

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Aus dem Universitären Herzzentrum der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt  
Elektrophysiologie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Stephan Willems

**Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern mittels  
„stepwise ablation approach“ – Follow-up über 5 Jahre,  
erfolgsbestimmende Prädiktoren und Stellenwert der Ablationsmethode**

## **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Max Fröhlich  
geb. in Walsrode

Hamburg 2016

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.09.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. S. Willems**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. R. Bähring**

*Für meine liebe Frau Julia und meine Eltern in großer Dankbarkeit*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Definition und Einteilung des Vorhofflimmerns</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2. Ätiologie des Vorhofflimmerns</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns</b> .....	<b>6</b>
1.3.1. Induktion des Vorhofflimmerns .....	6
1.3.2. Aufrechterhaltung und Folgen des Vorhofflimmerns .....	7
<b>1.4. Therapie des persistierenden und langanhaltend persistierenden Vorhofflimmerns</b> .....	<b>8</b>
1.4.1. Medikamentöse Therapie .....	8
1.4.1.1. Antithrombotische Therapie.....	8
1.4.1.2. Frequenz- und Rhythmuskontrolle mittels Antiarrhythmika .....	10
1.4.2. AV-Knoten-Ablation .....	11
1.4.3. Katheterablation als Therapieoption mit kurativem Ansatz .....	12
1.4.3.1. Stellenwert der Katheterablation in der Therapie des persistierenden Vorhofflimmerns .....	12
1.4.3.2. Pulmonalvenenisolation.....	13
1.4.3.3. Pulmonalvenenisolation mit Ablation von Linien .....	14
1.4.3.4. Ablation von komplex fraktionierten, atrialen Elektrogrammen .....	15
1.4.3.5. Der „stepwise ablation approach“ .....	16
1.4.3.6. Ablation von Rotoren .....	18
<b>1.5. Ziele der Arbeit</b> .....	<b>19</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1. Datenerhebung</b> .....	<b>19</b>
2.1.1. Ablationsprotokolle .....	20
2.1.2. Follow-up-Fragebögen .....	21
<b>2.2. Patientenkollektiv</b> .....	<b>22</b>

<b>2.3. Studienprotokoll</b> .....	<b>23</b>
<b>2.4. Elektrophysiologische Untersuchung</b> .....	<b>24</b>
2.4.1. Präprozedurales Management .....	24
2.4.2. Transösophageale Echokardiographie .....	24
2.4.3. Antikoagulation und Dauermedikation .....	25
2.4.4. Sedierung und Patientenüberwachung während der Untersuchung .....	25
2.4.5. Anlage der Katheter .....	26
2.4.6. Antikoagulation während der Untersuchung .....	26
2.4.7. Radiofrequenzablation .....	26
2.4.8. 3-D-Geometrie der Vorhöfe durch das EnSite-NavX®-System .....	27
2.4.9. Pulmonalvenenisolation .....	28
2.4.10. Ablation von CFAE im linken Atrium, Koronarvenensinus und rechten Atrium .....	29
2.4.11. Spezifische Ablation von atrialen Tachykardien .....	30
2.4.12. Endpunkt der Prozedur .....	31
2.4.13. Wiederholungsprozeduren .....	31
<b>2.5. Follow-up</b> .....	<b>32</b>
<b>2.6. Statistische Datenanalyse</b> .....	<b>33</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1. Klinische Baselinedaten des Patientenkollektivs</b> .....	<b>34</b>
<b>3.2. Prozedurdaten der Initialprozeduren</b> .....	<b>36</b>
<b>3.3. Prozedurdaten der Wiederholungsprozeduren</b> .....	<b>37</b>
<b>3.4. Langzeit-Follow-up</b> .....	<b>40</b>
<b>3.5. Zeit bis zum Auftreten einer Rezidivarrhythmie</b> .....	<b>43</b>
<b>3.6. Einflussfaktoren auf das Outcome</b> .....	<b>43</b>
<b>3.7. Prozedurkomplikationen</b> .....	<b>45</b>
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>46</b>

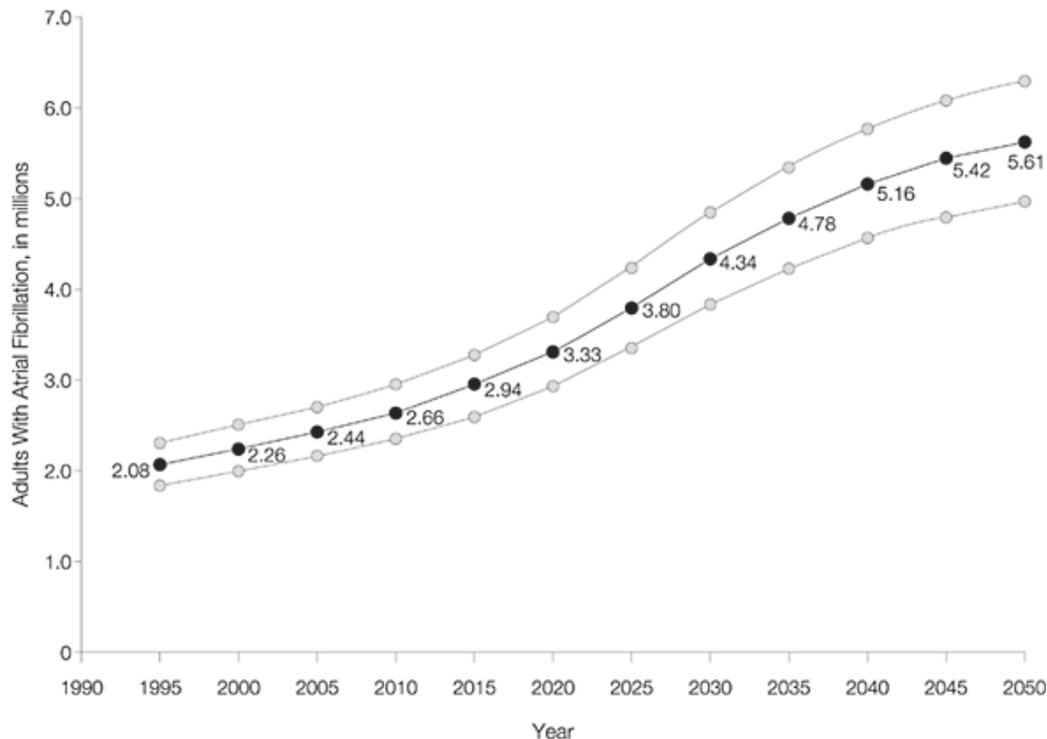
<b>4.1. Langzeit-Outcome nach der Ablation des persistierenden Vorhofflimmerns .....</b>	<b>47</b>
<b>4.2. Komplikationsrisiko des „stepwise ablation approach“ .....</b>	<b>48</b>
<b>4.3. Strategien für die Ablation des persistierenden Vorhofflimmerns .....</b>	<b>49</b>
<b>4.4. Atriale Tachykardien als Rezidivarrhythmie .....</b>	<b>52</b>
<b>4.5. Prädiktoren für einen Langzeiterfolg .....</b>	<b>53</b>
4.5.1. Termination während der Initialprozedur .....	53
4.5.2. Anzahl der Ablationsprozeduren .....	54
4.5.3. Weibliches Geschlecht .....	54
4.5.4. Strukturelle Herzerkrankungen .....	55
4.5.5. Risikostratifizierung von Arrhythmie rezidiven nach Katheterablation .....	55
<b>4.6. Späte Rezidive des Vorhofflimmerns .....</b>	<b>56</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>57</b>
<b>6. Studienlimitationen .....</b>	<b>59</b>
<b>7. Zusätzliche Abbildungen .....</b>	<b>60</b>
<b>8. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen .....</b>	<b>64</b>
<b>9. Verzeichnis der verwendeten Tabellen und Abbildungen .....</b>	<b>66</b>
<b>10. Publikationen der Studie .....</b>	<b>67</b>
<b>11. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>12. Danksagung .....</b>	<b>87</b>
<b>13. Lebenslauf .....</b>	<b>88</b>
<b>14. Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>90</b>

## 1. Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die am häufigsten vorkommende supraventrikuläre Rhythmusstörung bei Erwachsenen und klinisch von großer Bedeutung. Die Prävalenz der Arrhythmie in der gesamten Bevölkerung beträgt 1-2 % und es ist anzunehmen, dass diese in den nächsten 50 Jahren aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung um den Faktor 2,5 ansteigen wird (Abbildung 1) (Stewart et al. 2001, Go et al. 2001). Bei der Population der über 60-Jährigen wird sogar eine Prävalenz von 4-10 % geschätzt (Go et al. 2001). Das entspricht einer Anzahl von derzeit ca. 800.000 Menschen in Deutschland, welche unter Vorhofflimmern leiden. Bei Erreichen des 40. Lebensjahres besteht ein Lebenszeitrisiko von ca. 25 %, Vorhofflimmern zu entwickeln (Naccarelli et al. 2009). Epidemiologischen Studien zufolge ist paroxysmales Vorhofflimmern eine progressive Erkrankung. Etwa 15-30 % der Patienten entwickeln innerhalb von ein bis drei Jahren ein persistierendes Vorhofflimmern (Abe et al. 1997; de Vos et al. 2010; Sakamoto et al. 1998). Aufgrund der zunehmenden Prävalenz in der älteren Bevölkerung ist mit einer deutlichen Belastung der Gesundheitssysteme zu rechnen. Vorhofflimmern ist häufig assoziiert mit chronisch strukturellen Herzerkrankungen oder anderen chronischen Erkrankungen (January et al. 2014). Es geht mit einer Minderung der Lebensqualität einher und durch eine erhöhte Anzahl an Krankenhausaufenthalten und hämodynamischen Komplikationen sowie ein erhöhtes Thromboembolierisiko kommt es zu einer signifikanten Erhöhung der Morbidität und Mortalität (Benjamin et al. 1998; Stewart et al. 2002; Vidaillet et al. 2002). Hierbei zeigte die Framingham-Herzstudie, in der ein Kollektiv von 5209 Probanden in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen über 40 Jahre beobachtet wurde, dass die Mortalität bei Männern 1,5-fach und bei Frauen 1,9-fach erhöht ist (Benjamin et al. 1998). Weiterhin wird ein großer Anteil (15-25 %) der Schlaganfälle durch Vorhofflimmern hervorgerufen (Grau et al. 2001). Da die ursächlichen und aufrechterhaltenden Mechanismen des Vorhofflimmerns, besonders wenn es persistiert, multifaktoriell sind, gestaltet sich die Behandlung häufig komplex. Die Therapie des Vorhofflimmerns kann man neben der Indikationsstellung zur oralen Antikoagulation nach dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score in eine konservative, nichtinvasive und interventionelle, invasive Form unterteilen. Des Weiteren wird in der Therapie zwischen einer Frequenzkontrolle, welche entweder medikamentös oder durch eine Katheterablation des AV-Knotens erreicht wird, und

einer Rhythmuskontrolle unterschieden. Bei der Rhythmuskontrolle findet sowohl die pharmakologische Rhythmisierung und Rhythmuserhaltung als auch die elektrische Kardioversion Anwendung. Im Gegensatz zur medikamentösen Therapie mittels Antiarrhythmika (AA), welche lediglich eine symptomatische Wirkung aufweisen, bietet die linksatriale Katheterablation durch die Elimination der auslösenden Ursachen die Möglichkeit einer kurativen Therapie (Camm et al. 2010; Verma and Natale 2005). Darüber hinaus zeigte eine Analyse der AFFIRM-Studie, dass der Erhalt des Sinusrhythmus mit einer um 47 % geringeren Mortalität assoziiert ist, wohingegen der Einsatz von Antiarrhythmika die Sterblichkeit um 49 % erhöht (Corley et al. 2004). Der Zusammenhang zwischen der erhöhten Mortalität und dem Vorliegen von Vorhofflimmern ist noch weitgehend ungeklärt. In aktuellen Studien wird untersucht, ob durch die Katheterablation von Vorhofflimmern ein Mortalitätsvorteil erreicht werden kann. Die Katheterablation des paroxysmalen Vorhofflimmerns gilt laut der aktuellen Leitlinien als Standardbehandlungsoption mit einer Klasse-1-Empfehlung (Haissaguerre et al. 1998; Camm et al. 2010; Camm et al. 2012). Die bei dieser Behandlungsform vorgenommene Pulmonalvenenisolation (PVI) zeigt im Langzeitverlauf über 5 Jahre geschätzte Erfolgsraten von 70-80 %, wenn im Durchschnitt 1,5 Prozeduren pro Patient durchgeführt wurden (Cheema et al. 2006; Ouyang et al. 2010; Bertaglia et al. 2010; Tzou et al. 2010). Inzwischen stellt die Katheterablation auch bei Vorliegen von persistierendem Vorhofflimmern eine Behandlungsoption dar. Aufgrund der komplexen Mechanismen, denen persistierendes Vorhofflimmern unterliegt, sind die klinischen Erfolgsraten bei der Durchführung der Katheterablation momentan jedoch beschränkt und es hat sich bisher noch kein Standardverfahren über die vollständige Isolation der Pulmonalvenen (PV) hinaus etabliert (Haissaguerre et al. 2008; Ouyang et al. 2010; Wright et al. 2008). Da die Erfolgsraten nach alleiniger Pulmonalvenenisolation bei diesen Patienten jedoch moderat sind, haben vergangene Studien gezeigt, dass eine zusätzliche Substratmodifikation die klinischen Erfolgsraten verbessern kann. Hier kommen mit dem Setzen von linearen Läsionen und der Ablation komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE) bisher unterschiedliche Ablationsansätze zum Einsatz (Knecht et al. 2008; Nademanee et al. 2004; Oral et al. 2007; Verma et al. 2008; Willems et al. 2006). Der „stepwise ablation approach“ zur Behandlung von persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern wurde 2005 durch Haissaguerre und seine Arbeitsgruppe eingeführt. Dieser Ablationsansatz zeigte über einen mittleren Zeitraum Erfolgsraten, die mit der

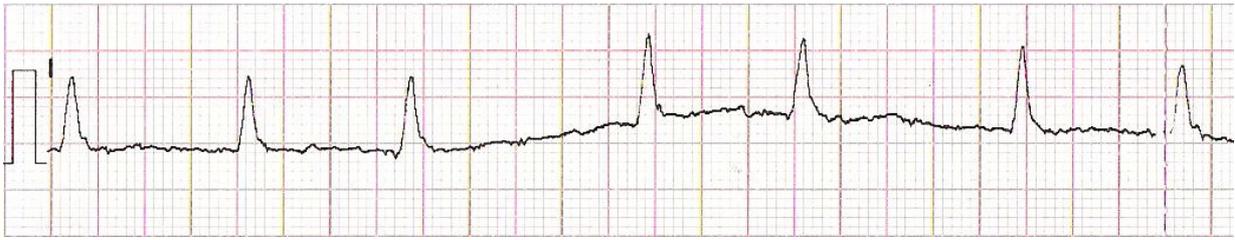
Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern vergleichbar waren, allerdings eine höhere Anzahl von Prozeduren benötigte (Haissaguerre et al. 2005b; Porter et al. 2008; Rostock et al. 2011). Allerdings stehen Daten über den Langzeitverlauf von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach einer Ablationsbehandlung bislang nur sehr begrenzt zur Verfügung (Rostock et al. 2011).



**Abbildung 1:** Hochgerechnete Zahl der Erwachsenen mit Vorhofflimmern (in Millionen) in den USA zwischen 1995 und 2050 (Go et al. 2001)

### 1.1. Definition und Einteilung des Vorhofflimmerns

Erstmalig wurde Vorhofflimmern 1906 durch Willem Einthoven (1860-1927) im Elektrokardiogramm (EKG) registriert (Lip and Beavers 1995). Vorhofflimmern ist definitionsgemäß eine kardiale, supraventrikuläre Rhythmusstörung, welche im Oberflächenelektrokardiogramm durch das Fehlen von abgrenzbaren P-Wellen sowie durch unregelmäßige R-R-Intervalle charakterisiert wird. Aus diesem Grund wird Vorhofflimmern zum Teil auch als absolute Arrhythmie bezeichnet. Die atriale Zykluslänge, die das Intervall zwischen zwei Vorhofaktionen bezeichnet, ist variabel und kleiner als 200 ms, was einer atrialen Frequenz von über 300/min entspricht (Abbildung 2) (Camm et al. 2010).



**Abbildung 2:** Vorhofflimmern im EKG (50 mm/s)

Anhand der Episodendauer kann Vorhofflimmern neben der erstmaligen Diagnose in vier verschiedene Typen eingeteilt werden (Camm et al. 2010):

- Paroxysmales Vorhofflimmern, welches üblicherweise innerhalb von 48 Stunden terminiert und nicht länger als 7 Tage persistiert. Nach Ablauf von 48 Stunden ist in der Regel die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konversion gering und eine orale Antikoagulation sollte erwogen werden, um konsekutive Komplikationen zu vermeiden.
- Persistierendes Vorhofflimmern, bei dem die Episode länger als eine Woche anhält oder eine Termination durch pharmakologische oder elektrische Kardioversion erreicht wird.
- Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern, das eine kontinuierliche Episodenlänge von über einem Jahr aufweist, wobei im Gegensatz zum permanenten Vorhofflimmern die Entscheidung getroffen wird, eine rhythmuserhaltende Therapie durchzuführen. Gerade in Bezug auf die verbesserten Möglichkeiten der Rhythmisierung durch die interventionelle Katheterablation werden Patienten immer häufiger der Kategorie „langanhaltend“ zugeordnet.
- Permanentes Vorhofflimmern, bei dem das Vorhofflimmern vom Patienten (und Arzt) toleriert und kein Rhythmisierungsversuch unternommen wird.

## 1.2. Ätiologie des Vorhofflimmerns

Die Ursachen des Vorhofflimmerns sind sehr vielseitig, wobei der kleinste Anteil auf reversiblen Ursachen beruht. Diese umfassen neben extrakardialen Ursachen wie dem Alkoholexzess (Ettinger et al. 1978), welcher auch als „Holiday-Heart-Syndrom“ bezeichnet wird, und der Hyperthyreose (Frost et al. 2004) vor allem akute

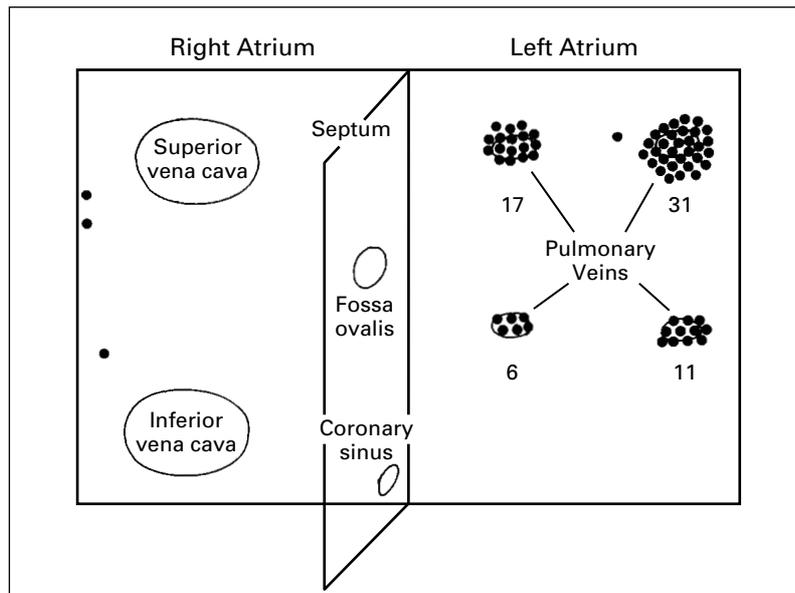
Erkrankungen wie z. B. den akuten Myokardinfarkt (Liberthson et al. 1976) und die Lungenembolie (Hald et al. 2014) sowie kardiale und nichtkardiale operative Eingriffe (Bhave et al. 2012; Maisel et al. 2001). Neben diesen spielen Herzklappenerkrankungen, vor allem Mitralklappenvitien, eine wichtige Rolle in der Ätiologie des Vorhofflimmerns. Das deutsche Register des Kompetenznetzes für Vorhofflimmern verzeichnete 2009 bei 29,1 % der Patienten mit Vorhofflimmern (bzw. 30,3 % der Patienten mit persistierendem und 39,7 % mit permanentem VHF) eine Mitralklappeninsuffizienz (Nabauer et al. 2009). Infolge der heute geringeren Prävalenz von rheumatischem Fieber und der erhöhten Lebenserwartung in den Industrieländern ist inzwischen die degenerative Mitralklappeninsuffizienz am häufigsten (Vahanian et al. 2012). Das Vorhofflimmern entsteht hierbei durch eine Mitralklappen-Regurgitation, die zur Volumenbelastung und im weiteren Verlauf zu einer Dilatation des linken Vorhofs mit Veränderung des Vorhofmyokards („Substrat“) führt. Bei etwa einem Drittel der Patienten lässt sich keine zugrundeliegende Erkrankung ermitteln, was als „lone atrial fibrillation (lone AF)“ bezeichnet wird (Kopecky et al. 1987; Lévy et al. 1999). Die hiervon betroffenen Patienten sind im Vergleich zu Patienten, die unter einer strukturellen Herzerkrankung leiden, häufig jünger ( $\leq 60$  Jahre), männlich und haben eine wesentlich geringere Rate an Komplikationen unter Vorhofflimmern (Kopecky et al. 1987). Eine familiäre Häufung von „lone AF“ ist typisch (Oyen et al. 2012). Ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern ist Übergewicht mit einem Body Mass Index (BMI) von über  $30 \text{ kg/m}^2$  (Frost et al. 2005; Wang et al. 2004). Dies ist vor allem auf den erhöhten linksatrialen Druck und das erhöhte linksatriale Volumen wie auch auf die verkürzte effektive Refraktärzeit im linken Atrium (LA), den proximalen und distalen Pulmonalvenen zurückzuführen (Munger et al. 2012). In einer Vielzahl der Fälle ist Vorhofflimmern jedoch mit kardialen Grunderkrankungen verbunden, wie z. B. einem Herzklappenvitium (Grigioni et al. 2002), einem arteriellen Hypertonus (Krahn et al. 1995), der koronaren Herzerkrankung, hypertrophen und dilatativen Kardiomyopathien (Robinson et al. 1990) oder kongenitalen Herzfehlern (Tikoff et al. 1968).

### 1.3. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

#### 1.3.1. Induktion des Vorhofflimmerns

Lange wurde davon ausgegangen, dass Vorhofflimmern durch einen einzelnen, sich schnell entladenden Focus aus dem Atrium hervorgerufen werden würde (Scherf 1947). Moe et al. etablierten die Multiple-wavelet-Hypothese, laut der Vorhofflimmern auf multiplen, chaotischen und unabhängigen Erregungen in beiden Atrien beruhte (Moe et al. 1964). Den Beginn der Ablation von Vorhofflimmern stellte die chirurgische Ablation durch die sogenannte Cox-Maze-Operation dar. Bei der operativen Ablation wird, basierend auf der Multiple-wavelet-Hypothese, das linke Atrium mit Linien durchzogen um das Ausbreiten und die Aufrechterhaltung der Vorhofflimmererregungen zu verhindern. Häufig wird die Cox-Maze-Operation in Verbindung mit anderen Eingriffen wie Herzklappen- oder Bypass-Operationen durchgeführt (McCarthy et al. 1993). Heute ist jedoch bekannt, dass Vorhofflimmern maßgeblich auf fokale Entladungen (Trigger-Hypothese) mit Ursprung in den proximalen Abschnitten aller vier Pulmonalvenen zurückzuführen ist. Dort konnte atriales Myokard nachgewiesen werden, welches schnelle, fokale Entladungen und Mikro-Reentry-Kreisläufe zeigte (Haissaguerre et al. 1998; Schotten et al. 2011). Am häufigsten wurden die Foci in den linken und rechten superioren Pulmonalvenen gefunden (Abbildung 3) (Haissaguerre et al. 1998). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Triggerung durch bestimmte Einflüsse wie z. B. eine Steigerung der Sensitivität von Ionenkanälen aufgrund einer Vorhofdilatation (Kalifa et al. 2003), einen erhöhten sympathischen und parasympathischen Tonus (Shen et al. 2012) oder durch andere supraventrikuläre Arrhythmien gefördert wird (Schotten et al. 2011). Die Weiterleitung der hochfrequenten Entladungen aus den Pulmonalvenen und letztendlich das Flimmern der Atrien wird durch eine kurze Aktionspotentialdauer, eine kurze Refraktärzeit, die sich mit ansteigender Frequenz weiter verkürzt, und eine sehr schnelle elektrische Leitungsfähigkeit des Vorhofmyokards ermöglicht (Allessie et al. 2001). Ein weiterer, neuer Erklärungsansatz für die Entstehung und Perpetuierung von Vorhofflimmern ist die Rotoren-Hypothese. Hierbei wird angenommen, dass das Vorhofflimmern nach Induktion durch einen fokalen Trigger auf einer ununterbrochenen, hochfrequenten, periodischen Aktivität beruht, die aus einer oder mehreren kreisenden Erregungen im linken Atrium, hervorgeht. Diese Erregungswellen breiten sich über die Atrien aus

und brechen in weitere, unabhängige Wellen, die das typische, ungeordnete, fibrillatorische Bild von Vorhofflimmern zeigen. Grundlage ist das Vorliegen eines entsprechenden heterogenen Substrats durch elektrisches und strukturelles Remodelling der Vorhöfe (Mandapati et al. 2000; Jalife 2003; Vaquero et al. 2008;). Diese Mechanismen werden jedoch bisher im Rahmen der Hypothesengenerierung nur angenommen und sind letztendlich noch nicht bewiesen.



