

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum UKE Hamburg

Direktoren: Prof. Dr. Stefan Blankenberg / Prof. Dr. Paulus Kirchhof

Klinik für Kardiologie

Spätrezidive nach initial effektiver Vorhofflimmerablation: Untersuchung elektrophysiologischer und kardio-struktureller Mechanismen der Arrhythmogenese

Dissertation

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

vorgelegt von:

Nico Erhard

geb. in München

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.12.2022**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Simon Pecha

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Andreas Metzner

Für meine Eltern, in unendlicher Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Grundlagen des Vorhofflimmerns	6
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.2 Pathophysiologie und Ätiologie.....	6
1.1.3 Klassifikation	7
1.1.5 Diagnostik.....	9
1.1.6 Komplikationen	10
1.2. Therapie	12
1.2.1 A = Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe	12
1.2.2.1 Frequenzkontrolle bei VHF.....	15
1.2.2.2 Rhythmuskontrolle bei VHF	16
1.2.2.3. C = Optimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten	23
2 Fragestellung	25
3 Material und Methode	26
3.1 Literaturrecherche.....	26
3.2 Kollektiv	26
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	27
3.4 Methode	28
3.5 Präinterventionelle Diagnostik.....	29
3.6 Durchführung der PVI.....	29
3.7 Komplikationen.....	30
3.8 Follow-Up.....	32
3.9 Endpunkte	32
4 Ergebnisse	34
4.1 Patientencharakteristika	34
4.1.1 Patientencharakteristika des gesamten Studienkollektivs	34
4.1.2 Patientencharakteristika nach Gruppe.....	37
4.2 Prozedurdaten.....	40
4.2.1 Isolationsstatus der PV zum Zeitpunkt der Reablation	40
4.2.2 Zugrundeliegende Arrhythmiemechanismen zum Zeitpunkt der Reablation.....	42
5 Diskussion	46
5.1 Frühe Arrhythmie-Rezidive	47
5.2 Späte Arrhythmie-Rezidive	49
5.3 Limitationen.....	51
6 Zusammenfassung	52
7 Literaturverzeichnis	53
9 Tabellenverzeichnis	71
10 Abbildungsverzeichnis	72

11 Danksagung	73
12 Lebenslauf.....	73
13 Eidesstattliche Erklärung.....	75

1 Einleitung

1.1 Grundlagen des Vorhofflimmerns

1.1.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung des Menschen.(1)

Die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung haben als Folge der zunehmend älter werdenden Bevölkerung in den letzten Jahrzehnten signifikant zugenommen. (2) Die VHF Prävalenz in Deutschland liegt im mittleren Alter bei 2,5% der Gesamtbevölkerung und steigt im Alter zwischen 65 und 74 Jahren auf 10,6% an. (3) Die weltweite VHF Prävalenz ist bei Männern höher als bei Frauen. Außerdem entwickeln Männer VHF durchschnittlich zehn Jahre früher als Frauen. (4) Die mit der Erkrankung assoziierte Mortalität ist jedoch bei Frauen höher. (1) Für die Vereinigten Staaten von Amerika wird vorhergesagt, dass sich die Inzidenz und Prävalenz von VHF bis zum Jahr 2030 verdoppeln wird. (5)

1.1.2 Pathophysiologie und Ätiologie

VHF entsteht meist durch ektope elektrische Aktivität, welche ihren Ursprung im linken Vorhof hat.(6) Diese ektopen elektrischen Potentiale können durch eine hohe Initiationsfrequenz VHF initiieren und aufrechterhalten und entstehen mutmaßlich durch „reentry“-Kreisläufe in elektrisch alterierten Geweben.(7) Als Entstehungsort für fokale ektope elektrische Erregungen gelten vor allem die Pulmonalvenen (PV). (6, 7)

Verschiedene Mechanismen zur Entstehung von Ektopien werden diskutiert:

Automatisierte Potentiale entstehen meist durch ein Missverhältnis von Natrium- und Kalium-Kanälen in den Initiatorzellen, was eine erneute Depolarisation und damit Erregung der Zellen hervorruft. (8) Dadurch kann zwischen den Herzschlägen eine zusätzliche elektrische Aktivität entstehen, die in VHF resultiert.

Ein weiterer möglicher Mechanismus ist die Entstehung von sogenannten „reentry“ Kreisläufen, welche durch kreisende Erregungen in elektrisch erregbaren Gewebe VHF initiieren und aufrechterhalten können. (7)

Für die Entstehung von VHF spielen zusätzlich kardiovaskuläre und lebensstilbezogene Risikofaktoren eine wichtige Rolle. So erhöhen kardiale Vorerkrankungen, wie eine dekompensierte Herzinsuffizienz (HF), Kardiomegalie und Hypertonie signifikant das Risiko, an VHF zu erkranken. (9-11)

In aktuellen Studien zeigte sich ferner, dass Adipositas und ein daraus resultierender erhöhter Body Mass Index (BMI) ebenfalls mit einem gesteigerten Auftreten von VHF assoziiert ist.(4)

Auch bei Patienten nach einer Koronararterien-Bypass-Operation oder nach anderen herzchirurgischen Eingriffen zeigt sich eine erhöhte Inzidenz von VHF. (12, 13)

Zusätzlich erhöhen epidemiologische Faktoren wie hohes Alter und männliches Geschlecht, sowie eine genetische Prädisposition die VHF Prävalenz. (10, 14)

Obwohl sich der Wissensstand zur Entstehung von VHF in den letzten Jahrzehnten deutlich vermehrt hat, ist die genaue Pathophysiologie zur VHF-Entstehung noch nicht vollständig verstanden. (7)

1.1.3 Klassifikation

Die Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) zum Management von VHF von 2020 unterscheiden verschieden Arten von VHF, wobei diese von Patienten typischerweise in der gegebenen Reihenfolge im Progress der Erkrankung durchlaufen werden: (15)

1. **Erstmalig diagnostiziertes VHF:**
Erstdiagnose von bisher noch nie aufgetretenem VHF unabhängig von der Symptomatik.
2. **Paroxysmales VHF:**
VHF, dass spontan oder iatrogen innerhalb von sieben Tagen wieder in Sinusrhythmus konvertiert.
3. **Persistierendes VHF:**
VHF, das länger als sieben Tage und kürzer als ein Jahr anhält, aber erst nach sieben Tagen konvertiert wird.

4. Lang-anhaltendes persistierendes VHF:
VHF, dass länger als 1 Jahr anhält mit angestrebter Rhythmuskontrolle

5. Permanentes VHF:
Akzeptiertes chronisches VHF ohne angestrebte Rhythmuskontrolle

Die Verwendung von Umschreibungen wie Lone VHF, valvulärem- oder chronischem VHF wird im Gegensatz zu vorherigen Versionen der Leitlinien aktuell nicht mehr empfohlen. (15)

Eine aktuellere und sich mehr an der klinischen Präsentation des VHF orientierende Klassifikation ist jene der „European Heart Rhythm Association“ (EHRA) (15, 16)

EHRA Klasse	VHF Symptomatik
I	Keine Symptome
II	Milde Symptome a) ohne den Alltag des Patienten einzuschränken b) die vom Patienten als störend wahrgenommen werden, ohne den Alltag des Patienten einzuschränken
III	Schwere Symptome, die den Alltag des Patienten einschränken
IV	Behindernde Symptome, die den Alltag des Patienten unmöglich machen

Tab. 1: Modifizierte, vereinfachte Version des EHRA Scores der European Heart Rhythm Association (15-17)

1.1.4 Symptomatik

Zu Beginn der Erkrankung können sich bis zu einem Drittel der Patienten asymptomatisch präsentieren. (1) Im Verlauf werden jedoch die meisten Patienten symptomatisch, woraus häufig eine verminderte Lebensqualität resultiert. (18) Klassische Symptome, die mit VHF einhergehen, sind Palpationen, Herzrasen, oder thorakale Beschwerden, wobei sich die Krankheit häufig zunächst durch Müdigkeit oder eine belastungsabhängige Kurzatmigkeit äußern kann. (17) Die Schwere der VHF Symptomatik ist hierbei mit einer höheren Hospitalisierungsrate und einer geringeren Lebensqualität assoziiert. (18) Zur genauen Einordnung der Symptomatik wurde der in Tab 1. beschriebene EHRA Score entwickelt. (16) Da sich die Ausprägung der VHF-Symptomatik bei Patienten sehr unterschiedlich präsentieren kann, sollte der individuelle Leidensdruck in der Therapieentscheidung mitberücksichtigt werden. (19)

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnose VHF wird mittels 12-Kanal Elektrokardiographie (EKG) gestellt. Wegweisend für die Anfertigung eines EKGs sind die oben beschriebenen Symptome. (18)

Ein unregelmäßiger Abstand der RR-Intervalle, sowie das Fehlen von P-Wellen, sind hierbei die wichtigsten elektrokardiographischen Hinweise auf VHF. Diese Unregelmäßigkeit des Herzrhythmus wird als Arrhythmia absoluta bezeichnet. Bei einer Herzfrequenz ≥ 100 wird von einer Tachyarrhythmia absoluta (TAA), bei einer Frequenz < 50 von einer Bradyarrhythmia absoluta (BAA) gesprochen. (18)

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sollten zusätzlich weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen anamnestisch erfasst werden. Außerdem werden zur weiteren Therapieplanung die Anfertigung eines kardialen Ultraschalls, sowie die detaillierte Einschätzung des Thrombenembolie-Risikos empfohlen. (15, 17)

Bei Patienten mit paroxysmalem VHF tritt die Erkrankung anfallsartig auf, sodass diese oft ein unauffälliges EKG zum Untersuchungszeitpunkt aufweisen können. Um die Sensitivität bei Verdachtsfällen zu verbessern, sind deshalb ein Langzeit EKG oder die Nutzung eines Eventrecorders von höherer Aussagekraft. (17)

Bei Patienten mit einem von Alter > 65 Jahren wird ein opportunistisches VHF-Screening mittels regelmäßiger Puls- und EKG-Kontrollen empfohlen, um die Früherkennung der Krankheit zu ermöglichen und rechtzeitig therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können. Außerdem sollte bei Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher eine regelmäßige Abfrage erfolgen. (15, 20)

Eine aktuelle Entwicklung ist die zunehmende Bedeutung von „Smart Devices“, wie beispielsweise „Smartwatches“, die eine potentielle VHF-Screeningoption darstellen. (21) Obwohl diese Methoden noch nicht vollständig ausgereift sind und jedes positive Screening-Ergebnis durch ein ärztlich befundenes EKG verifiziert werden muss, bieten sie vielversprechende Möglichkeiten zur großflächigen Früherkennung und dadurch zur Prävention von VHF-Komplikationen in der Zukunft. (15, 22, 23)

1.1.6 Komplikationen

Die bedrohlichste und häufigste VHF-Komplikation ist die Entstehung von Vorhoffthromben. (24) Diese bilden sich hauptsächlich im linken Vorhofrohr, was durch die veränderten Strömungsbedingungen im Zuge der unregelmäßigen Herzaktivität begründet wird. (25)

Daraus resultiert, dass abgelöste Thromben über die Aorta in Endorgane embolisieren können und Endorgane schädigen können. Das Gehirn ist hierbei besonders häufig betroffen, mit einem durchschnittlichen jährlichen Risiko von ca. 2,3 % bei VHF Patienten, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden und einer erhöhten assoziierten Mortalität von bis zu 30% .(26) Etwa 25% aller ischämischer Schlaganfälle sind Folge einer kardialen Embolie. VHF ist damit der häufigste Auslöser des ischämischen Schlaganfalls.(27) Das Risiko nimmt hierbei proportional zur zeitlichen Länge der VHF-Episoden zu. (24) Das Verhindern von Thrombenembolien ist daher eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen. In den letzten Jahrzehnten konnten spezifische Risikofaktoren zur Entwicklung eines Schlaganfalls bei VHF identifiziert werden. Diese Risikostratifizierung kann hierbei mithilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores objektiviert werden. (Siehe Therapie) (15, 17, 28)

Patienten mit VHF haben außerdem ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten einer dekompensierten Herzinsuffizienz. (29) Dies ist unter anderem durch die potentielle Einschränkung der linksventrikulären systolischen Funktion bei VHF zu begründen.(30) Zusätzlich kann eine vorher bestehende Einschränkung der kardialen Pumpfunktion ebenfalls die Genese von VHF begünstigen. Der dadurch entstehende „circulus vitiosus“ ist mitverantwortlich für die schlechte Prognose bei kardial vorekrankten VHF Patienten im Vergleich zu Gesunden. (30, 31)

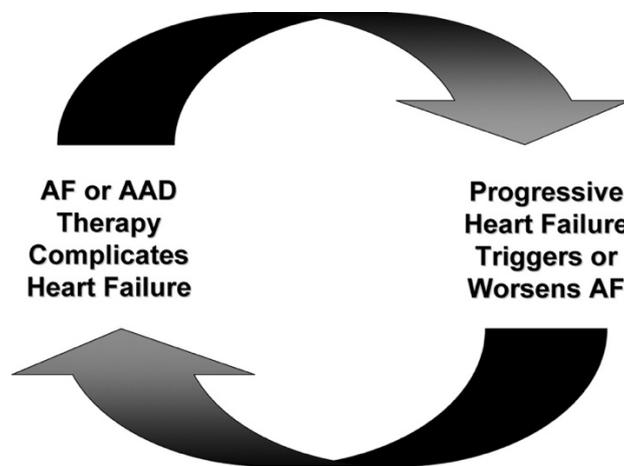


Abb. 1: Schematische Darstellung der Wechselwirkungen zwischen VHF und HF (32)

Eine weitere Komplikation, die durch VHF hervorgerufen werden kann, ist die Entstehung einer sogenannten Tachykardiomyopathie. Es wird vermutet, dass ein durch die Tachykardie induziertes, kardiales Remodeling der Kardiomyopathie zugrunde liegt. (33)

Die durch das Remodeling entstehenden Kardiomyozten haben vermutlich eine verminderte Kalziumkanalaktivität, was eine eingeschränkte Kontraktilität des Ventrikels zur Folge hat. Dies führt ultimativ zu einer der dilatativen Kardiomyopathie ähnelnden kardialen Pumpeinschränkung. (34) Die exakten Mechanismen der Tachykardiomyopathie sind bis heute unklar. Patienten mit HF sind hierfür besonders anfällig. Frequenzkontrollierende oder rhythmisierende Maßnahmen sind daher essentiell, um der Entstehung einer Tachykardiomyopathie vorzubeugen. (35)

1.2. Therapie

Die Leitlinien der „European Society of Cardiology“ zum Management von VHF von 2020 empfehlen die Implementierung des sogenannten „ABC Pathways“ (A = Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe, B = Bessere Kontrolle der VHF Symptomatik, C = Optimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten). (15)

Durch die Verwendung dieses Algorithmus zum VHF Management konnten Mortalität, assoziierte Komplikationen und Hospitalisierungsraten im Vergleich zum konventionellen Management signifikant gesenkt werden. (36)

Folgende therapeutische Ziele zur optimalen ganzheitlichen Therapie von VHF werden empfohlen: (15, 17)

1. Schlaganfallprävention
2. Frequenzkontrolle
3. Rhythmuskontrolle
4. Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und zugrundeliegender Auslöser

1.2.1 A = Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe

Das Verhindern von Thrombosen durch eine orale Antikoagulation (OAK) ist essentiell, um Schlaganfällen vorzubeugen. Die Entscheidung, ob ein VHF Patient eine OAK benötigt, wird mithilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores getroffen. (15, 17, 37)

Der Score beinhaltet folgende Faktoren:

Herzinsuffizienz (C), Hypertonie (H), Alter \geq 75 Jahre (A), Diabetes mellitus (D), vorausgegangener Schlaganfall bzw. vorausgehende transitorische ischämische Attacke (S), Gefäßerkrankungen (V), Alter zwischen 65-74 (A) und weibliches Geschlecht (S). Das Alter \geq 75 Jahre und ein früherer Schlaganfall geben jeweils zwei Punkte. Alle anderen Faktoren zählen mit einem Punkt in den Score hinein. Bei männlichen Patienten mit einem Score ab 2 und weiblichen Patienten mit einem Score ab 3 ist eine OAK indiziert (15, 17). Bei älteren Patienten über 65 Jahren wird empfohlen, eine dauerhafte OAK, auch bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 bei Männern und von 2 bei Frauen, zu erwägen. Hierbei sollten individuelle Faktoren wie Blutungs- und Schlaganfallrisiko in die Entscheidung miteinfließen. (15, 17, 38)

Das Blutungsrisiko kann durch den HAS-BLED Score eingeordnet werden. Die folgenden Faktoren werden hierbei berücksichtigt: Hypertonie (H), Abnormale Nieren- oder Leberfunktion (A), Schlaganfall (S), Blutungsneigung (B), labile INR Werte (L), Alter > 65 Jahre (E) und Einnahme von

Thrombozytenaggregationshemmern oder Alkoholabusus (D).

