulation konnten Haïssaguerre et al. eine invers proportionale Beziehung zwischen der Vorhofflimmerzykluslänge und der Anzahl an arrhythmogenen Quellen demonstrieren. Die Zykluslänge dient auch während der Ablation als Surrogatparameter für den Effekt der Katheterablation (Haïssaguerre et al., 2007, Haïssaguerre et al., 2004).

4.1.5.2 Rhythmus bei Beginn der ersten Prozedur

Der Rhythmus bei Beginn der ersten Prozedur war ein maßgeblicher Terminierungsfaktor bei der ersten Prozedur. Patienten mit einem geordneten Rhythmus zu Beginn der ersten Prozedur konnten signifikant häufiger terminiert werden als Patienten mit Vorhofflimmern. Rivard et al.

konnten in ihrer Studie belegen, dass Patienten, die sich mindestens einen Monat vor Ablation im Sinusrhythmus befanden oder in den Sinusrhythmus konvertiert wurden, öfter terminiert werden konnten und eine weniger umfangreichere Prozedur bei gleichen Langzeitergebnissen benötigten (Rivard et al., 2012). Unsere Ergebnisse und die von Rivard et al. suggerieren, dass es sinnvoll ist, präprozedural, wenn möglich, einen geordneten Rhythmus anzustreben.

4.1.5.3 Terminierung bei der ersten Prozedur

Die Terminierung bei der ersten Prozedur erhöhte die Terminierungswahrscheinlichkeit bei der zweiten Prozedur in der univariaten Analyse. Auch Rostock et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Terminierung bei der ersten Prozedur ein Prädiktor für das Outcome nach der letzten Prozedur bzw. das Langzeitoutcome ist (Rostock et al., 2011). Ziel jeder Katheterablation sollte die prozedurale Terminierung in den Sinusrhythmus sein.

4.2 Konsekutive atriale Tachykardien

Die konsekutiven atrialen Tachykardien (ATs) spielen insbesondere bei der Katheterablation von chronischem Vorhofflimmern eine große Rolle, da sie eine unausweichliche Konsequenz der Ablation sind (Yoshida et al., 2009, Rostock and Willems, 2009). O'Neill et al. stellten fest, dass die Mehrheit der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (83%) via AT in den Sinusrhythmus konvertiert wurde. Nur 17% der Patienten wurden direkt in den Sinusrhythmus konvertiert (O'Neill et al., 2009). Konsekutive ATs repräsentieren ungefähr die Hälfte aller Rezidive nach umfangreicher biatrialer Substratablation (Haïssaguerre et al., 2005a, Nademanee et al., 2004, Brooks et al., 2010, Tilz et al., 2012, O'Neill et al., 2009). Dabei gibt es zwei Theorien, welche das Auftreten der atrialen Tachykardien im Rahmen der Katheterablation von Vorhofflimmern erklären. Die proarrhythmogene Hypothese besagt, dass die Ablation selbst durch die Entstehung von Narbengewebe zur atrialen Tachykardie beiträgt. Die andere Theorie ist, dass die erfolgreiche Ablation nur die zugrundeliegende, eigentlich verantwortliche, atriale Tachykardie demaskiert (Rostock and Willems, 2009, Jaïs et al., 2006). In unserer Untersuchung präsentierte sich die Mehrheit der Patienten (70,1%) bei der *Redo*-Prozedur mit Vorhofflimmern. Nur 19,4% kamen mit einer atrialen Tachykardie, 9,7% mit Vorhofflattern und 0,7% im Sinusrhythmus.

Es wurde gezeigt, dass die Terminierung in den Sinusrhythmus durch eine ausführliche Ablation, mit dem Ziel der Terminierung aller konsekutiven atrialen Tachykardien, die

Rezidivrate des Vorhofflimmerns senkt. Der stärkste Prädiktor für ein Arrhythmie-freies Überleben nach einer Prozedur war die Terminierung in den Sinusrhythmus durch Elimination der konsekutiven atrialen Tachykardien (Rostock et al., 2013).

Patienten, welche nach einer einzigen Prozedur rezidivfrei blieben, hatten eine signifikant geringere Anzahl an atrialen Tachykardien pro Patient, verglichen mit der Gruppe, welche ein bzw. mehrere Rezidive nach der Indexprozedur hatten. Insgesamt wurden 15% direkt in den Sinusrhythmus terminiert, 85% über eine intermediäre atriale Tachykardie. 55% der ATs hatten einen Makro-Reentry-Mechanismus, 21% waren fokalen Ursprungs (Rostock et al., 2011).

In der vorliegenden Untersuchung wurden bei der ersten Prozedur 22,2% in eine atriale Tachykardie überführt. Bei der zweiten Prozedur stellten sich 19,4% zu Beginn mit einer atrialen Tachykardie vor. 11,8% hatten am Ende der zweiten Prozedur eine atriale Tachykardie. In unserer Untersuchung konnten Patienten nach Terminierung in den Sinusrhythmus bei der ersten Prozedur auch bei der zweiten Prozedur signifikant häufiger terminiert werden.

Die Erfolgsrate bei der Ablation von konsekutiven ATs lag bei Rostock et al. bei 93%. Nach einer mittleren Follow-up-Zeit von 21 ± 4 Monaten waren 82% der Patienten im Sinusrhythmus nach einer einzigen Reablation (Rostock et al., 2010).

4.3 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit wurde nicht-randomisiert, retrospektiv und als Single-Center-Untersuchung durchgeführt. Es erfolgte kein Follow-up, um das Langzeitoutcome, wie z.B. die Rezidivfreiheit auszuwerten, sondern es wurde die prozedurale Terminierung bei zwei konsekutiven Katheterablationen als Endpunkt betrachtet. Allerdings konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass die Terminierung ein entscheidender Marker für das Outcome der Katheterablation ist. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche sich mindestens zwei Prozeduren unterzogen. Es ist davon auszugehen, dass die Vorhofflimmerlast dieser Population größer als die der Gesamtpopulation ist. Folglich sind die Ergebnisse nicht vollständig auf alle Patienten mit nicht-paroxysmale Vorhofflimmern übertragbar, treffen jedoch auf die Mehrheit zu, da $> 50\%$ der Patienten wiederholt Katheterablationen benötigen, um eine Erfolgsrate von 80% zu erzielen (Haïssaguerre et al., 2005a, Rostock et al., 2008).

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Terminierungsfaktoren bei Katheterablation von persistierendem und langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern durch multivariate Regressionsanalyse untersucht. Dabei waren die Zykluslänge, der Rhythmus bei Prozedurbeginn und die Dauer der längsten Vorhofflimmerepisode unabhängige Prädiktoren für die Terminierung in der Indexprozedur. Der Herzklappenfehler war ein signifikanter Prädiktor für den Rhythmus bei Wiedervorstellung zur *Redo*-Prozedur. Der *CHA₂DS₂-VASc*-Score, die Aortenklappeninsuffizienz und die Dauer der längsten AF-Episode waren entscheidende Terminierungsfaktoren in der *Redo*-Prozedur. Die Dauer der längsten AF-Episode ist somit der stärkste Prädiktor für die Terminierung und sehr wahrscheinlich auch für das Langzeitoutcome entscheidend. Langfristige Nachbeobachtungsstudien sind notwendig, um den Einfluss der Faktoren auf den Gesamterfolg der Katheterablationen zu untersuchen und das pathophysiologische Verständnis des nicht-paroxysmalen Vorhofflimmerns zu verbessern. Aus der Kenntnis der Terminierungsfaktoren lassen sich neue Therapieansätze im Bereich der Katheterablation ableiten, welche die Erfolgsrate beim nicht-paroxysmalen Vorhofflimmern in Zukunft steigern könnten, wie z.B. frühzeitige katheterinterventionelle Ablation und pharmakologische Maßnahmen zur Erhöhung der Vorhofflimmerzykluslänge.

6 Literaturverzeichnis

- AHRENS, I., LIP, G. Y. & PETER, K. 2010. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*, 104, 49-60.
- ALBONI, P., BOTTO, G. L., BALDI, N., LUZI, M., RUSSO, V., GIANFRANCHI, L., MARCHI, P., CALZOLARI, M., SOLANO, A., BAROFFIO, R. & GAGGIOLI, G. 2004. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*, 351, 2384-91.
- AMMAR, S., HESSLING, G., REENTS, T., FICHTNER, S., WU, J., ZHU, P., KATHAN, S., ESTNER, H. L., JILEK, C., KOLB, C., HALLER, B. & DEISENHOFER, I. 2011. Arrhythmia type after persistent atrial fibrillation ablation predicts success of the repeat procedure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4, 609-14.
- BALK, E. M., GARLITSKI, A. C., ALSHEIKH-ALI, A. A., TERASAWA, T., CHUNG, M. & IP, S. 2010. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21, 1208-16.
- BELLET, S. 1971. *Clinical disorders of the heart beat*, Philadelphia, Lea&Febinger.
- 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, 840-4.
- 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, 946-52.
- BIALY, D., LEHMANN, M., SCHUMACHER, D., STEINMAN, R. & MEISSMER, M. 1992. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 19, 41.
- BORIANI, G., DIEMBERGER, I., BIFFI, M., MARTIGNANI, C. & BRANZI, A. 2004. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs*, 64, 2741-62.
- BROOKS, A. G., STILES, M. K., LABORDERIE, J., LAU, D. H., KUKLIK, P., SHIPP, N. J., HSU, L. F. & SANDERS, P. 2010. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm*, 7, 835-46.
- BUNCH, T. J., NELSON, J., FOLEY, T., ALLISON, S., CRANDALL, B. G., OSBORN, J. S., WEISS, J. P., ANDERSON, J. L., NIELSEN, P., ANDERSON, L., LAPPE, D. L. & DAY, J. D. 2006. Temporary esophageal stenting allows healing of esophageal perforations following atrial fibrillation ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17, 435-9.

- CALKINS, H., BRUGADA, J., PACKER, D. L., CAPPATO, R., CHEN, S. A., CRIJNS, H. J., DAMIANO, R. J., JR., DAVIES, D. W., HAINES, D. E., HAÏSSAGUERRE, M., IESAKA, Y., JACKMAN, W., JAÏS, P., KOTTKAMP, H., KUCK, K. H., LINDSAY, B. D., MARCHLINSKI, F. E., MCCARTHY, P. M., MONT, J. L., MORADY, F., NADEMANEE, K., NATALE, A., PAPPONE, C., PRYSTOWSKY, E., RAVIELE, A., RUSKIN, J. N., SHEMIN, R. J., HEART RHYTHM, S., EUROPEAN HEART RHYTHM, A., EUROPEAN CARDIAC ARRHYTHMIA, S., AMERICAN COLLEGE OF, C., AMERICAN HEART, A. & SOCIETY OF THORACIC, S. 2007. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 9, 335-79.
- 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, 2369-429.
- CAMM, A. J., LIP, G. Y., DE CATERINA, R., SAVELIEVA, I., ATAR, D., HOHNLOSER, S. H., HINDRICKS, G., KIRCHHOF, P. & GUIDELINES, E. S. C. C. F. P. 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, 2719-47.
- CAPPATO, R., CALKINS, H., CHEN, S. A., DAVIES, W., IESAKA, Y., KALMAN, J., KIM, Y. H., KLEIN, G., PACKER, D. & SKANES, A. 2005. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*, 111, 1100-5.
- CARLSSON, J., MIKETIC, S., WINDELER, J., CUNEO, A., HAUN, S., MICUS, S., WALTER, S., TEBBE, U. & INVESTIGATORS, S. 2003. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*, 41, 1690-6.
- CHAE, S., ORAL, H., GOOD, E., DEY, S., WIMMER, A., CRAWFORD, T., WELLS, D., SARRAZIN, J. F., CHALFOUN, N., KUHNE, M., FORTINO, J., HUETHER, E., LEMERAND, T., PELOSI, F., BOGUN, F., MORADY, F. & CHUGH, A. 2007. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic

- insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol*, 50, 1781-7.
- CHUGH, A., ORAL, H., LEMOLA, K., HALL, B., CHEUNG, P., GOOD, E., TAMIRISA, K., HAN, J., BOGUN, F., PELOSI, F., JR. & MORADY, F. 2005. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2, 464-71.
- CLEMO, H. F., WOOD, M. A., GILLIGAN, D. M. & ELLENBOGEN, K. A. 1998. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*, 81, 594-8.
- CONNOLLY, S. J. 1999. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*, 100, 2025-34.
- CONNOLLY, S. J., CAMM, A. J., HALPERIN, J. L., JOYNER, C., ALINGS, M., AMERENA, J., ATAR, D., AVEZUM, A., BLOMSTROM, P., BORGGREFE, M., BUDAJ, A., CHEN, S. A., CHING, C. K., COMMERFORD, P., DANS, A., DAVY, J. M., DELACRETAZ, E., DI PASQUALE, G., DIAZ, R., DORIAN, P., FLAKER, G., GOLITSYN, S., GONZALEZ-HERMOSILLO, A., GRANGER, C. B., HEIDBUHEL, H., KAUTZNER, J., KIM, J. S., LANAS, F., LEWIS, B. S., MERINO, J. L., MORILLO, C., MURIN, J., NARASIMHAN, C., PAOLASSO, E., PARKHOMENKO, A., PETERS, N. S., SIM, K. H., STILES, M. K., TANOMSUP, S., TOIVONEN, L., TOMCSANYI, J., TORP-PEDERSEN, C., TSE, H. F., VARDAS, P., VINERANU, D., XAVIER, D., ZHU, J., ZHU, J. R., BARET-CORMEL, L., WEINLING, E., STAIGER, C., YUSUF, S., CHROLAVICIUS, S., AFZAL, R., HOHNLOSER, S. H. & INVESTIGATORS, P. 2011. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365, 2268-76.
- CONNOLLY, S. J., EZEKOWITZ, M. D., YUSUF, S., EIKELBOOM, J., OLDGREN, J., PAREKH, A., POGUE, J., REILLY, P. A., THEMELES, E., VARRONE, J., WANG, S., ALINGS, M., XAVIER, D., ZHU, J., DIAZ, R., LEWIS, B. S., DARIUS, H., DIENER, H. C., JOYNER, C. D., WALLENTIN, L., COMMITTEE, R.-L. S. & INVESTIGATORS 2009. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 361, 1139-51.
- CONNOLLY, S. J., EZEKOWITZ, M. D., YUSUF, S., REILLY, P. A., WALLENTIN, L. & RANDOMIZED EVALUATION OF LONG-TERM ANTICOAGULATION THERAPY, I. 2010. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*, 363, 1875-6.
- COSEDIS NIELSEN, J., JOHANNESSEN, A., RAATIKAINEN, P., HINDRICKS, G., WALFRIDSSON, H., KONGSTAD, O., PEHRSON, S., ENGLUND, A., HARTIKAINEN, J., MORTENSEN, L. S. & HANSEN, P. S. 2012. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 367, 1587-95.
- COX, J. L. 1991. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 101, 584-92.
- COX, J. L. 2004. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15, 250-62.

- CUMMINGS, J. E., SCHWEIKERT, R. A., SALIBA, W. I., BURKHARDT, J. D., BRACHMANN, J., GUNTHER, J., SCHIBGILLA, V., VERMA, A., DERY, M., DRAGO, J. L., KILICASLAN, F. & NATALE, A. 2005. Assessment of temperature, proximity, and course of the esophagus during radiofrequency ablation within the left atrium. *Circulation*, 112, 459-64.
- DAMIANO, R. J., JR., GAYNOR, S. L., BAILEY, M., PRASAD, S., COX, J. L., BOINEAU, J. P. & SCHUESSLER, R. P. 2003. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126, 2016-21.
- DANIAS, P. G., CAULFIELD, T. A., WEIGNER, M. J., SILVERMAN, D. I. & MANNING, W. J. 1998. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*, 31, 588-92.
- DONG, J., VASAMREDDY, C. R., JAYAM, V., DALAL, D., DICKFELD, T., ELDADAH, Z., MEININGER, G., HALPERIN, H. R., BERGER, R., BLUEMKE, D. A. & CALKINS, H. 2005. Incidence and predictors of pulmonary vein stenosis following catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic pulmonary vein ablation approach: results from paired magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 845-52.
- DREWITZ, I., WILLEMS, S., SALUKHE, T. V., STEVEN, D., HOFFMANN, B. A., SERVATIUS, H., BOCK, K., AYDIN, M. A., WEGSCHEIDER, K., MEINERTZ, T. & ROSTOCK, T. 2010. Atrial fibrillation cycle length is a sole independent predictor of a substrate for consecutive arrhythmias in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 351-60.
- 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, 1271-82.
- EUROPEAN HEART RHYTHM, A., EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIO-THORACIC, S., CAMM, A. J., KIRCHHOF, P., LIP, G. Y., SCHOTTEN, U., SVELIEVA, 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, 2369-429.
- EVERETT, T. H. T. & OLGIN, J. E. 2007. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 4, S24-7.
- FARCH, S. V., C; NATTEL, S 1998. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodelling. *Circulation*, 2202-2209.

- FUSTER, V., RYDEN, L. E., CANNOM, D. S., CRIJNS, H. J., CURTIS, A. B., ELLENBOGEN, K. A., HALPERIN, J. L., KAY, G. N., LE HUEZEY, J. Y., LOWE, J. E., OLSSON, S. B., PRYSTOWSKY, E. N., TAMARGO, J. L., WANN, L. S., SMITH, S. C., JR., PRIORI, S. G., ESTES, N. A., 3RD, EZEKOWITZ, M. D., JACKMAN, W. M., JANUARY, C. T., LOWE, J. E., PAGE, R. L., SLOTWINER, D. J., STEVENSON, W. G., TRACY, C. M., JACOBS, A. K., ANDERSON, J. L., ALBERT, N., BULLER, C. E., CREAGER, M. A., ETTINGER, S. M., GUYTON, R. A., HALPERIN, J. L., HOCHMAN, J. S., KUSHNER, F. G., OHMAN, E. M., STEVENSON, W. G., TARKINGTON, L. G., YANCY, C. W. & AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION/AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK, F. 2011. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 123, e269-367.
- 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., 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., OSTER SPEY, A. & ZAMORANO, J. L. 2006. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology*, 48, 854-906.
- GEHL, L. G., MINTZ, G. S., KOTLER, M. N. & SEGAL, B. L. 1982. Left atrial volume overload in mitral regurgitation: a two dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol*, 49, 33-8.
- GELERIS, P., STAVRATI, A., AFTHONIDIS, D., KIRPIZIDIS, H. & BOUDOULAS, H. 2001. Spontaneous conversion to sinus rhythm of recent (within 24 hours) atrial fibrillation. *J Cardiol*, 37, 103-7.
- GILLINOV, A. M. 2007. Advances in surgical treatment of atrial fibrillation. *Stroke*, 38, 618-23.
- 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, 2370-5.
- GRANGER, C. B., ALEXANDER, J. H., MCMURRAY, J. J., LOPES, R. D., HYLEK, E. M., HANNA, M., AL-KHALIDI, H. R., ANSELL, J., ATAR, D., AVEZUM, A., BAHIT, M. C., DIAZ, R., EASTON, J. D., EZEKOWITZ, J. A., FLAKER, G., GARCIA, D., GERALDES, M., GERSH, B. J., GOLITSYN, S., GOTO, S., HERMOSILLO, A. G., HOHNLOSER, S. H., HOROWITZ, J., MOHAN, P., JANSKY, P., LEWIS, B. S., LOPEZ-SENDON, J. L., PAIS, P.,

- PARKHOMENKO, A., VERHEUGT, F. W., ZHU, J., WALLENTIN, L., COMMITTEES, A. & INVESTIGATORS 2011. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365, 981-92.
- GRONEFELD, G. C., LILIENTHAL, J., KUCK, K. H., HOHNLOSER, S. H. & PHARMACOLOGICAL INTERVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION STUDY, I. 2003. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*, 24, 1430-6.
- HAÏSSAGUERRE, M., GENDEL, L., FISCHER, B., LE METAYER, P., POQUET, F., MARCUS, F. I. & CLEMENTY, J. 1994. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 5, 1045-52.
- HAÏSSAGUERRE, M., HOCINI, M., SANDERS, P., SACHER, F., ROTTER, M., TAKAHASHI, Y., ROSTOCK, T., HSU, L. F., BORDACHAR, P., REUTER, S., ROUDAUT, R., CLEMENTY, J. & JAÏS, P. 2005a. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 1138-47.
- HAÏSSAGUERRE, M., JAÏS, 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, 659-66.
- HAÏSSAGUERRE, M., LIM, K. T., JACQUEMET, V., ROTTER, M., DANG, L., HOCINI, M., MATSUO, S., KNECHT, S., JAÏS, P. & VIRAG, N. 2007. Atrial fibrillatory cycle length: computer simulation and potential clinical importance. *Europace*, 9 Suppl 6, vi64-70.
- HAÏSSAGUERRE, M., SANDERS, P., HOCINI, M., HSU, L. F., SHAH, D. C., SCAVEE, C., TAKAHASHI, Y., ROTTER, M., PASQUIE, J. L., GARRIGUE, S., CLEMENTY, J. & JAÏS, P. 2004. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation*, 109, 3007-13.
- HAÏSSAGUERRE, M., SANDERS, P., HOCINI, M., TAKAHASHI, Y., ROTTER, M., SACHER, F., ROSTOCK, T., HSU, L. F., BORDACHAR, P., REUTER, S., ROUDAUT, R., CLEMENTY, J. & JAÏS, P. 2005b. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 1125-37.
- HART, R. G., BENAVENTE, O., MCBRIDE, R. & PEARCE, L. A. 1999. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 131, 492-501.
- HART, R. G. & HALPERIN, J. L. 1999. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*, 131, 688-95.