**Abbildung 3:** Die Pulmonalvenen als Trigger von Vorhofflimmern bei 45 Patienten (Haissaguerre et al. 1998), "Reproduced with permission from Haissaguerre et al. 1998, Copyright Massachusetts Medical Society"

### 1.3.2. Aufrechterhaltung und Folgen des Vorhofflimmerns

Die Aufrechterhaltung von paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern unterscheidet sich oftmals in ihren Ursachen. Während paroxysmales Vorhofflimmern durch fokale Entladungen und Mikro-Reentry-Kreisläufe in den Pulmonalvenen selbst aufrechterhalten wird, spielen bei persistierendem Vorhofflimmern weitaus komplexere Mechanismen eine Rolle (Arora et al. 2003; Jais et al. 2002; Haissaguerre et al. 2008; Haissaguerre et al. 2014). Es konnte gezeigt werden, dass fokale Aktivitäten und mehr oder weniger stabile Mikro-Reentry-Kreisläufe als „Treiberdomänen“ außerhalb der Pulmonalvenen persistierendes Vorhofflimmern perpetuieren (Haissaguerre et al. 2008; Haissaguerre et al. 2014).

Prädisponierend für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern sind vor allem durch z. B. Fibrose entstandenes strukturelles und elektrisches Remodelling des atrialen Myokards (Thijssen et al. 2000). Weiterhin ist bekannt, dass schon paroxysmales Vorhofflimmern, welches chronischem Vorhofflimmern häufig vorausgeht, nach kurzer Zeit (Minuten) vorübergehende Änderungen in der atrialen Elektrophysiologie hervorruft und so die Persistenz des Vorhofflimmerns fördert („Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“) (Wijffels et al. 1995). Dies lässt sich vor allem mit der Verkürzung der atrialen Refraktärzeit innerhalb und zwischen verschiedenen Regionen in den Vorhöfen aufgrund der hohen Frequenz an elektrischer Aktivierung begründen (Fareh et al. 1998; Wijffels et al. 1997). Die genauen Ursachen für das elektrische Remodelling sind bis heute nicht abschließend geklärt. Ein möglicher Erklärungsansatz besteht in einem Remodelling der Kalziumkanäle durch einen veränderten Proteingehalt des L-Typ-Kalziumkanals (Brundel et al. 2001).

#### **1.4. Therapie des persistierenden und langanhaltend persistierenden Vorhofflimmerns**

##### 1.4.1. Medikamentöse Therapie

##### 1.4.1.1. Antithrombotische Therapie

Das Risiko von thromboembolischen Ereignissen ist für Patienten mit Vorhofflimmern erhöht. Etwa ein Viertel aller, vor allem schwerer, Schlaganfälle sind die Folge von Vorhofflimmern (Grau et al. 2001). Durch eine Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass das relative Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, durch eine orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K-Antagonisten um 67 % gesenkt werden kann (Hart et al. 2007). Hierbei liegt die optimale International Normalized Ratio (INR) im Bereich von 2,0-3,0. Neben Alter und Geschlecht werden zur Abschätzung des thromboembolischen Risikos mittels des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores (Tabelle 1) Risikofaktoren wie z. B. die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, erlittene Schlaganfälle, vaskuläre Vorerkrankungen sowie chronische Herzinsuffizienz und die linksventrikuläre Dysfunktion herangezogen. Anhand der Score-Punktzahl erfolgt dann die Indikationsstellung für eine OAK, wobei ab einem Score-Wert von  $\geq 1$  eine OAK empfohlen wird (Camm et al. 2010). Ebenfalls kommen heute „neue“ orale

Antikoagulanzen (NOAK) zum Einsatz. Sie lassen sich in die Klassen der oralen direkten Thrombininhibitoren mit dem Wirkstoff Dabigatran und orale Faktor-Xa-Inhibitoren mit den Wirkstoffen Rivaroxaban und Apixaban einteilen (Ahrens et al. 2010). Der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich der dualen Plättchenhemmung, wird in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen (Camm et al. 2010). Es konnte nachgewiesen werden, dass die OAK mit Vitamin-K-Antagonisten einer Plättchenhemmung bei der Prävention von Schlaganfällen überlegen ist, ohne dass die Patienten einem größeren Blutungsrisiko ausgesetzt sind (Connolly et al. 2009a; Mant et al. 2007). Die AVERROES-Studie zeigte bei Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht geeignet sind, dass Apixaban das Schlaganfallrisiko und das Risiko für systemische Embolien signifikant reduzieren kann, ohne die Rate an relevanten Blutungskomplikationen gegenüber einer Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern (Aspirin) zu erhöhen (Connolly et al. 2011a). Zudem gibt es bei der Verwendung von Acetylsalicylsäure im Vergleich zu einem Placebo keine signifikanten Unterschiede in der Prognose und Reduktion von Schlaganfällen (Hart et al. 2007; Sato et al. 2006). Eine Vergleichsstudie über die periprozedurale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten und dem NOAK Dabigatran ergab keine erhöhte Rate an Blutungskomplikationen sowie keine Unterlegenheit in der Prävention von zerebralen Insulten für Dabigatran, wenn es 24 h vor der Ablation abgesetzt wurde (Bassiouny et al. 2013). Generell erwies sich in mehreren Studien, dass die NOAK der OAK mit Vitamin-K-Antagonisten in der Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (Schlaganfall und systemische Embolie) und bei Blutungskomplikationen nicht unterlegen sind, für Apixaban zeigte sich sogar eine Überlegenheit (Connolly et al. 2009b; Granger et al. 2011; Patel et al. 2011a). Ob diese Risikostratifizierung auch auf Patienten nach erfolgreicher Ablation von Vorhofflimmern sinnvoll angewendet werden kann, ist letztlich nicht geklärt. Aktuelle Single-Center-Daten weisen darauf hin, dass das Risiko bei diesen Patienten am ehesten deutlich geringer ist. Die Frage der OAK nach Vorhofflimmerablation ist somit noch nicht abschließend geklärt.

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsC-Score		
Abkürzung im Score	Risikofaktor	Punkte
C	Herzinsuffizienz	1
H	Hypertonie	1
A <sub>2</sub>	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub>	Schlaganfall/ TIA/ Embolie	2
V	Vaskuläre Grunderkrankung (pAVK/KHK)	1
A	Alter ≥ 65 ≤ 74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

*Der maximale Score-Wert beträgt 9 (das Alter wird mit 1 oder 2 Punkten gewertet).*

**Tabelle 1:** Struktur des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-Scores, modifiziert nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Camm et al. 2010)

#### 1.4.1.2. Frequenz- und Rhythmuskontrolle mittels Antiarrhythmika

Neben der Thromboembolieprophylaxe und der Therapie der kardialen Grunderkrankungen ist die frequenzregulierende Therapie bei den meisten Patienten mit Vorhofflimmern notwendig. Liegt trotz Vorhofflimmern eine bradykarde oder normale Herzfrequenz vor, steht die frequenzregulierende Therapie nicht im Vordergrund. Hierfür werden negativ dromotrope Substanzen wie  $\beta$ -Blocker (Klasse II nach Vaughan Williams), Digitalis, Kalziumantagonisten (Klasse IV), die auf den L-Typ-Kalziumkanal wirken, und Amiodaron sowie Dronedaron (jeweils Klasse III) verwendet. Antiarrhythmika der Klasse I sind nicht effektiv zur Frequenzkontrolle und kommen deshalb hier nicht zum Einsatz (Camm et al. 2010). Permanentes Vorhofflimmern wird durch Frequenzkontrolle behandelt, wobei eine weniger strenge Frequenzregulierung (Zielfrequenz in Ruhe < 110/min) einer strikten Regulierung der Herzfrequenz (Zielfrequenz in Ruhe < 80/min) nicht unterlegen und mit einer geringeren Anzahl an Schrittmacherimplantationen verbunden ist (Van Gelder et al. 2010). Eine rhythmuserhaltende Therapie ist zum einen angezeigt, wenn die Symptomatik trotz adäquater Frequenzkontrolle fortbesteht, zum anderen bei jungen Patienten, hoher Aktivität im Lebensalltag oder ausgeprägter Symptomatik (Camm et al. 2010). Die AF-CHF-Studie belegte, dass eine Rhythmuskontrolle, hier hauptsächlich mit Amiodaron und bei Patienten mit Herzinsuffizienz, keinen Effekt auf die Sterberate bei Vorhofflimmern aufwies (Roy et al. 2008). Als Medikation für

die Rhythmuskontrolle werden verschiedene Antiarrhythmika der Klassen I-III eingesetzt. Dabei ist Amiodaron (Klasse III) den anderen Antiarrhythmika Flecainid, Propafenon (jeweils Klasse Ic) und Sotalol (Klasse III) bei der Verhinderung von Rezidiven überlegen (Lafuente-Lafuente et al. 2007). Seit November 2009 steht zusätzlich Dronedaron (Klasse III) zur antiarrhythmischen Dauertherapie zur Verfügung. Im Vergleich mit Amiodaron zeigte sich Dronedaron im Rahmen der DIONYSOS-Studie bei der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus (SR) jedoch weniger effizient. Aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils stellt es trotzdem eine Alternative dar (Le Heuzey et al. 2010). Im September des Jahres 2011 wurde durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung von Dronedaron eingeschränkt, nachdem bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern in der PALLAS-Studie gegenüber einem Placebo eine höhere Rate an kardiovaskulären Komplikationen und bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden konnte (EMA 2011; Kober et al. 2008; Connolly et al. 2011b). Daher findet es bei permanentem Vorhofflimmern und Patienten mit Herzinsuffizienz keine Anwendung mehr und ist letztendlich bei geringer Wirksamkeit Patienten mit z. B. erhaltener Pumpfunktion bei leichter koronarer Herzkrankheit (KHK) vorbehalten, bei denen Klasse-Ic-Antiarrhythmika nicht in Frage kommen (Camm et al. 2012).

### 1.4.2. AV-Knoten-Ablation

Bei der Katheterablation des AV-Knotens mit konsekutiver Schrittmacherimplantation handelt es sich um ein palliatives Therapieverfahren, bei dem der AV-Knoten oder das His-Bündel irreversibel zerstört wird. Dieses Verfahren findet seine Anwendung bei Patienten mit erfolglosen Behandlungsversuchen durch frequenzregulierende Medikamente und linksatriale Ablation oder fehlender Indikation für eine rhythmuserhaltende Therapie (Camm et al. 2010). Die irreversible Zerstörung führt zu einer normalisierten und regularisierten Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung (Mitsui et al. 1978). Aufgrund des weiterhin bestehenden Vorhofflimmerns nach der Ablation muss die Antikoagulation lebenslang fortgesetzt werden (Brignole 2000; Camm et al. 2010). Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion muss die Implantation einer linksventrikulären Sonde evaluiert werden,

insbesondere bei Patienten, bei denen die alleinige rechtsventrikuläre Stimulation nach AV-Knotenablation nicht gut toleriert wird.

### 1.4.3. Katheterablation als Therapieoption mit kurativem Ansatz

#### 1.4.3.1. Stellenwert der Katheterablation in der Therapie von persistierendem Vorhofflimmern

In den aktuellen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) für das Management von Vorhofflimmern aus dem Jahr 2010 und dem 2012 veröffentlichten Update ist die Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern mit einem Klasse-IIa-Empfehlungsgrad (Evidenzgrad B) versehen (Camm et al. 2010; Camm et al. 2012). Die Indikation zur Katheterablation besteht bei symptomatischem Vorhofflimmern, das refraktär gegen eine antiarrhythmische Therapie mit Flecainid, Propafenon, Dronedaron, Amiodaron und Sotalol ist. Dabei sollte der Erhalt des Sinusrhythmus angestrebt werden und der Eingriff an einem erfahrenen und zertifizierten Zentrum mit in der Katheterablation geschulten Elektrophysiologen stattfinden. Eine Indikation für die Katheterablation von asymptomatischen Patienten besteht derzeit nicht. Für die Ablation von langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern wird lediglich eine Klasse-IIb-Empfehlung (Evidenzgrad C) ausgesprochen. Das Ziel der Katheterablation ist generell die vollständige Isolation der Pulmonalvenen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad A). Bei einem Rezidiv der Arrhythmie innerhalb 6 Wochen nach der Ablation sollte eine Rhythmuskontrolle („watch and wait“) mittels antiarrhythmischer Medikation und/oder Kardioversion erfolgen, jedoch keine erneute Ablation durchgeführt werden (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B) (Camm et al. 2012). Der Stellenwert der Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern ist jedoch weiterhin nicht gänzlich klar, weil der Evidenzgrad in den Leitlinien zumeist auf nicht randomisierten Studien basiert und eher schwach ist (Camm et al. 2012). Die Langzeiterfolge der Katheterablation bei nicht paroxysmale Vorhofflimmern sind größtenteils von den Eigenschaften des Patientenkollektivs abhängig und in den meisten Studien wird persistierendes und langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern zusammengefasst (Ganesan et al. 2013). Erst kürzlich jedoch konnte durch die prospektive, multizentrische, randomisierte SARA-Studie der Vorteil einer Katheterablation bei persistierendem

Vorhofflimmern gegenüber einer medikamentösen Therapie gezeigt werden. Über einen Follow-up-Zeitraum von 12 Monaten war der Anteil an arrhythmiefreien Patienten in der Gruppe mit Katheterablation (60,2 %) signifikant höher als in der Gruppe mit antiarrhythmischer Medikation (29,2 %) (Mont et al. 2014).

#### 1.4.3.2. Pulmonalvenenisolation

Nachdem Haissaguerre et al. in einer Studie, die auch als Pionierarbeit angesehen wird, die Pulmonalvenen als maßgebende Trigger von paroxysmalem Vorhofflimmern identifiziert hatten, etablierte sich im weiteren Verlauf die Pulmonalvenenisolation als Therapieverfahren mit kurativem Ansatz (Camm et al. 2010; Haissaguerre et al. 1998). In den aktuellen Leitlinien wird für die Pulmonalvenenisolation bei paroxysmalem Vorhofflimmern eine Klasse-Ia-Empfehlung (Evidenzgrad A) ausgesprochen (Camm et al. 2010). Auch bei persistierendem Vorhofflimmern ist die PVI in der Gesamtheit derzeit sicherlich die am häufigsten durchgeführte Ablationsmethode. Zu Anfang wurden die Foci des Vorhofflimmerns innerhalb der Pulmonalvenen ablatiert (Haissaguerre et al. 1998). Diese Verfahrensweise wies jedoch eine erhöhte Komplikationsgefahr in Form einer Stenosierung der Pulmonalvenen durch Fibrosebildung auf (Robbins et al. 1998; Scanavacca et al. 2000). Im Rahmen der Weiterentwicklung des ursprünglichen Konzepts der Triggerelimination innerhalb der Pulmonalvenen wird heute die zirkumferentielle, ostiale Isolation der Pulmonalvenen mit dem Endpunkt der Elimination bzw. Dissoziation aller Potentiale aus den Pulmonalvenen durchgeführt (Haissaguerre et al. 2000). Diese Methode weist bei paroxysmalem Vorhofflimmern auch im Langzeitverlauf über 5 Jahre und durchschnittlich 1,5 Prozeduren pro Patient in zahlreichen Studien gute Erfolgsraten von 70-80 % auf (Cheema et al. 2006; Ouyang et al. 2010; Bertaglia et al. 2010; Tzou et al. 2010). Für die Therapie des persistierenden Vorhofflimmerns wurde jedoch in vielen Studien bisher nur eine begrenzte Erfolgsrate für die PVI publiziert (Oral et al. 2002; Willems et al. 2006). Tilz et al. veröffentlichten 2012 Langzeitdaten über 5 Jahre für die Katheterablation bei langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern, basierend auf der Pulmonalvenenisolation. Hier lagen die Erfolgsraten im Erhalt des Sinusrhythmus mit einer Prozedur bei 20,3 % und bei multiplen Prozeduren (im Mittel 2) bei 45 %. Erstaunlicherweise zeigte sich auch bei Patienten, bei denen ausschließlich

Pulmonalvenenisolationen (Spanne von 1-5) durchgeführt wurden, eine Erfolgsrate von 46,7 % (Tilz et al. 2012). Letztendlich lassen sich die bisher begrenzten Erfolgsraten der PVI bei persistierendem Vorhofflimmern durch die weitaus komplexeren Mechanismen, welche neben der Triggerung aus den Pulmonalvenen an der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns beteiligt sind, erklären. Diese Mechanismen wurden bereits auf den Seiten 6 bis 8 beschrieben.

#### 1.4.3.3. Pulmonalvenenisolation mit Ablation von Linien

Da für die kurative Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern mittels alleiniger Pulmonalvenenisolation bisher nur begrenzte Erfolgsraten erzielt wurden, erweiterten verschiedene Arbeitsgruppen die Ablationsmethode um eine Substratmodifikation durch Setzen von linearen Läsionen im linken Vorhof (Oral et al. 2002; Willems et al. 2006). Lineare Läsionen können in Form von Dachlinien (roof lines) zwischen der rechten und linken superioren Pulmonalvene, einer Mitral-Isthmus-Linie zwischen dem posterioren Mitralannulus und der linken inferioren Pulmonalvene und der Ablation des Cavotrikuspidal-Isthmus (CTI) gesetzt werden (Willems et al. 2006). Der angestrebte Endpunkt der linearen Ablation, welcher mittels Differential-pacing-Manöver validiert wird, ist der vollständige Leitungsblock über den linearen Läsionen (Jais et al. 2004). Willems et al. konnten in einer prospektiven, randomisierten Studie zeigen, dass sich die Rezidivrate des Vorhofflimmerns im Follow-up über ein Jahr signifikant verringern ließ, indem man die Pulmonalvenenisolation durch eine Substratmodifikation mit linearen Läsionen erweiterte (Willems et al. 2006). In der vor kurzem publizierten, multizentrischen, multinationalen und randomisierten STAR-AF-2-Studie zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate zwischen den Patientengruppen, die eine Pulmonalvenenisolation plus Ablation von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE; 48 % SR über 18 Monate), eine isolierte Pulmonalvenenisolation (59 % SR) und eine Pulmonalvenenisolation mit linearer Ablation (44 % SR) erhalten hatten (Verma et al. 2015).

#### 1.4.3.4. Ablation von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen

Ein weiterer katheterinterventioneller Ablationsansatz, bestehend in der Ablation von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen wurde in einer ersten Studie durch Nademanee et al. beschrieben (Nademanee et al. 2004). Die Arbeitsgruppe publizierte, dass CFAE neben den Triggern aus den Pulmonalvenen ein weiteres elektrophysiologisches Substrat für Vorhofflimmern und somit ein ideales Ziel für die Ablation und Termination der Rhythmusstörung darstellen (Nademanee et al. 2004). CFAE wurden bereits von Konings et al. während des intraoperativen Mappings von Patienten mit Vorhofflimmern beobachtet, meistens in Arealen mit langsamer Erregungsleitung und/oder elektrophysiologischen Umkehrpunkten am Ende von funktionellen Blöcken (Konings et al. 1997). Man folgerte, dass diese Areale während des Vorhofflimmerns entweder für einen kontinuierlichen Reentry-Kreis oder für das Überlappen von verschiedenen Kreisen der Flimmerwellen stehen (Konings et al. 1994; Konings et al. 1997; Nademanee et al. 2004). Nademanee et al. definierten CFAE wie folgt (Nademanee et al. 2004):

- Atriale Elektrogramme, bestehend aus zwei oder mehr Deflexionen und/oder hochfrequente, kontinuierliche Deflexionen in der Grundlinie, die einen verlängerten Aktivierungskomplex bilden, aufgezeichnet über eine Periode von 10 Sekunden.
- Elektrogramme mit sehr kurzen Zykluslängen von unter 120 ms, gemittelt über eine Aufzeichnungsperiode von 10 Sekunden.

Primäre Endpunkte der Ablation von CFAE sind die komplette Elimination aller Areale mit CFAE oder die Terminierung des Vorhofflimmerns in einen Sinusrhythmus (Nademanee et al. 2004). Eine Pulmonalvenenisolation ist nicht bei allen Ablationsmethoden von CFAE vorgesehen. In der initialen Studie von Nademanee et al. wurde bei ausschließlich durchgeführter Ablation der CFAE eine hohe Erfolgsrate im Ein-Jahres-Follow-up von 76 % für das Gesamtkollektiv (paroxysmales und persistierendes VHF) und von 77 % für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern beobachtet (Nademanee et al. 2004). Diese Erfolgsraten konnten jedoch in anderen Studien nicht reproduziert werden. Es zeigte sich, dass Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern häufig eine zweite Prozedur benötigen, um eine moderate Erfolgsrate von 57 % über einen kurzen Zeitraum beobachten zu können (Oral et al. 2007). Eine intraprozedurale Konversion in den Sinusrhythmus ließ sich durch Oral und seine Arbeitsgruppe nur in 16 % der Fälle beobachten – im

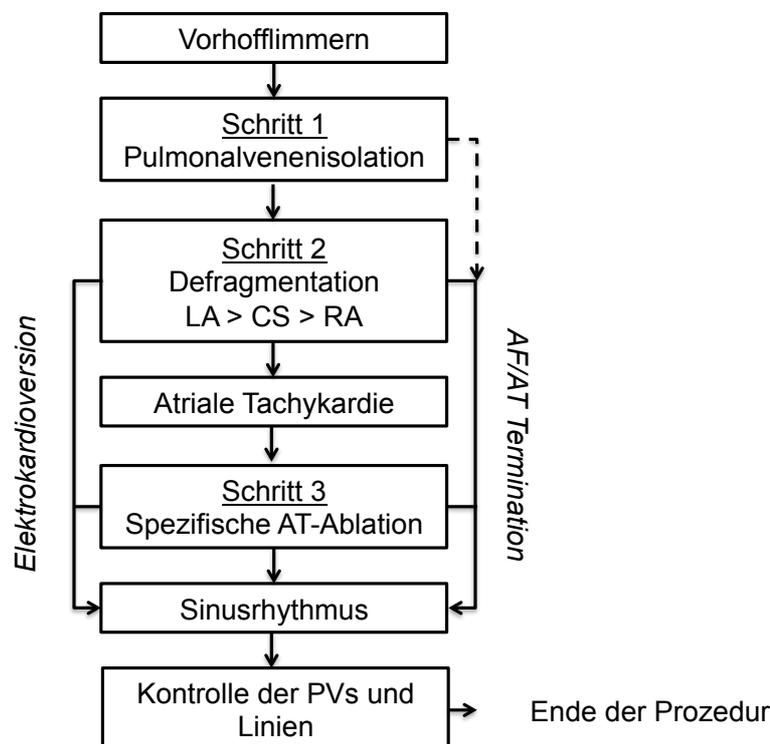
Gegensatz zu 62 % in der zuvor durchgeführten Studie von Nademanee et al. (Nademanee et al. 2004; Oral et al. 2007). Als Rezidivursachen wurden bei Wiederholungsprozeduren häufig pulmonalvenenabhängiges Vorhofflimmern sowie verschiedene Makro-Reentry-Tachykardien identifiziert. Oral et al. folgerten, dass die Effektivität der Ablation von CFAE bei persistierendem Vorhofflimmern durch eine routinemäßige PVI gesteigert werden kann (Oral et al. 2007). Diese Annahme konnte durch eine Metaanalyse von Brooks et al. gestützt werden. Dabei zeigte sich, dass signifikant bessere Ergebnisse durch eine PVI plus CFAE-Ablation als bei einer reinen PVI erzielt werden (Brooks et al. 2010). Jedoch zeigte auch hier die STAR-AF-2-Studie keinen signifikanten Erfolgsvorteil im Vergleich mit einer isolierten PVI bzw. einer PVI mit Ablation von Linien, sodass auf Grundlage dieser Ergebnisse die routinemäßige Ablation von CFAE nach einer PVI bei persistierendem Vorhofflimmern keine zusätzliche Verbesserung der Ergebnisse zu erzielen scheint. Die alleinige Ablation von CFAE hat heute als Ablationsstrategie bei Vorhofflimmern praktisch keine Bedeutung mehr.

#### 1.4.3.5. Der „stepwise ablation approach“

Die Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern mittels „stepwise ablation approach“ mit dem Endpunkt der Termination in einen Sinusrhythmus oder in eine atriale Tachykardie (AT) wurde erstmals durch die Bordeaux-Gruppe im Jahr 2005 beschrieben. In der initialen Studie zeigten sich Erfolgsraten in der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus von über 80 % (Haissaguerre et al. 2005a, 2005b). Daten über das Langzeit-Outcome für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach Ablationsbehandlungen stehen allerdings bislang nur begrenzt zur Verfügung (Rostock et al. 2011; Scherr et al. 2014; Tilz et al. 2012).

Bisher konnten Rostock et al. 2011 zeigen, dass sich über einen mittleren Zeitraum von zwei Jahren ähnliche Erfolge durch den „stepwise ablation approach“ erzielen ließen wie bei der Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern mittels Pulmonalvenenisolation. Allerdings sind diese Erfolge mit multiplen Prozeduren verknüpft. Nach einer Prozedur zeigten sich 23 % der Patienten rezidivfrei, nach multiplen Prozeduren lag die Erfolgsrate bei 79 % (Rostock et al. 2011). Vor kurzem publizierten Scherr et al. Follow-up-Daten über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Erfolgsrate in der Aufrechterhaltung des

Sinusrhythmus nach einer Prozedur bei nur 15 %, jedoch im Langzeitverlauf nach multiplen Prozeduren (im Durchschnitt 2,1) bei 65 % lag (Scherr et al. 2014). Die Ablationsschritte erfolgen beim „stepwise ablation approach“ bei allen Prozeduren nach einem festgelegten Schema (Abbildung 4). Zunächst wird eine Pulmonalvenenisolation vorgenommen. Persistiert das Vorhofflimmern weiterhin, erfolgt die Defragmentationsablation (CFAE-Ablation) im linken Atrium (LA), im Koronarvenensinus (CS) und ggf. abschließend im rechten Atrium (RA). Gelingt hierbei die Konversion des Vorhofflimmerns in eine atriale Tachykardie, wird diese durch Mapping näher untersucht und spezifisch ablatiert. Wird durch die Ablation der Endpunkt Sinusrhythmus nicht erreicht, schließt sich am Ende der Prozedur eine elektrische Kardioversion (CV) an. Abschließend erfolgt die Kontrolle der Pulmonalvenenisolation und der weiteren, in der Prozedur durchgeführten, Ablationslinien auf eine Leitungserholung bzw. auf das Bestehen eines bidirektionalen Blocks. Bei Bedarf werden die einzelnen Ablationsschritte dann komplettiert (Abbildung 4) (Haissaguerre et al. 2005b; Rostock et al. 2011, 2008).