Jeder Faktor wird hierbei mit einem Punkt gewertet, wobei ein HAS-BLED Score ≥ 2 einem erhöhten Blutungsrisiko entspricht. (39) Ein entsprechend hohes

Blutungsrisiko sollte eine OAK nicht ausschließen, sondern auf jeweilige

Risikofaktoren und behandelbare Ursachen hinweisen. (15, 39) In den letzten

Jahren hat der Anteil an OAK bedürftigen VHF-Patienten durch die älter werdende Population stark zugenommen. (40)

Das individuelle Schlaganfall- und Blutungsrisiko sollte dabei in regelmäßigen Zeitabständen reevaluiert werden. (15)

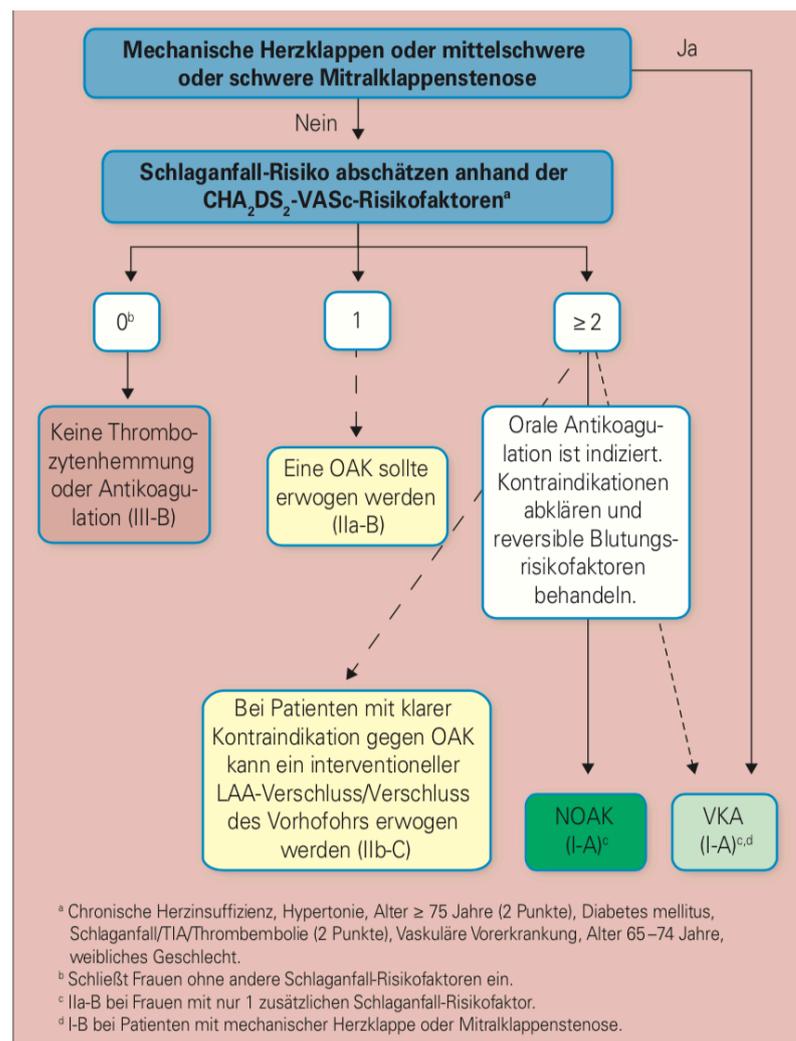


Abb. 2: ESC Leitlinie zur Schlaganfall-Prävention bei VHF (17)

Zur OAK können sowohl neue Orale Antikoagulantien (NOAK), als auch Vitamin K Antagonisten (VKA) verwendet werden. (15) Beide Substanzen gelten zur Thrombenembolieprophylaxe als effektiv. (41)

Generell sind NOAKs der Therapie mit VKA jedoch vorzuziehen.(15, 17)

Grund hierfür ist unter anderem, dass NOAKs im Vergleich zu VKA ein reduziertes Risiko für intrakranielle Blutungen aufweisen. (41, 42) Lediglich bei Patienten mit künstlicher Herzklappe oder mit einer mittelgradigen bis schwerstgradigen Mitralklappenstenose werden NOAKs nicht empfohlen. (15)

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure werden zur Schlaganfall-Prophylaxe bei VHF nicht mehr verwendet, da sie zur Prävention von thrombenembolischen Ereignissen im Vergleich zu NOAKs und VKA signifikant schlechtere Resultate erzielen und dennoch mit relevanten Blutungsereignissen vergesellschaftet sind. (17, 43)

Die OAK durch VKA sollte mithilfe der International Normalized Ratio (INR) eingestellt und kontrolliert werden. (44) Die Ziel INR Werte liegen dabei zwischen 2,0 und 3,0 liegen. (15, 17) Im Gegensatz zu VKA ist eine regelmäßige plasmatische Gerinnungskontrolle unter NOAK Therapie nicht möglich, jedoch auch nicht notwendig. (45) Bei Kontraindikationen für eine OAK kann zur Prävention einer Thromben-Bildung der operative Verschluss des linken Vorhofohrs erwogen werden. Insbesondere im Rahmen einer, durch andere Diagnosen bedingten Herzoperation, kann ein Vorhofohrverschluss erwogen werden. (15)

Systeme zum perkutanen Verschluss des linken Vorhofohrs (Left atrial appendage closure = LAAC) sind Gegenstand aktueller Forschung und haben sich in Studien als potentiell gleichwertige Alternative zur primären Schlaganfallprophylaxe im Vergleich zu VKA, noch nicht vollständig durchgesetzt. (46, 47)

Die Prague 17 Studie von 2020 zeigte allerdings erstmals, dass ein perkutaner Vorhofohrverschluss zur Prävention thromboembolischer Ereignisse einer Therapie mit NOAKs nicht unterlegen ist.(48) Dennoch ist die Studienlage zurzeit zu limitiert, sodass in den Leitlinien der ESC von 2020 ein Klasse IIb-Empfehlung bezüglich des interventionellen Vorhofohrverschluss bei Patienten mit Kontraindikation für OAK ausgesprochen wird. (15) Die Methode der LAAC könnte, wenn sie in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt wird, jedoch eine Alternative zur OAK in der Zukunft sein, sollte aber momentan nur bei Kontraindikationen für eine dauerhafte OAK Therapie in Erwägung gezogen werden. (15, 47)

1.2.2. B = Bessere Kontrolle der VHF Symptomatik

1.2.2.1 Frequenzkontrolle bei VHF

Bei tachykardem VHF können frequenzkontrollierende Medikamente verwendet werden, um die Herzfrequenz zu senken. Hierbei wird eine Frequenz von < 110 /min angestrebt, um mögliche tachykarde Episoden zu vermeiden. (15, 17) Eine strikteres Herzfrequenz-Ziel von < 80 /min hat keinen erwiesenen Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität von asymptomatischen Patienten. (49, 50)

Ein zu geringer Zielwert kann hierbei die Notwendigkeit eines Herzschrittmachers zur Folge haben, während zu hohe Herzfrequenzen ein erhöhtes Auftreten von Symptomen, sowie eine reduzierte Lebensqualität mit sich bringen. (51)

Trotz zahlreicher Studien zur Frequenzkontrolle bei VHF gibt es keine Klarheit über eine optimale Zielherzfrequenz von VHF Patienten. (15, 51)

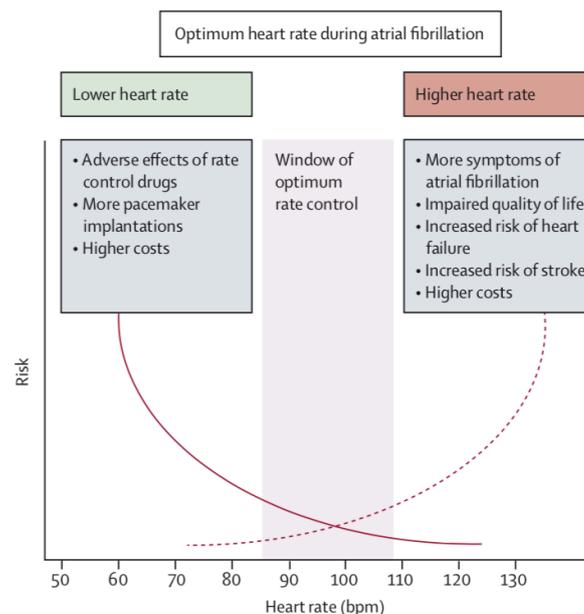


Abb. 3: Einschätzung der Risiken hoher und niedriger Herzfrequenzen bei VHF (51)

Medikamente, die sich zur Frequenzkontrolle eignen, sind Betablocker, Digitalis-Präparate und die Kalziumantagonisten Verapamil und Diltiazem. (15)

Kardioselektive Betablocker wie Metoprolol sind meist Mittel der Wahl und können auch bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von $< 40\%$ verwendet werden, obwohl sie bei HF-Patienten keine erwiesenen Vorteile gegenüber anderen frequenzkontrollierenden Substanzen gezeigt haben. (52, 53) Kalziumantagonisten sollten dagegen nur bei LVEF von $\geq 40\%$ verwendet werden. (17, 54)

Digitalis-Präparate haben zwar einen frequenzregulierenden Effekt, können aber mit einer erhöhten Mortalität einhergehen und werden daher nur in Ausnahmefällen verabreicht. (55)

Wenn trotz medikamentöser Therapie eine Frequenzkontrolle nicht möglich ist, kann die Ablation des AV-Knotens oder des His-Bündels erwogen werden. (56) Allerdings benötigen Patienten nach dieser Behandlung einen permanenten antibradykarden Herzschrittmacher. (15)

Als Reservemedikation bei Patienten mit therapierefraktärer pharmakologischer Therapie, sowie zur akuten Frequenzkontrolle bei hämodynamisch instabilen Patienten kann Amiodaron verwendet werden. (57) Bei Patienten, die an permanentem VHF leiden, sollten diese frequenzkontrollierenden Medikamente jedoch nicht standardmäßig eingesetzt werden, wobei auch hier eine Frequenzkontrolle erforderlich ist. (58)

1.2.2.2 Rhythmuskontrolle bei VHF

Die Konversion zu Sinusrhythmus und dessen Erhaltung ist essentieller Bestandteil der VHF-Therapie, um symptomatische Patienten zu entlasten. Zur Rhythmuskontrolle kommen folgende therapeutische Optionen in Frage: Elektrische Kardioversion, medikamentöse Kardioversion und die Katheterablation. (15, 17)

Elektrische Kardioversion:

Die elektrische Kardioversion wird hauptsächlich in Nofallsituationen bei hämodynamisch instabilen Patienten und bei symptomatischen Patienten zur akuten Rhythmuskontrolle verwendet. (15, 17, 59) Eine elektrische Kardioversion erfolgt möglichst unter EKG-Kontrolle und unter Sedierung mit z.B. Propofol und/oder mit Midazolam (60)

Zur Vorbehandlung können zusätzlich antiarrhythmische Medikamente (AAD) wie Amiodaron, Flecainid, Ibutilid oder Propafenon verwendet werden, um die Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion zu erhöhen. (15, 61) Die anterior-posterior Variante ist hierbei die effektivste Positionierung der Herzelektroden zur Kardioversion. (60, 62).

Die Ladungen sollten jeweils biphasisch appliziert werden, da im Vergleich zu monophasischer Applikation weniger Energie benötigt wird. (62)

Im Zusammenhang mit elektrischen Kardioversionen können bei 1% bis 7% nicht antikoagulierter Patienten thrombenembolische Ereignisse entstehen. (63)

Bei hämodynamisch stabilen Patienten sollten daher vor der Behandlung Vorhoffthromben mittels einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) ausgeschlossen werden. (64)

Medikamentöse Kardioversion

AAD können sowohl im Akutfall bei hämodynamisch stabilen Patienten, als auch zur langfristigen Rhythmuskontrolle bei VHF-Patienten verwendet werden. Die Entscheidung, ob bei hämodynamisch stabilen Patienten eine elektrische oder pharmakologische Kardioversion anzustreben ist, ist von Arzt und Patient individuell zu beurteilen. (15, 17)

Bei neu aufgetretenem VHF kann bei Patienten mit schwerer HF oder höhergradiger Aortenklappenstenose Amiodaron intravenös verabreicht werden. (65)

Bei Patienten mit mittelschwerer HF oder mit koronarer Herzkrankheit können Amiodaron oder Vernakalant verwendet werden. Patienten mit neu aufgetretenem VHF ohne relevante kardiale Vorerkrankungen können mit Flecainid, Ibutilid, Vernakalant oder Propafenon anbehandelt werden. (15, 17)

Alternativ können Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen Flecainid oder Propafenon als orale Einmalgabe, sog. „Pill in the Pocket“, erhalten. (15, 66)

AAD werden zusätzlich zur Langzeitbehandlung eingesetzt, um Symptome zu reduzieren, stabilen Sinusrythmus zu gewährleisten und, um das Auftreten von VHF Rezidiven zu verhindern.(17) Da AAD über ein großes Nebenwirkungsprofil verfügen, sollte die Wahl einer passenden Substanz vom behandelnden Arzt unter Berücksichtigung individueller Faktoren sehr bedacht getroffen werden.(15, 17)

Bei bestehender HF ist Amiodaron wirksamer zur Langzeittherapie als andere AAD. (67) Aufgrund der potentiellen extrakardialen Nebenwirkungen der Substanz wird sie trotz ihrer guten antiarythmischen Wirkung bei Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen jedoch nur als Reservemittel gegeben. (68) In diesem Fall sind Dronedaron, Propafenon, Flecainid oder Sotalol zu bevorzugen. (17)

Bei Patienten mit hochsymptomatischen VHF-Rezidiven können Flecainid oder Propafenon als „Pill in the Pocket“ gegeben werden. Demnach nehmen Patienten ihre Medikation ein, sobald sie Symptome an sich bemerken. Da diese Methode eine

sehr gute Patienten-Compliance benötigt, kommt sie nur bei einem geringen Anteil der Erkrankten zum Einsatz. (66) Bei allen AAD ist jeweils eine gewisse proarrhythmische Qualität zu beobachten. Speziell unter Amiodaron-Behandlung sollten daher regelmäßige EKG-Kontrollen erfolgen. (69)

Bei Patienten mit Herzschrittmacher, ICD, verlängertem QTc Intervall oder Sinus- und AV-Knoten-Störungen ist die Verwendung von AAD teils kontraindiziert oder bedarf strenger ärztlicher Überwachung. (15, 17, 70)

Katheterablation bei VHF

Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass zur langfristigen Rhythmuskontrolle die Katheterablation einen meist effektiveren und komplikationsärmeren Outcome im Vergleich zu AADs liefert. (71-73) Die Methode stellt daher eine sinnvolle und zunehmend an Bedeutung gewinnende Alternative zu AAD in der Langzeit-Behandlung von VHF dar. (15, 73)

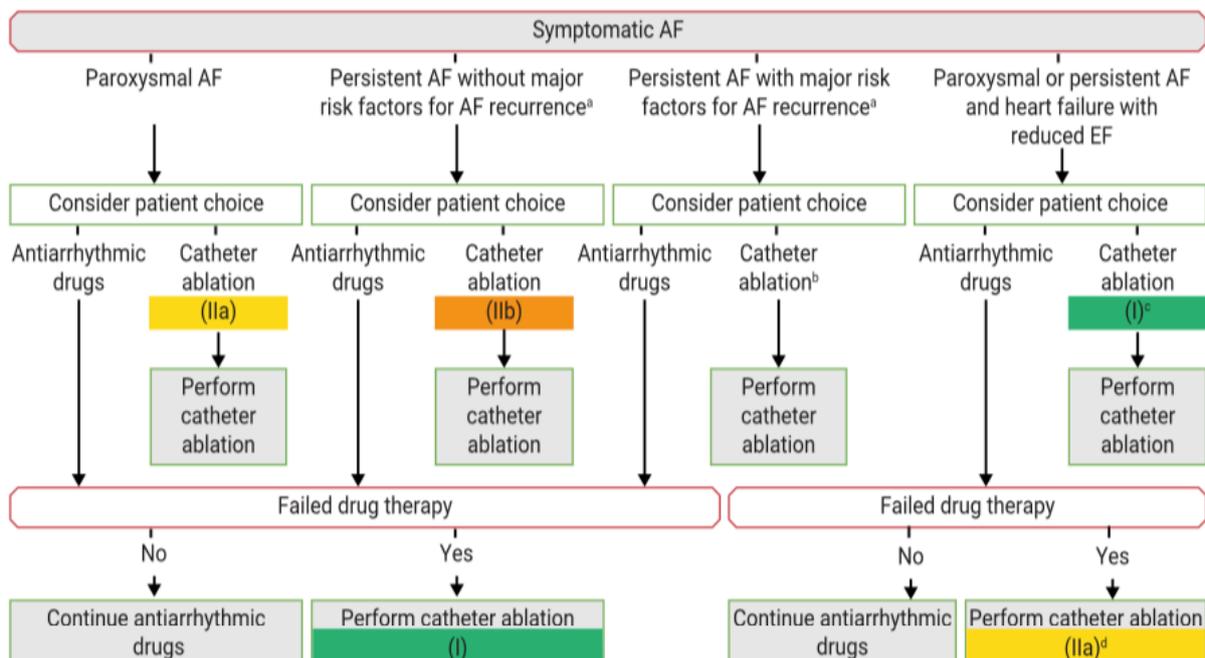


Abb. 4: Therapeutische Optionen zur langfristigen Rhythmuskontrolle bei symptomatischem VHF (15)

Die Pulmonvenen-Isolation (PVI) als ablatives Verfahren zur VHF-Therapie hat in den vergangenen Jahrzehnten stark an Bedeutung gewonnen und ist zur Behandlung von paroxysmalem und persistierendem VHF etabliert. (17, 74) In den

1990er Jahren identifizierte der Kardiologe Michel Haïssaguerre die PV als häufigsten Ort der Entstehung von VHF. (6, 7) Daraus entwickelte sich die Methode der PVI zur potentiell kurativen Behandlung von VHF.

Vor einer Katheterablation sollte in der Regel ein Thrombenausschluss mittels TEE oder Computertomographie (CT) erfolgen. (75, 76) Dieser ist auch bei bereits antikoagulierten Patienten aufgrund des verbleibenden Schlaganfall-Restrisikos durchzuführen. (77)

Vorteile eines Thrombenausschlusses mittels CT sind die bessere präinterventionelle Darstellbarkeit der anatomischen Gegebenheiten, um dadurch eine komplikationsärmere Prozedur gewährleisten zu können. So können die CT-Daten mittels Bildintegration in der anschließenden Ablationsprozedur genutzt werden. (78) Die hohe Strahlenbelastung spricht insbesondere bei jungen oder mehrfach ablatierten Patienten jedoch gegen die Durchführung eines CTs. Welches der beiden bildgebenden Verfahren präinterventionell verwendet wird, wird von unterschiedlichen Zentren individuell gehandhabt.