- HART, R. G. & HALPERIN, J. L. 2001. Atrial fibrillation and stroke : concepts and controversies. *Stroke*, 32, 803-8.
- HEIST, E. K., CHALHOUB, F., BARRETT, C., DANIK, S., RUSKIN, J. N. & MANSOUR, M. 2012. Predictors of atrial fibrillation termination and clinical success of catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 110, 545-51.
- HSU, L. F., JAÏS, P., HOCINI, M., SANDERS, P., SCAVEE, C., SACHER, F., TAKAHASHI, Y., ROTTER, M., PASQUIE, J. L., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2005. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 28 Suppl 1, S106-9.
- JAÏS, P., CAUCHEMEZ, B., MACLE, L., DAOUD, E., KHAIRY, P., SUBBIAH, R., HOCINI, M., EXTRAMIANA, F., SACHER, F., BORDACHAR, P., KLEIN, G., WEERASOORIYA, R., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2008. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*, 118, 2498-505.
- JAÏS, P., HAÏSSAGUERRE, 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, 572-6.
- JAÏS, P., SANDERS, P., HSU, L. F., HOCINI, M., SACHER, F., TAKAHASHI, Y., ROTTER, M., ROSTOCK, T., BORDACHAR, P., REUTER, S., LABORDERIE, J., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2006. Flutter localized to the anterior left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17, 279-85.
- KANNEL, W. B., WOLF, P. A., BENJAMIN, E. J. & LEVY, D. 1998. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*, 82, 2N-9N.
- KERR, C. R., BOONE, J., CONNOLLY, S. J., DORIAN, P., GREEN, M., KLEIN, G., NEWMAN, D., SHELDON, R. & TALAJIC, M. 1998. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 82, 82N-85N.
- KOCHIADAKIS, G. E., IGOUMENIDIS, N. E., SOLOMOU, M. C., KALEBOUBAS, M. D., CHLOUVERAKIS, G. I. & VARDAS, P. E. 1999. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 83, 58-61.
- 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, 1665-80.
- KORNEJ, J., HINDRICKS, G., KOSIUK, J., ARYA, A., SOMMER, P., HUSSER, D., ROLF, S., RICHTER, S., HUO, Y., PIORKOWSKI, C. & BOLLMANN, A. 2014. Comparison of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc Scores for the Prediction of Rhythm

- Outcomes After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: The Leipzig Heart Center AF Ablation Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7, 281-7.
- LAFUENTE-LAFUENTE, C., MOULY, S., LONGAS-TEJERO, M. A. & BERGMANN, J. F. 2007. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005049.
- LAFUENTE-LAFUENTE, C., MOULY, S., LONGAS-TEJERO, M. A., MAHE, I. & BERGMANN, J. F. 2006. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 166, 719-28.
- LE HEUZEY, J. Y., DE FERRARI, G. M., RADZIK, D., SANTINI, M., ZHU, J. & DAVY, J. M. 2010. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21, 597-605.
- LEMERY, R., BRUGADA, P., CHERIEX, E. & WELLENS, H. J. 1987. Reversibility of tachycardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 60, 1406-8.
- LIP, G. Y. & EDWARDS, S. J. 2006. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 118, 321-33.
- LIP, G. Y., FRISON, L., HALPERIN, J. L. & LANE, D. A. 2010a. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*, 41, 2731-8.
- LIP, G. Y., NIEUWLAAT, R., PISTERS, R., LANE, D. A. & CRIJNS, H. J. 2010b. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137, 263-72.
- MANT, J., HOBBS, F. D., FLETCHER, K., ROALFE, A., FITZMAURICE, D., LIP, G. Y., MURRAY, E., INVESTIGATORS, B. & MIDLAND RESEARCH PRACTICES, N. 2007. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*, 370, 493-503.
- MCBRIDE, D., MATTENKLOTZ, A. M., WILLICH, S. N. & BRUGGENJURGEN, B. 2009. The costs of care in atrial fibrillation and the effect of treatment modalities in Germany. *Value Health*, 12, 293-301.

- MCCARTHY, P. M., GILLINOV, A. M., CASTLE, L., CHUNG, M. & COSGROVE, D., 3RD 2000. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 12, 25-9.
- MCCREADY, J. W. S., T.; LAMBIASE, P. D.; ASHAN, S.Y.; SEGAL, O.R., ROWLAND, E., LOWE, M.D.; CHOW, A.W. 2011. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*, 13, 355-361.
- MCCNAMARA, R. L., TAMARIZ, L. J., SEGAL, J. B. & BASS, E. B. 2003. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med*, 139, 1018-33.
- MESSIKA-ZEITOUN, D., BELLAMY, M., AVIERINOS, J. F., BREEN, J., EUSEMANN, C., ROSSI, A., BEHRENBECK, T., SCOTT, C., TAJIK, J. A. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2007. Left atrial remodelling in mitral regurgitation--methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J*, 28, 1773-81.
- MITTAL, S., AYATI, S., STEIN, K. M., SCHWARTZMAN, D., CAVLOVICH, D., TCHOU, P. J., MARKOWITZ, S. M., SLOTWINER, D. J., SCHEINER, M. A. & LERMAN, B. B. 2000. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*, 101, 1282-7.
- MOE, G. 1962. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 140, 183-188.
- MORILLO, C. A., KLEIN, G. J., JONES, D. L. & GUIRAUDON, C. M. 1995. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*, 91, 1588-95.
- MORILLO, C. A., VERMA, A., CONNOLLY, S. J., KUCK, K. H., NAIR, G. M., CHAMPAGNE, J., STERNS, L. D., BERESH, H., HEALEY, J. S., NATALE, A. & INVESTIGATORS, R.-. 2014. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*, 311, 692-700.
- NÄBAUER, M., GERTH, A., LIMBOURG, T., SCHNEIDER, S., OEFF, M., KIRCHHOF, P., GOETTE, A., LEWALTER, T., RAVENS, U., MEINERTZ, T., BREITHARDT, G. & STEINBECK, G. 2009. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*, 11, 423-34.
- NADEMANEE, K., MCKENZIE, J., KOSAR, E., SCHWAB, M., SUNSANEWITAYAKUL, B., VASAVAKUL, T., KHUNNAWAT, C. & NGARMUKOS, T. 2004. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*, 43, 2044-53.

- NIEUWLAAT, R., CAPUCCI, A., CAMM, A. J., OLSSON, S. B., ANDRESEN, D., DAVIES, D. W., COBBE, S., BREITHARDT, G., LE HEUZEY, J. Y., PRINS, M. H., LEVY, S., CRIJNS, H. J. & EUROPEAN HEART SURVEY, I. 2005. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 26, 2422-34.
- NING, M., DONG, J. Z., LIU, X. P., YU, R. H., LONG, D. Y., TANG, R. B., SANG, C. H. & MA, C. S. 2010. Mechanisms of organized atrial tachycardia during catheter ablation of chronic atrial fibrillation by stepwise approach. *Chin Med J (Engl)*, 123, 852-6.
- O'NEILL, M. D., JAÏS, P., HOCINI, M., SACHER, F., KLEIN, G. J., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2007. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation*, 116, 1515-23.
- O'NEILL, M. D., JAÏS, P., TAKAHASHI, Y., JONSSON, A., SACHER, F., HOCINI, M., SANDERS, P., ROSTOCK, T., ROTTER, M., PERNAT, A., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2006. The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation--evidence for a cumulative effect. *J Interv Card Electrophysiol*, 16, 153-67.
- O'NEILL, M. D., WRIGHT, M., KNECHT, S., JAÏS, P., HOCINI, M., TAKAHASHI, Y., JONSSON, A., SACHER, F., MATSUO, S., LIM, K. T., ARANTES, L., DERVAL, N., LELLOUCHE, N., NAULT, I., BORDACHAR, P., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2009. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J*, 30, 1105-12.
- OLSHANSKY, B., ROSENFELD, L. E., WARNER, A. L., SOLOMON, A. J., O'NEILL, G., SHARMA, A., PLATIA, E., FELD, G. K., AKIYAMA, T., BRODSKY, M. A., GREENE, H. L. & INVESTIGATORS, A. 2004. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 43, 1201-8.
- ORAL, H., CHUGH, A., OZAYDIN, M., GOOD, E., FORTINO, J., SANKARAN, S., REICH, S., IGIC, P., ELMOUCHI, D., TSCHOPP, D., WIMMER, A., DEY, S., CRAWFORD, T., PELOSI, F., JR., JONGNARANGSIN, K., BOGUN, F. & MORADY, F. 2006. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 114, 759-65.
- ORAL, H., KNIGHT, B. P., TADA, H., OZAYDIN, M., CHUGH, A., HASSAN, S., SCHARF, C., LAI, S. W., GREENSTEIN, R., PELOSI, F., JR., STRICKBERGER, S. A. & MORADY, F. 2002. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 105, 1077-81.
- PAPPONE, C., AUGELLO, G., SALA, S., GUGLIOTTA, F., VICEDOMINI, G., GULLETTA, S., PAGLINO, G., MAZZONE, P., SORA, N., GREISS, I., SANTAGOSTINO, A., LIVOLSI, L., PAPPONE, N., RADINOVIC, A., MANGUSO, F. & SANTINELLI, V. 2006. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*, 48, 2340-7.

- PAPPONE, C., ORAL, H., SANTINELLI, V., VICEDOMINI, G., LANG, C. C., MANGUSO, F., TORRACCA, L., BENUSSI, S., ALFIERI, O., HONG, R., LAU, W., HIRATA, K., SHIKUMA, N., HALL, B. & MORADY, F. 2004. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 109, 2724-6.
- PAPPONE, C., ROSANIO, S., AUGELLO, G., GALLUS, G., VICEDOMINI, G., MAZZONE, P., GULLETTA, S., GUGLIOTTA, F., PAPPONE, A., SANTINELLI, V., TORTORIELLO, V., SALA, S., ZANGRILLO, A., CRESCENZI, G., BENUSSI, S. & ALFIERI, O. 2003. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*, 42, 185-97.
- PAQUETTE, M., ROY, D., TALAJIC, M., NEWMAN, D., COUTURIER, A., YANG, C. & DORIAN, P. 2000. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 86, 764-8.
- PATEL, M. R., MAHAFFEY, K. W., GARG, J., PAN, G., SINGER, D. E., HACKE, W., BREITHARDT, G., HALPERIN, J. L., HANKEY, G. J., PICCINI, J. P., BECKER, R. C., NESSEL, C. C., PAOLINI, J. F., BERKOWITZ, S. D., FOX, K. A., CALIFF, R. M. & INVESTIGATORS, R. A. 2011. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365, 883-91.
- PISTERS, R., LANE, D. A., NIEUWLAAT, R., DE VOS, C. B., CRIJNS, H. J. & LIP, G. Y. 2010. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138, 1093-100.
- PRATT, C. M., ROY, D., TORP-PEDERSEN, C., WYSE, D. G., TOFT, E., JUUL-MOLLER, S., RETYK, E., DRENNING, D. H. & ATRIAL ARRHYTHMIA CONVERSION TRIAL, I. 2010. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 106, 1277-83.
- PRYSTOWSKY, E. N., BENSON, D. W., JR., FUSTER, V., HART, R. G., KAY, G. N., MYERBURG, R. J., NACCARELLI, G. V. & WYSE, D. G. 1996. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation*, 93, 1262-77.
- PRYSTOWSKY, E. N. & KATZ, A. 1998. *Atrial fibrillation. In: Textbook of cardiovascular medicine*, Philadelphia, Lippincott-Raven.
- RAGHAVAN, A. V., DECKER, W. W. & MELOY, T. D. 2005. Management of atrial fibrillation in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*, 23, 1127-39.
- REN, J. F., MARCHLINSKI, F. E., CALLANS, D. J., GERSTENFELD, E. P., DIXIT, S., LIN, D., NAYAK, H. M. & HSIA, H. H. 2005. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 474-7.

- RIVARD, L., HOCINI, M., ROSTOCK, T., CAUCHEMEZ, B., FORCLAZ, A., JADIDI, A. S., LINTON, N., NAULT, I., MIYAZAKI, S., LIU, X., XHAET, O., SHAH, A., SACHER, F., DERVAL, N., JAÏS, P., KHAIRY, P., MACLE, L., NATTEL, S., WILLEMS, S. & HAÏSSAGUERRE, M. 2012. Improved outcome following restoration of sinus rhythm prior to catheter ablation of persistent atrial fibrillation: a comparative multicenter study. *Heart Rhythm*, 9, 1025-30.
- ROSTOCK, T., DREWITZ, I., STEVEN, D., HOFFMANN, B. A., SALUKHE, T. V., BOCK, K., SERVATIUS, H., AYDIN, M. A., MEINERTZ, T. & WILLEMS, S. 2010. Characterization, mapping, and catheter ablation of recurrent atrial tachycardias after stepwise ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 160-9.
- ROSTOCK, T., SALUKHE, T. V., HOFFMANN, B. A., STEVEN, D., BERNER, I., MULLERLEILE, K., THEIS, C., BOCK, K., SERVATIUS, H., SULTAN, A. & WILLEMS, S. 2013. Prognostic role of subsequent atrial tachycardias occurring during ablation of persistent atrial fibrillation: a prospective randomized trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6, 1059-65.
- ROSTOCK, T., SALUKHE, T. V., STEVEN, D., DREWITZ, I., HOFFMANN, B. A., BOCK, K., SERVATIUS, H., MULLERLEILE, K., SULTAN, A., GOSAU, N., MEINERTZ, T., WEGSCHEIDER, K. & WILLEMS, S. 2011. Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 8, 1391-7.
- ROSTOCK, T., STEVEN, D., HOFFMANN, B., SERVATIUS, H., DREWITZ, I., SYDOW, K., MULLERLEILE, K., VENTURA, R., WEGSCHEIDER, K., MEINERTZ, T. & WILLEMS, S. 2008. Chronic atrial fibrillation is a biatrial arrhythmia: data from catheter ablation of chronic atrial fibrillation aiming arrhythmia termination using a sequential ablation approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1, 344-53.
- ROSTOCK, T. & WILLEMS, S. 2009. Identifying the soloists in the orchestra of chronic atrial fibrillation: spectral components of subsequent atrial tachycardias in the dominant frequency of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 6, 18-20.
- ROY, D., PRATT, C. M., TORP-PEDERSEN, C., WYSE, D. G., TOFT, E., JUUL-MOLLER, S., NIELSEN, T., RASMUSSEN, S. L., STIELL, I. G., COUTU, B., IP, J. H., PRITCHETT, E. L., CAMM, A. J. & ATRIAL ARRHYTHMIA CONVERSION TRIAL, I. 2008. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 117, 1518-25.
- SCANAVACCA, M. I., D'AVILA, A., PARGA, J. & SOSA, E. 2004. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15, 960-2.
- SCHAFF, H. V., DEARANI, J. A., DALY, R. C., ORSZULAK, T. A. & DANIELSON, G. K. 2000. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 12, 30-7.

- SESHADRI, N., MARROUCHE, N., WILBER, D., PACKER, D. & NATALE, A. 2003. Pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation: recent updates. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26, 1636-40.
- SINGH, B. N., CONNOLLY, S. J., CRIJNS, H. J., ROY, D., KOWEY, P. R., CAPUCCI, A., RADZIK, D., ALIOT, E. M., HOHNLOSER, S. H., EURIDIS & INVESTIGATORS, A. 2007. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*, 357, 987-99.
- SLAVIK, R. S., TISDALE, J. E. & BORZAK, S. 2001. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis*, 44, 121-52.
- STABILE, G., BERTAGLIA, E., SENATORE, G., DE SIMONE, A., ZOPPO, F., DONNICI, G., TURCO, P., PASCOTTO, P., FAZZARI, M. & VITALE, D. F. 2006. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*, 27, 216-21.
- 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, 516-21.
- SUTTORP, M. J., KINGMA, J. H., JESSURUN, E. R., LIE, A. H. L., VAN HEMEL, N. M. & LIE, K. I. 1990. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*, 16, 1722-7.
- SWARTZ, J., PELLERSELS, G. & SILVERS, J. 1994. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 90, 1-335.
- TAKAHASHI, Y., TAKAHASHI, A., KUWAHARA, T., FUJINO, T., OKUBO, K., KUSA, S., FUJII, A., YAGISHITA, A., MIYAZAKI, S., NOZATO, T., HIKITA, H., HIRAO, K. & ISOBE, M. 2010. Clinical characteristics of patients with persistent atrial fibrillation successfully treated by left atrial ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 465-71.
- TAKAHASHI, Y., TAKAHASHI, A., MIYAZAKI, S., KUWAHARA, T., TAKEI, A., FUJINO, T., FUJII, A., KUSA, S., YAGISHITA, A., NOZATO, T., HIKITA, H., SATO, A., HIRAO, K. & ISOBE, M. 2009. Electrophysiological characteristics of localized reentrant atrial tachycardia occurring after catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20, 623-9.
- TAYLOR, G. W., KAY, G. N., ZHENG, X., BISHOP, S. & IDEKER, R. E. 2000. Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs. *Circulation*, 101, 1736-42.

- THOMAS, M. C., DUBLIN, S., KAPLAN, R. C., GLAZER, N. L., LUMLEY, T., LONGSTRETH, W. T., JR., SMITH, N. L., PSATY, B. M., SISCOVICK, D. S. & HECKBERT, S. R. 2008. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens*, 21, 1111-6.
- TILZ, R. R., RILLIG, A., THUM, A. M., ARYA, A., WOHLMUTH, P., METZNER, A., MATHEW, S., YOSHIGA, Y., WISSNER, E., KUCK, K. H. & OUYANG, F. 2012. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1921-9.
- 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, G. 2002. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347, 1834-40.
- VILLACASTIN, J., PEREZ-CASTELLANO, N., MORENO, J. & GONZALEZ, R. 2003. Left atrial flutter after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, 417-21.
- WAZNI, O. M., MARROUCHE, N. F., MARTIN, D. O., VERMA, A., BHARGAVA, M., SALIBA, W., BASH, D., SCHWEIKERT, R., BRACHMANN, J., GUNTHER, J., GUTLEBEN, K., PISANO, E., POTENZA, D., FANELLI, R., RAVIELE, A., THEMISTOCLAKIS, S., ROSSILLO, A., BONSO, A. & NATALE, A. 2005. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 293, 2634-40.
- 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, 1954-68.
- WINKLE, R. A., MEAD, R. H., ENGEL, G. & PATRAWALA, R. A. 2011. Relation of early termination of persistent atrial fibrillation by cardioversion or drugs to ablation outcomes. *Am J Cardiol*, 108, 374-9.
- WOLF, P. A., ABBOTT, R. D. & KANNEL, W. B. 1991. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22, 983-8.
- WOLF, P. A., BENJAMIN, E. J., BELANGER, A. J., KANNEL, W. B., LEVY, D. & D'AGOSTINO, R. B. 1996. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J*, 131, 790-5.
- 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, I. 2002. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347, 1825-33.

- YOSHIDA, K., CHUGH, A., ULFARSSON, M., GOOD, E., KUHNE, M., CRAWFORD, T., SARRAZIN, J. F., CHALFOUN, N., WELLS, D., BOONYAPISIT, W., VEERAREDDY, S., BILLAKANTY, S., WONG, W. S., JONGNARANGSIN, K., PELOSI, F., JR., BOGUN, F., MORADY, F. & ORAL, H. 2009. Relationship between the spectral characteristics of atrial fibrillation and atrial tachycardias that occur after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 6, 11-7.
- ZHAO, L., JIANG, W., ZHOU, L., GU, J., WANG, Y., LIU, Y., ZHANG, X., WU, S. & LIU, X. 2013. The role of valvular regurgitation in catheter ablation outcomes of patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Europace*.
- ZHAO, L., WU, S., JIANG, W., ZHOU, L., GU, J., WANG, Y., LIU, Y., ZHANG, X. & LIU, X. 2014. Differential clinical characteristics and prognosis of patients with longstanding persistent atrial fibrillation presenting with recurrent atrial tachycardia versus recurrent atrial fibrillation after first ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25, 259-65.

7 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Stephan Willems, Direktor der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg, dass ich diese Dissertation an seiner Klinik mit seiner uneingeschränkten Unterstützung durchführen konnte.

Mein größter Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Ing. Boris Hoffmann. Er ist mir von Beginn bis zur Fertigstellung der Arbeit auf außerordentliche Weise zur Seite gestanden und hat mir das wissenschaftliche Arbeiten näher gebracht. Insbesondere die aufwendige Auswertung der elektrophysiologischen Untersuchungen wäre ohne ihn nicht möglich gewesen.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie danke ich für die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre und ihre freundliche Unterstützung.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich für ihre liebevollen moralischen und finanziellen Rückhalt.

Schließlich und keineswegs zuletzt möchte ich meinem Freund Marc von ganzem Herzen für seine Geduld und Motivation danken.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sonja Sophie Hagemann
Geburtsdatum: 16. April 1987
Geburtsort: München
Nationalität: Deutsch

Schulbildung

1993 – 1997 Rotbuchenschule, München
1997 – 2006 Albert-Einstein-Gymnasium, München
09/2003 – 07/2004 St. Mark's School, High School, Southborough, Massachusetts, USA
06/2006 Abitur, Albert-Einstein-Gymnasium, München

Studium

10/2006 – 07/2011 Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
08/2011 – 07/2012 Praktisches Jahr
10 – 11/2012 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10.12.2012 Ärztliche Approbation

Beruf

seit 04/2013 Assistenzärztin, Klinikum Harlaching, Städtisches Klinikum München,
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, den 30.08.2014