**Abbildung 4:** Algorithmus des „stepwise ablation approach“

#### 1.4.3.6. Ablation von Rotoren

Ein neues Konzept von Vorhofflimmern besteht in der Rotoren-Hypothese. Diese besagt, dass durch einen fokalen Trigger eine oder mehrere, das Vorhofflimmern aufrechterhaltene, rotorartige Erregungen im linken Atrium ausgelöst werden können. Die Erregungswellen breiten sich über die Vorhöfe aus und brechen im Verlauf in unabhängige Wellen (Vaquero et al. 2008). Nach der Identifikation der ursächlichen Rotoren kann mittels spezifischer Ablation in den Vorhöfen das Vorhofflimmern bei einem großen Anteil der Patienten beendet werden (Narayan et al. 2012). Zur Rotorenidentifikation stehen derzeit zwei verschiedenen Methoden bzw. Systeme für das Mapping der Vorhöfe zur Verfügung. Narayan et al. entwickelten einen multipolaren Basketkatheter, der in den Vorhöfen platziert wird. Mittels endokardialen Mapping der Vorhöfe und Aufzeichnung sowie Verarbeitung von unipolaren Signalen wird die Identifikation und anschließende Ablation der Rotoren ermöglicht. In der CONFIRM-Studie konnte durch diese Methode in einem Follow-up über drei Jahre bei einem Patientenkollektiv mit einem Anteil von 70,7 % persistierendem Vorhofflimmern und durchschnittlich  $1,2 \pm 0,4$  Prozeduren eine Erfolgsrate in der Erhaltung des Sinusrhythmus von 77,8 % verzeichnet werden (Narayan et al. 2014, 2012). Eine zweite nichtinvasive Methode besteht im Body Surface Mapping. Durch eine Weste mit 252 Elektroden werden die Erregungen der Vorhöfe als unipolare Oberflächenpotentiale aufgezeichnet und die Rotoren im Rahmen eines 3-D-Mappings auf die per Computertomographie erstellte, biatriale Geometrie projiziert (Haissaguerre et al. 2013). Anhand einer speziellen Software erfolgt die Identifikation der Treiberdomänen und anschließend deren Ablation mit dem Endpunkt, das Vorhofflimmern zu beenden. Erst kürzlich publizierten Haissaguerre et al. mit dieser Methode bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern Erfolgsraten von 85 % Rezidivfreiheit nach 12 Monaten. Es zeigte sich, dass die Anzahl der Treiberdomänen mit der Dauer des Vorhofflimmerns korreliert (Haissaguerre et al. 2014). Der Vorteil dieser Ablationsmethode wird darin gesehen, dass für den Patienten eine optimierte und individualisierte Ablation der spezifischen Ursache des Vorhofflimmerns bzw. der Rotoren durchgeführt wird und somit unnötige Ablationsschritte an Prädispositionsstellen vermieden und die Prozedurzeit verkürzt werden kann. Bisher handelt es sich jedoch bei der Rotoren-Hypothese und deren Ablation nur um einen wissenschaftlichen Ansatz auf der Basis

von komplexen Rechenmodellen, der in Zukunft durch weitere klinische Studien belegt werden muss.

### **1.5. Ziele der Arbeit**

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, wie erfolgreich die Behandlung von persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern mittels der Ablationsmethode „stepwise ablation approach“ in Bezug auf das Bestehen eines stabilen Sinusrhythmus auf längere Sicht (über einen Zeitraum von fünf Jahren) ist. Weiterhin sollen Prädiktoren für einen langfristigen Erfolg bzw. Misserfolg dieser Ablationsmethode aufgezeigt und der Stellenwert des „stepwise ablation approach“ im Vergleich zu anderen Ablationsstrategien betrachtet werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Datenerhebung**

Die Rekrutierung der Patienten und die Erhebung der Basisdaten über die Anamnese und Ablationsprozeduren erfolgte anhand von standardisiert eingesetzten Ablationsprotokollen. Diese wurden für alle Patienten sowohl für die Initial- als auch für die Wiederholungsprozeduren angefertigt. An alle Patienten wurde ein eigens für die Studie entworfener Follow-up-Fragebogen versandt und bei unvollständig oder missverständlich ausgefüllten Bögen wurde gegebenenfalls telefonischer Kontakt aufgenommen. In einigen Fällen, bei Weiterbehandlung in anderen elektrophysiologischen Zentren oder bei niedergelassenen Ärzten, mussten nach schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten zusätzlich fehlende Berichte und Ablationsprotokolle angefordert werden.

Vervollständigt wurden die Daten mit Hilfe der Patientenakte in Papierform und der elektronischen Patientenakte, die bis zum Jahr 2009 mit dem Programm OrDis (c.a.r.u.s, Norderstedt) und ab 2009 mit Soarian Clinicals (Siemens, Erlangen) geführt wurde. Sofern das Anfertigen eines Langzeit-EKGs zum Endpunkt der Studie nicht bei einem niedergelassenen Arzt möglich war, wurde dieses in der Ambulanz des Herzzentrums veranlasst. Ergänzend hierzu erfolgte ggf. dort die Kontrolle eines

bestehenden implantierten Herzschrittmachers (SM) bzw. Kardioverter-Defibrillators (ICD) oder eines zugeschickten Holter-EKGs. Insgesamt standen fünf Holter-EKG-Geräte (medilogAR 12 plus, Schiller, Feldkirchen) für die Studie zu Verfügung und konnten bei Bedarf durch drei Geräte (medilogAR 4, Schiller, Feldkirchen) erweitert werden.

### 2.1.1. Ablationsprotokolle

Für die Rekrutierung der Patienten und die Erfassung der Basisdaten über die Krankheits- und die Rhythmusanamnese sowie der prozedurbezogenen Daten wurden die Ablationsprotokolle (Abbildung 11) der Jahrgänge 2007 bis 2009 für die Initialprozeduren und die weiteren Jahrgänge bis Mai 2013 für die Wiederholungsprozeduren ausgewertet.

In Bezug auf die Rekrutierung galten die Einschluss- und Ausschlusskriterien, die unter 2.2 näher beschrieben werden.

In der Kopfzeile der Ablationsprotokolle befanden sich neben dem Namen des Operateurs das Prozedurdatum, die Prozedurnummer (n) und die Indikationsstellung des Eingriffs.

Die patientenbezogenen Basisdaten umfassten die Vorerkrankungen, Vorhofflimmeranamnese, vorherige Ablationen und die Daten der vorangegangenen Echokardiographie. Unter „Vorerkrankungen“ waren die kardialen Vorerkrankungen, mit Vorhofflimmern assoziierten Erkrankungen, Größe und Gewicht des Patienten, der errechnete  $CHA_2DS_2$ -VASc-Score sowie implantierte Schrittmacher und Kardioverter-Defibrillatoren zu dokumentieren. Weiterführend wurde in der „AF-Anamnese“ beschrieben, seit wann und unter welcher Form des Vorhofflimmerns der Patient litt, das Ausmaß der längsten Episode und ferner die bereits erfolgte Behandlung durch Kardioversion (Anzahl und Erfolg), aktuelle und früher eingenommene Rhythmusmedikation und Antikoagulation. Bei den „vorherigen Ablationen“ wurden neben Datum und Ort (Krankenhaus) der Ablation die abladierten bzw. defragmentierten Strukturen am Herz verzeichnet. Außerdem wurde dokumentiert, ob eine erfolgreiche Termination in den Sinusrhythmus oder eine atriale Tachykardie erreicht werden konnte. Darüber hinaus umfassten die dokumentierten „Echo-Daten“ die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), den linksatrialen Diameter (mm), das Volumen (ml) sowie den Zustand der Herzklappen.

Zudem wurde das Vorliegen eines persistierenden Foramen ovale (PFO) erfasst. Unter dem Punkt „Prozedur-Daten“ wurden Informationen über den Rhythmus vor der Prozedur und Pulmonalvenenisolation sowie die initiale Zykluslänge des Vorhofflimmerns (AFCL) und die Durchführung eines Induktionsversuchs von AF und AT beschrieben. Weiterhin wurden die einzelnen Schritte der Vorhofflimmerablation nach dem „stepwise ablation approach“ dokumentiert. Als erster Schritt wurde festgehalten, welche Pulmonalvenen ablatiert wurden, inwieweit die Ablation erfolgreich war, welcher Rhythmus im Anschluss herrschte und ob eine Erholung der einzelnen Venen im weiteren Verlauf stattgefunden hat. Mit denselben Kriterien wurde die Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus festgehalten. Im Anschluss daran wurden eine mögliche Terminierung während der PVI sowie der nachfolgende Rhythmus und die AFCL nach der PVI verzeichnet. Des Weiteren waren die nächsten Ablationsschritte „Defragmentierung“ und „konsekutive Arrhythmien“ zu dokumentieren. Bei der Defragmentierung galt es zu beschreiben, wo genau linksatrial, rechtsatrial und im Koronarvenensinus defragmentiert wurde und wie die nachfolgende AFCL war.

Konsekutive Arrhythmien wurden in ihrem Mechanismus bzw. ihrer Form und in der Zykluslänge festgehalten, des Weiteren in welchem Rhythmus eine Terminierung endete und durch welche Maßnahme dies erreicht wurde. Zusätzlich wurde die Vollständigkeit der durchgeführten linearen Läsionen vermerkt. Abschließend galt es den zuletzt bestehenden Rhythmus, den Einsatz einer finalen elektrischen Kardioversion sowie von Antiarrhythmika und das Auftreten von Komplikationen wie „Tamponade“ und „Stroke“ zu benennen. Ergänzend waren die eingesetzten Ablationskatheter, der Gebrauch einer robotergestützten Kathetersteuerung oder eines Ösophagus-Temperaturüberwachungssystems und ferner das Nutzen einer 3-D-Geometrie der Vorhöfe, welche routinemäßig seit dem Jahr 2009 eingesetzt wird, festzuhalten.

### 2.1.2. Follow-up-Fragebögen

Allen an der Studie teilnehmenden Patienten wurde ein eigens für die Studie konzipierter Follow-up-Fragebogen (Abbildung 12) zugesandt. Hierüber sollte sichergestellt werden, dass auch nach Abschluss der Behandlung im Universitären Herzzentrum oder Weiterbehandlung in anderen Einrichtungen ein möglichst

vollständiges Follow-up erzielt werden konnte. Am Anfang des Nachsorgebogens sollte neben den personenbezogenen Daten wie Name und Geburtsdatum das Datum der Initialprozedur angegeben werden, um dieses mit dem Datum aus den Ablationsprotokollen zu vergleichen. Damit wurde gewährleistet, dass nur solche Patienten in die Studie aufgenommen wurden, die auch den Einschlusskriterien entsprachen. Weiterhin sollte angegeben werden, ob zusätzliche Ablationen erfolgt waren und ggf. wann und in welchem Zentrum die Prozeduren stattgefunden hatten. Darüber hinaus wurde das Auftreten eines Rezidivs nach der letzten Ablationsprozedur mit einer den Leitlinien entsprechenden Blanking-Periode von drei Monaten abgefragt (Camm et al. 2010). In diesem Zeitraum wurden neu aufgetretene atriale Arrhythmien zwar registriert, aber nicht als Ereignis gewertet. Hierbei sollten die Patienten außerdem angeben, wie häufig das Vorhofflimmern nach der letzten Prozedur aufgetreten ist und wie lange die Episoden angehalten haben. Ebenfalls sollten nach der letzten Prozedur etwaig durchgeführte Kardioversionen mit Zeitpunkt und Durchführungsort benannt werden. Des Weiteren wurden die Studienteilnehmer aufgefordert unter „Belastbarkeit im Alltag“ und „Herzrasen/Herzstolpern“ ihr subjektives Allgemeinbefinden nach den Ablationsbehandlungen einzuschätzen. Darüber hinaus war die Benennung der aktuell eingenommenen Medikation inklusive der Art der momentanen oralen Antikoagulation gefordert. Hierbei konnte zwischen Thrombozytenaggregationshemmern und der OAK mit Phenprocoumon (Marcumar) sowie neuen Antikoagulanzen wie Dabigatran und Rivaroxaban gewählt werden. Ferner sollte ein evtl. Absetzen der OAK mit genauem Zeitpunkt dokumentiert werden. Überdies waren Vorerkrankungen sowie das Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder implantierten Defibrillators mit „ja“ bzw. „nein“ anzugeben. Zuletzt waren die Patienten gehalten mitzuteilen, ob ein aktuell aufgezeichnetes Langzeit-EKG oder eine Schrittmacherkontrolle vorhanden ist und wer die niedergelassenen, weiterbehandelnden Ärzte sind. Diese Frage war überdies mit der Bitte verknüpft, die evtl. vorhandenen ärztlichen Berichte und Langzeit-EKGs für die Studie zur Verfügung zu stellen.

### **2.2. Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden im Universitären Herzzentrum im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2009 549 Patienten mit persistierendem und langanhaltend

persistierendem Vorhofflimmern durch eine Katheterablation mittels „stepwise ablation approach“ behandelt. In die retrospektive Studie wurden 493 Patienten des Gesamtkollektivs eingeschlossen. Dabei mussten die Patienten für den Einschluss in die Studie mindestens über einen Monat persistierende Vorhofflimmerepisoden aufweisen. Weiterhin war für die Terminierung in einen Sinusrhythmus definitionsgemäß eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion erforderlich. Ebenfalls wurden nur Patienten eingeschlossen, für die ein ausreichendes Langzeit-Follow-up erhoben werden konnte. 374 (75,9 %) der Studienpatienten wiesen persistierendes und 119 (24,1 %) langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern auf. Die Ausschlusskriterien für die Studie waren wie folgt definiert:

- Vorausgegangene Ablationsprozeduren (ausgeschlossen hiervon waren Ablationen des cavotrikuspidalen Isthmus bei gewöhnlichem Vorhofflattern)
- Manifeste Hyperthyreose
- Linksatrialer Diameter größer als 65 mm
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 20 %
- Body-Mass-Index über 40 kg/m<sup>2</sup>
- Lebenserwartung unter einem Jahr
- Sedierung ausschließende Begleiterkrankungen

### 2.3. Studienprotokoll

Die Initialprozedur wurde bei allen Patienten nach dem festgelegten Algorithmus des „stepwise ablation approach“ mit dem Ziel durchgeführt, das Vorhofflimmern zu beenden (Haissaguerre et al. 2005a; Haissaguerre et al. 2005b; Rostock et al. 2011). Der Prozedurerfolg war als Freiheit von Arrhythmien (VHF und AT) mit einer Dauer von länger als 30 Sekunden definiert, aufgezeichnet in sequenziellen Holter-EKGs, Schrittmacherabfragen oder Tele-EKGs. Es wurden nur Patienten (493/549) in die Studie eingeschlossen, die nach jeder Ablationsprozedur in regelmäßigen Abständen von 6 Monaten ein Holter-EKG erhalten haben. Zusätzlich wurden im 12-Kanal-EKG dokumentierte Arrhythmien oder verzeichnete Kardioversionen als Misserfolg der Prozedur gewertet. Nach jeder Ablationsprozedur galt gemäß der Leitlinien eine 3-monatige Blanking-Periode (Camm et al. 2010). Die Studie wurde durch die Ethikkommission geprüft und zustimmend bewertet. Alle Patienten wurden rechtzeitig vor Beginn der Ablationsprozeduren über Art, Umfang, Durchführung, mögliche

Folgen und jegliche Risiken der Katheterablation und transösophagealen Echokardiographie (TEE) anhand eines Aufklärungsbogens aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis. Das Follow-up der Studie wurde im Oktober 2013 abgeschlossen.

### **2.4. Elektrophysiologische Untersuchung**

#### 2.4.1. Präprozedurales Management

Die Patienten stellten sich in der Regel 3 Wochen vor der elektrophysiologischen Untersuchung in der Rhythmussprechstunde vor. Hier wurde eine ausführliche Rhythmusanamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. Am Tag der stationären Aufnahme wurde neben der Anlage eines intravenösen Venenverweilkatheters für die Beurteilung des aktuell bestehenden Rhythmus ein 12-Kanal-EKG geschrieben sowie eine Blutentnahme durchgeführt. Hierbei stand die Beurteilung des Gerinnungsstatus und der Schilddrüsenfunktion im Vordergrund.

#### 2.4.2. Transösophageale Echokardiographie

Vor jeder elektrophysiologischen Untersuchung erfolgte routinemäßig, häufig am Aufnahmetag und innerhalb 24 Stunden vor der Untersuchung, eine transösophageale Echokardiographie. Hierbei sollten möglicherweise bestehende Thromben im linken Atrium und im linken Herzohr (LAA) detektiert sowie die Flussgeschwindigkeit im LAA gemessen werden. Ebenso wurde die Anatomie des linken Atriums und der Pulmonalvenen dargestellt. Weiterhin erfolgte neben der Bestimmung des linksatrialen Diameters die Beurteilung des Klappenstatus der Mitralklappe und Aortenklappe und die Messung der Flussgeschwindigkeiten in den Pulmonalvenen, um vorbestehende Pulmonalvenenstenosen festzustellen bzw. auszuschließen. Zudem konnten anatomische Varianten, wie eine fehlende Anlage einer oder mehrerer Pulmonalvenen, gemeinsam mündende Pulmonalvenen, Größenvariationen und das Bestehen eines persistierenden Foramen ovale dokumentiert werden. Ebenso wurde der Durchmesser der Aorta gemessen und die Wand der Aorta bezüglich thrombotischer Auflagerungen beurteilt sowie die

linksventrikuläre Ejektionsfraktion orientierend bestimmt. Zusätzlich wurde die Perikardhöhle, vor allem im Verlauf nach der elektrophysiologischen Untersuchung, zum Ausschluss eines Perikardergusses als mögliche Komplikation der Katheterablation dargestellt.

### 2.4.3. Antikoagulation und Dauermedikation

Die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar) mit einem Ziel-INR von 2,0-3,0 konnte bis zum Eingriff weiter eingenommen werden. Bei INR-Werten von unter 2,0 musste mit niedermolekularem Heparin überlappend bis zum Vorabend der Untersuchung gebrückt werden. Neue Antikoagulanzen wie Rivaroxaban und Dabigatran, die seit 2011 für die Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern zugelassen sind, wurden 2 Tage vor der Prozedur abgesetzt. Verordnete Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder Clopidogrel konnten durchgehend eingenommen werden. Die Einnahme von Antiarrhythmika, mit der Ausnahme von Amiodaron, sollte 5 Halbwertszeiten vor der Prozedur beendet werden.

### 2.4.4. Sedierung und Patientenüberwachung während der Untersuchung

Die Untersuchung wurde unter Analgosedierung durch Propofol, welches mittels kontinuierlicher Infusion verabreicht wurde, oder alternativ durch die Kombination von Midazolam und Fentanyl durchgeführt (Salukhe et al. 2012). Zusätzlich erfolgte bei Bedarf eine Sauerstoffinsufflation über Nasenbrille oder Maske. Bei einer sehr tiefen Sedierung wurde der Patient, wenn nötig, mit einem Guedel-Tubus zur Sicherung der oberen Atemwege versorgt. Das Monitoring bestand während der Untersuchung aus einer nichtinvasiven Blutdruckmessung und der kontinuierlichen, periphervenösen Messung der Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>). Ebenfalls wurden Oberflächen- und bipolare, endokardiale Elektrokardiogramme abgeleitet und auf einem computerbasierten Amplifier/Rekorder-System (Bard Electrophysiology, Lowell MA) gespeichert.

### 2.4.5. Anlage der Katheter

Um die elektrophysiologische Untersuchung durchführen zu können, mussten insgesamt vier Katheter, drei für diagnostische Zwecke und einer für Mapping und Ablation, über transfemorale Schleusen eingebracht werden. Nach ausführlicher Desinfektion der Leistenregion und Applikation eines Lokalanästhetikums wurden die Schleusen über die Punktion der Venae femorales in Seldinger-Technik eingebracht. Ein steuerbarer, zehnpoliger Katheter (Inquiry, IBI, Irvine Biomedical, Irvine, CA), wurde im Koronarvenensinus (CS) positioniert. Ebenfalls wurde ein zehnpoliger diagnostischer Katheter (Lasso, Biosense-Webster) für das zirkumferentielle Mapping der Pulmonalvenen eingebracht sowie ein vierpoliger, nicht steuerbarer, diagnostischer Katheter (Inquiry, IBI, Irvine Biomedical, Irvine CA), der im rechten Herzhohr platziert wurde. Für das Mapping und die Ablation wurde ein 3,5 mm messender Katheter (Biosense-Webster) mit extern gekühlter Spitze eingesetzt. Der zehnpolige Lasso-Katheter und der Ablationskatheter wurden durch lange Schleusen (SL0, Daig, Inc, St. Jude Medical) stabilisiert und kontinuierlich mit heparinierter Kochsalzlösung gespült. Der Zugang zum linken Atrium wurde, wenn kein persistierendes Foramen ovale bestand, über eine transseptale Punktion unter Durchleuchtungskontrolle hergestellt und die beiden linksatrial zu platzierenden Katheter über dieselbe Punktion eingelegt.

### 2.4.6. Antikoagulation während der Untersuchung

Im Anschluss an die transseptale Punktion wurde einmalig eine gewichtsadaptierte Dosis unfraktioniertes Heparin in der Dosierung 50 IE/kg Körpergewicht intravenös appliziert. In Abständen von 30 Minuten erfolgte die regelmäßige Evaluation der aktivierten Koagulationszeit (ACT) und gegebenenfalls eine Korrektur durch repetitive Bolusgaben von Heparin auf eine ACT-Zeit von 250-350 Sekunden.

### 2.4.7. Radiofrequenzablation

Vor Beginn der Ablation wurde zur Darstellung der anatomischen Verhältnisse aller zugänglichen Pulmonalvenen eine Angiographie mit einer Injektion von 5-10 ml

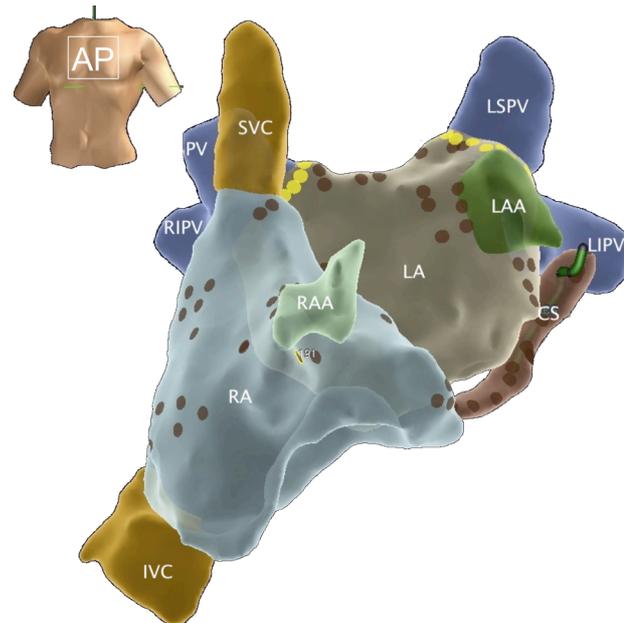
Kontrastmittel durchgeführt. Es wurde bei allen 549 Patienten der in der Einleitung unter Absatz 1.4.3.5. dargestellte „stepwise ablation approach“, mit dem Ziel der Termination des Vorhofflimmerns, durchgeführt. Die maximale Ausgangsleistung des Radiofrequenzstroms (RF), bei dem es sich um einen Hochfrequenzwechselstrom um 300 bis 500 kHz handelte, betrug in den Pulmonalvenen und im rechten Atrium bis zu 30 Watt mit einer infundierten Spülflussrate von 10 bis 30 ml/min (0,9 % Kochsalzlösung durch eine Cool Flow Pump, Biosense Webster). Sowohl für die Hinterwand des linken Atriums als auch für den Koronarvenensinus belief sich die maximale Ausgangsleistung auf bis zu 25 Watt. Hier wurde die Spülflussrate manuell reguliert, um die maximale Spitztemperatur des Katheters unter 42°C zu halten. Die Dauer einer einzelnen Applikation betrug 60 bis maximal 180 Sekunden.

### 2.4.8. 3-D-Geometrie der Vorhöfe durch das EnSite-NavX®-System

Seit 2009 wird bei allen elektrophysiologischen Untersuchungen mit der Indikationsstellung Vorhofflimmern für die 3-D-Visualisierung der Vorhöfe und die Darstellung des Mapping- und Ablationskatheters in Bezug zu den kardialen Strukturen das EnSite-NavX®-Navigationssystem (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung des Systems die Fluoroskopiezeit, Durchleuchtungsdosis und die gesamte Prozedurzeit meist erheblich gesenkt werden kann (Estner et al. 2007). Mittels sechs Elektroden wird ein elektrisches Feld erzeugt, welches drei im rechten Winkel aufeinander stehende Achsen mit dem Herzen in der Mitte abbildet. Innerhalb dieses Felds können alle herkömmlich verwendeten Katheterelektroden dargestellt werden. Um das transthorakale, elektrische Feld zu erzeugen, wird ein konstant niedriges, 5,68 kHz starkes Stromortungssignal an jedes oberflächliche Elektrodenpaar gesendet. Hierbei können die Potentialdifferenzen zwischen den Oberflächenelektroden und den Katheterelektroden gemessen werden. Zudem kann jede Bewegung der Katheterelektroden durch eine Veränderung der gemessenen Spannung und des Widerstands in Bezug auf die oberflächlichen Elektroden wahrgenommen werden.

Die räumliche Position der Katheterelektroden kann für eine Vielzahl von Körpermaßen mit einer Genauigkeit von 0,6 mm angegeben werden. Um die

dreidimensionale Geometrie der Herzhöhlen zu erzeugen, muss mit einem herkömmlichen Mappingkatheter die gesamte Herzhöhle abgetastet und so die endokardialen Grenzen bestimmt werden. Insbesondere können durch das System während der Ablation charakteristische anatomische Landmarken und Ablationspunkte markiert sowie die jeweilige räumliche Position der verschiedenen Katheter erfasst werden (Abbildung 5) (Willems et al. 2006).