Der Eingriff erfolgt in der Regel unter tiefer intravenöser Sedierung bei meist fortbestehender Spontanatmung des Patienten. Zur Anwendung kommen hierbei meist Analgetika wie Fentanyl in Kombination mit Sedativa wie Propofol und Midazolam. (79) Durch konstantes Monitoring der Vitalparameter kann hierbei ein stabiler kardiovaskulärer Zustand auch ohne ärztliche anästhesiologische Betreuung erreicht werden. (80)

Über einen venösen Zugang, meist über die Vena femoralis dextra, wird der Katheter in Seldinger-Technik über die untere Hohlvene in den rechten Vorhof eingeführt. Eine venöse Punktion unter Ultraschallkontrolle ist hierbei mit verbessertem prozeduralem Outcome und reduzierten postinterventionellen Komplikationen vergesellschaftet und sollte, wenn möglich, einer nicht-sonographisch gesteuerten Punktion vorgezogen werden. (81, 82)

Es folgt die transseptale Punktion, um den linken Vorhof und die PV zu erreichen. Dies kann, je nach behandelndem Zentrum, durch einfache oder zweifache transseptale Punktion erreicht werden. Daraufhin werden ein Messkatheter und ein Ablationskatheter in den linken Vorhof eingeführt. (83, 84)

Es wird eine elektromagnetische Rekonstruktion der PV und des linken Vorhofs durch die Verwendung von 3D-Mappingsystemen (z.B. CARTO von Biosense

Webster, Ensite Velocity von Abbott, Rhythmia von Boston Scientific) erstellt. Mithilfe des erstellten Maps können die individuelle Vorhofanatomie, jedoch auch ektope elektrische Potentiale identifiziert und gezielt behandelt werden. (85, 86) Nach einer Katheterablation sollte bei allen Patienten, insbesondere diesen mit entsprechendem Risikoprofil, eine OAK fortgeführt werden (15)

Pulmonalvenenisolation (PVI)

Da elektrische Foci, welche sich insbesondere im Bereich der PV befinden, maßgeblich für die Entstehung von VHF verantwortlich sind, stellt die PVI die wichtigste ablativ Maßnahme zur Behandlung von paroxysmalem und persistierendem VHF dar.(6, 76)

Hierbei werden nach elektroanatomischer Rekonstruktion des linken Vorhofs die vier PV elektrisch isoliert. Durch die Ablationsbehandlung wird eine antrale Läsion um die Ostien der ipsilateralen PV kreiert, mit welcher eine vollständige elektrische Isolation der PV erreicht wird. Ziel ist die Verhinderung der erneuten Initiierung von VHF durch weitere PV-Trigger. Die beiden verbreitetsten Verfahren sind die elektrische Isolation durch Hochfrequenzstrom- oder durch Kälte-Applikation mithilfe eines Cryoballons.(76)

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist das am längsten etablierte Ablationsverfahren und wird heute meist als sogenannte „Point by Point“ Ablation durchgeführt, wobei einzelne Punkte im Bereich der PV nacheinander mit Hochfrequenz-Strom verödet werden, um die elektrische Isolation der PV zu gewährleisten. (87)

Die in den letzten Jahren entwickelte Methode der Cryoablation (CB) wird im Vergleich zu einer RFA, bezogen auf Effektivität und Sicherheit, als gleichwertig betrachtet und wird als ablativ Verfahren zur Behandlung von VHF in den Leitlinien der ESC von 2020, alternativ zur RFA, empfohlen.(15, 17, 88)

Zur Durchführung einer CB wird durch eine einfache transseptale Punktion ein Katheter, an dem sich ein inflatableer Ballon befindet, an die PV herangeführt. Durch Kontrastmittelgabe wird daraufhin die Okklusion der jeweiligen PV verifiziert, der Ballon inflatiert und ein Kühlzyklus zur Isolation der PV begonnen.(76, 88) Einige Studien weisen darauf hin, dass die CB-Ablation schneller durchführbar ist und höhere Erfolgsraten nach Erstprozeduren im Vergleich zur RFA aufzeigt. (89, 90)

Zusätzlich wird in einigen Studien auf niedrigere Komplikationsraten der CB-Ablation im Vergleich zur RFA-Ablation verwiesen.(91, 92) Außerdem ist das Verfahren der CB-Ablation für den behandelnde Arzt deutlich schneller zu erlernen und der gewünschte Outcome leichter zu reproduzieren. (93, 94) Nachteile einer CB-Behandlung sind unter anderem die mangelnde Langzeiterfahrung, sowie die fehlende Möglichkeit, ein qualitativ hochwertiges elektroanatomisches 3D Map des linken Atriums zu erstellen (95).

Trotz der teilweise beschriebenen niedrigeren Gesamtkomplikationsrate durch CB, gibt es spezielle, mit dem Verfahren assoziierte Komplikationen, wie Phrenikusparesen. mit denen im klinischen Alltag zu rechnen ist. (96, 97)

Welches ablative Verfahren zur Behandlung von VHF idealerweise verwendet wird, ist Zustand intensiver Forschung und ist letztendlich von den örtlichen Gegebenheiten, sowie der Erfahrung des behandelnden Zentrums, des Patientenwillens und des behandelnden Arztes abhängig. (95)

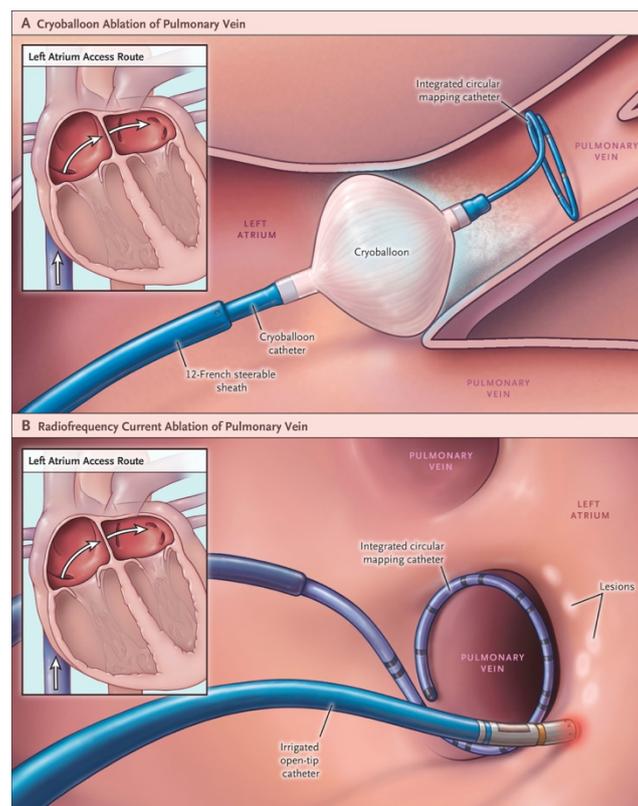


Abb. 5: Darstellung der ablativen Methoden zur PVI. Bild A: Cryoballoon Ablation der PV. Bild B: Point by Point Radiofrequenz Strom Ablation der PV (88)

Die PVI gilt heute als Goldstandard zur Therapie von paroxysmalem und persistierendem symptomatischem VHF nach erfolgloser AAD-Behandlung. (15, 71).

Zusätzlich haben zahlreiche randomisierte Studien gezeigt, dass eine Katheterablation einer AAD Behandlung in Bezug auf Arrhythmie- und Symptombefreiheit überlegen ist.(71, 72, 98, 99) Demnach stellt die PVI auch eine Option zur Erstbehandlung von symptomatischen paroxysmalen VHF dar. Die 2019 veröffentlichte „CABANA“ Studie konnte eine signifikant erhöhte Rezidivfreiheit von VHF bei ablatierten Patienten im Vergleich zu mit AAD behandelten Patienten nachweisen.(72)

Es konnten jedoch keine verringerte Mortalitäts- oder Schlaganfallrate bei ablatierten Patienten festgestellt werden, sodass eine Ablation von asymptomatischen VHF-Patienten zurzeit noch nicht empfohlen wird. (15, 72)

Ob ein Patient mit paroxysmale VHF zunächst mit AAD oder durch eine PVI behandelt wird, sollte individuell abgewogen werden. Hierbei sind besonders die Gegebenheiten des jeweiligen Krankenhauses zu beachten, da eine PVI in Zentren mit hohen Fallzahlen und von erfahrenen Elektrophysiologen durchgeführt werden sollte. (15, 76)

Eine Katheterablation kann außerdem bei VHF-Patienten mit Tachykardie-induzierter Kardiomyopathie oder HF durchgeführt werden, um eine Erholung der linksventrikulären Funktion zu erreichen. (15, 100, 101) Zusätzlich ist eine Katheterablation bei therapierefraktärem persistierendem VHF indiziert. Hierbei liegen die prozeduralen Erfolgsraten jedoch deutlich unter denen von ablatierten Patienten mit paroxysmale VHF. (15, 102, 103)

Methode der Wahl ist auch hier die PVI, wobei eine optimale Strategie mit Durchführung weiterer Ablationstechniken zusätzlich zur Lungenvenenisolation zur Verbesserung der Erfolgsraten noch nicht gefunden wurde. (102)

Die PVI ist ein invasives Verfahren und kann daher mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen. Die häufigsten Komplikationen sind hierbei thrombenembolische Ereignisse, Perikardergüsse und -tamponaden und Gefäßkomplikationen. (76, 104)

Ca. 4% - 14% der durch eine Katheterablation behandelten Patienten entwickeln Komplikationen, wovon 2-3 % lebensbedrohlich sein können. (15, 72, 105)

In erfahrenen Zentren fallen die Komplikationsraten geringer aus. (106)

Die meisten Komplikationen treten innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Katheterablation auf. (105) Patienten mit HF und hohem Alter haben hierbei ein höheres Risiko für das Auftreten von Komplikationen. (107)

Chirurgische Verfahren

Chirurgische Eingriffe bieten eine weitere Möglichkeit zur interventionellen VHF Therapie. Hierbei kann durch eine sogenannte „Cox Maze Operation III“ durch multiple endokardiale Schnitte im linken Vorhof der Entstehung von VHF vorgebeugt werden. (108) In den vergangenen Jahren wurden chirurgische Schnitte zunehmend durch eine chirurgische Ablation mittels Radiofrequenzstrom oder cryoablativen Methoden ersetzt.(108) Diese Therapieoptionen sind im Rahmen einer Herzoperation (z.B.: Klappenrekonstruktion) bei VHF-Patienten zu erwägen und können das postoperative Schlaganfallrisiko, sowie die Wahrscheinlichkeit eines VHF-Rezidivs potentiell signifikant senken. (15, 76, 109)

In Ausnahmefällen kann diese Methode auch minimalinvasiv, als alleinige Maze Operation, bei Patienten mit VHF-Rezidiven trotz AAD- und wiederholter ablativer Therapie, verwendet werden.(15, 110) Eine OAK sollte bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko trotz erfolgreicher Prozedur fortgeführt werden. (15)

1.2.2.3. C = Optimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten

Zusätzlich zu den medikamentösen und interventionellen VHF- Behandlungsmethoden hat die Rolle der Optimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren zur optimalen VHF Therapie in den vergangenen Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen.(15)

Übergewicht stellt hierbei einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung von VHF dar und ist in einigen Studien mit höheren Komplikationsraten und einer höheren Letalität assoziiert. (111-113) Zusätzlich wird in Studien ein erhöhtes Risiko für VHF-Rezidiv nach Katheterablation bei übergewichtigen Patienten beschrieben. (114, 115) Inwiefern eine Gewichtsreduktion der VHF-Entwicklung entgegenwirken kann, ist derzeit noch nicht vollständig geklärt.

Trotzdem ist eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen VHF-Patienten zu empfehlen, um auch andere assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Blutdruck und Blutzucker positiv zu beeinflussen. (15, 116)

Das Obstruktive Schlaf Apnoe Syndrom (OSAS) stellt einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von VHF, sowie von VHF-Rezidiven nach Katheterablation, dar. (117, 118)

Das OSAS ist im Vergleich zu anderen kardiovaskulären Erkrankungen besonders häufig mit VHF assoziiert. In einer großen prospektiven Studie litten fast 50% der VHF Patienten zusätzlich an einem OSAS. (119) Die Behandlung des OSAS durch Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Beatmung kann hierbei die VHF Inzidenz und die Rezidivrate nach Katheterablation deutlich reduzieren. (120, 121) Aufgrund der starken Assoziation zwischen OSAS und VHF könnte ein Screening von OSAS-Patienten zur VHF-Früherkennung sinnvoll sein. Der genaue Zeitpunkt der Screening-Durchführung ist jedoch noch unklar. (15, 122)

Bluthochdruck ist der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor von VHF-Patienten und ist mit einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle vergesellschaftet. (123) Um Komplikationen zu vermeiden sollte daher ein Zielblutdruck von $\leq 130/80$ mmHg für VHF-Patienten angestrebt werden. (15) Hypertensive Patienten mit entsprechendem Risikoprofil können außerdem von einem VHF-Screening profitieren. (20)

Diabetes mellitus gilt ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor zur Entwicklung von VHF. Die VHF-Prävalenz ist bei Diabetikern mindestens doppelt so hoch wie bei gesunden Menschen. (15) Insbesondere junge Diabetiker haben hierbei ein erhöhtes Risiko, an VHF zu erkranken. (124)

Die optimale Blutzuckereinstellung konnte in Studien die VHF-Prävalenz zwar nicht signifikant senken, ist aber mit einem besseren prozeduralem Ergebnis nach einer Katheterablation assoziiert. (125, 126) In Anbetracht der zusätzlichen gesundheitlichen Vorteile ist eine optimale Blutzuckereinstellung bei VHF-Patienten noch vor einer Katheterablation anzustreben. (15, 126)

Zusammenfassend stellt die Modifikation der oben genannten kardiovaskulären Risikofaktoren einen essentiellen Bestandteil der optimalen Betreuung von VHF Patienten dar. (15)

2 Fragestellung

Wie in der Einleitung beschrieben, ist die Rhythmuskontrolle von VHF mittels Katheterablation in den Leitlinien verankert. (15, 72)

Bei einer Vielzahl von Patienten kann hierbei durch eine Ablationstherapie in einer oder mehreren Prozeduren eine Freiheit von Arrhythmie-Rezidiven erzielt werden.(76)

Die Katheterablation zielt zumeist auf die elektrische Isolation der PV des Vorhofmyokards zur Elimination von elektrischen Triggern ab. Die Ablationsprozeduren werden hierbei, unter Einsatz von 3D-Mappingsystemen, zur elektroanatomischen Kartierung der Herzbinnenräume, durchgeführt.

Das Wiederauftreten von VHF nach einer Katheterablation ist häufig und es ist bekannt, dass bei vielen Patienten wiederholte Ablationsverfahren durchgeführt werden müssen, um eine langfristige Rhythmuskontrolle zu erreichen. (127-129)

Insbesondere VHF-Frührezidive innerhalb der ersten Monate nach einer Katheterablation sind häufig und meist mit einer frühen Entzündungsreaktion oder einer unvollständigen atrialen Narbenbildung verbunden. (129-131)

Im Gegensatz dazu ist die Studienlage über Arrhythmie Rezidive, die später als ein Jahr oder sogar mehrere Jahre nach einer Katheterablation auftreten, begrenzt. (76)

Die Mechanismen dieser späten Rezidive sind ebenfalls noch nicht eindeutig verstanden. (132, 133)

Potentielle Mechanismen umfassen neben den oben genannten Ursachen die Entwicklung von atrialer Fibrose, sowie die Bildung fokaler Trigger außerhalb der Pulmonalvenen. (129, 134, 135)

Langjährige Untersuchungen zu dieser Thematik sind in der Literatur nur spärlich beschrieben.

Die Hypothese dieser Arbeit bestand darin, dass sich der Mechanismus von VHF-Spätrezidiven nach erfolgter Katheterablation von VHF-Frührezidiven unterscheidet. Ziel der Studie ist daher, die Frage zu beantworten, inwiefern sich die Mechanismen von VHF-Rezidiven, abhängig von deren zeitlichen Auftreten nach vorheriger Ablation unterscheiden, um langfristig eine effektivere interventionelle Behandlung zu gewährleisten.

3 Material und Methode

3.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe der Datenbanken Pubmed und GoogleScholar im Zeitraum zwischen 2020 und 2021. Die beschriebenen Hintergründe und Therapieempfehlungen basieren auf den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2020, sowie auf den zitierten Fachartikeln.

Folgende Stichworte wurden zur Artikelrecherche verwendet: Atrial fibrillation, catheter ablation, recurrence, late recurrence, risk score.

3.2 Kollektiv

Für die Studie wurden retrospektiv die Daten aus einem Kollektiv von 253 konsekutiven Patienten ausgewertet, die im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 01.07.2005 in der Kardiologischen Abteilung der Asklepios Klinik St. Georg erstmalig aufgrund von paroxysmalem oder persistierendem VHF durch eine Radiofrequenz-Ablation behandelt worden sind. Der Zeitraum wurde bewusst gewählt, um eine lange Nachbeobachtungsperiode hinsichtlich potentieller Spätrezidive zu gewährleisten. Rezidive innerhalb der ersten drei Monate nach der Erstablation wurden hierbei toleriert und der Zeitraum als sogenannte „Blanking Periode“ gewertet.