*Gelbe Punkte: Pulmonalvenenisolation, braune Punkte: biatriale Defragmentation*

**Abbildung 5:** 3-D-Rekonstruktion des linken und rechten Atriums mit dem EnSite-NavX®-System (modifiziert) (Schreiber et al. 2013)

### 2.4.9. Pulmonalvenenisolation

Den ersten Schritt bei allen Ablationsprozeduren stellte die antrale Pulmonalvenenisolation mit der vollständigen elektrischen Isolation der Pulmonalvenen dar. Der Endpunkt der Pulmonalvenenisolation bestand entweder in der Elimination oder der Dissoziation aller Pulmonalvenenpotentiale, aufgezeichnet durch einen zirkumferentiellen Mappingkatheter (Lasso-Katheter). Die Isolation der Pulmonalvenen erfolgte entweder unabhängig voneinander einzeln oder als ipsilaterale Paare. Dabei wurde zu Beginn die superiore, posteriore Wand der ipsilateralen Pulmonalvenen aufgesucht und eine Ablationslinie in einem Abstand

von 1 bis 1,5 cm zu den Pulmonalvenenostien begonnen sowie kreisförmig an der anterioren Wand des linken Atriums fortgesetzt, um die elektrische Isolation der Pulmonalvenen zu erzielen (Rostock et al. 2008).

### 2.4.10. Ablation von CFAE im linken Atrium, Koronarvenensinus und rechten Atrium

Nach der vollständigen elektrischen Isolation aller Pulmonalvenen bestand der zweite Ablationsschritt aus dem Mapping und der Ablation von charakteristischen, am elektrophysiologischen Prozess des Vorhofflimmerns beteiligten Elektrogrammen im linken Vorhof. Die Vorhofflimmerzykluslänge wurde hierbei kontinuierlich im CS und im LAA gemessen. Im LAA erfolgte die Messung eines Mittelwerts über zehn Zykluslängen mittels eines Lasso-Katheters.

Die Zielstrukturen der Ablation von CFAE im linken Atrium waren wie folgt definiert (Haissaguerre et al. 2005b):

- Kontinuierliche elektrische Aktivitäten ohne isoelektrische Linie
- Hochfrequente, komplexe, fraktionierte Aktivitäten
- Lokale, kurze Vorhofflimmerzykluslängen oder intermittierende, lokale Burst-Aktivitäten
- Ein zeitlicher Aktivierungsgradient zwischen den distalen und proximalen Bipolen des Ablationskatheters
- Areale mit sich lokal ausbreitenden, kreisenden Erregungen

Zunächst wurden vor dem Beginn der Defragmentation des LA die Eigenschaften des Vorhofflimmerns in Bezug auf die AFCL und die Fraktionierung im linken Vorhof, linksatrialen Septum sowie der lateralen Wand und der Hinterwand des LA ermittelt, um Informationen über den jeweiligen Vorhofflimmerprozess der Patienten zu erlangen. Die Konversion von komplexen, fraktionierten oder kontinuierlichen Elektrogrammen zu einzelnen, regularisierten und synchronen Aktivitäten wurde als erfolgreiche Defragmentation definiert (Haissaguerre et al. 2005b). Alle zuvor genannten Regionen des linken Vorhofs wurden als mögliche kritische Substrate behandelt, die an der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns beteiligt sein können. Hierbei ist zu beachten, dass die AFCL nach der Isolation der Pulmonalvenen oftmals kurz ist und sich das Mappen der zuvor beschriebenen, spezifischen Ziele somit anspruchsvoll darstellt, weil unter Umständen eine passiv

aktivierte Fraktionierung als Folge einer kurzen, lokalen AFCL verursacht wird (Rostock et al. 2006b). Die Defragmentationsablation wurde anschließend am Dach des linken Vorhofs begonnen und durch kontinuierliches Zurückziehen des Ablationskatheters im Bereich des linksatrialen Septums sowie des inferioren und lateralen LA fortgesetzt. Durch dieses Vorgehen konnte sichergestellt werden, dass abschließend ein großer Bereich des LA, welcher am individuellen Prozess des Vorhofflimmerns beteiligt war, gemappt und ablatiert war. Wenn keine weiteren charakteristischen Elektrogramme im LA gefunden wurden oder die AFCL länger als im Koronarvenensinus und im rechten Vorhof war, wurde die Defragmentation dort beendet. Fand im LA keine Termination des Vorhofflimmerns statt, so wurde mit der Defragmentation des Koronarvenensinus fortgefahren. Hierbei wurde die Ablation zunächst im distalen CS begonnen und anschließend der Ablationskatheter kontinuierlich in Richtung des CS-Ostiums zurückgezogen. Als Endpunkte galten die Beseitigung von komplexen, fraktionierten Potentialen, eine Verlangsamung der lokalen AFCL oder eine elektrische Isolation des CS. Als Isolation wurde ein vollständiges Ausbleiben von Vorhofsignalen oder das Auftreten von dissoziierten Aktivitäten bezeichnet. Wenn die Vorhofflimmeraktivität im CS in einzelne, synchronisierte Elektrogramme mit einer signifikanten Verlängerung der AFCL konvertierte, galt es im Folgenden, keinen weiteren Versuch der Isolation vorzunehmen. Als letzter Schritt wurde bei allen Patienten, bei denen die Termination des Vorhofflimmerns im LA oder im CS nicht erzielt werden konnte, die Defragmentation im rechten Vorhof weitergeführt. Bei den Zielen und Endpunkten handelte es sich hierbei um die gleichen, die bereits für die Defragmentation im LA und im CS benannt worden sind.

### 2.4.11. Spezifische Ablation von atrialen Tachykardien

Terminierte das Vorhofflimmern während der Ablation in eine atriale Tachykardie, wurde diese in Bezug auf den zugrundeliegenden Mechanismus gemappt und nachfolgend spezifisch ablatiert. Hierbei wurde bei Verdacht auf einen Makro-Reentry-Mechanismus eine lineare Ablation mit dem Endpunkt einer bidirektionalen Blockade durchgeführt und die Linie anschließend im Sinusrhythmus evaluiert. Eine atriale Tachykardie war als ein organisierter atrialer Rhythmus mit einer Zykluslänge (ACL) von  $\geq 180$  ms sowie monomorphen P-Wellen im EKG und einer

gleichbleibenden endokardialen Aktivierungssequenz definiert. Bei einer stabilen Zykluslänge wurde, wenn ein sich wiederholendes Post-pacing-Intervall bestand oder die tachykarde Zykluslänge um den vermuteten Erregungskreis gezeigt werden konnte, von einem Makro-Reentry ausgegangen. Als fokal wurde eine AT angesehen, die als eigenständige atriale Aktivität an einer Stelle entstand und nachfolgend das umliegende Gewebe kreisförmig erregte sowie weiterhin Eigenschaften zeigte, welche für einen fokalen Mechanismus typisch sind. Zu diesen Eigenschaften zählten ein kreisartiges Erregungsmuster, eine Variation in der Zykluslänge der AT von  $> 15\%$  und ein inkonsistentes Post-pacing-Intervall (PPI). Lokale Reentries waren definiert als eine auf einen Bereich begrenzte atriale Aktivität, in dem durch bipolares Mapping eine zu  $\geq 85\%$  gleichbleibende Zykluslänge der AT und durch wiederholtes Pacing ein gleichbleibendes PPI von  $\leq 30$  ms der Zykluslänge der AT gezeigt werden konnte (mindestens zweimal an derselben Stelle) (Saoudi et al. 2001).

### 2.4.12. Endpunkt der Prozedur

Der Endpunkt der Ablationsprozeduren bestand in der Terminierung des Vorhofflimmerns und konsekutiver atrialer Tachykardien mittels Ablation allein. Konvertierte das Vorhofflimmern während der Ablation in eine atriale Tachykardie, so wurde diese gemappt und anschließend je nach ursächlichem Mechanismus ablatiert. Wenn die Termination des Vorhofflimmerns durch eine Ablation nicht erreicht werden konnte, wurde die Prozedur nach einer maximalen Zeit von sechs Stunden, der Verabreichung von insgesamt fünf Litern Infusionslösung über die Kühlung des Ablationskatheters bzw. aufgrund des Mangels an weiteren fraktionierten Elektrogrammen beendet. In diesen Fällen wurden die Patienten anschließend elektrisch kardiovertiert.

### 2.4.13. Wiederholungsprozeduren

Die Indikation für eine Wiederholungprozedur war bei einem symptomatischen Rezidiv der Arrhythmie gegeben. Als erster Schritt der Wiederholungsprozeduren

wurde mittels eines zirkumferentiellen Mappingkatheters die elektrische Isolation der Pulmonalvenen geprüft und gegebenenfalls wiederhergestellt. Zeigte sich zu Beginn der Wiederholungsprozedur ein Sinusrhythmus, wurde versucht, in Übereinstimmung mit dem klinischen Rezidiv der Arrhythmie, eine atriale Tachykardie durch programmierte Stimulation oder Vorhofflimmern durch atriales Pacing von Salven bis zu einem Verlust der 1:1-Überleitung zu induzieren. Lag zum Zeitpunkt der Rezidivprozedur Vorhofflimmern vor oder konnte dieses induziert werden, wurde analog zur Initialprozedur nach dem Algorithmus des „stepwise ablation approach“ verfahren, mit dem Ziel, das Vorhofflimmern zu beenden. Wiesen die Patienten eine atriale Tachykardie auf oder konnte eine AT induziert werden, wurde diese, wie unter Absatz 2.4.11 beschrieben, mit dem Ziel der Termination und im Fall einer Makro-Reentry-Tachykardie der zusätzlichen bidirektionalen Blockade der Linien, gemappt und ablatiert.

### **2.5. Follow-up**

Nach der Katheterablation erfolgte in regelmäßigen Abständen von drei bis sechs Monaten die Vorstellung der Patienten in der Rhythmussprechstunde des Herzzentrums. Neben der körperlichen Untersuchung und der ausführlichen Rhythmusanamnese wurden 12-Kanal-EKGs dokumentiert. Zusätzlich wurden im ersten Jahr nach der Ablation in Intervallen von drei Monaten und danach in Abständen von sechs Monaten sowie zum Endpunkt der Studie Langzeit-EKGs aufgezeichnet. Bei Patienten mit einem implantierten Herzschrittmacher oder ICD konnte die Rhythmuskontrolle über nachfolgende Schrittmacher- und ICD-Kontrollen gewährleistet werden. Ebenfalls bestand die Möglichkeit, ein Tele-EKG einzusetzen, wenn die Patienten typische Symptome beschrieben, aber noch keine Dokumentation einer Arrhythmie erzielt wurde. Alle Patienten erhielten den unter Punkt 2.1.2 beschriebenen Follow-Up-Fragebogen und wurden gegebenenfalls per Telefon kontaktiert, wenn der Bogen nicht ausreichend oder missverständlich ausgefüllt wurde. Hinzu kam das Einholen von Berichten und Langzeit-EKG-Auswertungen von Hausärzten, niedergelassenen Kardiologen oder anderer elektrophysiologischer Zentren, wo ggf. die Weiterbehandlung der Patienten durchgeführt wurde. Die antiarrhythmische Medikation der Patienten wurde nach

Ermessen des Operateurs ein bis drei Monate postinterventionell weitergeführt. Bei Bestehen eines stabilen Sinusrhythmus über zwölf Monate ohne die Einnahme von Antiarrhythmika konnte ein Absetzen der oralen Antikoagulation in Erwägung gezogen werden. Wenn nach Ablauf der dreimonatigen Blanking-Periode ein Rezidiv auftrat, wurde den Patienten eine erneute Ablation empfohlen. Das Langzeit-Follow-up wurde anhand von vollständigen Patientendatensätzen erstellt, die bei 493 Patienten vorlagen.

### **2.6. Statistische Datenanalyse**

Die Basisdaten der Patienten sowie die prozedurspezifischen Daten zu den einzelnen Ablationsprozeduren und die Daten aus dem Follow-up der Patienten wurden in eine eigens erstellte Excel-Tabelle, Version 14 (Microsoft, Redmond, WA) eingefügt. Die statistische Auswertung der Daten fand nach Abschluss der Datenerhebung und Übertragung der Daten unter Anwendung der Statistiksoftware SPSS, Version 20 (SPSS Inc., Cary, NC, USA) und der Stata-Software 13.0 (Stata, College Station, TX, USA) statt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median (Minimum – Maximum) mit entsprechender Varianz zusammengefasst. Weiterhin wurden kategorische Variablen durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Die ereignisfreie Überlebenszeit über den untersuchten Follow-up-Zeitraum wurde durch Kaplan-Meier-Kurven veranschaulicht. Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mit dem t-Test durchgeführt. Arrhythmie rezidive und der Zusammenhang mit Kovariablen wurden mit univariablen und multivariablen Andersen-Gill-Modellen mit stabilen Schätzungen und der Efron-Methode zur Behandlung von Ties ermittelt (Andersen and Gill 1982). Bei fehlenden Kovariablen wurden multiple Imputationen angewendet, um den Datensatz zu vervollständigen. Für die multiplen Imputationen wurde die FCS-Methode (fully conditional specification) genutzt und es wurden 10 unterschiedlich kalkulierte Datensätze generiert. Zum Schluss wurden die gesammelten Ergebnisse gezeigt. Für jede Variable wurden Hazard Ratios (HR) mit einem entsprechenden Konfidenzintervall von 95 % und Wald-Test-p-Werte bei den entsprechenden univariablen oder multivariablen Modellen aufgeführt.

Bei allen Berechnungen wurde ab einer zweiseitigen Fehlerwahrscheinlichkeit (p-Wert) von 0,05 das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Klinische Baselinedaten des Patientenkollektivs

Bei dem in der Studie untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich um 549 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, die im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2009 erstmalig durch eine Katheterablation mittels „stepwise ablation approach“ behandelt wurden. 493 Patienten des Gesamtkollektivs eigneten sich unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien (siehe Absatz 2.2) für die Studie und wurden eingeschlossen. Die Patientenpopulation hatte vor der Indexprozedur ein Durchschnittsalter von  $61 \pm 10$  Jahren (Spanne 23-80) und die Verteilung von männlich zu weiblich war 3,9 zu 1 (393/100). Es bestand eine durchschnittliche Vorhofflimmerdauer von 73 Monaten (Median 48, Spanne 1-576), wobei die Episodenlänge vor der Initialprozedur im Schnitt bei 14 Monaten (Median 6, Spanne 1-240) lag. Insgesamt 24,1 % ( $n = 119$ ) des Patientenkollektivs hatten langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern mit einer Episodendauer von über einem Jahr. Der linksatriale Diameter im Patientenkollektiv belief sich auf einen Mittelwert von  $46 \pm 6$  mm (Spanne 27-65) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei  $60 \pm 10$  % (Spanne 25-87). 85 % ( $n = 392$ ) der Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Initialprozedur eine dauerhafte orale Antikoagulation und 192 (41 %) Patienten bekamen als Dauermedikation Amiodaron. Insgesamt wurden die Patienten durchschnittlich mit 1,7 (Spanne 0-5) verschiedenen Antiarrhythmika vorbehandelt und die Anzahl der vor der Initialprozedur durchgeführten elektrischen Kardioversionen lag bei 2 (Spanne 0-21). 76 % ( $n = 375$ ) der Patientenpopulation hatten eine arterielle Hypertonie und insgesamt etwa 1/3 ( $n = 147$ ) der Patienten wiesen eine strukturelle Herzerkrankung auf. Dabei handelte es sich zu etwa gleichen Anteilen um eine koronare Herzkrankheit ( $n = 87$ ) und um Kardiomyopathien sowie Klappenvitien ( $n = 80$ ).

Nichtkardiale Begleiterkrankungen waren:

- Diabetes mellitus, bei 8 % ( $n = 38$ ) des Patientenkollektivs

- Peripher arterielle Verschlusskrankheit, bei 5 % (n = 25) der Studienpopulation
- Thromboembolische Ereignisse in Form einer transitorischen ischämischen Attacke oder eines ischämischen Apoplex, bei 8 % (n = 31) der Patienten

Einen implantierten Herzschrittmacher oder Kardioverter-Defibrillator besaßen 16 % (n = 75) des Patientenkollektivs. Aus den zugrundeliegenden Daten konnte ein mittlerer CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von  $2 \pm 1$  (Spanne 0-7) errechnet werden.

Sämtliche klinischen Baselinedaten der Studienpopulation sind in Tabelle 2 dargestellt.

<b>Klinische Basisdaten vor der Indexprozedur</b>	
Alter, Jahre (min. - max.)	61 ± 10 (23-80)
Geschlecht, männlich/weiblich (Verhältnis)	393/100 (3,9:1)
Body-Mass-Index, kg/m <sup>2</sup> (min. - max.)	28 ± 4 (19-42)
LA-Diameter, mm (min. - max.)	46 ± 6 (27-65)
LVEF, % (min. - max.)	60 ± 10 (25-87)
Anzahl der Kardioversionen (min. - max.)	2 ± 2 (0-21)
Arterielle Hypertonie, n (%)	375 (76)
Strukturelle Herzerkrankungen, n (%):	147 (30)
• Koronare Herzkrankheit, n (%)	87 (18)
• Kardiomyopathie/Klappenvitien, n (%)	80 (16)
Diabetes mellitus, n (%)	38 (8)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	25 (5)
Herzschrittmacher/ICD, n (%)	75 (16)
Antiarrhythmika vor Ablation, n (min. - max.)	1,7 ± 0,9 (0-5)
Amiodaron, n (%)	192 (41)
Embolische Ereignisse vor der Indexprozedur, n (%)	31 (8)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score (min. - max.)	2 ± 1 (0-7)
Orale Antikoagulation vor der Indexprozedur, n (%)	392 (85)
Vorhofflimmerdauer, Monate (Median, min. - max.)	73 (48, 1-576)
Episodendauer vor Initialprozedur, Monate (Median, min. - max.)	14 (6, 1-240)

**Tabelle 2:** *Klinische Baselinedaten des Patientenkollektivs (n = 493) vor der Initialprozedur*

### 3.2. Prozedurdaten der Initialprozeduren

Bei allen Patienten (n = 493) wurde die Initialprozedur nach dem Algorithmus des „stepwise ablation approach“, wie unter 1.4.3.5. beschrieben, durchgeführt. Hierbei betrug die mittlere Prozedurdauer  $197 \pm 56$  Minuten mit einer Durchleuchtungszeit von  $53 \pm 21$  Minuten. Im Durchschnitt wurden  $50 \pm 23$  Radiofrequenzapplikationen angewendet und eine Gesamtenergie von  $126034 \pm 4410$  Joule verabreicht. Insgesamt konnte in der Initialprozedur die Termination des Vorhofflimmerns als Endpunkt bei 59 % (290/493) der Patienten erreicht werden. Bei 46 % der Patienten führte die Ablation direkt zum Sinusrhythmus, 54 % konvertierten zunächst in eine atriale Tachykardie. Bei 28 Patienten (5,7 %) konnte bereits durch die Pulmonalvenenisolation eine Termination in den Sinusrhythmus erzielt werden. In der Initialprozedur zeigten 30 % (148/493) der Patienten atriale Tachykardien als konsekutive Arrhythmie (inkl. rechtsatrialen Vorhofflatterns). Es ließ sich eine Gesamtanzahl von 146 atrialen Tachykardien (0-5 pro Patient) beobachten.

Am häufigsten ereigneten sich typische atriale Makro-Reentry-Tachykardien mit folgender Subtypisierung:

- Typisches rechtsatriales Vorhofflattern (9,5 %)
- Perimitrales Vorhofflattern (5,5 %)
- Dachabhängige atriale Tachykardien (5,5 %)

Die Ablation einer oder mehrerer Makro-Reentry-Tachykardien wurde bis zum Erreichen einer kompletten Blockierung der jeweiligen spezifischen Linie durchgeführt. Die übrigen, seltener vorkommenden atrialen Tachykardien, bestanden aus kreisenden Erregungen mit Ursprung im anterioren linken Vorhof, linksatrialen Septum und im Koronarvenensinus. Zusätzlich wurden in beiden Vorhöfen fokale atriale Tachykardien identifiziert. Bei 52 % der Patienten war für die Termination des Vorhofflimmerns oder konsekutiver atrialer Tachykardien eine elektrische Kardioversion am Prozedurende erforderlich. Nach der Initialprozedur erhielten 38 % der Patienten Amiodaron, 5 % Propafenon und 13 % Flecainid, wohingegen 46 % des Patientenkollektivs ohne eine antiarrhythmische Medikation entlassen wurde. Die Fortsetzung der oralen Antikoagulation sollte für mindestens zwei Monate erfolgen. Zusätzliche Prozedurdaten können der Tabelle 3 entnommen werden.

Prozedurdaten der Index- und Rezidivprozeduren							
Parameter	P ≥ 1	P ≥ 2	P ≥ 3	P ≥ 4	P ≥ 5	P ≥ 6	P ≥ 7
	n=493	n=321	n=148	n=59	n=15	n=4	n=2
	(P=1 n=172)	(P=2 n=173)	(P=3 n=89*)	(P=4 n=44)	(P=5 n=11)	(P=6 n=2*)	(P=7 n=2)
Dauer, Min.	197 ± 56	167 ± 68	157 ± 66	139 ± 58	134 ± 47	158 ± 56	153 ± 46
Anzahl RF-Applikationen, n	50 ± 23	37 ± 27	34 ± 26	26 ± 23	25 ± 21	25 ± 18	23 ± 18
Verabreichte Energie, J	126034 ± 44410	87645 ± 51791	67013 ± 45105	58694 ± 46442	45768 ± 35214	80714 ± 52589	71267 ± 70127
Durchleuchtungszeit, Min.	53 ± 21	41 ± 22	37 ± 21	35 ± 25	28 ± 19	37 ± 18	20 ± 4
Durchschnittliches Flächendosisprodukt pro Prozedur, cGy/cm <sup>2</sup>	6750 ± 9534	6204 ± 10221	5349 ± 7142	6028 ± 6836	4358 ± 3766	2964 ± 2499	4661 ± 1596
Durchschnittliche kumulative Dosis pro Patient, cGy/cm <sup>2</sup>	6808 ± 12519	11257 ± 10165	16734 ± 17771	23226 ± 16123	33250 ± 24623	25980 ± 19784	31455 ± 23965
Anzahl rekonektierter PVs, n	-	2,3	1,0	0,6	0,5	0,7	0
Termination, %	59	82	90	98	87	75	50

\* inkl. 5 operative epikardiale Prozeduren

**Tabelle 3:** Prozedurdaten der Initial- und Wiederholungsprozeduren

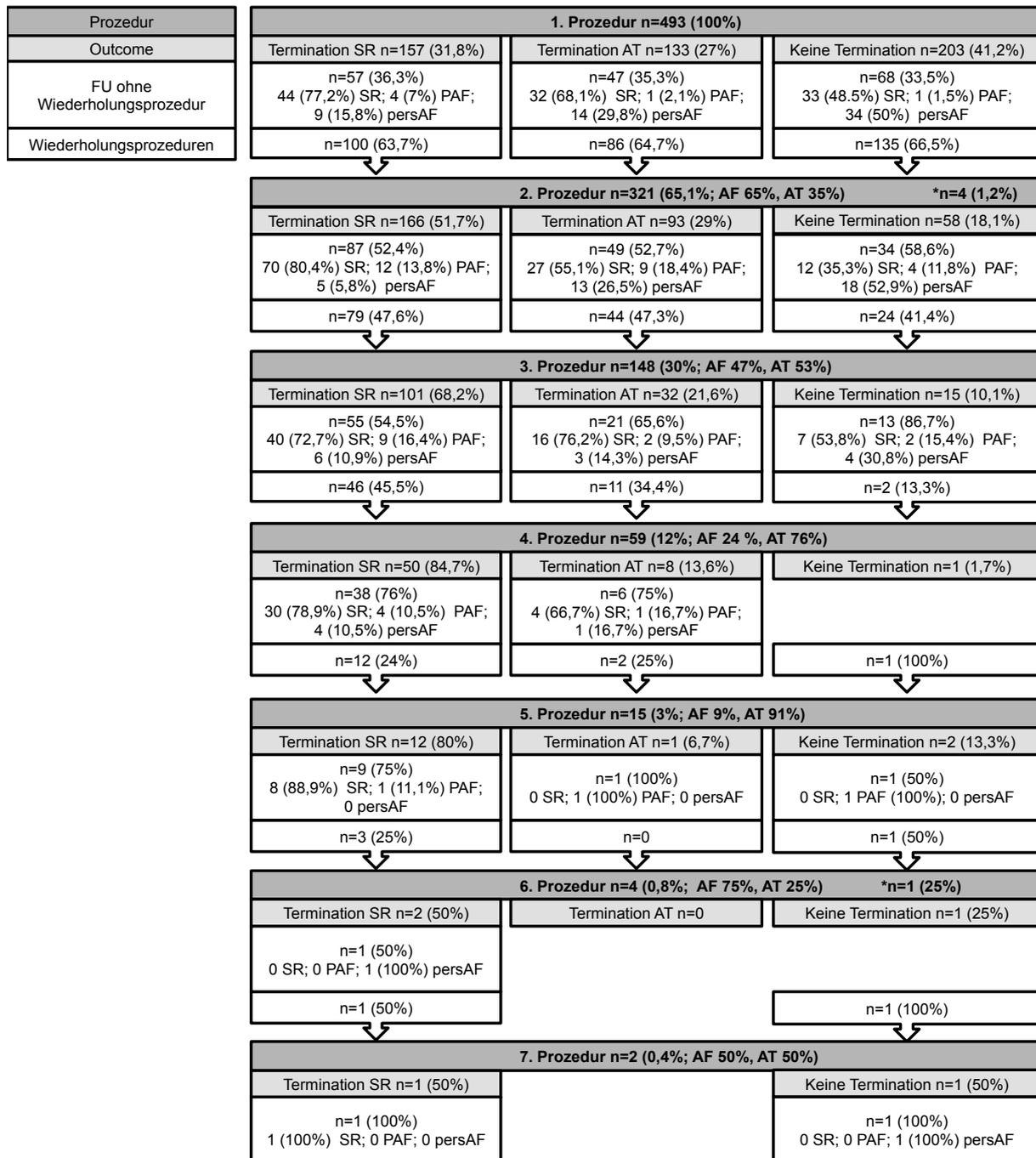
### 3.3. Prozedurdaten der Wiederholungsprozeduren

Die Indikation für die Durchführung einer Wiederholungsprozedur wurde bei 64 % (n = 206) der Patientenpopulation aufgrund eines Vorhofflimmerrezidivs gestellt, wohingegen 36 % (n = 115) der Patienten eine atriale Tachykardie als Rezidivarrhythmie aufwiesen. 48 % der insgesamt 321 Patienten, die sich einer zweiten Ablation unterzogen, hatten zu Beginn der Prozedur einen Sinusrhythmus. Während der zweiten Prozedur wurden bei 55 % der Patienten atriale Tachykardien beobachtet, die nach der Anzahl (n) wie folgt aufgegliedert waren:

- n = 1 bei 26 % der Patienten
- n = 2 in 17 % der Fälle
- n = 3 bei 8 % der Patientenpopulation

- $n > 3$  bei 4 % des Patientenkollektivs

Es zeigten sich während der zweiten Prozedur im Durchschnitt  $2,3 \pm 1,3$  Pulmonalvenen rekonnektiert. Im weiteren Verlauf reduzierte sich die Anzahl der isolierten Pulmonalvenen mit jeder durchgeführten Rezidivprozedur. In 53 % der Fälle wurde die Indikation für die dritte Prozedur infolge einer AT gestellt, wobei die restlichen Patienten Vorhofflimmern aufzeigten. Für die vierte Prozedur traf dies auf 76 % der Patienten zu und bei der fünften, sechsten und siebten Prozedur zeigten 91, 25 bzw. 50 % der Patienten eine AT als Rezidivarrhythmie. Die Prozedurindikationen von Prozedur 1-7 sowie die Einteilung der Termination in Sinusrhythmus, atriale Tachykardie und erfolglose Termination werden in Abbildung 6 dargestellt. Alle 493 Patienten wurden auf klinische und prozedurale Faktoren untersucht, die mit Wiederholungsprozeduren aufgrund von atrialen Tachykardien assoziiert sind. Die Wahrscheinlichkeit einer AT korreliert signifikant mit der Applikation von linearen Läsionen in der vorangegangenen Prozedur ( $p = 0,014$ , HR: 1,42; 95 % KI; 1,07-1,8), der Summe der verabreichten Radiofrequenzenergie ( $p = 0,003$ , HR: 1,005; 95 % KI; 1,001-1,008) und der zuletzt erreichten Termination des Vorhofflimmerns ( $p = 0,003$ , HR: 1,71; 95 % KI; 1,20-2,43). Außerdem gibt es eine Korrelation zwischen der Anzahl vorangegangener Ablationen und der Häufigkeit nachfolgender Prozeduren aufgrund von atrialen Tachykardien ( $p < 0,001$ , HR: 1,69; 96 % KI; 1,45-1,97). Für die klinischen Parameter Alter, Geschlecht und Größe des linken Vorhofs konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p = 0,636/0,557/0,584$ ). Lineare Läsionen wurden während der ersten Prozedur bei 38,7 % (191/493) der Patienten durchgeführt und in der zweiten Ablation bei 34,9 % (112/321) der Patienten. Die Termination in den Sinusrhythmus oder in eine AT gelang während der zweiten Prozedur bei 81 % der Patienten und bei 87-98 % der Patienten im Verlauf der dritten bis fünften Rezidivprozedur. Lediglich bei vier Patienten wurde eine sechste oder siebte Wiederholungsprozedur durchgeführt. Bei fünf Patienten erfolgte im Rahmen einer kardialen Operation eine begleitende endoskopische oder offene Ablation, welche als Rezidivprozedur gewertet wurde und entsprechend gekennzeichnet ist (\*). Eine detaillierte Darstellung der prozedurspezifischen Daten kann Tabelle 3 entnommen werden.

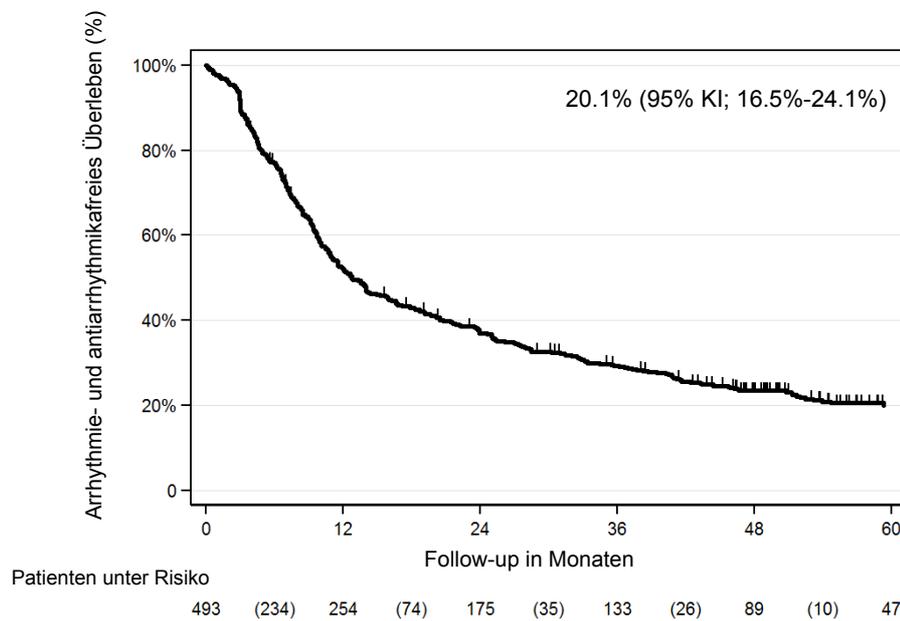


\* Operative epikardiale Ablationen: 5 Patienten (3 SR, 2 PersAF und 1 Patient mit konsekutiven endokardialen Wiederholungsprozeduren)

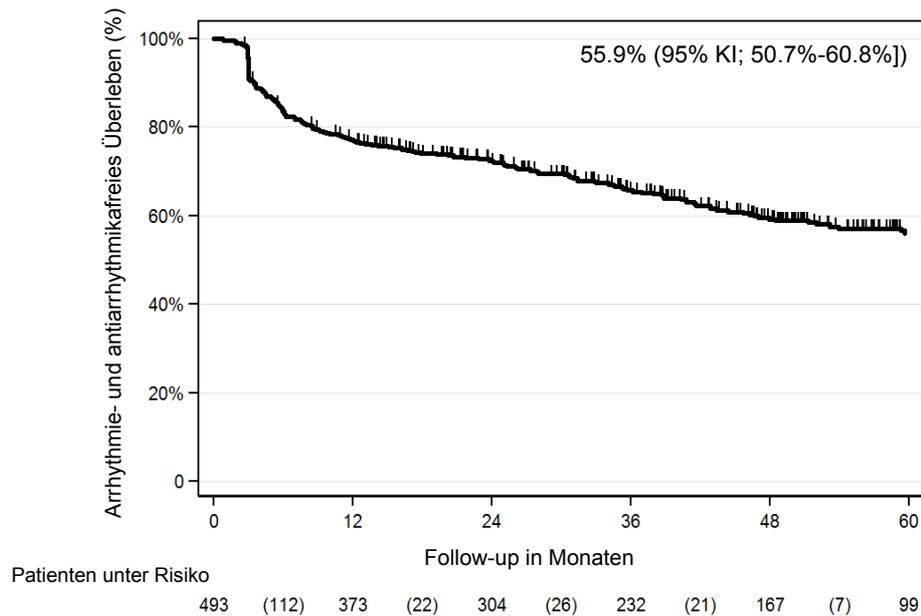
**Abbildung 6:** Ablaufdiagramm über das Arrhythmie-Outcome nach jeder Ablation in Abhängigkeit von der Termination in einen Sinusrhythmus, eine atriale Tachykardie oder keine Termination sowie Darstellung der Indikationen der Wiederholungsprozeduren

### 3.4. Langzeit-Follow-up

Die durchschnittliche Dauer des Follow-ups betrug  $59 \pm 16$  Monate nach der Initialprozedur und  $44 \pm 22$  Monate nach der letzten Wiederholungsprozedur. Es wurden insgesamt 1042 Prozeduren bei einem Kollektiv von 493 Patienten ausgewertet, wobei jeder Patient durchschnittlich  $2,1 \pm 1,1$  Ablationen erhielt. 321 Patienten wurden mehrfach abladiert. Die Erfolgsrate über fünf Jahre lag nach einer Prozedur bei 20,1 % und nach der letzten verzeichneten Prozedur bei 55,9 % (Abbildung 7 und Abbildung 8).

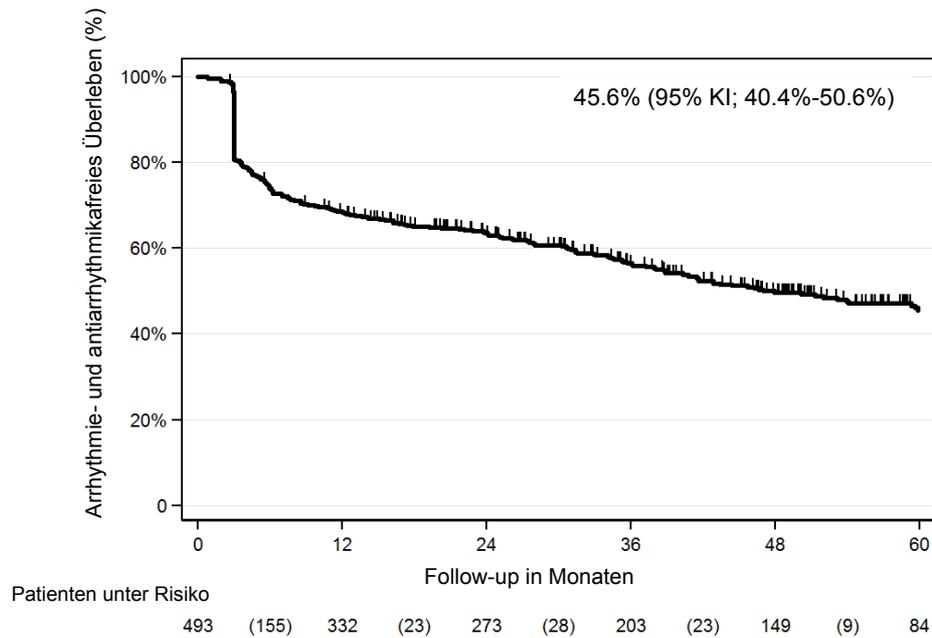


**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben und Schätzung des 60-monatigen arrhythmiefreien Überlebens nach der Initialprozedur von persistierendem Vorhofflimmern mittels „stepwise ablation approach“. In Klammern ist die Anzahl der beobachteten Ereignisse im entsprechenden Zeitintervall angegeben.

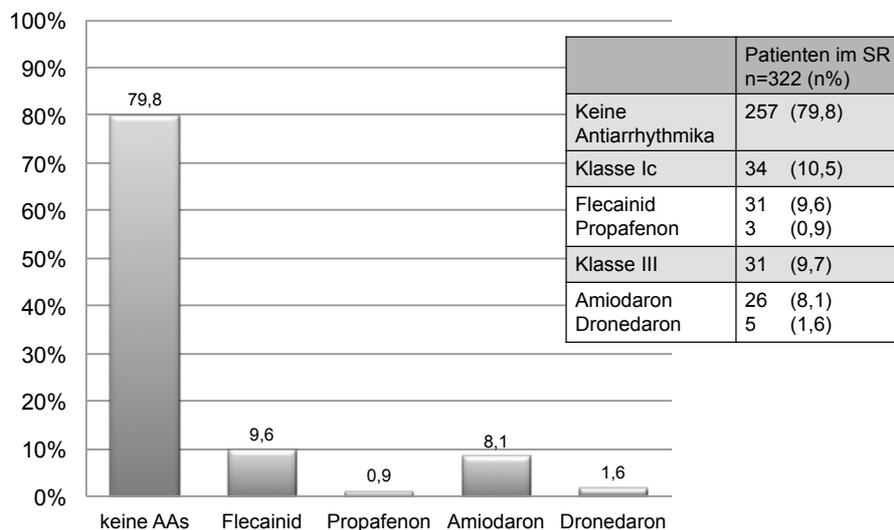


**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben und Schätzung des 60-monatigen arrhythmiefreien Überlebens nach der letzten verzeichneten Ablationsprozedur von persistierendem Vorhofflimmern mittels „stepwise ablation approach“. In Klammern ist die Anzahl der beobachteten Ereignisse im entsprechenden Zeitintervall angegeben.

Basierend auf der Auswertung von Holter-EKGs zeigten 34,6 % (171/493) der Patienten rezidivierende Arrhythmien nach einer oder mehreren Prozeduren im Langzeitverlauf. Hierbei handelte es sich bei 48 Patienten (28,1 %) um paroxysmales Vorhofflimmern, wohingegen 123 Patienten im Verlauf persistierendes Vorhofflimmern oder eine AT aufwiesen. Das Outcome in Bezug zur Art der Termination nach der etwaigen Prozedur wird in Abbildung 6 dargestellt. Zum Endpunkt des Follow-ups erhielten 42,8 % der Patienten keine orale Antikoagulation mehr. Weiterhin wurden von 79,8 % der Patienten mit stabilem Sinusrhythmus keine Antiarrhythmika im Langzeitverlauf mehr eingenommen. War weiterhin eine Therapie mit Antiarrhythmika nötig, wurden in 10,5 % der Fälle Antiarrhythmika der Klasse Ic und in 9,7 % der Fälle Antiarrhythmika der Klasse III angewendet (Abbildung 10). Die Kaplan-Meier-Schätzung über 60 Monate arrhythmie- und antiarrhythmikafreies Überleben nach mehrfachen Prozeduren beträgt 45,6 % (95 % KI; 40,4 %-50,6 %) (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmie- und antiarrhythmikafreies Überleben und Schätzung des 60-monatigen Überlebens nach der letzten verzeichneten Ablationsprozedur. In Klammern ist die Anzahl der beobachteten Ereignisse im entsprechenden Zeitintervall angegeben.



**Abbildung 10:** Verteilung der Antiarrhythmika in der Patientenpopulation mit bestehendem Sinusrhythmus zum letzten Follow-up-Zeitpunkt

### 3.5. Zeit bis zum Auftreten einer Rezidivarrhythmie

Die mittlere ereignisfreie Zeit nach der Initialprozedur betrug 12,8 Monate (95 % KI; 10,6-14,9). Die Rezidivrate innerhalb der ersten 12 Monate nach der Initialprozedur lag bei 47,8 % (95 % KI; 43,5-52,3), wohingegen 22,8 % der Patienten ein späteres Rezidiv in einem Zeitraum von 12 bis 36 Monaten nach der Initialprozedur aufwiesen. Nach 36 Monaten zeigten 70,6 % der Patienten eine Rezidivarrhythmie auf (95 % KI; 66,5-74,6 %). Vergleichbare Werte für die mittlere ereignisfreie Zeit wurden nach der ersten und zweiten Wiederholungsprozedur mit durchschnittlich 15,1 Monaten (95 % KI; 11,9-18,2) registriert. Des Weiteren ergaben sich im Mittel ereignisfreie Zeiten für die dritte und vierte Wiederholungsprozedur von 23,2 Monaten (95 % KI; 11,5-35,0) und 8,3 Monaten (95 % KI; 4,8-11,8).

### 3.6. Einflussfaktoren auf das Outcome

Eine Analyse der Einflussfaktoren in Bezug auf Rezidive wurde für insgesamt 1042 Prozeduren von 493 Studienteilnehmern erstellt. Es konnten folgende univariante Faktoren, die mit einem Rezidiv der Arrhythmie korrelierten, nachgewiesen werden (Tabelle 4):

- Fehlende Termination des Vorhofflimmerns in der Initialprozedur, ungeachtet dessen, ob eine Termination in den Sinusrhythmus oder in eine konsekutive AT stattfand
- Anzahl der Prozeduren
- Großer LA-Diameter
- Strukturelle Herzerkrankungen

Die Episodendauer des Vorhofflimmerns, das Alter, der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie standen nicht mit dem Prozedurerfolg in Zusammenhang. Durch die multivariante Analyse konnte eine Korrelation zwischen der erfolglosen Termination des Vorhofflimmerns (HR: 1,279; 95 % KI; 1,093-1,597; p = 0,002), weiblichem Geschlecht (HR: 1,263; 95 % KI; 1,027-1,553; p = 0,027), der Anzahl der Ablationen (HR: 1,154; 95 % KI; 1,051-1,267; p = 0,003), dem Bestehen einer strukturellen Herzerkrankung (HR: 1,236; 95 % KI; 1,003-1,524; p = 0,047) und einem Rezidiv der Arrhythmie gezeigt werden (Tabelle 4).

Konnte in der Initialprozedur das Vorhofflimmern erfolgreich terminiert werden, reduzierte sich das Risiko eines Rezidivs im Vergleich zu einer frustranen Termination um 22,8 % (HR: 0,782; 95 % KI; 0,668-0,915;  $p = 0,002$ ). Weiterhin ist hervorzuheben, dass sich der Langzeiterfolg mit zunehmender Anzahl der Wiederholungsprozeduren verschlechterte. Mit jeder Ablation stieg das Risiko für ein Wiederauftreten der Arrhythmie um 15,4 %. Die Gefahr eines Rezidivs war bei Männern im Vergleich zu Frauen um 20,8 % geringer, wobei das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung das Risiko um 23,6 % erhöhte. Bei einer zusätzlichen periprozeduralen Auswertung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der AFCL und dem arrhythmiefreien Überleben (HR: 1,001; 95 % KI; 0,999-1,003;  $p = 0,181$ ,  $n = 265$ ). Des Weiteren konnte keine Korrelation zwischen der Höhe der applizierten Radiofrequenzenergie in der Initialprozedur und dem Langzeit-Outcome nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch eine signifikant niedrigere applizierte Radiofrequenzenergie bei Patienten mit erfolgreicher Termination des Vorhofflimmerns gegenüber Patienten ohne Termination. Hierbei lag die mittlere Differenz der Radiofrequenzenergie zwischen beiden Gruppen bei 24982J (95 % KI; 14813-35151;  $p < 0,001$ ). Eine Auswertung der Rezidive mit dem Andersen-Gill-Modell, für in Gruppen (0-6, 6-12, 12-18, 18-24 und > 24 Monate) unterteilte Episodendauern, ergab keinen Zusammenhang zwischen der Episodendauer und dem Outcome ( $p = 0,134$ ). Jedoch zeigte sich, dass Patienten mit einer Episodenlänge unter 6 Monaten ein besseres Outcome aufwiesen als Patienten mit einer Episodenlänge über 6 Monaten (HR: 0,853; 95 % KI; 0,721-1,010;  $p = 0,064$ ).

<b>Basisdaten</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p</b>
<b>Univariablen</b>			
Geschlecht (männlich)	0,859	0,711-1,039	0,117
Alter	1,006	0,996-1,016	0,237
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	1,050	0,996-1,107	0,069
Arterielle Hypertonie	1,062	0,870-1,296	0,554
Strukturelle			
Herzerkrankung	1,223	1,021-1,464	0,029
Episodendauer	1,002	0,999-1,006	0,172
Termination			
(Indexprozedur)	0,756	0,643-0,888	0,001
LA-Diameter	1,020	1,005-1,037	0,012
Anzahl der Prozeduren	1,164	1,063-1,273	0,001
<b>Multivariablen</b>			
Geschlecht (männlich)	0,792	0,644-0,974	0,027
Alter	1,006	0,995-1,017	0,303
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	0,958	0,877-1,045	0,334
Arterielle Hypertonie	1,055	0,847-1,315	0,632
Strukturelle			
Herzerkrankung	1,236	1,003-1,524	0,047
Episodendauer	1,002	0,998-1,005	0,309
Termination			
(Indexprozedur)	0,782	0,668-0,915	0,002
LA-Diameter	1,012	0,996-1,029	0,146
Anzahl der Prozeduren	1,154	1,051-1,267	0,003

**Tabelle 4:** Uni- und multivariable Analyse der mit der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus assoziierten Faktoren

### 3.7. Prozedurkomplikationen

Bei 4,9 % der initial 549 abladierten Patienten (n = 27) traten während oder nach der Initialprozedur Komplikationen auf, die den Krankenhausaufenthalt verlängerten. Bezogen auf die Gesamtanzahl an durchgeführten Ablationen (n = 1098) betrug die peri- und postprozedurale Komplikationsrate 2,5 %. Dabei handelte es sich bei 2,7 % (n = 15) der Patienten um periphere Gefäßkomplikationen wie eine arteriovenöse Fistel, Pseudoaneurysmen oder Leistenhämatome mit einem Hämoglobinabfall von über 3g/dl. Zu einer interventionsbedürftigen Perikardtamponade kam es in zwei

Fällen (0,4 %). Weiterhin erlitten zwei Patienten (0,4 %) einen embolischen Insult. Bei einem Patienten bildeten sich die neurologischen Ausfälle in der Folge vollständig zurück, der andere Patient konnte sich zwar von der Hemiplegie, nicht aber von der Aphasie erholen. Zwei Patienten (0,4 %) mussten aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz nach der Ablation vorübergehend einer intensivmedizinischen Therapie zugeführt werden. Weitere 5 Patienten (0,9 %) entwickelten postinterventionell eine Pneumonie und erhielten eine antibiotische Therapie. Bei einem nierentransplantierten Patienten (0,2 %) kam es im Verlauf zum akuten Nierenversagen. Es wurden keine Todesfälle, atrioösophagealen Fisteln oder Stenosen der Pulmonalvenen beobachtet.

#### **4. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit konnten wichtige Erkenntnisse im Bereich der Katheterablation von persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern unter Anwendung des „stepwise ablation approach“ als Ablationsstrategie gewonnen werden. Erstens konnte gezeigt werden, dass durch die Ablationsmethode in einer Mehrzahl der Fälle die Termination des Vorhofflimmerns während der Prozedur erzielt werden kann. Zweitens wurde im Follow-up-Zeitraum über fünf Jahre nur eine begrenzte Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern und atrialen Tachykardien von 55,9 % nach multiplen Prozeduren deutlich. Drittens wurde nachgewiesen, dass die Effektivität einer einzelnen Prozedur unzureichend ist, weil nur 20,1 % der Patienten frei von Rezidivarrhythmien waren. Des Weiteren konnte eine Korrelation zwischen der Termination von Vorhofflimmern während der Initialprozedur, einer niedrigen Anzahl von Ablationen, der Abwesenheit von strukturellen Herzerkrankungen und männlichem Geschlecht mit einer guten Prognose festgestellt werden.

#### 4.1. Langzeit-Outcome nach der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern

Derzeit besteht ein Mangel an Daten über das Langzeit-Outcome nach der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern, wohingegen verschiedene Arbeitsgruppen Studienergebnisse über das Langzeit-Outcome nach der Pulmonalvenenisolation bei paroxysmalem Vorhofflimmern publiziert haben. Zudem wird die Vergleichbarkeit der bisher vorhandenen Daten dadurch erschwert, dass die Patientenkollektive dabei jeweils mit unterschiedlichen Ablationsstrategien behandelt wurden. Darüber hinaus variieren in den vorliegenden Studien die Follow-up-Zeiträume, wobei die Patienten oft nur über eine mittlere Zeitspanne beobachtet wurden (Brooks et al. 2010; Haissaguerre et al. 2005a; O'Neill et al. 2009; Rostock et al. 2011; Scherr et al. 2014; Tilz et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine beschränkte Langzeiterfolgsrate über fünf Jahre von 55,9 % Arrhythmiefreiheit unter Verwendung des „stepwise ablation approach“ auf. Für die Aufrechterhaltung eines stabilen Sinusrhythmus waren sowohl mehrfache Prozeduren (im Mittel 2, Spanne 1-7) als auch bei 20 % der Patientenpopulation eine nachfolgende Behandlung mittels Antiarrhythmika nötig. Dennoch konnte das Vorhofflimmern häufig durch die Ablation terminiert werden und die Mehrzahl der Patienten (65 %) wies als Rezidivarrhythmie eine atriale Tachykardie auf, was als ein Schritt in Richtung Sinusrhythmus zu werten ist. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Scherr et al. aus dem Jahr 2014, in der zu 54 % atriale Tachykardien als wiederkehrende Arrhythmie nach der ersten Ablation registriert wurden (Scherr et al. 2014). Zhang et al. beobachteten darüber hinaus in einer aktuellen Studie, dass die spezifische Ablation von atrialen Tachykardien, die als Rezidivarrhythmie nach der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern auftraten, einer medikamentösen Therapie hinsichtlich der Aufrechterhaltung eines stabilen Sinusrhythmus sowie der Lebensqualität überlegen ist. Allerdings wird hierbei die Katheterablation durch eine erhöhte periprozedurale Komplikationsrate limitiert (Zhang et al. 2014). Eine signifikante Anzahl von Patienten (n = 165, 33 %) mit einem Rezidiv nach der Initialprozedur unterzog sich keiner Wiederholungsprozedur, weil diese Patienten in der Folge paroxysmales Vorhofflimmern (n = 52) entwickelten oder trotz persistierendem Vorhofflimmern eine Symptomverbesserung angaben (n = 113) (Abbildung 6). In diesen Fällen hätte die Durchführung von Wiederholungsprozeduren zu besseren Langzeitergebnissen führen können. Tilz et al. veröffentlichte 2012 Daten über das 5-Jahres-Outcome von

202 Patienten mit langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern, die initial ausschließlich mit einer zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation behandelt wurden. Die Ablation von Substraten wurde einzig bei „Nichtansprechen“ auf die Pulmonalvenenisolation und frustraner Kardioversion durchgeführt. Die Langzeiterfolgsrate über 56 Monate (Spanne 49-56) betrug nach einer Prozedur 20,3 % (n = 41) und nach multiplen Prozeduren 45 % (n = 91, im Mittel 2 Prozeduren, Spanne 1-5). 24 Patienten (26 %) erhielten weiterhin Antiarrhythmika. 105 Patienten des Gesamtkollektivs wurden ausschließlich mit Pulmonalvenenisolationen behandelt. Hierbei ergab sich interessanterweise eine Erfolgsrate von 46,7 % in der Erhaltung des Sinusrhythmus über den Follow-up-Zeitraum (Tilz et al. 2012). 2014 publizierten Scherr et al. ebenfalls Daten über das 5-Jahres-Outcome des „stepwise ablation approach“. Sie beobachteten Erfolgsraten von nur 15,2 % nach einer einfachen Ablationsprozedur. Nach multiplen Prozeduren (Median 2,1) betrug die Erfolgsrate jedoch 64,7 %, ohne dass Antiarrhythmika verordnet wurden. Das Vorhofflimmern konnte zu 80 % während der Initialprozedur beendet werden. Einen Erklärungsansatz für die Unterschiede zu den Ergebnissen in dieser Arbeit stellt die erheblich kleinere Patientenpopulation (n = 150 vs. n = 493) und das niedrigere Risikoprofil, ermittelt anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores  $\geq 2$  (25 % vs. 65 %), dar. Ferner wurde jeweils ein unterschiedlich großer Anteil der Patienten (89 % vs. 100 %) während des Follow-up-Zeitraums mittels Holter-EKG überwacht (Scherr et al. 2014).

#### **4.2. Komplikationsrisiko des „stepwise ablation approach“**

Derzeit weist die Katheterablation von Vorhofflimmern nach wie vor ein signifikantes Komplikationsrisiko auf. Die Rate an peri- und postprozeduralen Komplikationen in dieser Studie (2,5 %) entspricht den Komplikationsraten in anderen, zuvor weltweit publizierten Einzelzenterstudien. Speziell in Studien mit der Ablationsmethode „stepwise ablation approach“ wurde bisher eine Komplikationsrate zwischen 2,5 % und 5 % beobachtet. Multizenterstudien zeigten sogar höhere Komplikationsraten zwischen 4,5 und 7,7 % auf (Arbelo et al. 2014; Cappato et al. 2010; Deshmukh et al. 2013). Es konnte beobachtet werden, dass die Komplikationsrate durch die Erfahrung des Zentrums sowie des einzelnen Operators signifikant beeinflusst wird (Deshmukh et al. 2013). Generell sollte auch in Zukunft bei der Planung von

multiplen Ablationsprozeduren mit dem „stepwise ablation approach“ das peri- und postprozedurale Komplikationsrisiko sowie die erhöhte kumulative Strahlendosis aufgrund der ansteigenden Durchleuchtungszeit sorgfältig abgewogen werden. Dies trifft besonders auf Patienten mit einer milden Symptomatik unter persistierendem Vorhofflimmern zu.

### **4.3. Strategien für die Ablation von persistierendem Vorhofflimmern**

Aufgrund der Tatsache, dass die zugrundeliegenden Mechanismen von persistierendem Vorhofflimmern noch nicht ausreichend verstanden sind, werden bisher verschiedene Ansätze für die katheterinterventionelle Behandlung der Rhythmusstörung angewandt (Haissaguerre et al. 2005a; Willems et al. 2006; Wright et al. 2008; O’Neill et al. 2009; Tilz et al. 2012). In einer Metaanalyse fassten Brooks et al. 32 Studien mit unterschiedlichen Ablationsmethoden von persistierendem Vorhofflimmern zusammen und bewerteten diese bezüglich ihrer Erfolgsrate in der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus. Sie folgerten aus der Analyse, dass persistierendes Vorhofflimmern erfolgreich durch eine Kombination aus einer ausgedehnten Initialprozedur, wiederholten Ablationen und einer additiven Pharmakotherapie mittels Antiarrhythmika behandelt werden kann. Die Metaanalyse schloss 5 Studien mit der Ablationsstrategie „stepwise ablation approach“ ein, wobei sich gute Ergebnisse über einen Follow-up-Zeitraum von 18 Monaten zeigten. Die Erfolgsraten nach einer Ablationsprozedur und ohne den Einsatz von Antiarrhythmika betragen zwischen 38 % und 62 %. Durch die Ablation von Rezidivarrhythmien, meistens fokale atriale Tachykardien oder Vorhofflattern, konnte die Erfolgsrate auf 70 % bis 88 % gesteigert werden. Unter Berücksichtigung einer zuvor ineffektiven Antiarrhythmikatherapie in der Patientenpopulation fielen die Erfolgsraten sogar noch etwas höher, zwischen 84 % und 90 %, aus (Brooks et al. 2010). In den aktuellen Leitlinien wird ebenfalls die Einbeziehung von weiteren Ablationsstrategien neben der Pulmonalvenenisolation empfohlen (Camm et al. 2010). Allerdings stehen derzeit insgesamt nur limitierte erfolgversprechende Ergebnisse für die Ablation von persistierendem Vorhofflimmern zur Verfügung, welche zudem hohe Prozedurdauern sowie die Durchführung von multiplen Prozeduren erfordern. Eine Metaanalyse von Wynn et al. stellte heraus, dass durch die Katheterablation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, im Gegensatz zu einer rein medikamentösen

Therapie, eine signifikant höhere Rezidivfreiheit erzielt werden kann. Dabei bestand allerdings die effizienteste Ablationsstrategie aus der Kombination einer isolierten Pulmonalvenenisolation mit einer limitierten Anzahl von linearen Läsionen im linken Atrium. Für die ausgiebige Substratmodifikation, wie sie beim „stepwise ablation approach“ angewendet wird, konnte kein Vorteil nachgewiesen werden (Wynn et al. 2014). Die Ergebnisse der Metaanalyse von Wynn et al. werden durch verschiedene, aktuell publizierte Studien untermauert. Verma et al. zeigten in der multizentrischen, randomisierten STAR-AF-2-Studie, dass durch die Pulmonalvenenisolation mit zusätzlicher linearer Ablation (44 % SR nach 18 Monaten Follow-up) oder durch eine PVI mit anschließender CFAE-Ablation (48 % SR) im Vergleich mit einer isolierten Pulmonalvenenisolation (59 % SR) keine Reduktion der Rezidivrate von Arrhythmien erreicht wird (Verma et al. 2015). Hierzu ist jedoch zu ergänzen, dass in dieser Studie nur selten die Termination in den Sinusrhythmus oder in eine atriale Tachykardie erreicht werden konnte. Zudem waren die zusätzlichen Applikationen von Radiofrequenzen in der Defragmentierungsgruppe nicht wesentlich höher, sodass Fragen bezüglich der Qualität der zusätzlichen Ablation über die Pulmonalvenenisolation hinaus aufkommen. Diese Daten werden weiterhin durch die Ergebnisse der RASTA-Studie aus 2012 gestützt, wobei sich die Studie nur auf die Erfolgsrate der Freiheit von Arrhythmien nach einer Prozedur und über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr bezog. Die Patienten wurden hierbei in drei Studienarme randomisiert. Der „standard approach“ (Arm 1) bestand aus einer PVI und der Ablation von Triggern außerhalb der Pulmonalvenen, welche durch ein Stimulationsprotokoll identifiziert wurden (49 % SR nach 12 Monaten). In Arm 2 wurden der „standard approach“ und eine empirische Ablation an typischen Orten (Mitralannulus, Fossa ovalis, Valvula Eustachii, Crista terminalis und Vena cava superior) für Trigger außerhalb der Pulmonalvenen durchgeführt (58 % SR) und in Arm 3 wurde der „standard approach“ um die Ablation von CFAE im linken Atrium erweitert (29 % SR) (Dixit et al. 2012). In der vor kurzem vorgestellten CHASE-AF-Studie zeigte der „stepwise ablation approach“ im direkten Vergleich mit der alleinigen Pulmonalvenenisolation über ein Follow-up von 12 Monaten und mit mehrfachen Prozeduren ebenfalls keine Überlegenheit bei der Rezidivfreiheit von Arrhythmien. Durch die umfangreiche Substratmodifikation des „stepwise ablation approach“ ergab sich jedoch eine signifikant längere Prozedurdauer, Durchleuchtungszeit und eine längere Dauer der RF-Applikationen (Vogler 2015).

Aus den bisher vorliegenden, aktuellen Studien lässt sich folgern, dass eine routinemäßige, umfangreiche Substratmodifikation, wie sie beim „stepwise ablation approach“ durchgeführt wird, bei der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern keinen Vorteil darstellt, sondern weiterhin die alleinige Pulmonalvenenablation anzustreben ist. Jedoch ist auch festzustellen, dass weiterhin hohe Rezidivraten nach alleiniger PVI existent sind, was die Erforderlichkeit von weiterführenden Methoden neben der erneuten Isolation der Pulmonalvenen unterstützt. Aufgrund dessen ist die Entwicklung von effektiveren und an den jeweiligen Patienten spezifisch angepassten Ablationsstrategien auch künftig erstrebenswert. Durch experimentelle Modelle und Tiermodelle konnte im Rahmen der Rotortheorie die mögliche Beteiligung einer oder mehrerer rotorartiger Erregungen bzw. fokaler Impulse an der Perpetuierung von Vorhofflimmern dargestellt werden (Jalife 2003; Mandapati et al. 2000; Sahadevan et al. 2004; Vaquero et al. 2008). In der prospektiven CONFIRM-Studie erfolgte bei 97 Patienten mit Vorhofflimmern (70,7 % persAF) ein Vergleich zwischen der konventionellen Ablation von Vorhofflimmern (n = 65; FIRM-blinded) durch Pulmonalvenenisolation, ggf. Anlage einer linksatrialen Dachlinie bei persistierendem Vorhofflimmern sowie der spezifischen Ablation von atrialen Tachykardien und der auf komplexen, mathematischen Berechnungen beruhenden, durch Mapping gesteuerten Ablation von Rotoren und fokalen Impulsen (FIRM) mit anschließender konventioneller Ablation (n = 27). Es wurden durchschnittlich 2 lokale Rotoren oder fokale Impulse bei 97,7 % der Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern detektiert. Durch die spezifische Ablation von Rotoren und fokalen Impulsen konnte sowohl in einer Vielzahl der Fälle der Endpunkt Termination oder eine konsistente Verlangsamung des Vorhofflimmern erlangt werden (86 % vs. 20 %) als auch über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 890 Tagen und 1,2 ± 0,4 Prozeduren eine Erfolgsrate von 77,8 % vs. 38,5 % in der Freiheit von Vorhofflimmern erzielt werden. Ebenfalls war der Anteil der Patienten mit einer einfachen Prozedur und der Freiheit von jeglichen atrialen Arrhythmien in der FIRM-Gruppe größer (Narayan et al. 2012; Narayan et al. 2014). Durch diese Studienergebnisse wurden eine neue Denkweise sowie eine weitere, erfolgversprechende Ablationsstrategie in der Behandlung von Vorhofflimmern geschaffen. Des Weiteren wurde durch Haisaguerre et al. eine zusätzliche Möglichkeit für die Identifikation von spezifischen Vorhofflimmerursachen in Form von instabilen Rotoren und Pulmonalvenenfoci sowie der Validierung von

Ablationsergebnissen durch die Etablierung des nicht-invasiven Panorama-Mappings mittels Elektrodenjacke geschaffen (Haissaguerre et al. 2013).

Allerdings ist zu beachten, dass die bisherigen Ergebnisse über die spezifische Ablation von Rotoren und fokalen Impulsen nur auf einer kleinen, gemischten Studienpopulation (PAF und persAF) mit einer mittleren Follow-up-Zeit beruhen und bisher nicht durch unabhängige, multizentrische Studien belegt wurden.

#### **4.4. Atriale Tachykardien als Rezidivarrhythmie**

In dieser Studie zeigte sich bei 66 % des Patientenkollektivs eine atriale Tachykardie als Indikation für die Durchführung einer Wiederholungsprozedur. Es wurden insgesamt bei 42 % der Prozeduren (n = 438/1042) lineare Läsionen vorgenommen, wobei bei einem klinischen Rezidiv einer atrialen Tachykardie in 33 % der Wiederholungsprozeduren dieselbe Linie abladiert wurde. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass lineare Läsionen, eine hohe Energiemenge bei der RF-Ablation, die Termination des Vorhofflimmerns in vorangegangenen Prozeduren sowie eine hohe Anzahl von Ablationsprozeduren mit konsekutiven Prozeduren aufgrund von atrialen Tachykardien in Zusammenhang stehen. Die Schwierigkeit einer vollständigen Blockade von Linien ist weitreichend bekannt und es kommt zudem häufig zu einer Erholung der linksatrialen Linien. Lücken in den erhaltenen Linien ergeben sich am häufigsten in der Nähe von Pulmonalvenen, weil dort eine ausreichende Katheterstabilität schwer zu erreichen ist (Rostock et al. 2006a). Eine Leitungsverzögerung aufgrund von regionalen Unterschieden in den elektrischen Eigenschaften des Vorhofmyokards und Lücken in vorrangegangenen linearen Läsionen gelten als proarrhythmisch. In Verbindung mit dem Remodelling der Vorhöfe könnte daher die umfangreiche Ablation des Vorhofmyokards zu einer günstigen Voraussetzung für die Entwicklung von atrialen Tachykardien werden, jedoch durch die signifikante Substratmodifikation eine Perpetuierung des Vorhofflimmerns begrenzt werden. Weiterhin können AT-Rezidive, welche häufig auf Makro-Reentry-Mechanismen basieren, während einer Wiederholungsprozedur einfacher gezielt abladiert werden und stehen mit einem günstigeren Outcome als bei der Ablation von Vorhofflimmern in Zusammenhang (Ammar et al. 2011; Rostock et al. 2010, 2008). Aufgrund dessen kann das Auftreten einer atrialen Tachykardie als ein Schritt in Richtung Sinusrhythmus gewertet werden.

#### 4.5. Prädiktoren für einen Langzeiterfolg

Die Ergebnisse dieser Arbeit stellen heraus, dass die erfolglose Termination des Vorhofflimmerns während der Initialprozedur, die Anzahl der Ablationsprozeduren und die klinischen Einflussfaktoren weibliches Geschlecht sowie strukturelle Herzerkrankungen mit einer schlechten Langzeiterfolgsrate korrelieren.

##### 4.5.1. Termination während der Initialprozedur

Derzeit steht zur Diskussion, ob die Termination des Vorhofflimmerns während der Prozedur als direkt mit der Ablationsprozedur in Zusammenhang stehender Prädiktor für einen Prozedurerfolg zu werten ist. Bisher wurde die Termination in den Leitlinien nicht berücksichtigt und keine Empfehlung für die Termination als prozeduraler Endpunkt ausgesprochen (Camm et al. 2012). In dieser Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass unabhängig von anderen Faktoren die Langzeiterfolgsrate der Rezidivfreiheit durch eine intraprozedurale Termination von persistierendem Vorhofflimmern mittels „stepwise ablation approach“ gesteigert werden kann. Auch in verschiedenen anderen Studien stellte sich die Termination des Vorhofflimmerns als Erfolgsprädiktor für die Erhaltung eines stabilen Sinusrhythmus heraus (O'Neill et al. 2009; Rostock et al. 2010; Heist et al. 2012; Ammar et al. 2013). Weiterhin wurden geringere Rezidivraten (5 % vs. 39 %) beobachtet, wenn das Vorhofflimmern während der Initialprozedur beendet wurde (O'Neill et al. 2009). Ammar et al. publizierten, dass bei Erzielen eines Sinusrhythmus als Endpunkt dieser im Vergleich zu einer atrialen Tachykardie oder Vorhofflimmern am Prozedurende mit den höchsten Langzeiterfolgsraten (42 % vs. 13 % vs. 25 %) nach einmaliger Ablationsprozedur assoziiert ist. (Ammar et al. 2013). Im Gegensatz dazu zeigten Elayi et al. zwar einen Einfluss der Termination mit Konversion in einen Sinusrhythmus oder in eine atriale Tachykardie auf die Art der Rezidivarrhythmie (AT vs. AF), aber nicht auf den Langzeiterfolg nach ein oder zwei Prozeduren (Elayi et al. 2010). Letztlich besteht weiterhin die Frage, ob der Endpunkt Termination zwar eine kausale Wirkung auf das Ablations-Outcome hat, jedoch die fortgeschrittene atriale Veränderung mit dadurch bedingtem Ablationsmisserfolg keine signifikante kausale Wirkung besitzt. Trotz fehlender evidenzbasierter Daten ist die Termination ein häufig angewendeter Endpunkt bei der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern, nicht

nur bei herkömmlichem Mapping von CFAE, sondern auch bei neu angewendeten Ablationsmethoden, wie sie zuvor beschrieben wurden (Narayan et al. 2012; Haissaguerre et al. 2014, 2013).

### 4.5.2. Anzahl der Ablationsprozeduren

Die Beobachtung, dass jede Wiederholungsprozedur den langfristigen Erfolg der Ablation senkt, kann einen Anhalt für einen sogenannten „point of no return“ bei der rhythmuserhaltenden Therapie von persistierendem Vorhofflimmern mittels Katheterablation darstellen. Ein Erklärungsansatz für die sinkende Effektivität der Ablation könnte in der Progression des Vorhofflimmerns liegen. In vorangegangenen Studien konnten das Vorhandensein von Begleiterkrankungen und Kardiomyopathien sowie persistierendes und langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern als unabhängige Faktoren für ein Fortschreiten dargestellt werden. Weiterhin wurde auch gezeigt, dass die Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern die Progression in ein permanentes Vorhofflimmern reduzieren kann (Scaglione et al. 2014).

### 4.5.3. Weibliches Geschlecht

Die Daten zeigen eine Korrelation zwischen weiblichem Geschlecht (etwa 25 % der Patientenpopulation) und einer schlechten Erfolgsrate. Generell ist die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Frauen gegenüber Männern signifikant geringer. Liegt jedoch Vorhofflimmern vor, ist im Vergleich zu Männern die Prävalenz an zugrundeliegenden Herzerkrankungen mit einer erhaltenen systolischen Funktion höher und es liegt eine geringere Lebensqualität vor. Des Weiteren weisen Frauen ein signifikant höheres Risiko für ischämische Schlaganfälle unter Vorhofflimmern auf. Die Lebensqualität auf lange Zeit, andere Begleiterkrankungen und die Mortalität sind bei beiden Geschlechtern jedoch gleich (Dagres et al. 2007). Für die Effizienz der Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Frauen wurden bisher in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse publiziert. Durch Patel et al. wurde eine niedrigere Erfolgsrate gezeigt, wohingegen Forleo et al. darstellten, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf den Ablationserfolg hat (Forleo et al. 2007; Patel et al. 2011b). Nur in einer weiteren Studie sind bisher Daten über die Ablation von

persistierendem Vorhofflimmern bei Frauen publiziert worden. Zhang et al. beobachteten ähnlich hohe Rezidivraten wie in der vorliegenden Arbeit (Zhang et al. 2013).

### 4.5.4. Strukturelle Herzerkrankungen

Etwa ein Drittel (30 %) der Studienpatienten hatten relevante strukturelle Herzerkrankungen wie eine koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathien oder Herzklappenvitien. Strukturelle Herzerkrankungen sind assoziiert mit einem fortschreitenden Prozess des strukturellen Remodellings der Atrien. Durch eine erhöhte linksatriale Nachlast kommt es zur linksatrialen Dilatation mit konsekutiver Fibrosierung und Leitungsstörung des Vorhofmyokards (Solti et al. 1989; Li et al. 1999). Weiterhin ist bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und strukturellen Herzerkrankungen eine erhöhte Rate für Vorhofflimmerrezidive bekannt (Anselmino et al. 2014).

### 4.5.5. Risikostratifizierung von Arrhythmierrezidiven nach Katheterablation

Weitere klinische und nicht von der Ablationsprozedur abhängige Parameter einschließlich neuer Faktoren wie Übergewicht, Schlafapnoe-Syndrom und einer Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) für die Detektion einer Fibrosierung der Atrien wären zukünftig wünschenswert, damit eine Erfolgseinschätzung und Entscheidungsfindung in Bezug auf die Ablationsindikation erfolgen kann. Die Erstellung eines klinischen Risikoscores zur Identifikation von Patienten mit einem geringen Ablationserfolg gelang in dieser Studie nicht. Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung sowie einer Vorhofflimmerepisodendauer von länger als 12 Monaten zeigten allerdings über eine Follow-up-Dauer von 60 Monaten bei Einzel- bzw. Mehrfachprozeduren mit einer Überlebensrate von 16 % bzw. 28 % schlechtere Erfolgsraten. Weiterhin bleibt auch unklar, ob durch einen klinischen Risikoscore das Ausmaß des atrialen Remodellings, die Progression des Vorhofflimmerns und das Ansprechen auf eine Katheterablation effektiv eingeschätzt werden können. Aktuell kann gesagt werden, dass klinische Faktoren, wie sie zuvor beschrieben wurden, und der Erfolg der Initialprozedur mit der Art des

Arrhythmie rezidiv (AF oder AT) in die Entscheidungsfindung zur Indikation von weiteren Prozeduren einbezogen werden sollten, vor allem bei einer frustranen Initial- und Zweitprozedur.

#### **4.6. Späte Rezidive des Vorhofflimmerns**

Obwohl Arrhythmie rezidive am häufigsten innerhalb des ersten Jahres nach der Ablation auftraten, ergaben vorangegangene Publikationen und die Daten dieser Studie eine stetige Abnahme des arrhythmiefreien Überlebens, auch wenn zuvor eine einjährige Rhythmuskontrolle erfolgte (Abbildung 7 und Abbildung 8) (Rostock et al. 2011; Tilz et al. 2012; Scherr et al. 2014). Als Ursache für den Misserfolg der Ablation ist eine Kombination aus einer unzureichenden Ablation der Vorhofflimmertrigger, einer Substratmodifikation und der Erholung des zuvor ablatierten Substrates wahrscheinlich. Daneben scheint die krankhafte Veränderung der Atrien, deren Progression auch durch die Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus nur teilweise gestoppt werden kann, ein wichtiger Faktor zu sein. In Hinblick auf die späten Arrhythmie rezidive bei zuvor erfolgreich ablatierten Patienten sollte das Absetzen der oralen Antikoagulation sorgfältig geprüft werden. In dieser Studie erhielten immerhin 14 % der Patienten mit einem Arrhythmie rezidiv und einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von  $\geq 1$  im Langzeitverlauf keine OAK mehr, wobei von einem erhöhten Schlaganfallrisiko auszugehen.

## 5. Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Katheterablation von persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern unter Anwendung des „stepwise ablation approach“ langfristig zur Erhaltung des Sinusrhythmus beiträgt. Nach einem Follow-up von  $58 \pm 16$  Monaten und multiplen Prozeduren ließ sich bei über der Hälfte der Patienten (55,9 %), von denen 79,8 % keine Antiarrhythmika einnahmen, ein stabiler Sinusrhythmus beobachten. Die Langzeiterfolgsrate ohne Antiarrhythmikatherapie betrug 46 % nach der letzten Prozedur. Eine einmalig durchgeführte Ablationsprozedur ergab dagegen lediglich eine Erfolgsrate von 20,1 %. Patienten, die am Endpunkt des Beobachtungszeitraums Rezidivarrhythmien aufwiesen, hatten zu 28 % paroxysmales Vorhofflimmern und zu 72 % eine atriale Tachykardie oder persistierendes Vorhofflimmern. Es konnte herausgestellt werden, dass die intraprozedurale Termination des Vorhofflimmerns, unabhängig von anderen Einflussfaktoren, mit einer geringeren Arrhythmierезidivrate korreliert. Weiterhin zeigte die Termination des Vorhofflimmerns einen Zusammenhang mit konsekutiven Ablationsprozeduren aufgrund von atrialen Tachykardien auf, was als erster Schritt in Richtung Sinusrhythmus gewertet werden kann. Zusätzlich ist eine Vorhofflimmerepisodenlänge von über 12 Monaten vor der Initialprozedur mit einem schlechteren Outcome nach einer oder mehreren Prozeduren assoziiert. Als weitere Prädiktoren für eine schlechte Erfolgsrate wurden die Anzahl von Ablationsprozeduren, weibliches Geschlecht und das Vorliegen struktureller Herzerkrankungen ermittelt. Die in dieser Studie erlangten Erkenntnisse über erfolgsbestimmende Prädiktoren könnten einen wichtigen Beitrag zur Indikationsstellung von Katheterablationen liefern. Ergänzende Studien mit der Berücksichtigung von klinischen Parametern wie Übergewicht und Schlafapnoe-Syndrom sowie die Erweiterung um eine MRT-Bildgebung zur Detektion von atrialer Fibrosierung als mögliche Prädiktoren für ein schlechteres Outcome wären zukünftig erstrebenswert. Allerdings existiert nach wie vor keine optimale Ablationsstrategie für die Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern. Weiterführende Studien zeigten keinen Vorteil einer umfangreichen Substratmodifikation und unterstützen die alleinige Pulmonalvenenisolation als initiale Therapie von persistierendem Vorhofflimmern. Auch weiterhin ist unklar, welche zusätzliche Strategie neben der erneuten Isolation von Pulmonalvenen bei Arrhythmierезidiven anzustreben ist. Es

bleibt abzuwarten, welche Langzeitergebnisse in Zukunft durch neuere, weniger umfangreiche und auf den Patienten angepasste Ablationsstrategien erzielt werden können, wie sie durch Narayan et al. und Haissaguerre et al. mit der Ablation von Rotoren beschrieben wurden (Haissaguerre et al. 2013; Narayan et al. 2014, 2012).

The results of this study show, that catheter ablation when applied in the “stepwise ablation approach” contributes to maintaining a long-term sinus rhythm in patients with persistent and long-lasting persistent atrial fibrillation. After a follow up period of  $58 \pm 16$  months with multiple ablation procedures, more than half of the patients (55.9%) – 79.8% of which without any antiarrhythmic medication – showed a stable sinus rhythm. The long-term success rate without antiarrhythmic therapy was 46% after the last procedure. In contrast, a onetime ablation procedure resulted in a success rate of only 20.1%. Patients showing a recurrent arrhythmia at the end point of the follow up period displayed paroxysmal atrial fibrillation in 28% of the cases and in 72% showed atrial tachycardia or persistent atrial fibrillation. In the presented results an intraprocedural termination of the atrial fibrillation, independently from other factors, correlated with a lower rate of recurring arrhythmias. Furthermore the termination of atrial fibrillation was connected to consecutive ablation procedures due to atrial tachycardia, which can be seen as the first step to reestablishing a sinus rhythm. A period of atrial fibrillation of more than 12 months before the initial procedure is associated with a worse outcome after one or more procedures. Further predictors for a less optimal success rate were the number of procedures needed, female gender and the presence of structural heart diseases. The findings of success indicating predictors in this study could play an important role for the indication of catheter ablations in the future. Further studies with consideration of clinical parameters such as obesity and sleep apnea syndrome as well as additional MRI imaging to detect atrial fibrosis as a possible predictor for a negative outcome need to be conducted in the future. However, there still is no optimal strategy for a successful ablation treatment of persistent atrial fibrillation. Subsequent studies have not shown advantages of an extensive substrat modification but rather support the isolation of the pulmonary veins as the only, most effective initial therapy of persistent atrial fibrillation. Nevertheless it is still uncertain, which additional strategy to choose to treat recurrent arrhythmias apart from a second pulmonary vein isolation. It

remains to be seen which long term aims can be achieved in the future with newer, less extensive and patient adapted ablation strategies, like it has been done by Narayan et al. and Haissaguerre et al. who have described the ablation of rotors (Haissaguerre et al. 2013; Narayan et al. 2014, 2012).

### 6. Studienlimitationen

Bei dieser Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte, retrospektive Einzelzenterstudie mit einer begrenzten Anzahl von Patienten. Für weiterführende Untersuchungen sollten eine Multizenterstudie an Zentren, die den „stepwise ablation approach“ als Ablationsmethode anwenden, eine größere Patientenpopulation und ein anderes Studiendesign in Erwägung gezogen werden. Die Vergleichbarkeit mit anderen Ablationsmethoden von persistierendem Vorhofflimmern könnte durch ein randomisiertes, kontrolliertes Studiendesign hergestellt werden. Dieses wurde bereits in der aktuell vorgestellten CHASE-AF-Studie umgesetzt (Vogler 2015). Weiterhin wurde zwar bei einem großen Anteil des Patientenkollektivs ein anhaltendes Arrhythmie rezidiv diagnostiziert, dennoch bestand die Möglichkeit, dass kurz anhaltende, asymptomatische Arrhythmieepisoden unbemerkt blieben und so die Rezidivrate unterschätzt wurde. Aufgrund der diskontinuierlichen Verlaufsbeobachtung des Rhythmus mittels Langzeit-EKG, Tele-EKG-Monitoring und des Auslesens von Schrittmacher- und ICD-Daten konnten keine vollständigen Daten über die Vorhofflimmerbelastung vor der Ablation und während des Follow-up-Zeitraums ermittelt werden. Eine mögliche Verbesserung könnte durch die Implantation von Event-Recordern erreicht werden, wobei hierfür ein zusätzlicher invasiver Eingriff mit der Gefahr entsprechender Komplikationen notwendig wäre. Außerdem ist zu vermuten, dass die unterschiedliche Erfahrung der Untersucher in der Anwendung des „stepwise ablation approach“ Auswirkung auf die Studienergebnisse hat. Dieser Effekt ist jedoch durch den vorgegebenen und konsequent durchgeführten Algorithmus des „stepwise ablation approach“ limitiert.

7. Zusätzliche Abbildungen

AF Ablation Data Form – UHZ Hamburg (03/2012)

Patientenaufkleber

Operateur: \_\_\_\_\_ Studie: \_\_\_\_\_  
 Proz. Datum: \_\_\_\_\_ AF Proz. Nr (n): \_\_\_\_\_ Redo wegen: \_\_\_\_\_

**Vorerkrankungen**

art. HT	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Tachymyopathie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
HLP	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Kardiomyopathie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
KHK	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Form:	
Valv.HK	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Stroke	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Größe	m	Diabetes	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Gewicht	kg	CHADSVASc	
Device	<input type="radio"/> ICD <input type="radio"/> SM <input type="radio"/> keines		

**AF Anamnese**

seit		Medikation	aktuell	früher
CV (n)		Flecainid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
frustrane CV	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Amiodaron	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
längste Ep.		Dronedaron	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		B-Blocker	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Digitalis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Form	<input type="radio"/> PAF	<input type="radio"/> pers. AF	<input type="radio"/> AT	
Antikoagulation	<input type="radio"/> Marcumar		<input type="radio"/> ASS	
	<input type="radio"/> Dabigatran/Rivaroxaban		<input type="radio"/> keine	

**Vorherige Ablationen**

Datum			
Ort (KH)			
PVI	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
CTI	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
LA Defrag	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
CS Defrag	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
RA Defrag	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Term.?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Term. in	<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT	<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT	<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT

**Echo Daten**

LVEF (%)	LA (mm)	LA vol (ml)
MK	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> Stenose <input type="radio"/> Insuff. _____°	
AK	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> Stenose <input type="radio"/> Insuff. _____°	
TK	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> Stenose <input type="radio"/> Insuff. _____°	
PFO	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	

Sonstiges:

**Prozedur Daten**

AFCL initial LAA: \_\_\_\_\_ Induktionsversuch  ja  nein  
 Prä Proc  SR  AF  AT CS: \_\_\_\_\_ induzierbar  AF  AT  nein  
 Beginn PVI  SR  AF  AT RA: \_\_\_\_\_ > 10 min  ja  nein

**PVI**

LSPV		RSPV		CTI	
Ablation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Ablation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Ablation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
erfolgr. blockiert	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	erfolgr. blockiert	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	erfolgr. blockiert	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Rhythmus	<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AF	Rhythmus	<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AF	Rhythmus	<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> Aflutt
Dissoz.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Dissoz.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Erholung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Erholung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Erholung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Kommentare (Adenosincheck?)	
LIPV		RIPV			
Ablation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Ablation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
erfolgr. blockiert	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	erfolgr. blockiert	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Rhythmus	<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AF	Rhythmus	<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AF		
Dissoz.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Dissoz.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Erholung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Erholung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		

Rhythmus nach PVI  SR  AF  AT AFCL post PVI LAA: \_\_\_\_\_  
 Terminierung bei PVI  ja  nein CS: \_\_\_\_\_  
 RA: \_\_\_\_\_

<b>3D Geometrie</b>	<input type="radio"/> NavX	<input type="radio"/> CARTO	<b>Oesotemperatur</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
	<input type="radio"/> keine			max. Temperatur: _____°C	
<b>Hansen</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein			
<b>Ablationskatheter</b>	<input type="radio"/> CoolFlex	<input type="radio"/> Thermocool SF	<input type="radio"/> Thermocool		
	<input type="radio"/> TactiCath	<input type="radio"/> SmartTouch	<input type="radio"/> anderer: _____		

Defragmentierung							
LA	<input type="radio"/> roof	<input type="radio"/> septal	<input type="radio"/> inferior	<input type="radio"/> lateral	<input type="radio"/> anterior	<input type="radio"/> posterior	<input type="radio"/> LAA
CS	<input type="radio"/> ostium	<input type="radio"/> prox	<input type="radio"/> mid	<input type="radio"/> distal			
RA	<input type="radio"/> anterior	<input type="radio"/> posterior	<input type="radio"/> septal	<input type="radio"/> hochsept.	<input type="radio"/> lateral	<input type="radio"/> SVC	

AFCL [ms]	LAA	CS	RAA	Terminierung in	Ort
post LA Defrag.				<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT	
post CS Defrag.				<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT	
post RA Defrag.				<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT	
post _____ Defrag				<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT	
post _____ Defrag				<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT	

konsekutive Arrhythmien				
#	Form/Mechanismus	CL [ms]	Terminierung in	..durch
AT 1			<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT <input type="radio"/> AF	<input type="radio"/> HFS <input type="radio"/> spontan <input type="radio"/> Entrainment
AT 2			<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT <input type="radio"/> AF	<input type="radio"/> HFS <input type="radio"/> spontan <input type="radio"/> Entrainment
AT 3			<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT <input type="radio"/> AF	<input type="radio"/> HFS <input type="radio"/> spontan <input type="radio"/> Entrainment
AT 4			<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT <input type="radio"/> AF	<input type="radio"/> HFS <input type="radio"/> spontan <input type="radio"/> Entrainment
AT 5			<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AT <input type="radio"/> AF	<input type="radio"/> HFS <input type="radio"/> spontan <input type="radio"/> Entrainment

	CS dist → LAA:		
<b>Conduction Delay [ms]</b>	<b>MIG:</b> LAA → CS dist:	<b>CTI:</b> CS prox → lat.CTI:	
	CS dist endo:	Lat. CTI → CS prox:	

<b>Lineare Ablation</b>	vollständig		
<input type="radio"/> Mitralisthmus	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	+ epikardiale Ablation: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<b>Letzter Rhythmus</b> <input type="radio"/> SR <input type="radio"/> AF <input type="radio"/> AT
<input type="radio"/> Roof Line	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		<b>Finale CV</b> <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<input type="radio"/> Anteriore Linie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		

<b>Komplikationen</b>		<b>Medikation</b>	
Tamponade	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> Adenosin	<input type="radio"/> Amiodaron
Stroke	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> Flecainid	<input type="radio"/> andere: _____

**Kommentare:**

Abbildung 11: Ablationsprotokoll AF Ablation Data Form – UHZ Hamburg (03/12)



Universitäres Herzzentrum  
Hamburg

Ein Unternehmen des UKE

Klinik für Kardiologie Schwer-  
punkt Elektrophysiologie

Prof. Dr. S. Willems  
Direktor

Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 7410-59471  
Telefax: (040) 7410-58687  
k.fuerst@uke.de  
www.uhz.de

Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH Martinstraße 52 20246 Hamburg

Ansprechpartner/-in  
Frau Kathrin Fürst  
k.fuerst@uke.de  
Dr. Doreen Schreiber

### Fragebogen Nachsorge Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern

Name, Vorname:

Datum:

Geb. Datum:

Erste Ablation am: \_\_\_\_\_

Mussten weitere Ablationen durchgeführt werden? Ja  Nein

Wann war(en) diese Ablation(en)? \_\_\_\_\_

Wo wurde(n) diese Ablation(en) durchgeführt? \_\_\_\_\_

Ist Vorhofflimmern (= VHF) nach der **letzten** Ablation (abgesehen von den ersten drei Monaten nach der Ablation) noch einmal aufgetreten? Ja  Nein

Wenn ja, wann ist das Vorhofflimmern nach der Ablation aufgetreten (Wenn vorhanden gerne auch das Datum oder Monat angeben.)? \_\_\_\_\_

Wie häufig tritt Vorhofflimmern auf?

- täglich
- einmal pro Woche
- einmal pro Monat
- weniger (Anzahl der Episoden \_\_\_\_\_)
- kein VHF mehr seit der Ablation

Wie lange dauert das Vorhofflimmern an?

- Sekunden
- Minuten
- Stunden / \_\_\_\_\_ Stunden
- Tage / \_\_\_\_\_ Tage

Wurden seit der letzten Ablation Elektrokardioversionen durchgeführt? Ja  Nein



Zertifikat Nr. QS-6568HH

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gerichtsstand: Hamburg  
USt-ID-Nr.: DE218618948

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Jörg F. Debatin (Vorsitzender)  
Dr. Alexander Kirstein  
Ricarda Klein  
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus

Bankverbindung:  
HSH Nordbank  
Kto.-Nr.: 104 364 000  
BLZ: 210 500 00  
IBAN-Nr.: DE9721050000104364000

Wann war(en) diese Kardioversion(en)? \_\_\_\_\_  
 Wo wurde(n) diese durchgeführt? \_\_\_\_\_

**Belastbarkeit im Alltag**

- Besser als vorher  
 Unverändert  
 Schlechter als vorher  
 War nie eingeschränkt

**Herzrasen/Herzstolpern**

- Mehr als vorher  
 Unverändert  
 Etwas weniger  
 Deutlich weniger  
 Keine  
 Vorhofflimmern nie bemerkt

**Aktuelle Medikamente:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Haben Sie eine der folgenden Erkrankungen:

- |   |                             |                               |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Schlaganfall (wann _____)                 | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Diabetes                                  | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Durchblutungsstörung in den Beinen (pAVK) | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Erkrankung der Herzkranzgefäße (KHK)      | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Erkrankungen der Herzklappen              | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Herzschwäche (Herzinsuffizienz)           | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Bluthochdruck (arterielle Hypertonie)     | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |

Welche Art von Blutverdünnung nehmen Sie ein?

- Keine oder ASS  (abgesetzt am \_\_\_\_\_)  
 Marcoumar   
 Dabigatran (Pradaxa)   
 Rivaroxaban (Xarelto)

Tragen Sie einen Herzschrittmacher? Ja  Nein

Gibt es ein aktuelles Langzeit-EKG und/oder ggf. eine Schrittmacherkontrolle? Ja  Nein

Behandelnder Kardiologe: \_\_\_\_\_

Hausarzt: \_\_\_\_\_

**Bitte senden Sie uns diesen Bogen und wenn vorhanden Langzeit-EKG und Berichte Ihres Kardiologen/Hausarztes auf dem Postweg an o.g. Adresse zurück oder senden Sie ihn/diese per Fax oder Email.**

**Vielen Dank für Ihre Bemühungen!**

**Abbildung 12:** Fragebogen für die Nachsorge nach Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern

## 8. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AA	Antiarrhythmika
ACL	atrial cycle length
ACT	activated clotting time
AF	atrial fibrillation
AFCL	atrial fibrillation cycle length
AT	atriale Tachykardie
BMI	body mass index
bzw.	beziehungsweise
CFAE	komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
CS	Koronarvenensinus
CTI	cavotrikuspidaler Isthmus
CV	Kardioversion
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ESC	European Society of Cardiology
evtl.	eventuell
FIRM	focal impulse and rotor modulation
FCS	fully conditional specification
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
HR	Hazard Ratio
ICD	implantierter Kardioverter-Defibrillator
INR	international normalized ratio
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzerkrankung
LA	linkes Atrium
LAA	left atrial appendage
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
Min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter

## 8. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

---

MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
n	Anzahl
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
OAK	orale Antikoagulation
PAF	paroxysmales Vorhofflimmern
persAF	persistierendes Vorhofflimmern
PFO	persistierendes Foramen ovale
PPI	Post-pacing-Intervall
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
RA	rechtes Atrium
RF	Radiofrequenz
SM	Schrittmacher
SR	Sinusrhythmus
TEE	transösophageale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
z. B.	zum Beispiel

## 9. Verzeichnis der verwendeten Tabellen und Abbildungen

### Verzeichnis der verwendeten Tabellen:

<b>Tabelle 1:</b> <i>Struktur des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Scores, modifiziert nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Camm et al. 2010)</i> .....	<b>10</b>
<b>Tabelle 2:</b> <i>Klinische Baselinedaten des Patientenkollektivs (n = 493) vor der Initialprozedur</i> .....	<b>35</b>
<b>Tabelle 3:</b> <i>Prozedurdaten der Initial- und Wiederholungsprozeduren</i> .....	<b>37</b>
<b>Tabelle 4:</b> <i>Uni- und multivariable Analyse der mit der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus assoziierten Faktoren</i> .....	<b>45</b>

### Verzeichnis der verwendeten Abbildungen:

<b>Abbildung 1:</b> <i>Hochgerechnete Zahl der Erwachsenen mit Vorhofflimmern (in Millionen) in den USA zwischen 1995 und 2050 (Go et al. 2001)</i> .....	<b>3</b>
<b>Abbildung 2:</b> <i>Vorhofflimmern im EKG (50 mm/s)</i> .....	<b>4</b>
<b>Abbildung 3:</b> <i>Die Pulmonalvenen als Trigger von Vorhofflimmern bei 45 Patienten (Haissaguerre et al. 1998), "Reproduced with permission from Haissaguerre et al. 1998, Copyright Massachusetts Medical Society"</i> .....	<b>7</b>
<b>Abbildung 4:</b> <i>Algorithmus des „stepwise ablation approach“</i> .....	<b>17</b>
<b>Abbildung 5:</b> <i>3-D-Rekonstruktion des linken und rechten Atriums mit dem EnSite-NavX®-System (modifiziert) (Schreiber et al. 2013)</i> .....	<b>28</b>
<b>Abbildung 6:</b> <i>Ablaufdiagramm über das Arrhythmie-Outcome nach jeder Ablation in Abhängigkeit von der Termination in einen Sinusrhythmus, eine atriale Tachykardie oder keine Termination sowie Darstellung der Indikationen der Wiederholungsprozeduren</i> .....	<b>39</b>
<b>Abbildung 7:</b> <i>Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben und Schätzung des 60-monatigen arrhythmiefreien Überlebens nach der Initialprozedur von persistierendem Vorhofflimmern mittels „stepwise ablation approach“. In Klammern ist die Anzahl der beobachteten Ereignisse im entsprechenden Zeitintervall angegeben.</i> .....	<b>40</b>
<b>Abbildung 8:</b> <i>Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben und Schätzung des 60-monatigen arrhythmiefreien Überlebens nach der letzten verzeichneten Ablationsprozedur von persistierendem Vorhofflimmern mittels</i>	

*„stepwise ablation approach“. In Klammern ist die Anzahl der beobachteten Ereignisse im entsprechenden Zeitintervall angegeben. .... 41*

**Abbildung 9:** *Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmie- und antiarrhythmikafreies Überleben und Schätzung des 60-monatigen Überlebens nach der letzten verzeichneten Ablationsprozedur. In Klammern ist die Anzahl der beobachteten Ereignisse im entsprechenden Zeitintervall angegeben. .... 42*

**Abbildung 10:** *Verteilung der Antiarrhythmika in der Patientenpopulation mit bestehendem Sinusrhythmus zum letzten Follow-up-Zeitpunkt ..... 42*

**Abbildung 11:** *Ablationsprotokoll AF Ablation Data Form – UHZ Hamburg (03/12) 61*

**Abbildung 12:** *Fragebogen für die Nachsorge nach Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern..... 63*

## 10. Publikationen der Studie

Schreiber, D., Rostock, T., Fröhlich, M., Sultan, A., Servatius, H., Hoffmann, BA., Lüker, L., Berner, I., Schäffer, B., Wegscheider, K., Lezius, S., Willems, S., Steven, D., 2015. Five-Year Follow Up after Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation using the “Stepwise Approach” and Prognostic Factors for Success. *Circ. Arrhythmia Elektrophysiol.* 8, 308–317.

## 11. Literaturverzeichnis

Abe, Y., Fukunami, M., Yamada, T., Ohmori, M., Shimonagata, T., Kumagai, K., Kim, J., Sanada, S., Hori, M., Hoki, N., 1997. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography: a prospective study. *Circulation* 96, 2612–2616.

Ahrens, I., Lip, G. Y. H., Peter, K., 2010. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb. Haemost.* 104, 49-60.

Allessie, M. A., Boyden, P. A., Camm, A. J., Kléber, A. G., Legato, M. J., Rosen, M. R., Schwartz, P. J., Spooner, P. M., Wagoner, D. R. van, Waldo, A. L., 2001. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 103, 769–777.

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. Arrhythmia Electrophysiol.* 4, 609–614.

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

Andersen, P. K., Gill, R. D., 1982. Cox's regression model for counting processes : A large sample study. *Ann. Stat.* 10, 1100–1120.

Anselmino, M., Matta, M., D'Ascenzo, F., Bunch, T. J., Schilling, R. J., Hunter, R. J., Pappone, C., Neumann, T., Noelker, G., Fiala, M., Bertaglia, E., Frontera, A., Duncan, E., Nalliah, C., Jais, P., Weerasooriya, R., Kalman, J. M., Gaita, F., 2014. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 7, 1011–8.

Arbelo, E., Brugada, J., Hindricks, G., Maggioni, A. P., Tavazzi, L., Vardas, P., Laroche, C., Anselme, F., Inama, G., Jais, P., Kalarus, Z., Kautzner, J., Lewalter, T., Mairesse, G. H., Perez-Villacastin, J., Riahi, S., Taborsky, M., Theodorakis, G., Trines, S. A., 2014. The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: An European Survey on Methodology and Results of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 35, 1466–1478.

Arora, R., Verheule, S., Scott, L., Navarrete, A., Katari, V., Wilson, E., Vaz, D., Olgin, J. E., 2003. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 107, 1816–1821.

Bassiouny, M., Saliba, W., Rickard, J., Shao, M., Sey, A., Diab, M., Martin, D. O., Hussein, A., Khoury, M., Abi-Saleh, B., Alam, S., Sengupta, J., Borek, P. P., Baranowski, B., Niebauer, M., Callahan, T., Varma, N., Chung, M., Tchou, P.J., Kanj, M., Dresing, T., Lindsay, B. D., Wazni, O., 2013. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 6, 460–464.

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.

Bertaglia, E., Tondo, C., De Simone, A., Zoppo, F., Mantica, M., Turco, P., Iuliano, A., Forleo, G., La Rocca, V., Stabile, G., 2010. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: A 6-year multicentre experience. *Europace* 12, 181–187.

Bhave, P. D., Goldman, L. E., Vittinghoff, E., Maselli, J., Auerbach, A., 2012. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am. Heart J.* 164, 918–924.

Brignole, M., 2000. Ablate and pace: palliating the symptoms? *Am. J. Cardiol.* 86, 4K–8K.

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, 835–846.

Brundel, B. J., Van Gelder, I. C., Henning, R. H., Tieleman, R. G., Tuinenburg, A. E., Wietses, M., Grandjean, J. G., Van Gilst, W. H., Crijns, H. J., 2001. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 103, 684–690.

Camm, A., Lip, G., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S., Hindricks, G., Kirchhof, 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 Hear. J* 33, 2719–2747.

Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y. H., 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, 2369–2429.

Cappato, R., Calkins, H., Chen, S.-A., Davies, W., Iesaka, Y., Kalman, J., Kim, Y.-H., Klein, G., Natale, A., Packer, D., Skanes, A., Ambrogi, F., Biganzoli, E., 2010. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 3, 32–38.

Cheema, A., Dong, J., Dalal, D., Vasamreddy, C. R., Marine, J. E., Henrikson, C. A., Spragg, D., Cheng, A., Nazarian, S., Sinha, S., Halperin, H., Berger, R., Calkins, H., 2006. Long-term safety and efficacy of circumferential ablation with pulmonary vein isolation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 17, 1080–1085.

Connolly, J., Pogue, J., Hart, R. G., Antonio, S., Hohnloser, H., Pfeffer, M., Chrolavicius, S., Yusuf, S., Atrial, T., Clopidogrel, F., 2009a. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 360, 2066-2078.

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., 2009b. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 361., 1139-1151.

Connolly, S. J., Camm, A. J., Halperin, J. L., Joyner, C., Alings, M., Amerena, J., Atar, D., Avezum, Á., Blomström, P., Borggrefe, M., Budaj, A., Chen, S.-A., Ching, C. K., Commerford, P., Dans, A., Davy, J.-M., Delacrétaz, E., Di Pasquale, G., Diaz, R., Dorian, P., Flaker, G., Golitsyn, S., Gonzalez-Hermosillo, A., Granger, C. B., Heidbüchel, H., Kautzner, J., Kim, J. S., Lanus, 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., Tomcsányi, J., Torp-Pedersen, C., Tse, H.-F., Vardas, P., Vinereanu, D., Xavier, D., Zhu, J., Zhu, J.-R., Baret-Cormel, L., Weinling, E., Staiger, C., Yusuf, S., Chrolavicius, S., Afzal, R., Hohnloser, S. H., 2011b. Dronedarone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 365, 2268-2076.

Connolly, S. J., Eikelboom, J., Joyner, C., Diener, H.-C., Hart, R., Golitsyn, S., Flaker, G., Avezum, A., Hohnloser, S. H., Diaz, R., Talajic, M., Zhu, J., Pais, P., Budaj, A., Parkhomenko, A., Jansky, P., Commerford, P., Tan, R. S., Sim, K.-H., Lewis, B. S., Van Mieghem, W., Lip, G. Y. H., Kim, J. H., Lanus-Zanetti, F., Gonzalez-Hermosillo, A., Dans, A. L., Munawar, M., O'Donnell, M., Lawrence, J., Lewis, G., Afzal, R., Yusuf, S., 2011a. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 364, 806–817.

Corley, S. D., Epstein, A. E., DiMarco, J. P., Domanski, M. J., Geller, N., Greene, H. L., Josephson, R. A., Kellen, J. C., Klein, R. C., Krahn, A. D., Mickel, M., Mitchell, L. B., Nelson, J. D., Rosenberg, Y., Schron, E., Shemanski, L., Waldo, A. L., Wyse, D. G., 2004. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 109, 1509–1513.

Dagres, N., Nieuwlaat, R., Vardas, P. E., Andresen, D., Lévy, S., Cobbe, S., Kremastinos, D. T., Breithardt, G., Cokkinos, D. V., Crijns, H. J. G. M., 2007. Gender-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients With Atrial Fibrillation in Europe. A Report From the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 572–577.

Deshmukh, A., Patel, N. J., Pant, S., Shah, N., Chothani, A., Mehta, K., Grover, P., Singh, V., Vallurupalli, S., Savani, G. T., Badheka, A., Tuliani, T., Dabhadkar, K., Diby, G., Reddy, Y. M., Sewani, A., Kowalski, M., Mitrani, R., Paydak, H., Viles-Gonzalez, J.F., 2013. Inhospital Complications Associated with Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in the United States between 2000-2010: Analysis of 93,801 Procedures. *Circulation.* 128, 2104-2112.

De Vos, C. B., Pisters, R., Nieuwlaat, R., Prins, M. H., Tieleman, R. G., Coelen, R. J. S., van den Heijkant, A. C., Allessie, M. A., Crijns, H. J. G. M., 2010. Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation. Clinical Correlates and Prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 725–731.

Dixit, S., Marchlinski, F. E., Lin, D., Callans, D. J., Bala, R., Riley, M. P., Garcia, F. C., Hutchinson, M. D., Ratcliffe, S. J., Cooper, J. M., Verdino, R. J., Patel, V. V., Zado, E. S., Cash, N. R., Killian, T., Tomson, T. T., Gerstenfeld, E. P., 2012. Randomized ablation strategies for the treatment of persistent atrial fibrillation RASTA study. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 5, 287–294.

Elayi, C. S., Di Biase, L., Barrett, C., Ching, C. K., Aly, M. Al, Lucciola, M., Bai, R., Horton, R., Fahmy, T. S., Verma, A., Khaykin, Y., Shah, J., Morales, G., Hongo, R., Hao, S., Beheiry, S., Arruda, M., Schweikert, R. A., Cummings, J., Burkhardt, J. D., Wang, P., Al-Ahmad, A., Cauchemez, B., Gaita, F., Natale, A., 2010. Atrial fibrillation termination as a procedural endpoint during ablation in long-standing persistent atrial fibrillation. *Hear. Rhythm* 7, 1216–1223.

EMA, 2011. European medicines agency recommends restricting use of dronedarone.

URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/09/WC500112800.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/09/WC500112800.pdf) (Stand 25.11.2015, 13:21 Uhr)

Estner, H. L., Hessling, G., Luik, A., Reents, T., Konietzko, A., Ucer, E., Wu, J., Kolb, C., Zrenner, B., Deisenhofer, I., 2007. Use of the NavX navigation system in ablation of atrial fibrillation. *Herzschrittmacherther. Elektrophysiol.* 18, 131–139.

Ettinger, P. O., Wu, C. F., De La Cruz, C. Jr., Weisse, A. B., Ahmed, S. S., Regan, T. J., 1978. Arrhythmias and the "Holiday Heart"; alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am. Heart J.* 95, 555-562. Fareh, S., Villemaire, C., Nattel, S., 1998. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 98, 2202–2209.

Forleo, G. B., Tondo, C., De Luca, L., Dello Russo, A., Casella, M., De Sanctis, V., Clementi, F., Fagundes, R. L., Leo, R., Romeo, F., Mantica, M., 2007. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 9, 613–620.

Frost, L., Vestergaard, P., Mosekilde, L., 2004. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch. Intern. Med.* 164, 1675–8.

Frost, L., Hune, L. J., Vestergaard, P., 2005. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am. J. Med.* 118, 489–495.

Ganesan, A. N., Shipp, N. J., Brooks, A. G., Kuklik, P., Lau, D. H., Lim, H. S., Sullivan, T., Roberts-Thomson, K. C., Sanders, P., 2013. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e004549

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, 2370–2375.

Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V, 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. A., Zhu, J., Wallentin, L., 2011. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 365, 981–992.

Grau, A. J., Weimar, C., Buggle, F., Heinrich, A., Goertler, M., Neumaier, S., Glahn, J., Brandt, T., Hacke, W., Diener, H. C., 2001. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32, 2559–2566.

Grigioni, F., Avierinos, J. F., Ling, L. H., Scott, C. G., Bailey, K. R., Tajik, A. J., Frye, R. L., Enriquez-Sarano, M., 2002. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: Determinants and long-term outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 84–92.

Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P., Clémenty, J., 1998. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 339, 659–666.

Haissaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Garrigue, S., Takahashi, A., Lavergne, T., Hocini, M., Peng, J. T., Roudaut, R., Clémenty, J., 2000. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 101, 1409–1417.

Haissaguerre, M., Hocini, M., Sanders, P., Sacher, F., Rotter, M., Takahashi, Y., Rostock, T., Hsu, L. F., Bordachar, P., Reuter, S., Roudaut, R., Clémenty, J., Jaïs, P., 2005a. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 16, 1138–1147.

Haissaguerre, M., Sanders, P., Hocini, M., Takahashi, Y., Rotter, M., Sacher, F., Rostock, T., Hsu, L. F., Bordachar, P., Reuter, S., Roudaut, R., Clémenty, J., Jais, P., 2005b. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Critical structures for termination. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 16, 1125–1137.

- Haissaguerre, M., Wright, M., Hocini, M., Jais, P., 2008. The substrate maintaining persistent atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 1, 2–5.
- Haissaguerre, M., Hocini, M., Shah, A. J., Derval, N., Sacher, F., Jais, P., Dubois, R., 2013. Noninvasive panoramic mapping of human atrial fibrillation mechanisms: A feasibility report. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 24, 711–717.
- Haissaguerre, M., Hocini, M., Denis, A., Shah, A. J., Komatsu, Y., Yamashita, S., Daly, M., Amraoui, S., Zellerhoff, S., Picat, M. Q., Quotb, A., Jesel, L., Lim, H., Ploux, S., Bordachar, P., Attuel, G., Meillet, V., Ritter, P., Derval, N., Sacher, F., Bernus, O., Cochet, H., Jais, P., Dubois, R., 2014. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 130, 530–538.
- Hald, E. M., Enga, K. F., Løchen, M.-L., Mathiesen, E. B., Njølstad, I., Wilsgaard, T., Braekkan, S. K., Hansen, J.-B., 2014. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. *J. Am. Heart Assoc.* 3, e000483.
- Hart, R. G., Pearce, L. A., Aguilar, M. I., 2007. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 146, 857-867.
- 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, 545–551.
- Jais, P., Hocini, M., Macle, L., Choi, K. J., Deisenhofer, I., Weerasooriya, R., Shah, D. C., Garrigue, S., Raybaud, F., Scavee, C., Le Metayer, P., Clémenty, J., Haissaguerre, M., 2002. Distinctive Electrophysiological Properties of Pulmonary Veins in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 106, 2479-2485.
- Jais, P., Hocini, M., Hsu, L. F., Sanders, P., Scavee, C., Weerasooriya, R., Macle, L., Raybaud, F., Garrigue, S., Shah, D. C., Metayer, P. Le, Clémenty, J., Haïssaguerre, M., 2004. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 110, 2996–3002.
- Jalife, J., 2003. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 14, 776–780.

January, C. T., Wann, L., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C. Jr., Conti J. B., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Murray, K. T., Sacco, R. L., Stevenson, W. G., Tchou, P. J., Tracy, C. M., Yancy, C. W., 2014. AHA/ACC/HRS Guideline 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 Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 64, 2246-2280.

Kalifa, J., Jalife, J., Zaitsev, A. V., Bagwe, S., Warren, M., Moreno, J., Berenfeld, O., Nattel, S., 2003. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* 108, 668–671.

Knecht, S., Hocini, M., Wright, M., Lellouche, N., O'Neill, M. D., Matsuo, S., Nault, I., Chauhan, V. S., Makati, K. J., Bevilacqua, M., Lim, K. T., Sacher, F., Deplagne, A., Derval, N., Bordachar, P., Jais, P., Clementy, J., Haissaguerre, M., 2008. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 29, 2359–2366.

Kober, L., Torp-Pedersen, C., McMurray, J. J., Gotzsche, O., Levy, S., Crijns, H., Amlie, J., Carlsen, J., 2008. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 358, 2678–2687.

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, 1665–1680.

Konings, K. T., Smeets, J. L., Penn, O. C., Wellens, H. J., Allessie, M. A., 1997. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 95, 1231–1241.

Kopecky, S. L., Gersh, B. J., McGoon, M. D., Whisnant, J. P., Holmes, D. R., Ilstrup, D. M., Frye, R. L., 1987. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N. Engl. J. Med.* 317, 669–674.

- Krahn, A. D., Manfreda, J., Tate, R. B., Mathewson, F. A., Cuddy, T. E., 1995. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am. J. Med.* 98, 476–484.
- 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.* (4):CD005049.
- 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.
- Lévy, S., Maarek, M., Coumel, P., Guize, L., Lekieffre, J., Medvedowsky, J. L., Sebaoun, A., 1999. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 99, 3028–3035.
- Li, D., Fareh, S., Leung, T. K., Nattel, S., 1999. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 100, 87–95.
- Liberthson, R. R., Salisbury, K. W., Hutter, A. M. J., DeSanctis, R. W., 1976. Atrial tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* 60, 956–960.
- Lip, G. Y., Beevers, D. G., 1995. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ Br. Med. J.* 311, 1361–1363.
- Maisel, W. H., Rawn, J. D., Stevenson, W. G., 2001. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann. Intern. Med.* 135, 1061–1073.
- Mandapati, R., Skanes, A., Chen, J., Berenfeld, O., Jalife, J., 2000. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 101, 194–199.
- Mant, J., Hobbs, F. R., Fletcher, K., Roalfe, A., Fitzmaurice, D., Lip, G. Y., Murray, E., 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.

McCarthy, P. M., Castle, L. W., Trohman, R. G., Simmons, T. W., Maloney, J. D., Klein, A. L., White, R. D., Cox, J. L., 1993. The Maze procedure: surgical therapy for refractory atrial fibrillation. *Cleve. Clin. J. Med.* 60, 161–165.

Mitsui, T., Ijima, H., Okamura, K., Hori, M., 1978. Transvenous electrocautery of the atrioventricular connection guided by the His electrogram. *Jpn Circ J* 42,313–318.

Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., Abildskov, J. A., 1964. A Computer model of atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 67, 200–220.

Mont, L., Bisbal, F., Hernández-Madrid, A., Pérez-Castellano, N., Viñolas, X., Arenal, A., Arribas, F., Fernández-Lozano, I., Bodegas, A., Cobos, A., Matía, R., Pérez-Villacastín, J., Guerra, J. M., Ávila, P., López-Gil, M., Castro, V., Arana, J. I., Brugada, J., 2014. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: A multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur. Heart J.* 35, 501–507.

Munger, T. M., Dong, Y.-X., Masaki, M., Oh, J. K., Mankad, S. V., Borlaug, B. A., Asirvatham, S. J., Shen, W.-K., Lee, H.-C., Bielinski, S. J., Hodge, D. O., Herges, R. M., Buescher, T. L., Wu, J.-H., Ma, C., Zhang, Y., Chen, P.-S., Packer, D. L., Cha, Y.-M., 2012. Electrophysiological and Hemodynamic Characteristics Associated With Obesity in Patients With Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 851-860.

Nabauer, 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, 423–434.

Naccarelli, G. V, Varker, H., Lin, J., Schulman, K. L., 2009. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 104, 1534–1539.

Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, 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, 2044–2053.

Narayan, S. M., Krummen, D. E., Shivkumar, K., Clopton, P., Rappel, W. J., Miller, J. M., 2012. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation with or without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 628–636.

Narayan, S. M., Baykaner, T., Clopton, P., Schricker, A., Lalani, G. G., Krummen, D. E., Shivkumar, K., Miller, J. M., 2014. Ablation of Rotor and Focal Sources Reduces Late Recurrence of Atrial Fibrillation Compared With Trigger Ablation Alone. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 1761–1768.

O'Neill, M. D., Wright, M., Knecht, S., Jaïs, P., Hocini, M., Takahashi, Y., Jönsson, A., Sacher, F., Matsuo, S., Lim, K. T., Arantes, L., Derval, N., Lellouche, N., Nault, I., Bordachar, P., Clémenty, J., Haïssaguerre, M., 2009. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur. Heart J.* 30, 1105–1112.

Oral, H., Knight, B. P., Tada, H., Özyaydin, M., Chugh, A., Hassan, S., Scharf, C., Lai, S. W. K., Greenstein, R., Pelosi, F., Strickberger, S. A., Morady, F., 2002. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 105, 1077–1081.

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

Ouyang, F., Tilz, R., Chun, J., Schmidt, B., Wissner, E., Zerm, T., Neven, K., Köktürk, B., Konstantinidou, M., Metzner, A., Fuernkranz, A., Kuck, K. H., 2010. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 122, 2368–2377.

Oyen, N., Ranthe, M. F., Carstensen, L., Boyd, H. A., Olesen, M. S., Olesen, S.-P., Wohlfahrt, J., Melbye, M., 2012. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 917–921.

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. A., Califf, R. M., 2011a. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 365, 883–891.

Patel, D., Armaganijan, L. V, Morillo, C. A., 2011b. Atrial fibrillation catheter ablation in females: same hardware, different findings. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 9, 1392-1395.

Porter, M., Spear, W., Akar, J. G., Helms, R., Brysiewicz, N., Santucci, P., Wilber, D. J., 2008. Prospective study of atrial fibrillation termination during ablation guided by automated detection of fractionated electrograms. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 19, 613–620.

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

Robinson, K., Frenneaux, M. P., Stockins, B., Karatasakis, G., Poloniecki, J. D., McKenna, W. J., 1990. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 15, 1279–1285.

Rostock, T., O'Neill, M. D., Sanders, P., Rotter, M., Jais, P., Hocini, M., Takahashi, Y., Sacher, F., Jönsson, A., Hsu, L. F., Clémenty, J., Haïssaguerre, M., 2006a. Characterization of conduction recovery across left atrial linear lesions in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 17, 1106–1111.

Rostock, T., Rotter, M., Sanders, P., Takahashi, Y., Jais, P., Hocini, M., Hsu, L. F., Sacher, F., Clémenty, J., Haïssaguerre, M., 2006b. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Hear. Rhythm* 3, 27–34.

Rostock, T., Steven, D., Hoffmann, B., Servatius, H., Drewitz, I., Sydow, K., Müllerleile, 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, 344–353.

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. Arrhythmia Electrophysiol.* 3, 160–169.

Rostock, T., Salukhe, T. V., Steven, D., Drewitz, I., Hoffmann, B. A., Bock, K., Servatius, H., Müllerleile, 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, 1391–1397.

Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., Wyse, D. G., Dorian, P., Lee, K. L., Bourassa, M. G., Arnold, J. M. O., Buxton, A. E., Camm, A. J., Connolly, S. J., Dubuc, M., Ducharme, A., Guerra, P. G., Hohnloser, S. H., Lambert, J., Le Heuzey, J.-Y., O'Hara, G., Pedersen, O. D., Rouleau, J.-L., Singh, B. N., Stevenson, L. W., Stevenson, W. G., Thibault, B., Waldo, A. L., 2008. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N. Engl. J. Med.* 358, 2667–2677.

Sahadevan, J., Ryu, K., Peltz, L., Khrestian, C. M., Stewart, R. W., Markowitz, A. H., Waldo, A. L., 2004. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: Preliminary observations. *Circulation* 110, 3293–3299.

Sakamoto, H., Kurabayashi, M., Nagai, R., Fujii, J., Fukunami, M., Abe, Y., Hoki, N., 1998. Prediction of Transition to Chronic Atrial Fibrillation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Response. *Circulation* 98, 1045–1046.

Salukhe, T. V., Willems, S., Drewitz, I., Steven, D., Hoffmann, B. A., Heitmann, K., Rostock, T., 2012. Propofol sedation administered by cardiologists without assisted ventilation for long cardiac interventions: an assessment of 1000 consecutive patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Europace* 14, 325–30.

Saoudi, N., Cosío, F., Waldo, A., 2001. Classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiologic mechanism and anatomic bases: a statement from a joint expert group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 12, 852-866.

Sato, H., Ishikawa, K., Kitabatake, A., Ogawa, S., Maruyama, Y., Yokota, Y., Fukuyama, T., Doi, Y., Mochizuki, S., Izumi, T., Takekoshi, N., Yoshida, K., Hiramori, K., Origasa, H., Uchiyama, S., Matsumoto, M., Yamaguchi, T., Hori, M., 2006. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke.* 37, 447–451.

Scaglione, M., Gallo, C., Battaglia, A., Sardi, D., Gaido, L., Anselmino, M., Garberoglio, L., Giustetto, C., Castagno, D., Ferraris, F., Toso, E., Gaita, F., 2014. Long-term progression from paroxysmal to permanent atrial fibrillation following transcatheter ablation in a large single-center experience. *Hear. Rhythm* 11, 777–782.

Scanavacca, M. I., Kajita, L. J., Vieira, M., Sosa, E. A., 2000. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 11, 677-681.

Scherf, D., 1947. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 64, 233-239.

Scherr, D., Khairy, P., Miyazaki, S., Aurillac-Lavignolle, V., Pascale, P., Wilton, S. B., Ramoul, K., Komatsu, Y., Roten, L., Jadidi, A., Linton, N., Pedersen, M., Daly, M., O'Neill, M., Knecht, S., Weerasooriya, R., Rostock, T., Manninger, M., Cochet, H., Shah, A. J., Yeim, S., Denis, A., Derval, N., Hocini, M., Sacher, F., Haissaguerre, M., Jais, P., 2014. Five-Year Outcome of Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Using Termination of Atrial Fibrillation as a Procedural Endpoint. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 8, 18–24.

Schotten, U., Verheule, S., Kirchhof, P., Goette, A., 2011. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 91, 265–325.

Schreiber, D., Servatius, H., Hoffmann, B., Lüker, J., M., Sultan, A., Schäffer, B., Fröhlich, Rostock, T., Steven, D., Willems, S., 2013. 5 year follow up of patients after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the „stepwise approach“ with the endpoint of atrial fibrillation termination. ESC Congress 365 Poster Session 5: Atrial fibrillation.

Shen, M. J., Choi, E.-K., Tan, A. Y., Lin, S.-F., Fishbein, M. C., Chen, L. S., Chen, P.-S., 2012. Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nature reviews. Cardiology* 9, 30-39.

Solti, F., Vecsey, T., Kékesi, V., Juhász-Nagy, A., 1989. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc. Res.* 23, 882–886.

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, 516–521.

Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J., McMurray, J. J. V, 2002. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am. J. Med.* 113, 359–364.

Thijssen, V. L. J. L., Ausma, J., Liu, G. S., Allessie, M. A., Van Eys, G. J. J. M., Borgers, M., 2000. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc. Pathol.* 9, 17-28.

Tikoff, G., Schmidt, A. M., Hecht, H. H., 1968. Atrial Fibrillation in Atrial Septal Defect. *Arch. Intern. Med.* 121, 402-405.

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, 1921–1929.

Tzou, W. S., Marchlinski, F. E., Zado, E. S., Lin, D., Dixit, S., Callans, D. J., Cooper, J. M., Bala, R., Garcia, F., Hutchinson, M. D., Riley, M. P., Verdino, R., Gerstenfeld, E. P., 2010. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 3, 237–242.

Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Lung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schäfers, H. J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U. O., Windecker, S., Zamorano, J. L., Zembala, M., Bax, J. J., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B. A., Reiner, Ž., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Torbicki, A., VonSegesser, L., Badano, L. P., Bunc, M., Claeys, M. J., Drinkovic, N., Filippatos, G., Habib, G., Pieter Kappetein, A., Kassab, R., Lip, G. Y. H., Moat, N., Nickenig, G., Otto, C. M., Pepper, J., Piazza, N., Pieper, P. G., Rosenhek, R., Shuka, N., Schwammenthal, E., Schwitler, J., Mas, P. T., Trindade, P. T., Walther, T., 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 33, 2451–2496.

Van Gelder, I. C., Groenveld, H. F., Crijns, H. J. G. M., Tuininga, Y. S., Tijssen, J. G. P., Alings, A. M., Hillege, H. L., Bergsma-Kadijk, J. A., Cornel, J. H., Kamp, O., Tukkier, R., Bosker, H. A., Van Veldhuisen, D. J., Van den Berg, M. P., 2010. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 362, 1363–1373.

Vaquero, M., Calvo, D., Jalife, J., 2008. Cardiac fibrillation: From ion channels to rotors in the human heart. *Hear. Rhythm* 5, 872–879.

Verma, A., Natale, A., 2005. Should atrial fibrillation ablation be considered first-line therapy for some patients? Why atrial fibrillation ablation should be considered first-line therapy for some patients. *Circulation* 112, 1214–1222; discussion 1231.

Verma, A., Novak, P., Macle, L., Whaley, B., Beardsall, M., Wulffhart, Z., Khaykin, Y., 2008. A prospective , multicenter evaluation of ablating complex fractionated electrograms ( CFEs ) during atrial fibrillation ( AF ) identified by an automated mapping algorithm : Acute effects on AF and efficacy as an adjuvant strategy. *Hear. Rhythm* 5, 198–205.

Verma, A., Jiang, C., Betts, T. R., Chen, J., Deisenhofer, I., Mantovan, R., Macle, L., Morillo, C. A., Haverkamp, W., Weerasooriya, R., Albenque, J.-P., Nardi, S., Menardi, E., Novak, P., Sanders, P., 2015. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 372, 1812–1822.

Vidaillet, H., Granada, J. F., Chyou, P. H., Maassen, K., Ortiz, M., Pulido, J. N., Sharma, P., Smith, P. N., Hayes, J., 2002. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med* 113, 365–370.

Vogler, J., 2015. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation: pulmonary vein isolation versus defragmentation. The CHASE-AF Trial. Presstext DGK 04/2015, URL: <http://dgk.org/daten/Vogler-CHASE-AF-Trial-Text.pdf>. (25.11.2014, 14:08 Uhr).

Wang, T. J., Parise, H., Levy, D., D'Agostino, R. B., Wolf, P. A., Vasan, R. S., Benjamin, E. J., 2004. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 292, 2471–2477.

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, 1954–1968.

Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R., Power, J., Allessie, M. A., 1997. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 96, 3710–3720.

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

Wright, M., Haissaguerre, M., Knecht, S., Matsuo, S., O'Neill, M. D., Nault, I., Lellouche, N., Hocini, M., Sacher, F., Jais, P., 2008. State of the art: Catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 19, 583-592.

Wynn, G. J., Das, M., Bonnett, L. J., Panikker, S., Wong, T., Gupta, D., 2014. Efficacy of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Evidence from Randomised and Non-Randomised Controlled Trials. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 7, 841-852.

Zhang, X. D., Tan, H. W., Gu, J., Jiang, W. F., Zhao, L., Wang, Y. L., Liu, Y. G., Zhou, L., Gu, J. N., Liu, X., 2013. Efficacy and safety of catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation in women. *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.* 36, 1236–1244.

Zhang, X. D., Gu, J., Jiang, W. F., Zhao, L., Zhou, L., Wang, Y. L., Liu, Y. G., Liu, X., 2014. Optimal rhythm-control strategy for recurrent atrial tachycardia after catheter ablation of persistent atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *Eur. Heart J.* 35, 1327–1334.

## 12. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Stephan Willems, Direktor der Klinik für Kardiologie mit dem Schwerpunkt Elektrophysiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg für die Möglichkeit, diese wissenschaftliche Arbeit an seiner Klinik durchzuführen zu können.

Des Weiteren gilt ein ganz besonderer Dank meinem Betreuer und Mentor, Herrn Prof. Dr. Daniel Steven, der mich vom Anfang bis zum Ende dieser Arbeit in besonderem Maße begleitet und unterstützt hat und dessen wissenschaftliche Arbeit für mich ein Vorbild geworden ist. Er hatte immer ein offenes Ohr und Mut machende Ratschläge.

Ferner danke ich herzlichst Frau Dr. Doreen Schreiber für die Unterstützung während dieser Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Lisa Gröbler sowie den Study Nurses, Frau Katrin Fürst und Frau Kathrin Heitmann, die mir bei der Datenerhebung sehr behilflich waren.

Meinen Eltern und ganz besonders meiner lieben Frau bin ich zu großem Dank verpflichtet. Ohne sie hätte ich diesen Werdegang nicht einschlagen können und durch ihre großartige Unterstützung haben sie den Grundstein für diese Arbeit gelegt.

Zuletzt möchte ich Markus Runnebaum und Christian Hohmann für ihre Hilfe bei der Korrektur und beim Layout sowie für ihre konstruktive Kritik bei der Erstellung der Arbeit danken.

**13. Lebenslauf**

Name: Max Fröhlich  
Geburtsdatum und -ort: 10.08.1983 in Walsrode  
Staatsangehörigkeit: deutsche  
Familienstand: verheiratet mit Julia Fröhlich  
Eltern: Erwin Fröhlich  
Friederike Fröhlich, geb. Meyer

Schul Ausbildung

1990 – 1994 Grundschole am Sachsenhain in Verden  
1994 – 1996 Orientierungsstufe Friedrich-Ludwig-Jahn-Schule in Verden  
1996 – 2003 Domgymnasium in Verden, Abschluss Abitur

Zivildienst

August 2003 – Mai 2004 Caritasstift St. Josef Alten- und Pflegeheim in Verden

Berufsausbildung

Juli 2003 – Januar 2004 Ausbildung zum Rettungssanitäter an der Johanniterschule in Ronnenberg  
Juli 2004 – Dezember 2004 Schulischer Teil der Ausbildung zum Rettungsassistenten am ASB Trainingszentrum Rettungsdienst in Bremen  
Januar 2005 – Januar 2006 Anerkennungsjahr zum Rettungsassistenten beim DRK KV Verden e. V.

Berufstätigkeit

Januar 2006 – Dezember 2015 Rettungsassistent beim DRK KV Verden e. V.  
Januar 2016 – Juni 2016 Assistenzarzt in der 1. Medizinischen Klinik am Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg  
Juli 2016 – Heute Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Notfallmedizin am Klinikum Bremen-Nord

Studium

Oktober 2009 – November 2015 Medizinstudium am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
02. September 2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
November 2014 – März 2015 Praktisches Jahr am Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg, Wahlfach Anästhesiologie  
März 2015 – Oktober 2015 Praktisches Jahr am Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg, Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg, Pflichttartial Innere und Chirurgie

---

9. Oktober 2014	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11. November 2015	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
13. November 2015	Approbation als Arzt

Promotion

Oktober 2012 – 2016	Bearbeitung der vorliegenden Doktorarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. S. Willems und Betreuung durch Prof. Dr. D. Steven am Universitären Herzzentrum Hamburg
---------------------	---

Publikationen

Schreiber, D., Rostock, T., Fröhlich, M., Sultan, A., Servatius, H., Hoffmann, BA., Lüker, L., Berner, I., Schäffer, B., Wegscheider, K., Lezius, S., Willems, S., Steven, D., 2015. Five-Year Follow Up after Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation using the “Stepwise Approach” and Prognostic Factors for Success. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 8, 308–317.

## 14. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig 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.

Unterschrift: .....