Die Patienten wurden je nach Zeitpunkt des ersten durch eine Katheterablation erneut behandlungswürdigen Arrhythmie-Rezidivs in drei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 wurde definiert als Arrhythmien mit erstmalig notwendiger Reablation 3- 24 Monate nach der Erstprozedur. Gruppe 2 wurde definiert als Arrhythmien mit erstmalig notwendiger Reablation 2- 5 Jahre nach der Erstprozedur. Gruppe 3 wurde definiert als Arrhythmien mit erstmalig notwendiger Reablation mehr als 5 Jahre nach der Erstprozedur.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden Daten von Patienten zwischen 18 und 85 Jahren mit paroxysmalem oder persistierendem VHF, welche erstmals im definierten Zeitraum durch eine Pulmonalvenenisolation behandelt wurden, erfasst, um das Patientenkollektiv zu bilden. Ausschließlich Patienten, deren elektroanatomische Kartierung mithilfe des „CARTO“ Mapping-Systems von Biosense Webster durchgeführt wurde, wurden hierbei inkludiert, um ein vergleichbares Mapping-Ergebnis zu gewährleisten. Patienten, deren Ablation mithilfe anderer Mappingsysteme durchgeführt wurde, oder mit vorheriger Katheterablation beziehungsweise chirurgischer VHF-Behandlung, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ausschließlich Patienten, deren Pulmonalvenenisolation durch Radiofrequenzenergie durchgeführt wurde, wurden inkludiert. Innerhalb des gewählten Kollektivs wurden diejenigen Patienten in die Studie eingeschlossen, welche nach den oben genannten Kriterien ein durch eine Katheterablation behandlungsbedürftiges VHF-, bzw. Arrhythmie-Spätrezidiv erlitten. Arrhythmie-Rezidive wurden definiert als erneut interventionsbedürftiges dokumentiertes VHF oder als das neuartige Auftreten einer atrialen Tachykardie. Alle Patienten innerhalb des Kollektivs mit keinem erneut interventionell behandelten VHF-Rezidiv oder mit VHF Rezidiven innerhalb der definierten „blanking Periode“ wurden von der Studie ausgeschlossen. Infolge der gewählten Einschlusskriterien wurden insgesamt 110 Patienten in die Studie eingeschlossen.

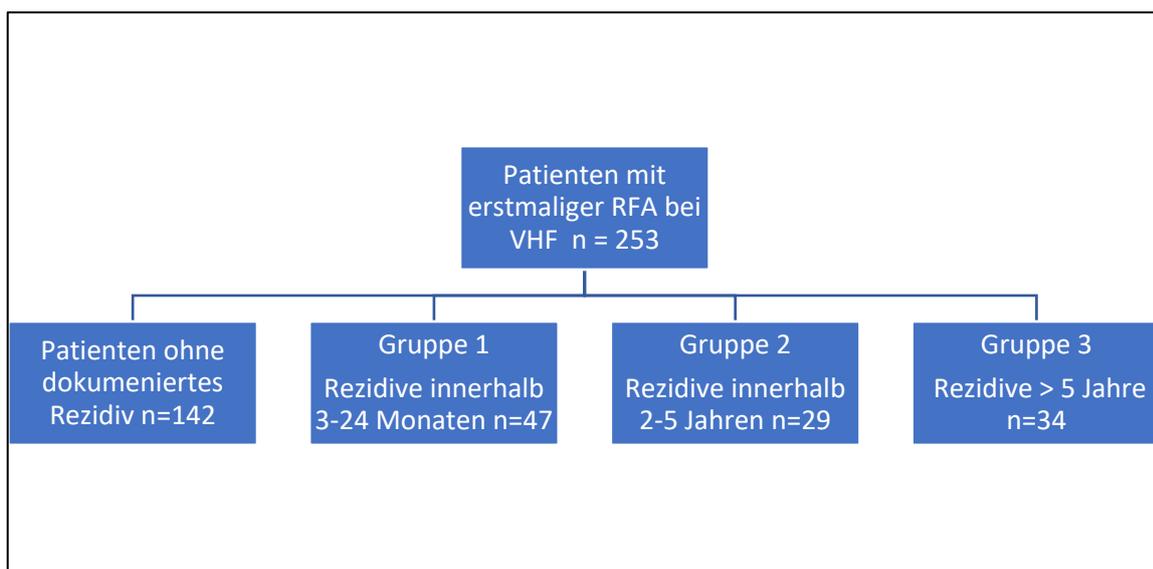


Abb.6: Visualisierung des verwendeten Patientenkollektivs

3.4 Methode

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte im Zeitraum 2020-2021. Hierbei wurden die Daten aller in der Asklepios Klinik St. Georg im Zeitraum 01.01.2004 bis zum 01.07.2005 durchgeführten Katheterablationen durchsucht und nach den oben genannten Kriterien in die Studie eingeschlossen. Die Auswertung erfolgte mithilfe der krankenhauseigenen SAP-Software.

Ermittelt wurden anhand der Prozedurprotokolle und der jeweiligen Patientendokumentation: Die Prozedurtexte der jeweiligen Ablationsverfahren, die Zeitpunkte der Erstablation und der Ablation des Arrhythmie-Rezidives, sowie die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Teilnehmer. Die erhobenen Prozedurtexte beinhalteten jeweils eine Beschreibung des postinterventionellen Isolationsstatus der PV (z.B. alle PV zeigen sich isoliert), sowie die Anzahl der für die Ablation benötigten Hochfrequenzstrom Applikationen und die durchgeführte Applikationsart (z.B. zirkuläre Läsionen). Hiermit konnte auch der zugrundeliegende Arrhythmie-Modus (VHF oder atriale Tachykardien) untersucht werden.

Außerdem wurden folgende Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der jeweiligen Prozedur erhoben: Geschlecht und Alter, der jeweilige CHA₂DS₂-VASc Score und dessen Einzelkriterien, die Medikation, der linksatriale Diameter, sowie der Befund der jeweils durchgeführten transösophagealen Echokardiographie (TEE). Strukturelle kardiale Vorerkrankungen der Patienten wurden ebenfalls miterfasst.

3.5 Präinterventionelle Diagnostik

Vor dem Zeitpunkt der jeweils durchgeführten Ablation erfolgte ein Ausschluss von Vorhoffthromben mittels TEE. Ergänzend wurden echokardiographisch der linksatriale Durchmesser, die linksventrikuläre Pumpfunktion und relevante Klappenvitien ermittelt, um einen für die Katheterablation benötigten stabilen kardiovaskulären Zustand zu verifizieren.

3.6 Durchführung der PVI

Die Untersuchung erfolgte unter tiefer intravenöser Sedierung mit Midazolam, Fentanyl und Propofol als kontinuierliche Infusion. Zu Beginn der Prozedur wurde die rechte Vena femoralis punktiert. Daraufhin erfolgte das Einbringen eines diagnostischen Mapping-Katheters in den Koronarsinus, sowie die Platzierung der transseptalen Schleuse in der Vena cava superior. Unter Röntgendurchleuchtung erfolgte die transseptale Punktion, um den linken Vorhof und die PV zu erreichen. Mittels zweifacher transseptaler Punktion wurden zirkulärer Mapping- und Ablationskatheter in den linken Vorhof eingebracht. Es erfolgte nun die elektroanatomische Rekonstruktion des linken Atriums und der PV. Hierfür wurde das „Carto“ Mapping-System von Biosense Webster verwendet. Mithilfe des Maps konnten der Isolationsstatus der PV, sowie Areale mit potentieller Niedervoltage identifiziert werden.

Im Rahmen der Erstablation erfolgte eine „Point-by-point“ basierte zirkumferentielle elektrische Isolation der ipsilateralen PV durch die Verwendung von Radiofrequenz-Energie. Als Ablationskatheter wurde ein kontinuierlich gekühlter Katheter (Navistar, Thermocool) verwendet. Die Prozeduren wurden nach vollständiger Isolation aller PV als erfolgreich gewertet.

Bei Patienten mit einem Arrhythmie Rezidiv wurde ebenfalls, nach gleichem prozeduralem Vorgehen, ein „Map“ des linken Atriums erstellt. Dadurch konnten potentielle Lücken in zuvor isolierten Arealen innerhalb der PV identifiziert werden. Primäres Ziel der Reablation war die erfolgreiche elektrische Reisolation der erneut leitfähigen Anteile innerhalb der PV.

Bei Patienten mit einem Arrhythmie-Rezidiv, bei denen sich alle Anteile der PV als isoliert zeigten, wurden weitere ablativ Strategien (Ablation fraktionierter Potentiale, cavotrikuspidale Isthmusablation, Anlegen linearer Läsionen) vollzogen. Endpunkt waren dabei die elektrische Isolation aller PV bzw. der Nachweis einer bidirektionalen Blockade der angelegten linearen Läsionen oder die Ablation aller identifizierten CFAEs.

Postinterventionell wurde bei allen Patienten am folgenden Tag eine Echokardiographie zum Ausschluss eines Perikardergusses durchgeführt. Patienten mit Indikation zur Thrombenembolieprophylaxe wurden nach CHA₂DS₂-VASc-Score mit einem INR Ziel von 2-3 auf Marcumar eingestellt, bzw. wurde ein NOAK weitergeführt

3.7 Komplikationen

Die PVI ist als invasives Verfahren mit potentiellen peri- und postinterventionellen Komplikationen assoziiert. Bei 4- 14% aller Patienten, die durch eine Katheterablation behandelt wurden, treten Komplikationen auf, wobei Komplikationsraten in erfahrenen Ablationszentren niedriger ausfallen können. (15, 105, 106, 136) Die meisten Komplikationen treten hierbei innerhalb der ersten 24 Stunden nach Durchführung der PVI auf. (15, 105)

Spezifische Komplikationen können sich je nach gewähltem Ablationsverfahren (RFA oder CB) unterscheiden. Die hier aufgeführten Komplikationen beziehen sich auf Ablationstechniken mit Radiofrequenz-Energie.

Vaskuläre Verletzungen gehören mit einer Häufigkeit von ca. 1% zu den häufigsten Komplikationsursachen. (106, 137) Hierbei können im Rahmen der venösen Punktion der Vena femoralis arterio-venöse Fisteln oder Pseudoaneurysmata entstehen. Bei einer Minderheit der Patienten kann eine erneute interventionelle bzw. chirurgische Behandlung zur Ausschaltung der Fistel oder des Aneurysmas nötig sein. (138) Durch eine gezielte Ultraschall-gesteuerte Punktion der Vena femoralis kann die Rate von peripheren vaskulären Komplikationen reduziert werden.(81, 82)

Die Entstehung von perikardialen Tamponaden ist ebenfalls eine wichtige und potentiell letale periinterventionelle Komplikation bei PVI. (106, 137) Die Häufigkeit von Perikardtampnaden bei PVI liegt hierbei zwischen 0,5% und 1,5%. (137, 139-

141) Frauen haben ein erhöhtes Risiko eine Perikardtamponade nach PVI zu entwickeln. (140)

In den meisten Fällen kann eine Tamponade erfolgreich durch eine Perikardpunktion behandelt werden und nur in Ausnahmefällen ist eine chirurgische Intervention notwendig. (140, 141)

Eine weitere seltene, aber gefährliche Komplikation ist die Entwicklung von atriooesophagealen Fisteln. (106, 107) Diese entstehen in der Regel durch eine verstärkte Energie- und Hitzeeinwirkung auf die posteriore Wand des linken Atriums während der Ablation. Patienten präsentieren sich hierbei oft mit Fieber und Symptomen einer Endokarditis, sowie mit zerebralen Symptomen aufgrund der häufig resultierenden Embolien. (142, 143) In den meisten Fällen ist eine chirurgische Intervention notwendig. (144, 145) Obwohl atriooesophageale Fisteln eine seltene PVI Komplikation darstellen, sollten sie aufgrund der hohen assoziierten Mortalität schnellstmöglich diagnostiziert und therapiert werden. (142-144)

In etwa 0,5% der Fälle können zerebrale Komplikationen, wie transitorische ischämische Attacken und Schlaganfälle im Rahmen einer PVI auftreten. (106, 137, 146) Das Durchführen einer TEE vor einer Katheterablation, sowie die postinterventionelle OAK können das Risiko für zerebrale Ereignisse nach PVI deutlich reduzieren. (15, 75, 76, 146)

Trotz des bestehenden Restrisikos, einen Schlaganfall nach einer PVI zu erleiden, ist das Schlaganfall-Risiko für nicht antikoagulierte VHF-Patienten signifikant höher. (147)

Weitere selten Komplikationen einer PVI sind die Entstehung von PV-Stenosen, von Hämato- und Pneumothorax, sowie Infektionen und Nervenschädigungen. (15, 106, 137)

3.8 Follow-Up

Nach der Intervention erfolgte während des stationären Aufenthalts die Überwachung mittels 12-Kanal EKGs zur Verifizierung des Therapieerfolgs und frühzeitigen Erkennung von Arrhythmie-Rezidiven.

Nach der Entlassung erfolgte für die eingeschlossenen Patienten ein intensives Follow-up 3,6 und 12 Monate nach der Erstablation in der kardiologischen Ambulanz. Das weitere Follow-Up basierte auf den individuellen Rehospitalisierungsraten sowie auf telefonischen Abfragen der Patientensymptomatik.

3.9 Endpunkte

Der Endpunkt der Studie bestand in der Identifikation und in der Analyse der Mechanismen und Zeitpunkte von Arrhythmie-Rezidiven nach PVI bei Patienten mit paroxysmale- oder persistierendem VHF.

Abhängig vom zeitlichen Auftreten des ersten interventionsbedürftigen Rezidivs wurden die Patienten in die Gruppe 1 (Rezidive innerhalb 3-24 Monate), Gruppe 2 (Rezidive innerhalb 2-5 Jahre) und Gruppe 3 (Rezidive > 5 Jahre) aufgeteilt. Das jeweils angefertigte elektroanatomische Map des linken Atriums, sowie die Prozedurtexte wurden zur Identifikation des Arrhythmie-Modus und der potentiellen Arrhythmie- Mechanismen, wie z.B. die erneute elektrische Leitfähigkeit der PV durch eine Lücke, verwendet.

Ziel war es, mögliche Unterschiede der Arrhythmie-Entstehung, abhängig vom zeitlichen Auftreten des ersten interventionsbedürftigen Rezidivs, zu identifizieren und zu analysieren.

Die Arbeitshypothese bestand darin, dass die grundlegenden pathophysiologischen Mechanismen, welche zur Entstehung von Arrhythmie-Rezidiven beitragen, sich abhängig vom zeitlichen Auftreten des Rezidivs unterscheiden.

Weitere Endpunkte bestanden in der Untersuchung der Patientencharakteristika, des Studienkollektivs, sowie in der Identifikation von Fibrosen im Vorhofmyokard zum Zeitpunkt der Erstablation und zum Zeitpunkt der Reablation. Hierbei wurden die Charakteristika der drei oben beschriebenen Gruppen analysiert und miteinander verglichen. Ziel war es, individuelle Faktoren, welche VHF Spätrezidive begünstigen

könnten, zu identifizieren und deren Einfluss und Stellenwert auf die Genese von VHF-Spätrezidiven besser zu verstehen.

3.10 Statistische Methode

Für metrische normalverteilte Variablen wurden als Maß der zentralen Tendenz und der Streuung der Mittelwert mit der zugehörigen Standardabweichung angegeben. Bei nicht-normalverteilten Variablen wurden der Median und die Spannweite (min – max) angegeben. Bei binären und ordinalen Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten (Prozent) angegeben.

Um auf Unterschiede zwischen den drei ordinal sortierten unabhängigen Gruppen (Zeitraum zwischen der Erstablation und dem ersten erneut behandlungswürdigem Rezidiv) zu testen, wurde bei binären Variablen der Chi-Quadrat-Trend-Test nach Pearson (Cochrane-Armitage-Trend-Test) verwendet. Bei metrischen, nicht-normalverteilten Variablen wurde der Jonckheere-Terpstra-Test verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde als ein p-Wert von $< 0,05$ definiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Programme Microsoft Excel 2010 und der Statistik-Software SPSS (IBM SPSS Statistics 27).

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Patientencharakteristika des gesamten Studienkollektivs

Die individuellen Patientencharakteristika des gesamten Studienkollektivs sind in *Tabelle 2* zusammengefasst. Hierfür wurden die Daten der Erst-Prozeduren und der Rezidiv-Prozeduren (erstes erneut interventionsbedürftiges Rezidiv) der 3 Subgruppen zusammengeführt (Gruppe 1: Rezidive innerhalb 3-24 Monate, Gruppe 2: Rezidive innerhalb 2-5 Jahre, Gruppe 3: Rezidive > 5 Jahre).

Insgesamt wurden 110 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Das durchschnittliche Patientenalter lag hierbei bei $61,3 \pm 8,9$ Jahren zum Zeitpunkt der ersten Prozedur und bei $64,4 \pm 9,3$ Jahre zum Zeitpunkt der Rezidiv-Prozedur.

79 Patienten (71,8%) waren männlich. 87 Patienten (79,1%) litten an paroxysmalen VHF und 23 (20,9%) an persistierenden VHF.

Der mittlere LA Diameter lag bei $45,8 \pm 6,6$ mm zum Zeitpunkt der Erst-Prozedur und bei $45,7 \pm 6,2$ mm zum Zeitpunkt der Rezidiv-Prozedur.

Der durchschnittliche CHA₂DS₂-VASc-Score lag bei $1,4 \pm 1,4$ zum Zeitpunkt der ersten Prozedur und bei $2,0 \pm 1,4$ zum Zeitpunkt der Rezidiv-Prozedur. Die detaillierte Stratifizierung des CHA₂DS₂-VASc-Scores ist in *Tabelle 3* aufgeführt. Die Verteilung des CHA₂DS₂-VASc-Scores für die 3 definierten Gruppen wurde in *Abbildung 7* zusätzlich visualisiert.

Desweiteren wurden folgende Erkrankungen zum Zeitpunkt der Erst-Prozedur und der Rezidiv-Prozedur im Studienkollektiv erfasst:

Arterielle Hypertension (55% / 64,5%), Diabetes mellitus (7,3% / 8,2%), vorheriger Schlaganfall / TIA (6,4% / 8,2%), Herzinsuffizienz (3,6% / 4,5%), Myokardinfarkt (6,4% / 8,2%) und KHK / pAVK (7,3% / 10,9%)

Die folgende Medikation wurde den Patienten zum Zeitpunkt der ersten Prozedur und zum Zeitpunkt der Rezidiv-Prozedur jeweils verabreicht:

Orale Antikoagulation (92,7% / 97,2%), Beta-Blocker (50,9%/68,1%), Antiarrhythmika der Klasse 1 C (40% / 27,3%) und Antiarrhythmika der Klasse 3 (41,8% / 30,9%).

Variable	Erst-Prozedur	Rezidiv-Prozedur
Patienten (n)	110	110
Alter (Jahre)	61,3 ± 8,9	64,4 ± 9,3
Männlich n (%)	79 (71,8%)	
Weiblich n (%)	31 (28,2%)	
Paroxysmales VHF n (%)	87 (79,1%)	
Persistierendes VHF n (%)	23 (20,9%)	
LA-Diameter (mm)	45,8 ± 6,6	45,7 ± 6,2
CHA2DS2-VASc-Score	1,4 ± 1,4	2,0 ± 1,4
Arterielle Hypertension n (%)	55 (50%)	71 (64,5%)
Diabetes mellitus n (%)	8 (7,3%)	9 (8,2%)
Schlaganfall / TIA n (%)	7 (6,4%)	9 (8,2%)
Herzinsuffizienz n (%)	4 (3,6%)	5 (4,5%)
Myokardinfarkt n (%)	7 (6,4%)	9 (8,2%)
KHK, pAVK n (%)	8 (7,3%)	12 (10,9%)
OAK n (%)	102 (92,7%)	107 (97,2%)
Beta Blocker n (%)	56 (50,9%)	75 (68,1%)
AAD Klasse Ic n (%)	44 (40%)	30 (27,3%)
AAD Klasse III n (%)	46 (41,8%)	34 (30,9%)

Tab. 2: Patientencharakteristika des gesamten Studienkollektivs

CHA2DS2-VASc-Score n (%)	Erstprozedur	Rezidiv-Prozedur
0	37 (33,6%)	17 (15,5%)
1	27 (24,5%)	26 (23,6%)
2	20 (18,2%)	32 (29,1%)
3	15 (13,6%)	16 (14,5%)
4	9 (8,2%)	15 (13,6%)
5	2 (1,8%)	1 (0,9%)
6		2 (1,8%)
Mittelwert	1,4 ± 1,4	2,0 ± 1,4

Tab. 3: CHA2DS2-VASc-Score des gesamten Studienkollektivs

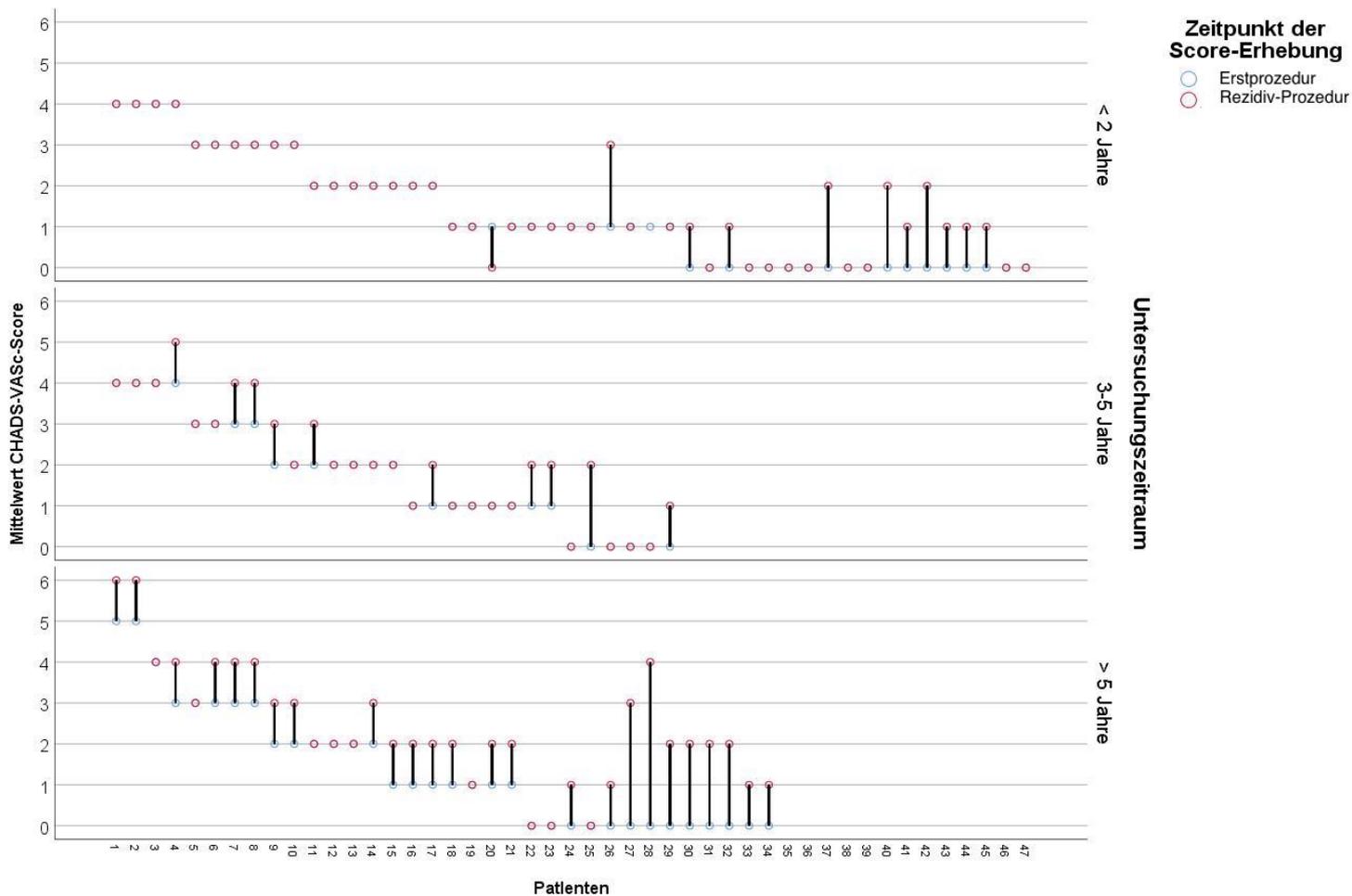


Abb. 7: Verteilung des CHA2DS2-VASc-Score des gesamten Studienkollektivs

4.1.2 Patientencharakteristika nach Gruppe

In der *Tabelle 4* wurden die jeweiligen Patientencharakteristika der 3 Gruppen gesondert aufgeführt. Hierbei wurden die Daten zum Zeitpunkt der Erstprozedur und zum Zeitpunkt des ersten interventionswürdigen Rezidivs aufgelistet. Die angegebene Anzahl in Prozent steht jeweils im Verhältnis zur Gesamtanzahl der zugehörigen Gruppe.

	Erstprozedur			Rezidiv-Prozedur		
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Patienten (n)	47	29	34	47	29	34
Alter (Jahre)	60,1 ± 10,1	63,7 ± 6,9	61 ± 8,6	60,8 ± 10,1	66,6 ± 6,9	67,5 ± 8,3
Männlich n (%)	34 (72,3%)	18 (62,1%)	27 (79,4%)	34 (72,3%)	18 (62,1%)	27 (79,4%)
Weiblich n (%)	13 (27,7%)	11 (37,9%)	7 (20,6%)	13 (27,7%)	11 (37,9%)	7 (20,6%)
Paroxysmales VHF n (%)	41 (87,2%)	24 (82,8%)	22 (64,7%)	41 (87,2%)	24 (82,8%)	22 (64,7%)
Persistierendes VHF n (%)	6 (12,8%)	5 (17,2%)	12 (35,3%)	6 (12,8%)	5 (17,2%)	12 (35,3%)
LA-Diameter (mm)	45,6 ± 7,3	46 ± 7,4	45,9 ± 5,1	45,2 ± 6,5	46,1 ± 6,9	46 ± 5,1
CHA2DS2-VASc-Score	1,3 ± 1,3	1,7 ± 1,3	1,4 ± 1,5	1,6 ± 1,2	2,1 ± 1,4	2,4 ± 1,5
Arterielle Hypertension n (%)	22 (46,8%)	18 (62,1%)	15 (44,1%)	25 (53,2%)	20 (69%)	26 (76,5%)
Diabetes mellitus n (%)	2 (4,3%)	2 (6,9%)	4 (11,8%)	3 (6,4%)	2 (6,9%)	4 (11,8%)
Schlaganfall / TIA n (%)	2 (4,3%)	2 (6,9%)	3 (8,8%)	2 (4,3%)	2 (6,9%)	5 (14,7%)
Herzinsuffizienz n (%)	1 (2,1%)	1 (3,4%)	2 (5,9%)	2 (4,3%)	1 (3,4%)	2 (5,9%)
Myokardinfarkt n (%)	4 (8,5%)	1 (3,4%)	2 (5,9%)	5 (10,6%)	1 (3,4%)	2 (5,9%)
KHK, pAVK n (%)	5 (10,6%)	1 (3,4%)	2 (5,9%)	7 (14,9%)	1 (3,4%)	4 (11,8%)
OAK	44 (94%)	26 (90%)	32 (94%)	45 (96%)	29 (100%)	33 (97%)
Beta Blocker	30 (64%)	13 (45%)	13 (38%)	30 (64%)	18 (62%)	27 (79%)
AAD Klasse Ic	21 (45%)	11 (38%)	12 (35%)	19 (40%)	9 (31%)	2 (0,9%)
AAD Klasse III	15 (32%)	12 (41%)	19 (56%)	14 (30%)	7 (24%)	13 (38%)

Tab. 4: Patientencharakteristika der Gruppen 1-3 zum Zeitpunkt der Erstablation und der Rezidiv-Prozedur

In *Tabelle 5* wurden die Patientencharakteristika der Gruppen zum Zeitpunkt des jeweiligen ersten interventionsbedürftigen Rezidivs (Gruppe 1 (Rezidive innerhalb 3-24 Monate), Gruppe 2 (Rezidive innerhalb 2-5 Jahre), Gruppe 3 (Rezidive > 5 Jahre)) dargestellt und auf statistisch signifikante Unterschiede miteinander verglichen.

Das durchschnittliche Patientenalter lag bei $60,8 \pm 10,1$ Jahren in Gruppe 1, bei $66 \pm 6,9$ Jahren in Gruppe 2 und bei $67,5 \pm 8,3$ Jahren in Gruppe 3. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Trend bezüglich des Patientenalters und des zeitlichen Auftretens des Rezidivs ($p = 0,002$). Patienten mit späteren Rezidiv-Zeitpunkten waren durchschnittlich älter als Patienten mit vergleichsweise frühen Rezidiven.

34 Patienten (72,3%) in Gruppe 1, 18 Patienten (62,1%) in Gruppe 2 und 27 Patienten (79,4%) in Gruppe 3, waren männlich. Demnach bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts zwischen den 3 Gruppen ($0,267$).

Zum Zeitpunkt der Erstprozedur litten 41 Patienten (87,2%) in Gruppe 1, 24 Patienten (82,8%) in Gruppe 2 und 22 Patienten (64,7%) in Gruppe 3 an paroxysmalen VHF und jeweils 12,8%, 17,2% und 35,3% an persistierendem VHF. Zwischen den Gruppen zeigte sich dabei ein signifikanter Trend in Bezug auf das zeitliche Auftreten des ersten interventionsbedürftigen Rezidivs und der Vorhofflimmer-Art zum Zeitpunkt der Erstablation ($p = 0,017$). Dabei litten Patienten mit frühen Rezidiven häufiger initial an paroxysmalem VHF als Patienten mit späteren Rezidiv-Zeitpunkten.

Der durchschnittliche LA-Diameter zum Zeitpunkt der Reablation lag in den Gruppe 1, 2 und 3 bei $45,2 \pm 6,5$ mm, $46,1 \pm 6,9$ mm und $46 \pm 5,1$ mm. Hierbei boten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,792$).

Als statistisch signifikant ($p = 0,022$) präsentierten sich die Unterschiede des durchschnittlichen CHA₂DS₂-VASc-Scores zum Zeitpunkt der Reablation: Gruppe 1: $1,6 \pm 1,2$; Gruppe 2: $2,1 \pm 1,4$; Gruppe 3: $2,4 \pm 1,5$.

Bezüglich der erfassten Vorerkrankungen (Arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, Schlaganfall / TIA, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, und KHK / pAVK) wurden jeweils keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen zum Zeitpunkt der Reablation detektiert. Außerdem ist zu erwähnen, dass bei einer Anzahl von unter 5 Teilnehmern pro Gruppe ($n < 5$) der Chi-Quadrat-(Trend)-Test nur eingeschränkt aussagekräftig ist.

Variable	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P- Wert
Patienten (n)	47	29	34	
Alter (Jahre)	60,8 ± 10,1	66,6 ± 6,9	67,5 ± 8,3	p = 0,002
Männlich n (%)	34 (72,3%)	18 (62,1%)	27 (79,4%)	p = 0,267
Weiblich n (%)	13 (27,7%)	11 (37,9%)	7 (20,6%)	p = 0,267
Paroxysmales VHF n (%)	41 (87,2%)	24 (82,8%)	22 (64,7%)	p = 0,017
Persistierendes VHF n (%)	6 (12,8%)	5 (17,2%)	12 (35,3%)	p = 0,017
LA-Diameter (mm)	45,2 ± 6,5	46,1 ± 6,9	46 ± 5,1	p = 0,792
CHA2DS2-VASc-Score	1,6 ± 1,2	2,1 ± 1,4	2,4 ± 1,5	p = 0,022
Arterielle Hypertension n (%)	25 (53,2%)	20 (69%)	26 (76,5%)	p = 0,082
Diabetes mellitus n (%)	3 (6,4%)	2 (6,9%)	4 (11,8%)	p = 0,655
Schlaganfall / TIA n (%)	2 (4,3%)	2 (6,9%)	5 (14,7%)	p = 0,228
Herzinsuffizienz n (%)	2 (4,3%)	1 (3,4%)	2 (5,9%)	p = 0,892
Myokardinfarkt n (%)	5 (10,6%)	1 (3,4%)	2 (5,9%)	p = 0,532
KHK, pAVK n (%)	7 (14,9%)	1 (3,4%)	4 (11,8%)	p = 0,293
OAK	45 (96%)	29 (100%)	33 (97%)	p = 0,540
Beta Blocker	30 (64%)	18 (62%)	27 (79%)	p = 0,236
AAD Klasse Ic	19 (40%)	9 (31%)	2 (0,9%)	p = 0,002
AAD Klasse III	14 (30%)	7 (24%)	13 (38%)	p = 0,471

Tab.5: Vergleich der Patientencharakteristika der 3 Gruppen zum Zeitpunkt der Reablation

4.2 Prozedurdaten

4.2.1 Isolationsstatus der PV zum Zeitpunkt der Reablation

Die Auswertung erfolgte anhand der angefertigten Prozedurtexte und anhand des intrakardialen elektroanatomischen Maps (Carto von Biosense Webster).

In *Tabelle 6* ist die Auswertung des Isolationsstatus der PV zum Zeitpunkt der Reablation für die 3 Gruppen dargestellt.

Bei Patienten, welche ihr erstes interventionsbedürftiges Rezidiv innerhalb der ersten 3 – 24 Monate nach initial erfolgreicher PVI (Gruppe 1) erlitten, wurde in 46 Fällen (97,9%) eine Lücke innerhalb der PV und demnach eine erneute elektrische Leitung festgestellt. Lediglich bei einem Patienten (2,1%) zeigten sich die PV vollständig isoliert.

In Gruppe 2 (Rezidive zwischen 2 – 5 Jahren) wurde eine Lücke innerhalb der PV bei 21 Patienten (72,4%) detektiert. Bei 8 Patienten (27,6%) stellten sich die PV während der Rezidiv-Prozedur als isoliert dar.

In der dritten Gruppe (Rezidive später als 5 Jahre) zeigte sich bei 19 Patienten (55,9%) eine erneute elektrische Leitung innerhalb der PV. 15 Patienten (44,1%) präsentierten sich während der Rezidivprozedur mit komplett isolierten PV.

Statistisch zeigte sich hierbei ein hoch signifikanter Trend ($p < 0,001$) bezüglich des zeitlichen Auftretens des ersten interventionsbedürftigen Rezidivs und des jeweiligen Isolationsstatus der PV. Patienten mit Rezidiven innerhalb der ersten 24 Monaten wiesen eine signifikante höhere Rate erneut rekonnectierter PV auf. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Erst- und Rezidivprozedur nahm der Anteil der Patienten mit vollständig isolierten PV zum Zeitpunkt der Reablation hierbei signifikant zu.

Die prozentuale Verteilung des Isolationsstatus der PV zum Zeitpunkt der Reablation ist in *Abbildung 8* dargestellt.

	Gruppe 1 3 – 24 Monate	Gruppe 2 2 – 5 Jahre	Gruppe 3 < 5 Jahre	p-Wert	Gesamt
Anzahl Patienten mit vollständig isolierten PV (n)	1 (2,1%)	8 (27,6%)	15 (44,1%)	< 0,001	24 (21,8%)
Anzahl Patienten mit erneuter elektrischer Leitung der PV (n)	46 (97,9%)	21 (72,4%)	19 (55,9%)	< 0,001	86 (79,2%)
Gesamt	47 (100%)	29 (100%)	34 (100%)		110 (100%)

Tab 6. Auswertung des Isolationsstatus der PV zum Zeitpunkt der Reablation

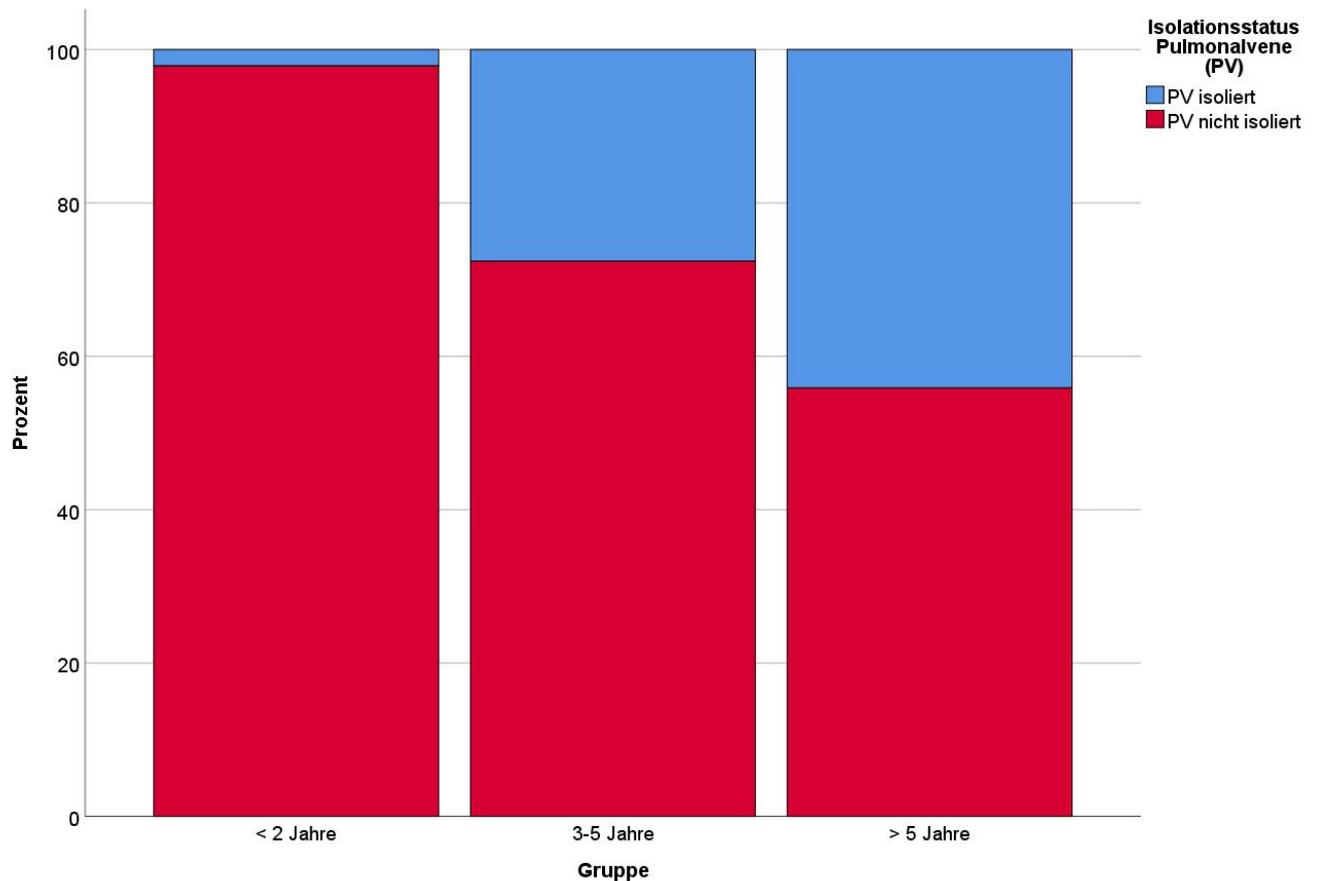


Abb. 8: Prozentuale Verteilung des Isolationsstatus der PV zum Zeitpunkt der Reablation

4.2.2 Zugrundeliegende Arrhythmiemechanismen zum Zeitpunkt der Reablation

Zusätzlich zum Isolationsstatus der PV wurden die jeweils zugrundeliegenden Arrhythmiemechanismen zum Zeitpunkt des ersten interventionsbedürftigen Rezidivs ausgewertet. Hierbei wurde zwischen atrialen Tachykardien und VHF als den zugrundeliegenden Mechanismen unterschieden. Die Ergebnisse der 3 Gruppen sind zu diesem Zweck in *Tabelle 7* dargestellt.

In Gruppe 1 litten 34 Patienten (74,5%) zum Zeitpunkt der Reablation an erneutem VHF und 12 Patienten (25,5%) an einer atrialen Tachykardie. 21 Patienten (72,4%) präsentierten sich mit VHF in Gruppe 2 und 8 Patienten (27,6%) mit einer atrialen Tachykardie. In der dritten Gruppe ließ sich lediglich bei 12 Patienten (35,3%) VHF während der Rezidivprozedur nachweisen. Bei 22 Patienten (64,7%) konnte dagegen eine atriale Tachykardie detektiert werden. Statistisch zeigt sich auch hier ein hoch signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) bezüglich des zeitlichen Auftretens des ersten interventionsbedürftigen Rezidivs und den zugrundeliegenden Arrhythmiemechanismen zum Zeitpunkt der jeweiligen Reablation.

Bei Patienten mit vergleichsweise frühen, erneut behandlungsbedürftigen Arrhythmie rezidiven erwies sich VHF als dominierender elektrophysiologischer Mechanismus. Dagegen präsentierte sich besonders in der dritten Gruppe, im Vergleich zu den anderen Gruppen, ein signifikant höherer Anteil von Patienten mit atrialen Tachykardien. Daraus resultiert eine deutlich heterogenere Verteilung in Hinsicht auf die zugrundeliegenden Arrhythmiemechanismen, bei Patienten mit Rezidiven später als 5 Jahre nach initialer Ablationstherapie.

	Gruppe 1 3 – 24 Monate	Gruppe 2 2 - 5 Jahre	Gruppe 3 < 5 Jahre	p-Wert	Gesamt
Atriale Tachykardie (n)	12 (25,5%)	8 (27,6%)	22 (64,7%)	= 0,001	42 (38,2%)
Vorhofflimmern (n)	35 (74,5%)	21 (72,4%)	12 (35,3%)	= 0,001	68 (61,8%)
Gesamt	47 (100%)	29 (100%)	34 (100%)		110 (100%)

Tab. 7: Auswertung des unterliegenden Arrhythmiemodus zum Zeitpunkt der Reablation

In *Tabelle 8* wurde der Isolationsstatus der PV in Bezug auf den jeweiligen zugrundeliegenden Arrhythmie-Mechanismus für die gesamte Studienpopulation beschrieben. Hierfür wurden Patienten mit isolierten PV mit Patienten mit nicht isolierten PV zum Zeitpunkt des ersten interventionsbedürftigen Rezidivs miteinander verglichen.

Insgesamt präsentierten sich 24 Patienten (21,8%) zum Zeitpunkt der Reablation mit vollständig elektrisch isolierten PV. Dabei bestanden in 79,2% der Fälle eine atriale Tachykardie und in 20,8% VHF. Bei 86 Patienten (78,2%) bestand zum Zeitpunkt der Reablationsbehandlung eine Lücke innerhalb der PV. Dabei konnten in 26,7% eine atriale Tachykardie und in 73,3% VHF nachgewiesen werden.

	PV isoliert	PV nicht isoliert	p-Wert
Atriale Tachykardie (n)	19 (79,2%)	23 (26,7%)	< 0,001
Vorhofflimmern (n)	5 (20,8%)	63 (73,3%)	< 0,001
Gesamt	24 (100%)	86 (100%)	

Tab. 8: Auswertung des Isolationsstatus der PV abhängig vom Arrhythmiemodus

Im Vergleich der beiden Gruppen (PV isoliert und PV nicht isoliert) konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) bezüglich der aufgetretenen Häufigkeit von VHF und atrialen Tachykardien gezeigt werden. Patienten mit isolierten PV präsentierten sich zum Reablationszeitpunkt häufiger mit atrialen Tachykardien, während VHF der signifikant häufigere zugrundeliegende Arrhythmiemechanismus von Patienten mit nicht isolierten PV war.

In *Tabellen 9 und 10* wurde weiterführend die obige Analyse auf die 3 Gruppen stratifiziert. In *Tabelle 9* wurden die Arrhythmiemechanismen für Patienten mit isolierten PV und in *Tabelle 10* für Patienten nicht isolierten PV der 3 Gruppen beschrieben

Anzahl Patienten mit vollständig isolierten PV (n)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
Atriale Tachykardie	1 (100%)	4 (50%)	14 (93,3%)	19 (79,1%)
Vorhofflimmern	0 (0%)	4 (50%)	1 (6,7%)	5 (20,9%)

Tab. 9: Auswertung des Arrhythmiemodus der 3 Gruppen bei Patienten mit isolierten PV zum Zeitpunkt der Reablation

Anzahl Patienten mit erneuter elektrischer Leitung der PV (n)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
Atriale Tachykardie	11 (23,9%)	4 (19%)	8 (42,1%)	23 (26,7%)
Vorhofflimmern	35 (76,1%)	17 (81%)	11 (57,9%)	63 (73,3%)

Tab. 10: Auswertung des Arrhythmiemodus der 3 Gruppen bei Patienten mit nicht isolierten PV zum Zeitpunkt der Reablation

In Abbildung 9 und 10 sind zusammenfassend die elektrophysiologischen Rezidiv-Mechanismen und der Isolationsstatus der PV innerhalb der 3 Gruppen dargestellt.

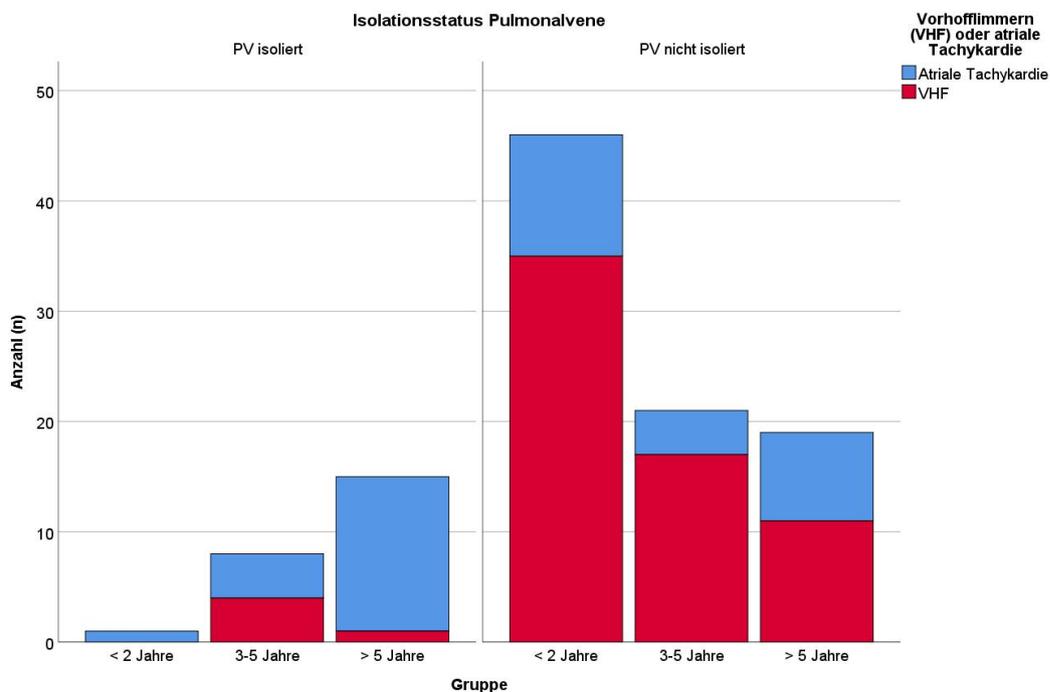


Abb. 9: Darstellung des Isolationsstatus der PV mit unterliegendem Arrhythmiemechanismus

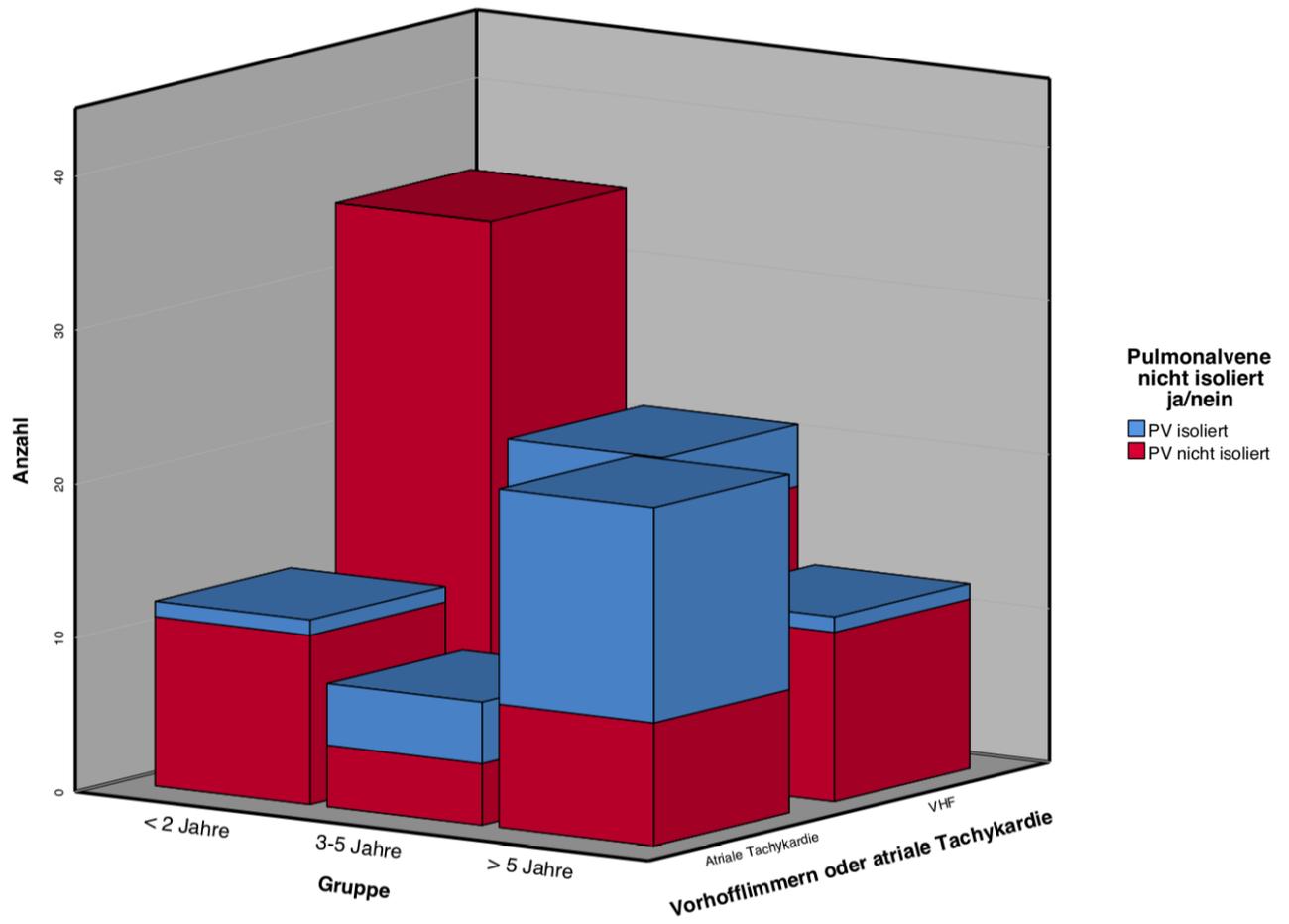


Abb. 10: Darstellung des Isolationsstatus der PV mit unterliegendem Arrhythmiemechanismus II

5 Diskussion

Die Methode der PVI mittels Radiofrequenz-Energie gilt als etablierte Therapieoption zur Behandlung von paroxysmalem und persistierendem VHF.(15) Trotzdem benötigen einige Patienten mehrere ablative Behandlungen, um langfristig beschwerdefrei zu sein.(129, 130, 148)

In der hier durchgeführten Studie wurden Patienten mit Arrhythmie-Rezidiven nach initial erfolgreicher PVI untersucht und die zugrundeliegenden Mechanismen abhängig vom zeitlichen Auftreten des Rezidivs analysiert.

Hierbei zeigte sich, dass der überwiegende Teil von Arrhythmie-Frührezidiven, insbesondere innerhalb der ersten 2 Jahre (98%), mit der Rekonnektion zuvor isolierter PV-Segmente vergesellschaftet ist. Bei Patienten mit Rezidiven später als 5 Jahre nach der Index-Prozedur wurden hingegen in lediglich 56% der Fälle rekonnectierte PV nachgewiesen.

Außerdem präsentierten sich Patienten mit vergleichsweise frühen Arrhythmie-Rezidiven signifikant häufiger mit VHF als unterliegenden elektrophysiologischen Mechanismus. Dahingegen konnte bei Patienten mit späten Reablationen eine steigende Anzahl von ATs festgestellt werden. In der Studie waren sowohl ein späterer Rezidiv-Zeitpunkt sowie ein Zustand komplett isolierter PV mit dem Auftreten von organisierten ATs assoziiert.

Im Vergleich der Patientencharakteristika der 3 analysierten Gruppen präsentierten sich Patienten mit Spät-Rezidiven mit höherem durchschnittlichen Alter, einem höheren Anteil an persistierendem VHF, sowie mit einem höheren durchschnittlichen CHA2DS2-VASc-Score.

5.1 Frühe Arrhythmie-Rezidive

In der hier durchgeführten Studie zeigte sich bei 46 Patienten (98%) in Gruppe 1 (Reablation nach 3-24 Monaten) eine erneute elektrische Leitung innerhalb der PV. Es ist davon auszugehen, dass diese Rekonnektionen maßgeblich für frühe Arrhythmie-Rezidive verantwortlich sind. Ouyang et al. beschrieben eine Rekonnektions-Rate der PV von 94% bei Rezidiv-Patienten, mit einem durchschnittlichen Reablations-Zeitpunkt 120 Tage nach der Index-Prozedur. (129) Die Arbeiten von Fichtner et al., Cappato et al. und Nilsson et al. beschrieben ebenfalls hohe Rekonnektions-Raten der PV bei Patienten mit Arrhythmie-Rezidiven innerhalb der ersten Monate nach der Index Prozedur. (130, 135, 149) Es wird daher vermutet, dass Rekonnektionen innerhalb der PV die Hauptursache für frühe Arrhythmie-Rezidive nach PVI darstellen. Um diesem Problem entgegenzuwirken, wurden in den vergangenen Jahren verstärkt neue Technologien innerhalb der Elektrophysiologie entwickelt, um eine dauerhaft durable Isolation der PV zu ermöglichen und somit die Rate von frühen Arrhythmie-Rezidiven reduzieren zu können. Durch die Entwicklung von sogenannten „Contact-Force“-Kathetern, welche den Anpressdruck des Ablationskatheters am atrialen Gewebe messen, konnte eine 1-Jahres-Arrhythmie-Freiheit in 80% bis 94% der Fälle erreicht werden. (150, 151) Durch die Verwendung dieser Technologie können durablere Läsionen der PV erzeugt und somit die Anzahl von elektrischen Rekonnektionen reduziert werden. Dadurch wird eine höhere Effektivität der Katheterablation zur Behandlung von paroxysmalen VHF sichergestellt. (150-152) Das Etablieren von sogenannten „High-power short duration“ Ablationen könnte ebenfalls zu einer verbesserten Durabilität der Läsionen beitragen. Bei dieser Ablations-Strategie wird über einen kurzen Zeitraum eine hohe Strommenge (ca. 70-90 Watt in 4-7 Sekunden) in das Gewebe abgegeben, um somit eine möglichst durable Läsion zu erzeugen. (153) Kottmaier et al. beschrieben in ihrer Studie eine 1-Jahres-Arrhythmie-Freiheit von 83% bei Patienten mit „High-power short duration“ Ablation im Vergleich zu 65% bei Patienten nach Standard PVI. (154) Die kürzlich veröffentlichten Ablationsstudien „STOP-AF“ und „EARLY-AF“ demonstrierten außerdem die gute Wirksamkeit der Cryoballoonablation zur dauerhaften Isolation der PV bei paroxysmale VHF. (155, 156)

Obwohl einige der oben beschriebenen Technologien noch nicht vollständig ausgereift sind, beziehungsweise noch in größeren Studien untersucht werden, bieten diese vielversprechende Therapieansätze, um eine bleibende Isolation der PV zu ermöglichen und somit Rekonnektionen innerhalb der PV zu reduzieren.

In der hier durchgeführten Studie erfolgte eine Standard PVI ohne Verwendung der oben beschriebenen Technologien. Es ist demnach anzunehmen, dass sich die Rate früher Rekonnektionen im Laufe der nächsten Jahre reduzieren wird.

Dennoch konnten die Ergebnisse der Studie die Rolle früher Rekonnektionen der PV als unterliegenden Mechanismus von Arrhythmie-Frührezidiven abermals verdeutlichen.

Zusätzlich wurde in dieser Studie der jeweils bestehende Arrhythmie-Modus zum Zeitpunkt der Reablation analysiert. In Gruppe 1 (Reablation nach 3-24 Monaten) wurden VHF bei 75% und atriale Tachykardien bei 25% der Patienten detektiert.

Dabei zeigte sich bei allen Patienten mit VHF eine erneute Rekonnektion der PV.

Von den insgesamt 12 Patienten in Gruppe 1 mit detektierten atrialen Tachykardien wurden in einem Fall vollständig isolierte PV nachgewiesen.

In einer Studie von Fichtner et al. mit einem Follow-Up Zeitraum von 12 Monaten zeigte sich bei 75% der Patienten mit Arrhythmie-Rezidiven paroxysmales VHF und bei 12,5 % der Patienten persistierendes VHF nach durchgeführter RF-PVI. In 12,5% der Fälle bestand atypisches Vorhofflattern. (130) Zudem wiesen die Ergebnisse der Arbeit von Sawhney et al. darauf hin, dass bei Prozeduren, bei denen zusätzlich zur PVI lineare Linien gezogen wurden, ein erhöhtes Risiko für linksatriales Vorhofflattern im Vergleich zur Standard PVI besteht. (157)

Für die hier durchgeführte Studie wurde eine Standard PVI durchgeführt. Der hohe Anteil von VHF bei Patienten mit Rezidiven innerhalb des ersten Jahres nach der Index-Prozedur ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die elektrische Rekonnektion der PV zurückzuführen.

5.2 Späte Arrhythmie-Rezidive

Aktuell gibt es keine einheitliche Definition für Arrhythmie-Spätrezidive nach Katheterablation. In der Literatur werden Zeiträume von 3-24 Monaten bereits als Spätrezidiv beschrieben. (133, 135, 158, 159) Studien, die erstmalig auftretende Arrhythmie-Rezidive nach initial erfolgreicher PVI später als 24 Monate nach der Index-Prozedur beschreiben, sind derzeit nur sehr limitiert verfügbar. Daher lag der Fokus der hier durchgeführten Arbeit auf später auftretenden Arrhythmie-Rezidiven nach initial erfolgreicher Indexprozedur. Hierbei wurden Patienten auf die Gruppe 2 (Rezidive zwischen 2 und 5 Jahren) und Gruppe 3 (Rezidive später als 5 Jahre) aufgeteilt. Es zeigte sich eine Rekonnektion der PV bei 72% der Patienten innerhalb der zweiten Gruppe und bei 56% der Patienten innerhalb der dritten Gruppe. Im Vergleich der 3 Gruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Trend bezüglich des zeitlichen Auftretens des Arrhythmie-Rezidivs und der Anzahl erneut leitender PV zum Zeitpunkt der Reablation ($p < 0.001$). Insbesondere in Gruppe 3 präsentierten sich 44% der erneut symptomatischen Patienten mit vollständig isolierten PV. Die Rekonnektion der PV als unterliegendem Arrhythmie-Mechanismus scheint demnach besonders bei Spät-Rezidiven eine untergeordnete Rolle im Vergleich zu früh auftretenden Arrhythmie-Rezidiven zu spielen.

Ouyang et al. beschrieben in einer 5-Jahres Follow-Up-Studie eine Rezidivrate von 10.6% im Zeitraum von 2-5 Jahren nach der Index-PVI bei Patienten mit paroxysmale VHF. (129)

In anderen Follow-Up Studien traten bis zu 18% von Arrhythmie-Rezidiven im Zeitraum zwischen 2-5 Jahren auf. (160, 161)

Diese Studien weisen trotz der vergleichsweise höheren Raten von Arrhythmie-Frührezidiven auf die Bedeutung von Arrhythmie-Spätrezidiven hin, und unterstreichen deren Wichtigkeit, um langfristigen Therapieerfolg zu erreichen.

Park et al. beschrieben in einer kürzlich publizierten Studie mit 2209 eingeschlossenen Patienten eine Rezidiv-Rate von 10,6% zwischen 1-3 Jahre und von 4,7% später als 3 Jahre nach der Index PVI. (162) Innerhalb des Studien-Kollektivs konnten bei 73% der Patienten mit Rezidiven innerhalb der ersten 12 Monate und bei 72% der Patienten mit Rezidiven zwischen 12 und 36 Monaten Rekonnektionen innerhalb der PV detektiert werden.

Interessanterweise reduzierte sich die Rate rekonnectierter PV in der Studie auf 53% bei Patienten mit Rezidiven später als 3 Jahren. Desweiteren beschrieben die Autoren einen höheren Anteil extrapulmonaler Trigger, sowie Areale innerhalb des linken Atriums mit niedriger Voltage in der Patientengruppe mit Rezidiven später als 3 Jahren. (162)

Bei der Untersuchung des unterliegenden Arrhythmie-Modus präsentierten sich in Gruppe 2 (Rezidive zwischen 2 und 5 Jahren) 72 % der untersuchten Patienten mit VHF und 28% mit atrialen Tachykardien zum Zeitpunkt der Reablation. In Gruppe 3 (Rezidive später als 5 Jahre) konnte bei 65% der Patienten atriale Tachykardien und bei 35% VHF detektiert werden.

Im Vergleich der 3 Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Trend bezüglich des zeitlichen Auftretens des Rezidives und der Häufigkeit von atrialen Tachykardien ($p = 0.001$). Ein später Arrhythmie-Zeitpunkt sowie die Abwesenheit von Rekonnectionen der PV waren mit einem erhöhten Auftreten von organisierten atrialen Tachykardien assoziiert.

In der erwähnten Studie von Park et al. zeigte sich bei Patienten mit Arrhythmie-Rezidiven später als 36 Monate in 35% der Fälle VHF und 35% atriale Tachykardien als unterliegender Arrhythmie-Modus. Bei 30 % der Patienten wurde hierbei Sinus-Rhythmus detektiert. Die Autoren schlussfolgerten, dass insbesondere bei Arrhythmie-Spätrezidiven aufgrund der geringeren Anzahl rekonnectierter PV und einem erhöhten Auftreten von extra-pulmonalen Triggern, strukturelle Veränderungen des VHF-Substrats den wichtigsten Mechanismus darstellen. (162)

Im Kontext der erwähnten Studienergebnissen weisen die Daten der hier angefertigten Arbeit darauf hin, dass Arrhythmie-Spätrezidive, insbesondere in Zeiträumen später als 5 Jahren nach initial erfolgreiche PVI, komplexen elektrophysiologischen Mechanismen unterliegen und nicht allein durch die einfache Rekonnection der PV zu erklären sind. Hierbei werden die Bildung von extrapulmonalen Triggern, Fibrosen im LA, sowie Veränderungen des VHF-Substrats als potentielle elektrophysiologische Mechanismen diskutiert. (148, 162-165)

Die aktuelle Studienlage ist derzeit zu limitiert, um sichere Aussagen über die elektrophysiologischen Mechanismen von Arrhythmie-Spätrezidiven nach PVI zu treffen zu können.

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben jedoch wichtige Hinweise auf die Komplexität dieser nur begrenzt verstandenen Thematik und bieten Anlass zur Durchführung weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen.

5.3 Limitationen

Bei der hier durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte, monozentrisch durchgeführte Arbeit mit einer relativ kleinen Patientenpopulation. Zur weiteren Evaluation der unterliegenden Mechanismen von Arrhythmie-Spätrezidiven nach erfolgter Katheterablation sind daher größere Studien notwendig.

Es wurden ausschließlich Patienten, die jede der eingeschlossenen Ablations-Prozeduren in der Asklepios Klinik St. Georg erhielten, inkludiert. Symptomatische Patienten, die möglicherweise eine Reablation in anderen Kliniken erhalten haben, wurden hierbei ausgeschlossen. Verglichen wurden ausschließlich die Prozedur-Daten von Patienten mit erneuter elektrophysiologischer Intervention. Der genaue Zeitpunkt der auftretenden Rezidivsymptomatik wurde hierbei nicht ermittelt.

Möglicherweise kann durch die Früherkennung von Arrhythmie-Rezidiven mittels implantierbarem „Eventrekorder“ oder „Wearable“ eine frühere Detektion gelingen und langfristig der klinische Outcome verbessert werden.

Der Zeitraum der Index-Prozeduren wurde bewusst früh gewählt, um eine langen Follow-up Periode zu gewährleisten. Es ist davon auszugehen, dass sich durch die erwähnten verbesserten Ablationstechnologien und -techniken innerhalb der letzten Jahre die Rekonnektions-Raten der PV insbesondere bei Frührezidiven signifikant reduziert haben. In Anbetracht des vergleichsweise geringen Einflusses von PV-Rekonnektionen auf Arrhythmie -Spätrezidive ist diese Limitation jedoch annehmbar.

6 Zusammenfassung

Die PVI ist als Therapieoption von paroxysmalem und persistierendem VHF in den Leitlinien verankert. Trotzdem sind Arrhythmie-Rezidive häufig und die unterliegenden Mechanismen insbesondere von Spät-Rezidiven nur begrenzt verstanden. In der vorliegenden Arbeit wurden die unterliegenden elektrophysiologischen Mechanismen dieser Spät-Rezidive untersucht. Hierbei wurde bei der Mehrzahl der Patienten mit frühem VHF-Rezidiv nach PVI eine elektrische Rekonnektion innerhalb der PV festgestellt. Bei Patienten mit späten Arrhythmie-Rezidiven scheint dieser Mechanismus eine untergeordnete Rolle zu spielen, da viele Patienten ohne PV-Rekonnektion erneut Rezidive erlitten. Darüber hinaus waren entweder ein späterer Rezidiv-Zeitpunkt sowie das Fehlen einer PV-Rekonnektion mit dem Auftreten einer organisierten AT als Rezidiv-Modus assoziiert.

Pulmonary vein isolation is an established treatment option for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Despite that, arrhythmia recurrence is common and the underlying mechanism especially of late arrhythmia recurrences is not yet fully understood. In this study we investigated the underlying electrophysiological mechanism of these late arrhythmia recurrences.

Electrical PV reconnection was found in the majority of patients with early AF recurrence after PVI. In patients with late arrhythmia recurrences this mechanism seems to play an inferior role, with many patients presenting without PV reconnection. Additionally, either a late point in time of arrhythmia recurrence as well as absence of PV reconnection were associated with the occurrence of organized AT as mode of recurrence.

7 Literaturverzeichnis

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010;31(19):2369-429.
3. Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012;109(16):293.
4. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts. *Circulation*. 2017;136(17):1588-97.
5. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *The American journal of cardiology*. 2013;112(8):1142-7.
6. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):659-66.
7. Iwasaki Y-k, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Circulation*. 2011;124(20):2264-74.
8. Wakili R, Voigt N, Kääh S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(8):2955-68.
9. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2002;13(4):399-405.
10. Stewart S, Hart C, Hole D, McMurray J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86(5):516-21.
11. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *hypertension*. 2003;41(2):218-23.

12. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. *Jama*. 1996;276(4):300-6.
13. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Jama*. 2004;291(14):1720-9.
14. Christophersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. *Journal of human genetics*. 2016;61(1):61-70.
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020.
16. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965-72.
17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2016;50(5):e1-e88.
18. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015;8(4):393-402.
19. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation*. 2012;125(23):2933-43.
20. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;135(19):1851-67.
21. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(20):1909-17.

22. Guo Y, Wang H, Zhang H, Liu T, Liang Z, Xia Y, et al. Mobile health technology for atrial fibrillation screening using photoplethysmography-based smart devices: The HUAWEI Heart study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019.
23. Dörr M, Nohturfft V, Brasier N, Bosshard E, Djurdjevic A, Gross S, et al. The WATCH AF trial: SmartWATCHes for detection of atrial fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2019;5(2):199-208.
24. Petersen P, Godtfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke*. 1986;17(4):622-6.
25. Mahajan R, Brooks AG, Sullivan T, Lim HS, Alasady M, Abed HS, et al. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. *Heart*. 2012;98(15):1120-6.
26. Menke J, Lüthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2010;105(4):502-10.
27. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2001;32(11):2559-66.
28. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Bmj*. 2011;342:d124.
29. Koitabashi T, Inomata T, Niwano S, Nishii M, Takeuchi I, Nakano H, et al. Paroxysmal atrial fibrillation coincident with cardiac decompensation is a predictor of poor prognosis in chronic heart failure. *Circulation Journal*. 2005;69(7):823-30.
30. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa. *Circulation*. 2016;133(5):484-92.
31. Aziz EF, Kukin M, Javed F, Musat D, Nader A, Pratap B, et al. Right ventricular dysfunction is a strong predictor of developing atrial fibrillation in acutely decompensated heart failure patients, ACAP-HF data analysis. *Journal of cardiac failure*. 2010;16(10):827-34.
32. DiMarco JP. Atrial Fibrillation and Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(1):72-3.
33. Zipes DP. Atrial fibrillation: a tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;95(3):562-4.

34. Schotten U, Greiser M, Benke D, Buerkel K, Ehrenteidt B, Stellbrink C, et al. Atrial fibrillation-induced atrial contractile dysfunction: a tachycardiomyopathy of a different sort. *Cardiovascular Research*. 2002;53(1):192-201.
35. SCHOONDERWOERD BA, VAN GELDER IC, VAN VELDHUISEN DJ, TIELEMAN RG, GRANDJEAN JG, BEL KJ, et al. Electrical Remodeling and Atrial Dilation During Atrial Tachycardia are Influenced by Ventricular Rate: Role of Developing Tachycardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2001;12(12):1404-10.
36. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GY. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway. *The American journal of medicine*. 2018;131(11):1359-66. e6.
37. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circulation journal*. 2012:CJ-12-1036.
38. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, et al. Should Atrial Fibrillation Patients With 1 Additional Risk Factor of the CHA₂DS₂-VASc Score (Beyond Sex) Receive Oral Anticoagulation? *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(7):635-42.
39. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2012;126(7):860-5.
40. Lee S-R, Choi E-K, Han K-D, Cha M-J, Oh S. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation and estimated thromboembolic risk using the CHA₂DS₂-VASc score in the entire Korean population. *International journal of cardiology*. 2017;236:226-31.
41. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51.
42. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):806-17.
43. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral Anticoagulants vs Aspirin in Nonvalvular Atrial Fibrillation: An Individual Patient Meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(19):2441-8.

44. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thrombosis research*. 2009;124(1):37-41.
45. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330-93.
46. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation*. 2002;105(16):1887-9.
47. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127(6):720-9.
48. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(25):3122-35.
49. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(17):1795-803.
50. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(15):1363-73.
51. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *The Lancet*. 2016;388(10046):818-28.
52. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
53. Cleland JG, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJ, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection

fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials.

European heart journal. 2018;39(1):26-35.

54. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. New England Journal of Medicine. 1999;341(19):1447-57.

55. Gjesdal K, Feyzi J, Olsson SB. Digitalis: a dangerous drug in atrial fibrillation? An analysis of the SPORTIF III and V data. Heart. 2008;94(2):191-6.

56. TWIDALE N, SUTTON K, BARTLETT L, DOOLEY A, WINSTANLEY S, HEDDLE W, et al. Effects on cardiac performance of atrioventricular node catheter ablation using radiofrequency current for drug-refractory atrial arrhythmias. Pacing and Clinical Electrophysiology. 1993;16(6):1275-84.

57. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. The American journal of cardiology. 1998;81(5):594-8.

58. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. European heart journal. 2014;35(8):517-24.

59. Michael JA, Stiell IG, Agarwal S, Mandavia DP. Cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in the emergency department. Annals of emergency medicine. 1999;33(4):379-87.

60. Li H, Easley A, Barrington W, Windle J. Evaluation and management of atrial fibrillation in the emergency department. Emergency medicine clinics of North America. 1998;16(2):389-403.

61. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, et al. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. EP Europace. 2019;21(6):856-63.

62. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) <i>Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology</i>. Circulation. 2001;104(17):2118-50.

63. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1969;23(2):208-16.
64. Orsinelli DA, Pearson AC. Usefulness of transesophageal echocardiography to screen for left atrial thrombus before elective cardioversion for atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1993;72(17):1337-9.
65. Hou Z-Y, Chang M-S, Chen C-Y, Tu M-S, Lin S-L, Chiang H-T, et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone: a randomized, digoxin-controlled study. *European heart journal*. 1995;16(4):521-8.
66. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(23):2384-91.
67. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(18):1861-72.
68. Gold RL, Haffajee CI, Charos G, Sloan K, Baker S, Alpert JS. Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1986;57(1):124-7.
69. Shenthur J, Rachaiah JM, Pillai V, Chakali SS, Balasubramanian V, Nanjappa MC. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. *Indian heart journal*. 2017;69(6):707-13.
70. Brode SE, Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, Marchlinski FE. ICD-antiarrhythmic drug and ICD-pacemaker interactions. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1997;8(7):830-42.
71. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-40.
72. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *Jama*. 2019;321(13):1261-74.

73. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(4):349-61.
74. Natale A, Raviele A, Arentz T, Calkins H, CHEN SA, Haïssaguerre M, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2007;18(5):560-80.
75. Martinez MW, Kirsch J, Williamson EE, Syed IS, Feng D, Ommen S, et al. Utility of Nongated Multidetector Computed Tomography for Detection of Left Atrial Thrombus in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(1):69-76.
76. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Ep Europace*. 2017;20(1):e1-e160.
77. Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, Dong J, Spragg D, Henrikson CA, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009;20(4):379-84.
78. Kottmaier M, Jilek C, Berglar S, Reents T, Bourier F, Semmler V, et al. Exclusion of left atrial thrombus by dual-source cardiac computed tomography prior to catheter ablation for atrial fibrillation. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(2):150-6.
79. Tang R-b, Dong J-z, ZHAO W-d, LIU X-p, KANG J-p, LONG D-y, et al. Unconscious sedation/analgesia with propofol versus conscious sedation with fentanyl/midazolam for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *Chinese medical journal*. 2007;120(22):2036-8.
80. Kottkamp H, Hindricks G, Eitel C, Mueller K, Siedziako A, Koch J, et al. Deep sedation for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study in 650 consecutive patients. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011;22(12):1339-43.
81. Yamagata K, Wichterle D, Roubíček T, Jarkovský P, Sato Y, Kogure T, et al. Ultrasound-guided versus conventional femoral venipuncture for catheter ablation of atrial fibrillation: a multicentre randomized efficacy and safety trial (ULTRA-FAST trial). *EP Europace*. 2017;20(7):1107-14.
82. Kupó P, Pap R, Sághy L, Tényi D, Bálint A, Debreceni D, et al. Ultrasound guidance for femoral venous access in electrophysiology procedures—systematic

review and meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019;1-8.

83. Fagundes RL, Mantica M, De Luca L, Forleo G, Pappalardo A, Avella A, et al. Safety of single transseptal puncture for ablation of atrial fibrillation: retrospective study from a large cohort of patients. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2007;18(12):1277-81.

84. Yamada T, McElderry HT, Epstein AE, Plumb VJ, Kay GN. One-puncture, double-transseptal catheterization manoeuvre in the catheter ablation of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2007;9(7):487-9.

85. Oral H, Knight BP, Tada H, Özyaydın M, Chugh A, Hassan S, et al. Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2002;105(9):1077-81.

86. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Ep Europace*. 2018;20(1):e1-e160.

87. Bittner A, Mönnig G, Zellerhoff S, Pott C, Köbe J, Dechering D, et al. Randomized study comparing duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency with point-by-point ablation in pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1383-90.

88. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23):2235-45.

89. HUNTER RJ, BAKER V, FINLAY MC, DUNCAN ER, LOVELL MJ, TAYEBJEE MH, et al. Point-by-Point Radiofrequency Ablation Versus the Cryoballoon or a Novel Combined Approach: A Randomized Trial Comparing 3 Methods of Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (The Cryo Versus RF Trial). *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(12):1307-14.

90. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(16):1713-23.

91. Klein G, Oswald H, Gardiwal A, Lüsebrink U, Lissel C, Yu H, et al. Efficacy of pulmonary vein isolation by cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5(6):802-6.

92. Kabunga P, Phan K, Ha H, Sy RW. Meta-Analysis of Contemporary Atrial Fibrillation Ablation Strategies: Irrigated Radiofrequency Versus Duty-Cycled Phased Radiofrequency Versus Cryoballoon Ablation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2016;2(3):377-90.
93. Leitz P, Mönnig G, Güner F, Dechering D, Wasmer K, Reinke F, et al. Comparing learning curves of two established “single-shot” devices for ablation of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2018;53(3):317-22.
94. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebon J-P, Halimi F, et al. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? *EP Europace*. 2016;19(1):48-57.
95. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, Bologna F, Nagase T, Perrotta L, et al. Practical Techniques in Cryoballoon Ablation: How to Isolate Inferior Pulmonary Veins. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(1):11-7.
96. Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Perrotta L, Dugo D, De Lazzari M, et al. Incidence and characteristics of phrenic nerve palsy following pulmonary vein isolation with the second-generation as compared with the first-generation cryoballoon in 360 consecutive patients. *EP Europace*. 2015;17(4):574-8.
97. Ghosh J, Sepahpour A, Chan KH, Singarayar S, McGuire MA. Immediate balloon deflation for prevention of persistent phrenic nerve palsy during pulmonary vein isolation by balloon cryoablation. *Heart Rhythm*. 2013;10(5):646-52.
98. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2008;168(6):581-6.
99. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-505.
100. MARROUCHE NF, BRACHMANN J, Committee obotC-AS. Catheter Ablation versus Standard Conventional Treatment in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation (CASTLE-AF) - Study Design. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2009;32(8):987-94.
101. Kuck K-H, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M, Fürnkranz A, Chun KRJ, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation:

reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2858-65.

102. Verma A, Jiang C-y, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1812-22.

103. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8(1):18-24.

104. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(1):32-8.

105. Arbelo E, Brugada J, Blomström-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *European heart journal*. 2017;38(17):1303-16.

106. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation*. 2013;128(19):2104-12.

107. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: Still cause for concern? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009;20(9):1014-9.

108. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose Jr JJ, Moskowitz AJ, Voisine P, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(15):1399-409.

109. Wang H, Han J, Wang Z, Yin Z, Liu Z, Jin Y, et al. A prospective randomized trial of the cut-and-sew Maze procedure in patients undergoing surgery for rheumatic mitral valve disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;155(2):608-17.

110. Lönnerholm S, Blomstrom P, Nilsson L, Oxelbark S, Jideus L, Blomstrom-Lundqvist C. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101(22):2607-11.
111. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2004;292(20):2471-7.
112. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *American heart journal*. 2008;155(2):310-5.
113. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *The American journal of medicine*. 2013;126(7):640.e9-17.
114. Kosich F, Schumacher K, Potpara T, Lip GY, Hindricks G, Kornej J. Clinical scores used for the prediction of negative events in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Clinical cardiology*. 2019;42(2):320-9.
115. Sivasambu B, Balouch MA, Zghaib T, Bajwa RJ, Chrispin J, Berger RD, et al. Increased rates of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation in overweight and obese patients. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2018;29(2):239-45.
116. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(16):2022-35.
117. Linz D, Baumert M, Catcheside P, Floras J, Sanders P, Levy P, et al. Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: clinical implications and perspectives. *International journal of cardiology*. 2018;271:281-8.
118. Li L, Wang Z-w, Li J, Ge X, Guo L-z, Wang Y, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16(9):1309-14.
119. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364-7.

120. Deng F, Raza A, Guo J. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure reduces risk of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Sleep medicine*. 2018;46:5-11.
121. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94.
122. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2017;135(19):1851-67.
123. Kim T-H, Yang P-S, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY, et al. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *European heart journal*. 2019;40(10):809-19.
124. Pallisgaard JL, Schjerning A-M, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(6):621-7.
125. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *The American journal of cardiology*. 2014;114(8):1217-22.
126. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, et al. Association between pre-ablation glycemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2019;5(8):897-903.
127. Kuck K-H, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, et al. Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results from the gap-atrial fibrillation—German atrial fibrillation competence network 1 trial. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(1):e003337.
128. Biase LD, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device. *Circulation*. 2016;133(17):1637-44.

129. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122(23):2368-77.
130. Fichtner S, Sparrn K, Reents T, Ammar S, Semmler V, Dillier R, et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: is repeat pulmonary vein isolation enough? A prospective, randomized trial. *Ep Europace*. 2015;17(9):1371-5.
131. Oral H, Knight BP, Özaydın M, Tada H, Chugh A, Hassan S, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(1):100-4.
132. MAINIGI SK, SAUER WH, COOPER JM, DIXIT S, GERSTENFELD EP, CALLANS DJ, et al. Incidence and Predictors of Very Late Recurrence of Atrial Fibrillation After Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2007;18(1):69-74.
133. WOKHLU A, HODGE DO, MONAHAN KH, ASIRVATHAM SJ, FRIEDMAN PA, MUNGER TM, et al. Long-Term Outcome of Atrial Fibrillation Ablation: Impact and Predictors of Very Late Recurrence. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21(10):1071-8.
134. Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, Schricker A, Lalani GG, Krummen DE, et al. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(17):1761-8.
135. Cappato R, Negroni S, Pecora D, Bentivegna S, Lupo PP, Carolei A, et al. Prospective Assessment of Late Conduction Recurrence Across Radiofrequency Lesions Producing Electrical Disconnection at the Pulmonary Vein Ostium in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003;108(13):1599-604.
136. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, et al. 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. *European heart journal*. 2014;35(22):1466-78.
137. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, et al. Complications of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(6):1082-8.

138. Schneider C, Malisius R, Kuchler R, Lampe F, Krause K, Bahlmann E, et al. A prospective study on ultrasound-guided percutaneous thrombin injection for treatment of iatrogenic post-catheterisation femoral pseudoaneurysms. *International journal of cardiology*. 2009;131(3):356-61.
139. Fink T, Sciacca V, Feickert S, Metzner A, Lin T, Schlüter M, et al. Outcome of cardiac tamponades in interventional electrophysiology. *EP Europace*. 2020;22(8):1240-51.
140. Michowitz Y, Rahkovich M, Oral H, Zado ES, Tilz R, John S, et al. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation: results from a worldwide survey in 34 943 atrial fibrillation ablation procedures. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(2):274-80.
141. Hamaya R, Miyazaki S, Taniguchi H, Kusa S, Nakamura H, Hachiya H, et al. Management of cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: single-centre 15 year experience on 5222 procedures. *Ep Europace*. 2018;20(11):1776-82.
142. Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(22):2724-6.
143. Ghia KK, Chugh A, Good E, Pelosi F, Jongnarangsin K, Bogun F, et al. A nationwide survey on the prevalence of atrioesophageal fistula after left atrial radiofrequency catheter ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2009;24(1):33-6.
144. Kapur S, Barbhuiya C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal injury and atrioesophageal fistula caused by ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2017;136(13):1247-55.
145. Chavez P, Messerli FH, Dominguez AC, Aziz EF, Sichrovsky T, Garcia D, et al. Atrioesophageal fistula following ablation procedures for atrial fibrillation: systematic review of case reports. *Open heart*. 2015;2(1).
146. Noseworthy PA, Kapa S, Deshmukh AJ, Madhavan M, Van Houten H, Haas LR, et al. Risk of stroke after catheter ablation versus cardioversion for atrial fibrillation: a propensity-matched study of 24,244 patients. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1154-61.
147. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1272-7.

148. Kornej J, Schumacher K, Dinov B, Kosich F, Sommer P, Arya A, et al. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Scientific reports*. 2018;8(1):12686.
149. Nilsson B, Chen X, Pehrson S, Køber L, Hilden J, Svendsen JH. Recurrence of pulmonary vein conduction and atrial fibrillation after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: a randomized trial of the ostial versus the extraostial ablation strategy. *American heart journal*. 2006;152(3):537. e1-. e8.
150. Philips T, Taghji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *EP Europace*. 2018;20(FI_3):f419-f27.
151. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, Schmidt B, Saoudi N, Herrera C, et al. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart rhythm*. 2012;9(11):1789-95.
152. Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, Peichl P, Petru J, Cihak R, et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *EP Europace*. 2015;17(8):1229-35.
153. Leshem E, Zilberman I, Tschabrunn CM, Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Govari A, et al. High-Power and Short-Duration Ablation for Pulmonary Vein Isolation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(4):467-79.
154. Kottmaier M, Popa M, Bourier F, Reents T, Cifuentes J, Semmler V, et al. Safety and outcome of very high-power short-duration ablation using 70 W for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *EP Europace*. 2020;22(3):388-93.
155. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(4):305-15.
156. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(4):316-24.
157. Sawhney N, Anousheh R, Chen W, Feld GK. Circumferential Pulmonary Vein Ablation With Additional Linear Ablation Results in an Increased Incidence of Left

- Atrial Flutter Compared With Segmental Pulmonary Vein Isolation as an Initial Approach to Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(3):243-8.
158. Gang UJO, Nalliah CJ, Lim TW, Thiagalingam A, Kovoor P, Ross DL, et al. Atrial Ectopy Predicts Late Recurrence of Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8(3):569-74.
159. Cai L, Yin Y, Ling Z, Su L, Liu Z, Wu J, et al. Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *International journal of cardiology*. 2013;164(1):82-7.
160. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. Are Results Maintained at 5 Years of Follow-Up? 2011;57(2):160-6.
161. Tilz RR, Rillig A, Thum A-M, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1921-9.
162. Park J-W, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, Joung B, Lee M-H, et al. Mechanisms of Long-Term Recurrence 3 Years After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2020;6(8):999-1007.
163. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P, et al. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(10):871-6.
164. Chelu MG, King JB, Kholmovski EG, Ma J, Gal P, Marashly Q, et al. Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging and Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: 5-Year Follow-Up Data. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(23):e006313.
165. Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *European heart journal*. 2017;38(1):14-9.

8 Abkürzungsverzeichnis

AAD = antiarrhythmische Medikamente

VHF = Vorhofflimmern

AK = Antikoagulation

CB = Cryoablation

CT = Computertomographie

HF = Herzinsuffizienz

HFA = Hochfrequenzstrom Ablation

INR = International Normalized Ratio

KHK = Koronare Herzkrankheit

LAAC = Left atrial appendage closure

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

NOAK = Neue Orale Antikoagulationen

OSAS = Obstruktive Schlaf Apnoe Syndrom

PAF = Paroxysmales Vorhofflimmern

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

PV = Pulmonalvenen

PVI = Pulmonalvenensolation

RFA = Radiofrequenz Ablation

TEE = Transösophageale Echokardiographie

VKA = Vitamin K Antagonisten

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Modifizierter EHRA Score aus den Leitlinien zum Vorhofflimmern der European Society of Cardiology von 2016, S. 9 (17)

Tab. 2: Patientencharakteristika des gesamten Studienkollektivs

Tab. 3: CHA2DS2-VASc-Score des gesamten Studienkollektivs

Tab. 4: Patientencharakteristika der Gruppen 1-3 zum Zeitpunkt der Erstablation und der Rezidiv-Prozedur

Tab.5: Vergleich der Patientencharakteristika der 3 Gruppen zum Zeitpunkt der Reablation

Tab 6: Auswertung des Isolationsstatus der PV zum Zeitpunkt der Reablation

Tab. 7: Auswertung des unterliegenden Arrhythmiemodus zum Zeitpunkt der Reablation

Tab. 8: Auswertung des Isolationsstatus der PV abhängig vom Arrhythmiemodus

Tab. 9: Auswertung des Arrhythmiemodus der 3 Gruppen bei Patienten mit isolierten PV zum Zeitpunkt der Reablation

Tab. 10: Auswertung des Arrhythmiemodus der 3 Gruppen bei Patienten mit nicht isolierten PV zum Zeitpunkt der Reablation

10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Wechselwirkungen zwischen AF und HF (32)

Abb. 2: Schaubild zur Schlaganfallprophylaxe, aus den Leitlinien zum Vorhofflimmern der European Society of Cardiology von 2016, S. 16 (17)

Abb. 3: Schaubild zu Vor- und Nachteilen von schnellen bzw. langsamen Herzfrequenzen bei AF (51)

Abb. 4: Therapeutische Optionen zur langfristigen Rhythmuskontrolle bei symptomatischem AF, aus den Leitlinien zum Vorhofflimmern der European Society of Cardiology von 2020, S. 46 (15)

Abb. 5: Darstellung der ablativen Methoden zur PVI. Bild A: Cryoablation der PV. Bild B: Radiofrequenz Strom Ablation (88)

Abb.6: Visualisierung des verwendeten Patientenkollektivs

Abb. 7: Verteilung CHA2DS2-VASc-Score des gesamten Studienkollektivs

Abb. 8: Prozentuale Verteilung des Isolationsstatus der PV zum Zeitpunkt der Reablation

Abb. 9: Darstellung des Isolationsstatus der PV mit unterliegendem Arrhythmiemechanismus

Abb. 10: Darstellung des Isolationsstatus der PV mit unterliegendem Arrhythmiemechanismus II

11 Danksagung

Ich möchte zunächst meinem großartigen Doktorvater PD Dr. med. Andreas Metzner und meinem Betreuer Dr. med. Thomas Fink Danken.

Ihre stetige Unterstützung und ihr unerschöpflicher Enthusiasmus für das Feld der Elektrophysiologie hat mir nicht nur das Verfassen dieser Arbeit ermöglicht, sondern maßgeblich meine Entscheidung beeinflusst, selbst den wissenschaftlichen und klinischen Weg in die Elektrophysiologie zu gehen.

Ebenfalls möchte ich Herrn PD Dr. med. Bruno Neuner für seine überragende statistische Beratung und seine wissenschaftlichen Anregungen Danken.

Der größte Dank gilt meinen wundervollen Eltern, für Ihre nicht endende Unterstützung und Ihren Glauben an mich. Ohne Sie wäre diese Arbeit, wie so vieles andere, nicht möglich gewesen.

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

13 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: