

**Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit
Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz mit
reduzierter und mäßiggradig reduzierter
Ejektionsfraktion - Eine vergleichende Analyse
zwischen HFrEF und HFmrEF**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Niklas Venedey
aus
Berlin

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Andreas Rillig
Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Thomas Eschenhagen

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Thomas Eschenhagen
Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Simon Pecha
Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Alexander Schwoerer

Datum der mündlichen Prüfung: 20.02.2026

Inhaltsverzeichnis

1. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	6
2. EINLEITUNG	7
2.1 VORHOFFFLIMMERN	7
2.1.1 Definition	7
2.1.2 Pathophysiologie	7
2.1.4 Ätiologie	8
2.1.5 Klassifikation	9
2.1.6 Therapie	10
2.2 HERZINSUFFIZIENZ	16
2.2.1 Definition	16
2.2.2 Pathophysiologie und Ätiologie	16
2.2.3 Epidemiologie	18
2.2.4 Klassifikation	18
2.3 VORHOFFFLIMMERN UND HERZINSUFFIZIENZ	20
2.3.1 Epidemiologie	20
2.3.2 Pathophysiologie der Interaktion von VHF und HI	21
2.3.3 Prognostische Relevanz	24
2.3.4 Katheterablation bei VHF und HFrEF/HFmrEF	25
3. MATERIAL UND METHODEN	26
3.1 DATENERHEBUNG	26
3.2 EINSCHLUSSKRITERIEN	27
3.3 ABLATION	27
3.3.1 Präprozedurale Vorbereitung	27
3.3.2 Durchführung	28
3.3.3 Postprozedurales Vorgehen	30
3.3.4 Erneute Ablation bei Rezidiv	30
3.4 STATISTISCHE ANALYSE	30
4. ERGEBNISSE	31
4.1 BASELINE DATEN	31
4.1.1 Demographische Daten	31
4.1.2 Krankengeschichte	32
4.1.3 Implantierte Kardiale Devices	34

4.1.4 Klinische Scores und Klassifikationen	35
4.1.5 Nebendiagnosen	36
4.1.6 Laborparameter	38
4.1.7 Echokardiographie	38
4.1.8 Vormedikation	41
4.1.9 Ablation	42
4.1.10 Komplikationen	43
4.1.11 Stationärer Aufenthalt	44
4.2 FOLLOW-UP	46
5. DISKUSSION	48
5.1 GRÖÖE DES LINKEN VORHOFS	48
5.2 LÄNGE DES STATIONÄREN AUFENTHALTS	49
5.3 KOMPLIKATIONEN	50
5.4 PROZEDURDAUER UND REZIDIVRATE	51
5.4.1 Prozedurdauer	51
5.4.2 Rezidivrate	52
6. ZUSAMMENFASSUNG	55
7. SUMMARY	56
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	57
9. TABELLENVERZEICHNIS	59
10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	60
11. LITERATURVERZEICHNIS	61
12. DANKSAGUNG	74
13. ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS	75
14. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	76

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Vorhofflimmern ist die häufigste klinisch relevante Herzrhythmusstörung.

Kennzeichnend sind eine ungeordnete elektrische Aktivität der Vorhöfe und eine nicht wirksame atriale Kontraktion. Thrombenbildung und systemische Embolien sind wichtige Komplikationen.

Herzinsuffizienz beschreibt ein komplexes klinisches Syndrom, dessen zentrale Pathologie die Unfähigkeit des erkrankten Herzens ist, die peripheren Gewebe mit ausreichend Blut und Sauerstoff zu versorgen. An Herzinsuffizienz leiden 1-2% aller Erwachsenen in entwickelten Ländern. Herzinsuffizienz kann mithilfe der linksventrikulären Ejektionsfraktion in unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden. Es wird zwischen Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter (HFmrEF) sowie Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) unterschieden.

Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz sind häufig koinzident. Treten beide Erkrankungen gleichzeitig auf, ist dies mit einer höheren Morbidität und Mortalität verbunden als bei jeder der Erkrankungen allein. Ziel der Behandlung von Vorhofflimmern ist u.a. eine Frequenz- oder Rhythmuskontrolle. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz scheint die Rhythmuskontrolle der Frequenzkontrolle überlegen zu sein. Mittels katheterbasierter Pulmonalvenenisolation gelingt die Rhythmuskontrolle effektiver als durch antiarrhythmische Pharmakotherapie. Es bleibt zu klären, ob unterschiedliche Phänotypen von Herzinsuffizienz bei Vorhofflimmern unterschiedlich auf die Pulmonalvenenisolation ansprechen und somit differenzierter Therapieansätze bedürfen.

Hypothese

Patienten mit Vorhofflimmern und HFrEF, die eine Pulmonalvenenisolation erhalten, zeigen andere Charakteristika als Patienten mit Vorhofflimmern und HFmrEF. Für die beiden Entitäten von Herzinsuffizienz braucht es unterschiedliche Ansätze bei der Therapie von koinzidentem Vorhofflimmern.

2. Einleitung

2.1 Vorhofflimmern

2.1.1 Definition

Vorhofflimmern (VHF) ist eine Rhythmusstörung des Herzens. Es wird definiert als supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit ungeordneter elektrischer Aktivität der Vorhöfe. Durch die ungeordnete elektrische Aktivität bleibt eine wirksame atriale Kontraktion aus. Im Elektrokardiogramm (EKG) ist VHF gekennzeichnet durch die Abwesenheit von P-Wellen sowie bei regelhafter atrioventrikulärer Überleitung durch unregelmäßige Abstände zwischen den R-Zacken (Van Gelder et al. 2024).

2.1.2 Pathophysiologie

Die ausbleibende atriale Kontraktion ist zentral für die Pathophysiologie des VHF. Der Blutfluss in den Vorhöfen ändert sich, was die Bildung von Thromben, insbesondere im linken Vorhofohr (LAA), begünstigt. Wenn diese aus dem linken Vorhof in den Systemkreislauf ausgeschwemmt werden, kommt es zu Thromboembolien, wie dem ischämischen Schlaganfall (Chugh et al. 2001). 20 bis 25% aller Schlaganfälle werden durch VHF verursacht. Schlaganfälle in Zusammenhang mit VHF zeigen schwerwiegendere Verläufe als Schlaganfälle einer anderen Genese (Schotten et al. 2011).

Die atriale Kontraktion ist an der Füllung der Ventrikel während der Diastole beteiligt. Fehlt sie, kann dies die Leistung des Herzens beeinträchtigen, entweder im Sinne einer neuen Herzinsuffizienz (HI) oder einer Verschlechterung einer bekannten HI.

Abhängig von der ventrikulären Überleitung der schnellen atrialen Frequenzen (300 – 600 / min) kann Vorhofflimmern die Herzfrequenz pathologisch verändern. Es kann eine Tachyarrhythmia absoluta oder eine Bradyarrhythmia absoluta auftreten.

Bei einer *Tachyarrhythmia absoluta* werden die schnellen elektrischen Vorhofimpulse tachykard auf das Vorhofmyokard übergeleitet. Es kommt zu einem schnellen, unregelmäßigen Herzschlag. Typische Symptome sind Unruhe, Angst, Schwindel und Palpitationen. Eine *Tachyarrhythmia absoluta* ist nicht zwangsläufig

symptomatisch, bis zu 1/3 der Patienten bleibt asymptomatisch. Eine Tachyarrhythmie kann die Pumpleistung des Herzens beeinträchtigen (Chugh et al. 2001).

Eine Bradyarrhythmia absoluta ist häufig vergesellschaftet mit einer gestörten Reizleitung im AV-Knoten u.a. durch eine strukturelle Schädigung des AV-Knotens oder Medikamente, welche negativ dromotrop wirken (z.B. Betablocker, Calciumantagonisten). Die aus der Bradykardie resultierende hämodynamische Beeinträchtigung kann symptomatisch werden, z.B. in Form von Ruhedyspnoe oder zerebraler Minderperfusion mit Synkopen (Floria and Tanase 2023).

2.1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz und Prävalenz von VHF nehmen kontinuierlich zu. Prognosen zufolge wird sich die Zahl der Betroffenen sowohl in den USA als auch in Europa in den nächsten ca. 30 Jahren mehr als verdoppeln (Krijthe et al. 2013, Chugh et al. 2014). Alter ist ein wichtiger Risikofaktor für VHF. In einer repräsentativen Querschnittsstudie aus Deutschland lag das Durchschnittsalter der an VHF erkrankten Studienteilnehmer mit 67 Jahren deutlich über dem Durchschnittsalter der gesamten Studienpopulation. Die Prävalenz lag bei 3,1 % (Schnabel et al. 2015). Somit ist in allen alternden Gesellschaften mit einer Zunahme von VHF zu rechnen. Dies geht mit einer zunehmend großen Bedeutung für die öffentliche Gesundheitsversorgung einher. Studien belegen jedoch, dass demographischer Wandel allein nicht die Zunahme von VHF erklären kann. Auch das zunehmende Vorkommen von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren trägt hierzu bei (Chugh et al. 2014).

2.1.4 Ätiologie

Als Auslöser für VHF werden sog. *Trigger* angenommen. *Trigger* lösen VHF durch Erzeugung irregulärer elektrischer Aktivität im Vorhof aus (Schotten et al. 2011). In einer wegweisenden elektrophysiologischen Studie aus dem Jahr 1998 konnte gezeigt werden, dass diese *Trigger* in den allermeisten Fällen im herznahen Teil der Pulmonalvenen liegen (Haïssaguerre et al. 1998). Diese Erkenntnis ist die Grundlage der katheterbasierten Pulmonalvenenisolation zur Behandlung von VHF.

Das Auftreten von VHF begünstigt einen Umbau des Vorhofs, das sog. *atrial remodeling*. Hierdurch entstehen Substrate, welche die irreguläre elektrische Aktivität in Form kreisender Wellen aufrechterhalten (Schotten et al. 2011). Neben dem durch das Vorhofflimmern selbst induzierten Umbau des Vorhofs tragen jedoch auch zahlreiche andere Faktoren zum sog. *atrial remodeling* bei, etwa Mitralklappenerkrankungen oder verschiedene Formen der Herzinsuffizienz. Diese Prozesse führen unter anderem zu zellulären Veränderungen wie pathologisch aktivierten Signaltransduktionskaskaden sowie morphologischen Veränderungen, darunter die Hypertrophie der Kardiomyozyten, die Proliferation von Fibroblasten und eine zunehmende Fibrose der extrazellulären Matrix. Elektrophysiologisch resultiert dies in einer verkürzten atrialen Refraktärzeit und einer uneinheitlichen elektrischen Signaltransduktion im Vorhof (Schotten et al. 2011).

Auch wenn die genauen Mechanismen der Beeinflussung nicht gut verstanden sind, so sind doch diverse Risikofaktoren für VHF gut belegt. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen allen voran Alter und männliches Geschlecht. In der Framingham-Studie hatten Männer nach Adjustierung für Alter und andere Risikofaktoren ein 1,5-fach erhöhtes Risiko, VHF zu entwickeln (Benjamin et al. 1994). In der Gutenberg-Studie aus Deutschland hatte das Alter von allen untersuchten Risikofaktoren den größten Einfluss. Unter den beeinflussbaren Risikofaktoren ließen sich für erhöhten Body-Mass-Index (BMI), Hypertonus, HI und prävalente kardiovaskuläre Erkrankung starke Assoziationen nachweisen. Erstaunlicherweise konnten in dieser Studie jedoch selbst die stärksten bekannten Risikofaktoren zusammen nur einen Bruchteil der VHF-Fälle erklären. Dies verdeutlicht, dass das Verständnis über das Auftreten von VHF noch unzureichend ist (Schnabel et al. 2015).

Bemerkenswert im Hinblick auf das Thema dieser Arbeit ist der starke Zusammenhang von VHF und HI. In der Framingham-Studie war eine bestehende HI der beste Prädiktor für das Auftreten von VHF im Follow-Up (FU) (Benjamin et al. 1994).

2.1.5 Klassifikation

Nach der gebräuchlichsten und in den aktuellen Leitlinien angeführten Klassifikation werden vier Entitäten von VHF unterschieden:

1. Erstmalig diagnostiziertes VHF: Es ist vorher noch nie VHF diagnostiziert worden. Dauer und Schwere der Symptome spielen keine Rolle.
2. Paroxysmales VHF: VHF terminiert innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten, entweder spontan oder durch Intervention.
3. Persistierendes VHF: VHF terminiert nicht von selbst. In vielen interventionellen Studien wurden 7 Tage als Grenzwert verwendet. Langanhaltend persistierendes VHF wird definiert als kontinuierliches VHF für mindestens 12 Monate. Hierbei kann für ausgewählte Patienten noch eine rhythmuskontrollierende Therapie erwogen werden. Das unterscheidet es von permanentem VHF.
4. Permanentes VHF: VHF wird von Arzt und Patient akzeptiert und es werden keine Versuche unternommen, einen Sinusrhythmus (SR) zu etablieren. Sollte doch eine Rhythmuskontrolle im Verlauf erfolgen, spricht man wieder von ‚langanhaltend persistierendem‘ VHF (Van Gelder et al. 2024).

Daneben ist die Klassifikation der durch VHF verursachten Symptome gemäß den Vorgaben der *European Heart Rhythm Association* (EHRA) gebräuchlich. Nach der *modified EHRA* (mEHRA) Klassifikation unterscheidet man (Wynn et al. 2014):

Tabelle 1: mEHRA Klassifikation nach (Wynn et al. 2014)

mEHRA Score	Symptome	Beschreibung
1	keine	
2a	Mild	Normale tägliche Aktivität nicht betroffen, Patient durch Symptome nicht gestört
2b	Moderat	Normale tägliche Aktivität nicht betroffen, Patient durch Symptome gestört
3	Schwer	Normale tägliche Aktivität betroffen
4	Schwer einschränkend	Normale tägliche Aktivität eingestellt

2.1.6 Therapie

Für die Therapie von VHF wird ein ganzheitlicher Ansatz nach dem CARE-Modell empfohlen, der verschiedene Fachrichtungen und Ebenen des

Gesundheitssysteme beinhaltet. ‚C‘ (comorbidity and risk factor management) steht für die Therapie der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, ‚A‘ (avoid stroke and thromboembolism) meint hierbei die Prävention von Schlaganfall und anderen thromboembolischen Ereignissen, ‚R‘ (reduce symptoms by rate and rhythm control) meint Therapie der Symptome durch Rhythmus- oder Frequenzkontrolle und ‚E‘ (evaluation and dynamic reassessment) steht für eine dynamische Neubeurteilung der Therapie im Verlauf (Van Gelder et al. 2024). Durch Anwendung einer ganzheitlichen Therapie kann die Sterblichkeit bei VHF signifikant reduziert werden im Vergleich zu normaler Therapie (Hindricks et al. 2020).

Therapie der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen (C)

Unter ‚C‘ werden die Identifikation und das Management von kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbiditäten und Faktoren eines ungesunden Lebensstils zusammengefasst. Das Management von Risikofaktoren und Komorbiditäten kann die Ergebnisse der Patienten verbessern und Rezidive von VHF verhindern (Van Gelder et al. 2024). In der ‚RACE 3‘ Studie konnte durch gezielte Therapie von VHF zugrundeliegenden Bedingungen die Anzahl der Patienten mit erhaltenem SR signifikant erhöht werden (Rienstra et al. 2018). Solche klinischen Vorteile ließen sich auch für Gewichtsverlust und Erhöhung der kardiorespiratorischen Ausdauer nachweisen (Pathak et al. 2015).

Prävention von Schlaganfall und anderen thromboembolischen Ereignissen (A)

VHF erhöht das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Generell kann von einem fünffach erhöhten Risiko ausgegangen werden, doch das Risiko verteilt sich nicht gleich über die Gesamtheit der VHF-Patienten. Die Evaluation des individuellen Schlaganfallrisikos wird mittels eines klinischen Scores bestimmt. Dabei wurde nach den neuesten Leitlinien zu Vorhofflimmern der lange etablierte CHA₂DS₂-VASc durch den Wegfall der Geschlechtskategorie zu CHA₂DS₂-VA modifiziert. Dieses Akronym beinhaltet nun noch folgende klinische Faktoren, welche das individuelle Risiko modifizieren: HI, Hypertonus, Alter zwischen 65 und 74 bzw.

über 75 Jahre, Diabetes, stattgehabter Schlaganfall und Gefäßerkrankung. Anhand dieses Scores wird die Indikation zur Antikoagulation gestellt (Van Gelder et al. 2024). Der CHA₂DS₂-VA-Score zeigt sich insbesondere valide darin, Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko und somit ohne Indikation zur Antikoagulation zu identifizieren (Hindricks et al. 2020).

Im Falle des Beginns einer Antikoagulation muss auch das Blutungsrisiko beachtet werden. Veränderbare Risikofaktoren für Blutungsereignisse sollten behandelt werden, um die Sicherheit der Therapie zu verbessern. Dazu sollte eine engmaschige Kontrolle einer eventuell vorliegenden Hypertonie erfolgen. Patienten sollten angewiesen werden, übermäßigen Alkoholkonsum zu vermeiden. Zudem sollte die unnötige Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und entzündungshemmenden Medikamenten vermieden werden. Darüber hinaus sollte eine Therapie mit Antikoagulantien sorgfältig überwacht werden. Aktuell wird kein klinischer Score für die Beurteilung des Blutungsrisikos empfohlen.

Es gibt Risikofaktoren, die sowohl das Risiko für thromboembolische Ereignisse als auch das Blutungsrisiko erhöhen (u.a. Hypertonie, Alter, stattgehabter Schlaganfall). Dementsprechend sollte ein hohes Blutungsrisiko bei Patienten nicht automatisch zum Absetzen der Antikoagulation führen, da gerade diese Patienten einen noch größeren Nutzen der Antikoagulation haben (Van Gelder et al. 2024).

Therapie der Symptome durch Rhythmus- oder Frequenzkontrolle (R)

Bei der Therapie von VHF wird grundsätzlich zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrolle unterschieden. Rhythmuskontrolle bedeutet die Wiederherstellung des SR, Frequenzkontrolle das Vermeiden von anhaltender Tachykardie.

Frequenzkontrolle

Oftmals reicht die Frequenzkontrolle zur Therapie von Symptomen des VHF aus. Es gibt keine Evidenz zur optimalen Herzfrequenz bei VHF. Eine strikte Einstellung der Herzfrequenz auf unter 80 Schläge pro Minute (bpm) konnte keine Vorteile gegenüber einer Einstellung auf unter 110 bpm zeigen (Van Gelder et al. 2010).

Zur pharmakologischen Frequenzkontrolle werden in erster Linie Betablocker, Calciumkanalblocker vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ und Digoxin verwendet. Auch wenn einige antiarrhythmische Medikamente (AADs) zusätzlich die Herzfrequenz senken, sollten diese primär zur Rhythmuskontrolle eingesetzt werden. Sollten verschiedene Versuche der Frequenz- und Rhythmuskontrolle scheitern oder nicht vertragen werden, kann zur interventionellen Frequenzkontrolle die Ablation des AV-Knotens mit Schrittmacherimplantation erwogen werden (Van Gelder et al. 2024).

Rhythmuskontrolle

Während frühere Studien keinen Vorteil der Rhythmuskontrolle gegenüber der Frequenzkontrolle zeigen konnten (Al-Khatib et al. 2014), ist inzwischen nachgewiesen, dass eine frühe rhythmuskontrollierende Therapie das kardiovaskuläre Outcome im Vergleich zu primär frequenzkontrollierender Therapie signifikant verbessert (Kirchhof et al. 2020).

Die wichtigsten Ansätze zur Rhythmuskontrolle sind die Kardioversion (CV), antiarrhythmische Pharmakotherapie sowie Katheterablation.

Eine CV kann elektrisch oder pharmakologisch durchgeführt werden. Bei hämodynamisch instabilen Patienten, die eine notfallmäßige CV benötigen, wird aufgrund der höheren Effektivität die elektrische CV bevorzugt. Bei stabilen Patienten können beide Optionen erwogen werden. Hält nach CV der SR an, gibt es Hinweise darauf, dass dies die Lebensqualität erhöht. In den ersten 48 Stunden nach Auftreten von VHF-assoziierten Symptomen ist eine abwartende Haltung („wait and watch“) einer direkten CV ebenbürtig (Van Gelder et al. 2024).

Eine länger anhaltende Therapie mit AADs kann die Anzahl der Patienten im SR deutlich erhöhen. Eine Therapie mit AADs ist generell weniger wirksam als die Katheterablation (Van Gelder et al. 2024). Insgesamt wird die Wirksamkeit von AADs als moderat beschrieben. Sie haben potentiell unerwünschte Nebenwirkungen und einige könnten sogar zu erhöhter Sterblichkeit führen (Lafuente-Lafuente et al. 2012). Außerhalb des Settings der ‚Early Rhythm-Control‘ (Kirchhof et al. 2020) ist kein Nutzen in Bezug auf klinisch relevante

Endpunkte (z.B. Schlaganfall oder Herzinsuffizienz) nachgewiesen (Lafuente-Lafuente et al. 2012). In der ESC-Leitlinie zu VHF wird daher betont, dass Sicherheitsaspekte eher als die Wirksamkeit bei der Auswahl des AAD zu erwägen sind (Van Gelder et al. 2024).

Die Katheterablation hat sich in der Behandlung des VHF etabliert. Ziel einer Ablation ist es, die für die Pathophysiologie des VHF grundlegenden *Trigger* zu eliminieren und *Substrate* zu modifizieren. Durch verschiedene Techniken der Ablation werden Läsionen gesetzt, die elektrisch nichtleitendes Narbengewebe erzeugen. Dieses Narbengewebe isoliert die *Trigger* vom restlichen Vorhof und unterbricht arrhythmogene Leitungswege im individuellen *Substrat* (Buist et al. 2021). Auf Grundlage der Erkenntnis, dass die *Trigger* zur Initiierung des VHF hauptsächlich in den Pulmonalvenen liegen (Haïssaguerre et al. 1998), ist die Pulmonalvenenisolation zum Goldstandard der Katheterablation geworden. Trotz erfolgreicher Pulmonalvenenisolation treten Rezidive von VHF regelmäßig auf. Gerade bei Patienten mit persistierendem VHF lassen sich gehäuft *Trigger* außerhalb der Pulmonalvenen nachweisen. Um diese zu erfassen, sind ausgedehntere Ablationsstrategien entwickelt worden. Hierzu zählen unter anderem die Anlage linearer Läsionen, die elektrische Isolation des linken Vorhofs und die Ablation komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE). Bisher konnten diese Verfahren jedoch keinen konsistenten klinischen Nutzen nachweisen, welcher ihren Einsatz zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation im ersten Eingriff rechtfertigen würde (Buist et al. 2021).

Die richtige Durchführung einer Katheterablation erfordert Expertise. Sofern von geschulten Anwendern durchgeführt, ist sie ein sicheres Verfahren und beim Erreichen eines SR sowie bei der Verbesserung von Symptomen der antiarrhythmischen Pharmakotherapie überlegen (Van Gelder et al. 2024). In der vielbeachteten CABANA-Studie aus dem Jahr 2019 konnte eine Verbesserung der Lebensqualität durch Katheterablation, verglichen mit antiarrhythmischer Pharmakotherapie, nachgewiesen werden (Mark et al. 2019). Im Vergleich zu AADs konnte die Katheterablation jedoch das Auftreten von Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen nicht signifikant reduzieren (Packer et al. 2019). Ein hohes Crossover zwischen den Therapiearmen und niedrige Ereignisraten schränken die Aussagekraft der Studie ein. Es scheint weiterhin möglich, dass die

Katheterablation Morbidität und Mortalität senkt. Trotzdem bleibt die Indikation für eine Katheterablation somit aktuell auf den am besten belegten klinischen Nutzen beschränkt, die Reduktion von VHF-assoziierten Symptomen (Buist et al. 2021).

Es stehen verschiedene Techniken der Ablation zur Verfügung. Die Radiofrequenzablation (RF-Ablation) ist bis heute die am häufigsten verwendete Technik (Iliodromitis et al. 2022). Durch kontinuierliche Hochfrequenzapplikation Punkt-für-Punkt wird lokal eine Gewebse Nekrose induziert, welche zur Bildung des elektrisch nichtleitenden Narbengewebes führt. Der thermische Effekt entsteht durch Wechselstrom, der an das Myokard abgegeben wird und aufgrund des elektrischen Widerstands Hitze erzeugt. Myokardzellen werden ab 50 °C irreversibel geschädigt. Die durch RF gesetzten Läsionen bestehen jedoch oft aus einer Mischung aus Myokardnekrose und reversiblen Gewebsödem. Dies kann zu Rekonnektionen der Pulmonalvenen mit erhöhtem Rezidivrisiko führen (Buist et al. 2021). Die RF-Ablation war historisch die erste etablierte Methodik zur Isolation von Pulmonalvenen. Sie wird jedoch aufgrund der Notwendigkeit eines 3D-Mappings und des damit verbundenen Zeitaufwandes zunehmend weniger für Erstprozeduren angewandt. Es wurden alternative Techniken entwickelt, welche die Prozedur der Pulmonalvenenisolation verkürzen und vereinfachen konnten. Die am häufigsten verwendete alternative Methode ist die Ablation mittels Kryoballon. Ein Druckluftballon wird benutzt, um das Ostium der Pulmonalvene zu verschließen. Mithilfe von flüssigem Stickstoff wird der Ballon stark abgekühlt. Gefriert Gewebe auf unter -40 °C, so gefriert intrazelluläres Wasser, was durch Zerstörung von Zellorganellen und Zellmembran zum irreversiblen Zelltod führt. Der wesentliche Vorteil dieser Technik besteht darin, dass die zirkumferentielle Ablation nicht Punkt-für-Punkt, sondern durch einen einzigen Schritt („single-shot“) gelingt (Buist et al. 2021). In der ‚FIRE AND ICE‘ Studie war die Verwendung eines Kryoballons im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit der RF-Ablation nicht unterlegen. Bei Verwendung des Kryoballons konnte die Interventionszeit signifikant verkürzt werden, während die Durchleuchtungszeit länger war (Kuck et al. 2016). Typische Komplikation der Ablation mit Kryoballon ist die Verletzung des *Nervus phrenicus*. Daten aus dem ‚YETI‘-Register zeigten aber, dass die meisten Verletzungen keinen dauerhaften Schaden verursachen und eine anhaltende Parese sehr selten ist (Buist et al. 2021).

Dynamische Neubeurteilung der Therapie im Verlauf (E)

Die Entstehung und das Fortschreiten von VHF resultieren aus den kontinuierlichen Wechselwirkungen zwischen zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen (elektrisch, zellulär, neurohormonal und hämodynamisch) sowie klinischen Faktoren und Komorbiditäten. Diese Faktoren unterliegen erheblichen zeitlichen Schwankungen. Das individuelle Risikoprofil eines Patienten ist nicht statisch. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt daher eine regelmäßige Neubewertung der Therapie in Abhängigkeit des sich verändernden Risikoprofils, um die Qualität der gesamten Behandlung zu verbessern. Dies kann das Fortschreiten von VHF verlangsamen oder sogar umkehren, die Lebensqualität steigern und unerwünschte Ereignisse wie HI, Thromboembolien und schwere Blutungen verhindern (Van Gelder et al. 2024).

2.2 Herzinsuffizienz

2.2.1 Definition

HI beschreibt das Unvermögen eines erkrankten Herzens, den peripheren Geweben genügend Blut und Sauerstoff zur Verfügung zu stellen, um ihren metabolischen Anforderungen gerecht zu werden (Tanai and Frantz 2015). In einem internationalen Positionspapier mehrerer Fachgesellschaften aus dem Jahr 2021 wird eine universale Definition vorgeschlagen. Demnach ist HI ein klinisches Syndrom mit Symptomen und/oder Zeichen einer strukturellen und/oder funktionalen kardialen Abnormalität, belegt durch erhöhte natriuretische Peptide und/oder objektive Belege einer pulmonalen oder systemischen Stauung (Bozkurt et al. 2021).

2.2.2 Pathophysiologie und Ätiologie

Das Konzept der Pathophysiologie einer HI ist mit zunehmenden Erkenntnissen komplexer geworden. Während der Fokus zuerst auf der nachlassenden Pumpleistung und zunehmenden Volumenbelastung des Ventrikels lag, wird heute

von einer Kaskade struktureller, funktioneller und biologischer Veränderungen ausgegangen (Jessup and Brozena 2003).

Die Pathophysiologie der nachlassenden Pumpleistung kann aus verschiedenen Perspektiven beschrieben werden. Zum einen kommen die Aspekte des *Vorwärts-* und *Rückwärtsversagens* zum Tragen. Hierbei wird zusätzlich zwischen Rechts- und Linksherzinsuffizienz unterschieden. Diese werden als separate Entitäten beschrieben, auch wenn sich Patienten in vielen Fällen mit einer Mischung aus beiden vorstellen. *Vorwärtsversagen* beschreibt im Falle einer Rechtsherzinsuffizienz die verminderte Perfusion des Lungen- und im Falle einer Linksherzinsuffizienz des Systemkreislaufs. Unter *Rückwärtsversagen* wird die Stauung von venösem Blut vor dem Herzen verstanden, bedingt durch die mangelnde Pumpleistung. Der hydrostatische Druck in den Kapillaren steigt an. Durch Stauung vor dem rechten Ventrikel kommt es typischerweise zu peripheren Ödemen und Stauung im Gastrointestinaltrakt bis hin zu Aszites. Bei Stauung vor dem linken Ventrikel sind pulmonale Stauung bis hin zum Lungenödem typisch (Tanai and Frantz 2015).

Strukturell wird, ähnlich wie beim VHF, ein Prozess des *remodeling* beschrieben. Bei der HI kommt es jedoch primär zu *remodeling* der Ventrikel. *Remodeling* tritt unter verschiedenen Bedingungen auf, vor allem bei stattgehabtem Myokardinfarkt, Kardiomyopathie (CMP), arterieller Hypertonie und Klappenvitien. Charakteristika sind Hypertrophie, Verlust von Myozyten und interstitielle Fibrose (Jessup and Brozena 2003). Die zwei wichtigsten Formen des *remodeling* auf makroskopischer Ebene sind die Dilatation und die konzentrische Hypertrophie des Ventrikels. Zur Dilatation kann es durch initiale Schädigung des Myokards wie beim Herzinfarkt kommen. Bei einer CMP kann dieser Prozess jedoch auch ohne diese initiale Schädigung auftreten. Der Verlust von Myozyten verursacht eine pathologische Belastung des Ventrikels. Der Ventrikel dilatiert, seine Wand verdünnt sich und er wird mit Volumen überladen (Abb. 1, rechts). Dies schränkt seine Pumpfunktion und Kontraktilität ein. Funktionell resultiert eine systolische HI, die Ejektionsfraktion (EF) ist reduziert. Die EF ist der Anteil des enddiastolischen Füllungsvolumens des Ventrikels, der in der Systole ausgeworfen wird (Jessup and Brozena 2003).

Demgegenüber kann z.B. im Rahmen einer hypertensiven Herzerkrankung eine konzentrische Hypertrophie auftreten (Abb. 1, Mitte). Aufgrund der Hypertrophie

und der damit verminderten Flexibilität der Wand des Ventrikels sind bei gegebenem ventrikulärem Volumen die Füllungsdrücke pathologisch erhöht. Solche Herzen kontrahieren in der Systole normal, die Entspannung und Füllung in der Diastole sind jedoch beeinträchtigt. Durch die gestörte Füllung ist auch der kardiale Auswurf insgesamt erniedrigt, die EF bleibt jedoch normwertig. Funktionell resultiert eine diastolische HI mit erhaltener EF (Jessup and Brozena 2003).

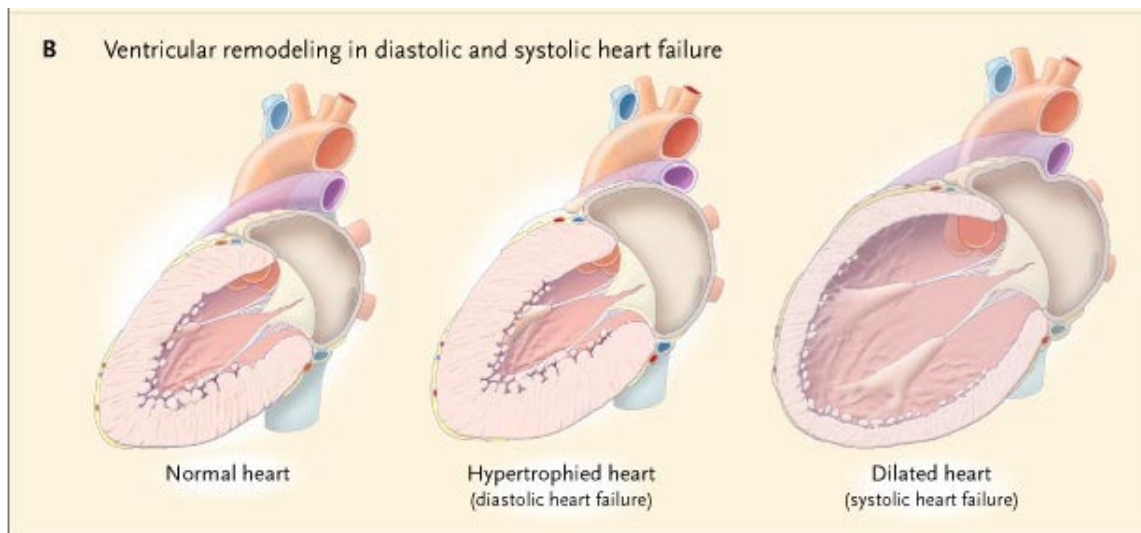


Abbildung 1: Ventrikuläres remodeling bei diastolischer und systolischer HI. Entnommen aus (Jessup and Brozena 2003).

2.2.3 Epidemiologie

In entwickelten Ländern leiden 1-2% der Bevölkerung an HI. Unter den über 65-jährigen sind sogar bis zu 10% an HI erkrankt. Das Lebenszeitrisko eines 40-jährigen Menschen, eine HI zu entwickeln, liegt bei rund 1/5 (McMurray and Pfeffer 2005). Daraus resultiert eine große Belastung für die Gesundheitsversorgung. Ca. 20% aller Krankenhausaufenthalte von Personen älter als 65 Jahre werden durch HI verursacht (Jessup and Brozena 2003). HI ist verantwortlich für ungefähr 2% aller Gesundheitsausgaben (McMurray and Pfeffer 2005).

2.2.4 Klassifikation

HI kann anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) eingeteilt werden. Es werden folgende Kategorien unterschieden: HI mit reduzierter EF (HFrEF), HI

mit mäßiggradig reduzierter EF (HFmrEF) und HI mit erhaltener EF (HFpEF) (McDonagh et al. 2021).

- HFrEF: Es bestehen Symptome der HI. Die LVEF ist $\leq 40\%$
- HFmrEF: Es bestehen Symptome der HI. Die LVEF liegt zwischen 41 und 49%. Retrospektive Analysen konnten zeigen, dass diese Patienten wohl von den gleichen Therapieansätzen wie Patienten mit HFrEF profitieren können.
- HFpEF: Es bestehen Symptome der HI. Die LVEF ist $\geq 50\%$. Zusätzlich muss eine strukturelle und/oder funktionelle kardiale Pathologie nachgewiesen sein und/oder erhöhte natriuretische Peptide (McDonagh et al. 2021).

Näherungsweise wird davon ausgegangen, dass etwa die Hälfte der Patienten mit HI eine HFrEF hat und die andere Hälfte eine HFpEF bzw. HFmrEF. Diese Zahlen beruhen vor allem auf Studien mit hospitalisierten Patienten. In einem Langzeitregister ambulanter HI-Patienten der European Society of Cardiology (ESC) hatten 60% eine HFrEF, 24% eine HFmrEF sowie 16% eine HFpEF (McDonagh et al. 2021).

Patienten mit HFmrEF haben bezüglich einiger klinischer Merkmale im Durchschnitt mehr Gemeinsamkeiten mit HFrEF als mit HFpEF. So sind sie (wie HFrEF-Patienten) häufiger männlich, jünger, haben häufiger eine koronare Herzerkrankung (KHK) und weniger häufig VHF als Patienten mit HFpEF (McDonagh et al. 2021).

Neben der Einteilung der HI anhand der LVEF ist die Klassifikation nach der New York Heart Association (NYHA) weit verbreitet. Sie orientiert sich an der Schwere der HI-assoziierten Symptome.

- NYHA I: Es besteht keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Gewöhnliche körperliche Aktivität verursacht keine übermäßige Dyspnoe, Müdigkeit oder Palpitationen.

- NYHA II: Es besteht eine leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. In Ruhe bestehen keine Symptome. Gewöhnliche körperliche Aktivität verursacht übermäßige Dyspnoe, Müdigkeit oder Palpitationen.
- NYHA III: Es besteht eine deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. In Ruhe bestehen keine Symptome. Bereits leichte körperliche Aktivität verursacht übermäßige Dyspnoe, Müdigkeit oder Palpitationen.
- NYHA IV: Jegliche körperliche Aktivität verursacht Beschwerden. In Ruhe können Symptome vorhanden sein. Falls körperliche Aktivität unternommen wird, verschlimmern sich die Beschwerden (McDonagh et al. 2021).

Die Symptome der HI, wie sie in der nach den Kriterien der NYHA klassifiziert sind, hängen dabei kaum mit der LVEF zusammen (Ponikowski et al. 2016). Die Anwendung der NYHA-Klassifikation ist einfach, ihr prognostischer Nutzen jedoch verhältnismäßig schlecht. Dies ist vor allem bei Patienten mit milden Symptomen klinisch relevant. Diese können trotzdem eine hohe Morbidität und Mortalität aufweisen (McDonagh et al. 2021).

2.3 Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz

2.3.1 Epidemiologie

VHF und HI treten häufig gemeinsam auf. Die Erkrankungen teilen gemeinsame Risikofaktoren. Zu den wichtigsten gehören fortgeschrittenes Alter, arterielle Hypertonie, obstruktive Schlafapnoe, Übergewicht, und KHK (Sugumar et al. 2019). Darüber hinaus beeinflussen sich VHF und HI gegenseitig, so kann VHF eine HI verursachen oder ihren Verlauf verschlimmern und umgekehrt (McDonagh et al. 2021). In einer Analyse der Framingham Studie aus dem Jahr 2016 hatte mehr als die Hälfte der Teilnehmer mit HI zu irgendeinem Zeitpunkt ein VHF. Das VHF trat mit höherer Wahrscheinlichkeit vor als nach der HI auf. Im Detail trat das VHF häufiger vor einer HFpEF als vor einer HFrEF auf. Abweichend von der heutigen Definition wurden in dieser Studie HFpEF als LVEF $\geq 45\%$ und HFrEF als LVEF $\leq 44\%$ definiert. Es wurden keine Aussagen über VHF und HFmrEF getroffen (Santhanakrishnan et al. 2016). Die Tendenz deckt sich jedoch mit Daten aus

einem großen schwedischen Register für HI. Diese zeigen, dass VHF bei HI mit steigender LVEF zunehmend häufiger auftritt. Hier war die Prävalenz von VHF bei HFpEF 65%, bei HFmrEF 60% und bei HFrEF 53%. Obwohl sich in dieser Studie in den Baseline-Daten deutliche Unterschiede zwischen den HI-Gruppen zeigten, waren die unabhängigen Risikofaktoren für VHF in allen drei HI-Gruppen sowohl in Art als auch Umfang erstaunlich ähnlich. Dazu zählten höheres Alter, männliches Geschlecht, Dauer der HI und stattgehabter Schlaganfall. Die Autoren schlussfolgerten, dass VHF auf sehr ähnliche und enge Weise mit HI verbunden sein muss und wohl keine alters- und komorbiditätsbedingte Erscheinung sei (Sartipy et al. 2017).

In der genannten Analyse der Framingham Studie hatte umgekehrt mehr als ein Drittel der Teilnehmer mit VHF zu irgendeinem Zeitpunkt eine HI. Analog entwickelte sich die HI mit höherer Wahrscheinlichkeit nach dem VHF als davor (Santhanakrishnan et al. 2016).

Die Zahlen verdeutlichen den engen Zusammenhang dieser beiden weit verbreiteten Erkrankungen. Die Inzidenz von HI nach VHF ist ungefähr doppelt so hoch wie die Inzidenz von Schlaganfall nach VHF (Piccini et al. 2013). Es gilt daher, bei der Therapie von VHF in Zukunft Strategien zur Prävention von HI zu implementieren, ähnlich wie es bereits zur Prävention des Schlaganfalls getan wird (Santhanakrishnan et al. 2016).

2.3.2 Pathophysiologie der Interaktion von VHF und HI

VHF und HI interagieren auf komplexe Art und Weise miteinander. Es entsteht ein Teufelskreis, in dem eine Erkrankung zur Entstehung und Aufrechterhaltung der anderen führt. Obwohl prognostisch und therapeutisch relevant, kann die Frage nach dem zeitlichen Zusammenhang der Erkrankungen klinisch oft nicht geklärt werden. Die zugrundeliegende Beziehung kann mit der von ‚Huhn und Ei‘ verglichen werden (Prabhu et al. 2017b). Im Folgenden werden die verschiedenen Mechanismen der Interaktion strukturiert und getrennt voneinander beschrieben, was nicht darüber hinwegtäuschen sollte, dass sie in der Realität dynamischer verlaufen.

Der Einfluss von VHF auf HI

VHF kann sowohl zu systolischer als auch zu diastolischer Dysfunktion des Herzens führen. Im Hinblick auf das Thema dieser Arbeit soll der Einfluss auf die systolische Funktion im Fokus stehen.

Es können zwei Arten von VHF-bezogener systolischer Dysfunktion unterschieden werden. Typ 1 beschreibt den Fall, dass die systolische Dysfunktion vollständig durch das VHF verursacht wird und sich die systolische Funktion bei Wiederherstellung des SR normalisiert. Typ 2 beschreibt den Fall, dass VHF nur mittelbar für die systolische Dysfunktion verantwortlich ist und es durch Erreichen eines SR nur zu einer teilweisen Erholung der systolischen Funktion kommt. Die wichtigsten Mechanismen, über die VHF zu einer systolischen Dysfunktion führt, sind Tachykardie und unregelmäßiger Herzschlag (Sugumar et al. 2019).

- Tachykardie: Induziert man im Tiermodell mittels schneller ventrikulärer Stimulation eine anhaltende Tachykardie, lässt sich nach wenigen Wochen eine CMP mit eingeschränkter LVEF nachweisen. Es handelt sich um eine sogenannte Tachymyopathie. Diese ist im Tiermodell bei normaler Herzfrequenz innerhalb weniger Wochen reversibel. Strukturelles Korrelat der Tachymyopathie ist ein ventrikuläres *remodeling* mit Dilatation des linken Ventrikels und Abnahme der myokardialen kontraktilen Funktion. Auf zellulärer Ebene führt die anhaltende Tachykardie zu Verlängerung der Myozyten und zu einer Akkumulation von Ca^{2+} -Ionen. Dies hat ein vermindertes Ansprechen der kardialen Myofilamente auf Ca^{2+} zur Folge und kann den Zelltod durch Apoptose induzieren. In der extrazellulären Matrix (EZM) kommt es zu einem Verlust des fibrillären Kollagens und einer beeinträchtigten Bindung zwischen Myozyten und EZM (Sugumar et al. 2019).
- Unregelmäßiger Herzschlag: Die pathophysiologischen Mechanismen, über die ein unregelmäßiger Herzschlag zu systolischer Dysfunktion führt, sind weniger gut verstanden. Auch hier scheint die intrazelluläre Ca^{2+} -Homöostase eine Rolle zu spielen. Insgesamt ist der Aspekt des unregelmäßigen Herzschlags bei adäquater Frequenzkontrolle eher

unterschätzt worden (Sugumar et al. 2019). In der CAMERA-MRI Studie konnte der Einfluss des unregelmäßigen Herzschlags jedoch gut demonstriert werden. Es wurde bei Patienten mit systolischer Dysfunktion (LVEF $\leq 45\%$) eine medikamentöse Frequenzkontrolle mit Rhythmuskontrolle durch Katheterablation verglichen. In Bezug auf die LVEF zeigten sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten mit Rhythmuskontrolle (Prabhu et al. 2017a).

VHF führt über drei Schlüsselmechanismen zu diastolischer Dysfunktion. Dabei handelt es sich um den Verlust der atrialen Systole mit unregelmäßigem Herzschlag, Tachykardie und diffuse Fibrose. Obwohl die diastolische Dysfunktion zentrales Merkmal der HFpEF ist, spielt sie auch bei HFrEF und HFmrEF eine Rolle. Durch die genannten Mechanismen wird die Füllung des linken Ventrikels gestört und es kommt aufgrund verminderter Flexibilität des Herzens zu pathologisch erhöhten Füllungsdrücken (Sugumar et al. 2019).

Der Einfluss von HI auf VHF

Das Hauptmerkmal von systolischer und diastolischer HI ist ein erhöhter enddiastolischer Druck im linken Ventrikel, auch wenn dieser jeweils auf unterschiedlichen Mechanismen beruht. Ein erhöhter enddiastolischer Druck im linken Ventrikel führt zu erhöhten Füllungsdrücken im linken Vorhof. Die erhöhten Füllungsdrücke verursachen eine mechanische Belastung der Vorhofwand mit daraus folgender neurohormoneller Aktivierung, gestörter Ca^{2+} -Regulation und Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Diese fördern elektrisches und strukturelles *remodeling*, was VHF auslösen und aufrechterhalten kann (Prabhu et al. 2017b).

Im Rahmen der exzentrischen Dilatation des linken Ventrikels, wie sie bei systolischer HI auftritt, kommt es häufig zu einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (FMI). FMI ist ein spezifisch wichtiger Mechanismus zur Auslösung von VHF. In einer Studie mit Patienten mit stattgehabtem Herzinfarkt ließ sich ein schweregradabhängiger Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer FMI und VHF belegen (Bahouth et al. 2010).

- Neurohormonelle Aktivierung: Durch linksventrikuläre Dysfunktion wird eine Reihe neurohormoneller Signalwege aktiviert, deren wichtigster das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist. Direkt oder indirekt aktiviert das RAAS zahlreiche andere Signalwege. Sie verursachen in den Vorhöfen *remodeling*, charakterisiert durch Hypertrophie und Apoptose der Myozyten, Kollagenablagerungen und interstitielle Veränderungen (Prabhu et al. 2017b).
- Gestörte Ca²⁺-Regulation: Im Schafsmodell von HI kann eine Reduktion von L-Typ Calciumkanälen bestimmt werden, die zu einer intrazellulären Akkumulation von Ca²⁺ in den atrialen Kardiomyozyten führt. Dadurch bekommen diese eine Prädisposition für frühe und späte Nachdepolarisationen, eine wichtige Eigenschaft von *Triggern* von VHF (Prabhu et al. 2017b).
- Aktivierung des sympathischen Nervensystems: Im Versuch, die bei HI chronisch reduzierte Pumpleistung des Herzens zu kompensieren, kommt es zu einer anhaltenden adrenergen Überaktivität. Es werden vermehrt Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet. Vor allem über β -adrenerge Stimulation werden komplexe Veränderungen der elektrischen Eigenschaften der Kardiomyozyten bewirkt, die VHF begünstigen (Prabhu et al. 2017b).

2.3.3 Prognostische Relevanz

VHF und HI beeinflussen sich gegenseitig auf schädliche Art und Weise. Das beeinflusst die Prognose der betroffenen Patienten, wobei der zeitliche Zusammenhang der beiden Erkrankungen eine entscheidende Rolle spielt (Smit et al. 2012).

Bei Patienten mit VHF und HI führt HI, unabhängig von anderen kardiovaskulären Diagnosen und Risikofaktoren, zu einer schlechteren Prognose als bei Patienten mit VHF ohne HI (Wang et al. 2003).

Unter HI-Patienten ist VHF ein unabhängiger Prädiktor für schlechtere Lebensqualität und Fortschreiten der HI. Ob VHF auch ein Prädiktor für erhöhte Mortalität bei HI ist, bleibt bei ambivalenter Datenlage unklar (Ling et al. 2016). In

einer Meta-Analyse mit mehr als 150 000 HI-Patienten aus dem Jahr 2014 konnte jedoch eine Assoziation zwischen VHF und erhöhter Mortalität bei HI nachgewiesen werden. Ob VHF dann ursächlich für die erhöhte Mortalität oder viel eher ein Marker fortgeschrittener Erkrankung des Herzens sein soll, bleibt fraglich. In dieser Studie war VHF bei HFpEF mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet als bei HFrEF. Über pathophysiologische Mechanismen, welche diesen Unterschied erklären könnten, wurden keine Erkenntnisse gewonnen (Cheng et al. 2014). Die Datenlage zu unterschiedlichen Auswirkungen von VHF in HFrEF und HFmrEF ist sehr begrenzt. In einer Analyse des bereits weiter oben erwähnten schwedischen HI-Registers aus dem Jahr 2017 war VHF bei HFrEF und HFmrEF, verglichen mit SR, mit einem gleichermaßen erhöhten Risiko für Tod, HI-bedingter Hospitalisierung und Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA) assoziiert. Es konnten zwischen den HI-Entitäten keine signifikanten Unterschiede in dieser Hinsicht festgestellt werden (Sartipy et al. 2017). Betrachtet man Patienten mit den beiden Diagnosen VHF und HI, ergeben sich aus dem zeitlichen Verlauf der Erkrankungen unterschiedliche Implikationen. Patienten, die VHF vor oder gleichzeitig mit HI entwickeln, haben in der Regel weniger zugrundeliegende Erkrankungen und eine bessere Prognose. In diesem Fall könnten der HI möglicherweise öfter funktionelle und potenziell reversible Mechanismen zugrunde liegen. HI-Patienten, bei denen ein VHF auftritt, haben mehr zugrundeliegende Erkrankungen und eine schlechtere Prognose. Hier könnten schwere strukturelle Veränderungen überwiegen (Smit et al. 2012).

2.3.4 Katheterablation bei VHF und HFrEF/HFmrEF

Der Vorteil einer frühen rhythmuskontrollierenden Therapie („early rhythm control“, ERC), wie oben beschrieben, konnte nicht nur in der allgemeinen VHF-Population nachgewiesen werden (Kirchhof et al. 2020). In einer Subgruppenanalyse der EAST-AFNET4 Studie aus dem Jahr 2021 zeigte sich, dass der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Hospitalisierung wegen akuter HI oder akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit VHF und HI, die eine ERC erhielten, signifikant seltener auftrat als bei primär frequenzkontrollierender Therapie. Der Status der HI hatte keinen Einfluss auf diesen Effekt. ERC erfolgte überwiegend durch AADs und nicht durch Katheterablation (Rillig et al. 2021).

Die Datenlage zur Katheterablation in der Rhythmuskontrolle ist komplex. Bei Patienten mit VHF und HFrEF zeigten verschiedene randomisiert-kontrollierte Studien für die Katheterablation ein verbessertes Outcome im Hinblick auf Rezidive des VHF, LVEF und Mortalität für ausgewählte Patienten (Van Gelder et al. 2024). Eine Reduktion von Mortalität und Hospitalisierung durch Katheterablation bei VHF und HFrEF zeigte die CASTLE-AF Studie, welche Mortalität und HI-bedingte Hospitalisierung als primären Endpunkt definiert hatte (Marrouche et al. 2018). In die CASTLE-HTx Studie wurden Patienten mit VHF und HI im Endstadium eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder der Katheterablation in Kombination mit leitliniengerechter medikamentöser Therapie oder nur der medikamentösen Therapie zugeteilt. Die Kombination aus Katheterablation und leitliniengerechter medikamentöser Therapie war mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ein zusammengesetztes Endpunktereignis aus Tod jeglicher Ursache, Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems oder dringender Herztransplantation verbunden als die alleinige medikamentöse Therapie (Sohns et al. 2023). Obwohl VHF bei HI mit steigender LVEF zunehmend häufiger auftritt und die Rate unerwünschter Ereignisse gleichermaßen hoch ist (Sartipy et al. 2017), mangelt es an Evidenz bezüglich der Wirksamkeit der Katheterablation bei VHF und HFmrEF. In einer retrospektiven Studie aus Taiwan profitierten Patienten mit VHF und HFmrEF signifikant von einer Katheterablation. Sie wurden weniger häufig HI-bedingt hospitalisiert, hatten eine niedrigere Mortalität und auch die LVEF verbesserte sich, verglichen mit medikamentöser Therapie (Lee et al. 2023). Entsprechend der heterogenen Datenlage wird eine Katheterablation grundsätzlich als ‚second-line‘ Therapie nach Versagen oder Intoleranz von AADs empfohlen. Eine Ausnahme bilden Situationen, in denen der starke Verdacht einer Tachymyopathie besteht. Dann wird eine Katheterablation ausdrücklich zur Wiederherstellung der linksventrikulären Funktion empfohlen (Van Gelder et al. 2024).

3. Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Es wurden insgesamt 307 Patienten, die sich zwischen Februar 2017 und Februar 2020 im UHZ einer Pulmonalvenenisolation (PVI) unterzogen, in die vorliegende Analyse eingeschlossen. Diese PVI wurde als Index-Prozedur definiert. FUs wurden bis einschließlich 2021 erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte retrospektiv. Die Patientendaten wurden durch Sichtung der elektronischen Patientenakte im klinikinternen Informationssystem (Soarian®) gewonnen. Es wurden anonymisiert folgende Daten zum Zeitpunkt der Index-PVI erfasst: Demographische Parameter (u.a. Alter, Geschlecht), Nebendiagnosen, Laborwerte, Echoparameter, bereits stattgefundene antiarrhythmische Therapie, interventionsassoziierte Daten und Komplikationen sowie Medikation bei Aufnahme. Neben diesen Baseline-Daten wurden im FU der Patienten folgende Daten erfasst: Der zeitliche Abstand zur Baseline-Prozedur, das Auftreten von Rezidiven und erneute Katheterinterventionen. Die erhobenen Daten wurden in einem zentralen Register gesammelt und anschließend ausgewertet.

3.2 Einschlusskriterien

Für die Studie wurden die elektronischen Akten aller Patienten, die im definierten Zeitraum eine PVI am UKE erhalten haben, gescreent (Total n=1092). Von diesen wurden alle Patienten mit VHF und HI mit reduzierter LVEF in die Studie eingeschlossen (Total n=307). Die Diagnose HI mit reduzierter LVEF wurde anhand vorliegender Echokardiographieberichte oder Arztbriefe gestellt.

3.3 Ablation

3.3.1 Präprozedurale Vorbereitung

Bei stationärer Aufnahme erhielten alle Patienten vor der Einverständniserklärung eine ausführliche ärztliche Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen. Beides wurde schriftlich dokumentiert. Mögliche intrakardiale Thromben wurden bei allen Patienten vor dem Eingriff durch eine transösophageale Echokardiografie (TEE) ausgeschlossen. Direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs) mussten am Tag der PVI morgens pausiert werden. Wurden zur Antikoagulation Vitamin-K-Antagonisten eingenommen, lag der INR-Zielbereich möglichst in der unteren Norm.

3.3.2 Durchführung

Während der gesamten Prozedur wurden die Vitalparameter der Patienten (Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung) am Monitor überwacht. Die Patienten wurden für den Eingriff mittels Propofol und Fentanyl tief analgosediert, die Dosierung war bedarfsgerecht. Die PVI wurde durch Ablation mit RF oder Kryoballon durchgeführt.

Für RF-Ablationen wurde die rechte *Vena femoralis* nach Hautdesinfektion ultraschallgestützt dreifach punktiert, um drei venöse Zugänge zu schaffen. Über eine Punktionsstelle wurde ein 7 Fr Diagnostikkatheter im Koronarsinus (CS) positioniert. Über die anderen beiden Zugänge wurde die doppelte transseptale Punktion mit SL1 Schleusen (8,5 Fr) durchgeführt. Diese erfolgte in modifizierter Brockenbrough-Technik unter fluoroskopischer Überwachung. Nach erfolgreicher transseptaler Punktion wurde intravenös Heparin verabreicht, um eine aktivierte Gerinnungszeit (*activated clotting time*, ACT) von >300 s zu erreichen. Diese wurde regelmäßig kontrolliert und bei Bedarf durch Boli von intravenösem Heparin wieder in den Zielbereich gebracht. Die transseptalen Schleusen wurden zur Verhinderung von Thrombenbildung oder Luftembolien kontinuierlich mit heparinisierter Kochsalzlösung gespült. Die Pulmonalvenen wurden nach erfolgreichem Zugang zum linken Vorhof selektiv angiographisch mit Röntgenkontrastmittel in zwei verschiedenen Projektionen dargestellt (links bzw. rechts anterior oblique: LAO bzw. RAO), um ihre Ostien zu identifizieren. Waren die Patienten noch im VHF, wurden sie mit 200J in den SR kardiovertiert. Über die eine der beiden transseptalen Schleusen erfolgte der Vorschub des Diagnostik-Katheters und über die andere der Vorschub des Ablationskatheters. Die dreidimensionale elektroanatomische Rekonstruktion des linken Vorhofs geschah durch verschiedene Mapping-Systeme (CARTO, RHYTHMIA, NavX, EnSite, Acutus, KODEX-EPD). Die Ostien der Pulmonalvenen wurden im Mapping markiert.

Der Diagnostik-Katheter wurde nach dem elektroanatomischen Mapping nacheinander in den Pulmonalvenen platziert, der Ablationskatheter im antralen Bereich der Pulmonalvenen. Abladiert wurde mit RF, die Läsionen wurden zirkulär

Punkt-für-Punkt um die paarig angelegten Pulmonalvenen herum gesetzt. Die Ablationsstellen lagen aufgrund der Gefahr von Pulmonalvenenstenosen antral.

Die Ablationen mittels Kryoballon wurden mit dem Achieve™-Katheter (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) durchgeführt. Hierbei erfolgte eine doppelte Punktion der rechten Vena femoralis. Eine zusätzliche transseptale Punktion war nicht erforderlich, da der Achieve™-Katheter über das interne Lumen des Ballonkatheters in den linken Vorhof eingeführt wurde. Während der Ablationen mit dem Kryoballon erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Ösophagustemperatur mittels transoraler Temperatursonde. Für jede Pulmonalvene wurde die niedrigste erreichte Ösophagustemperatur dokumentiert. Erreichte die Temperatur $\leq 15^{\circ}\text{C}$, wurde die Applikation gemäß Sicherheitsprotokoll abgebrochen. Die Aktivität des Nervus phrenicus wurde durch hochfrequente Stimulation in der Vena cava superior mithilfe eines Diagnostik-Katheters überwacht, während die Zwerchfellantwort taktil kontrolliert wurde.

Der Kryoballon wurde *over-the-wire* in den linken Vorhof geführt und dort inflatiert. Die Positionierung erfolgte analog zur RF-Ablation im Antrum der Pulmonalvenen, um postprozedurale Stenosen zu verhindern. Der Kontakt von Ballon zum Gewebe wurde durch Applikation von Kontrastmittel in die Pulmonalvenen überprüft, welches bei gutem Kontakt nicht in den Vorhof zurückfließen kann. Der Kühlvorgang wurde gestartet, die lokalen Temperaturen durch einen im Ballon befindlichen Temperatursensor kontinuierlich überwacht.

Sowohl bei Ablation mit RF als auch mit Kryoballon wurde im Anschluss an die Isolation aller Pulmonalvenen ein Zeitraum von 30 Minuten abgewartet, an dessen Ende die elektrische Isolation erneut überprüft wurde. Waren dann mit dem Diagnostikkatheter in den Pulmonalvenen keine elektrischen Potenziale mehr nachweisbar, war von einer kompletten elektrischen Isolation der Pulmonalvenen auszugehen und der Endpunkt der Ablation erreicht.

3.3.3 Postprozedurales Vorgehen

Unmittelbar nach der PVI wurde ein Perikarderguss mittels transthorakaler Echokardiographie ausgeschlossen. Über den Punktionsstellen wurde ein Druckverband angebracht. DOAKs wurden sechs Stunden nach der Prozedur wieder in normaler Dosis eingenommen. Die Patienten blieben mindestens eine weitere Nacht stationär im Krankenhaus. Vor der Entlassung wurde zur Kontrolle ein EKG geschrieben. Die Patienten erhielten einen Protonenpumpeninhibitor, dessen Einnahme für 6 Wochen empfohlen wurde.

3.3.4 Erneute Ablation bei Rezidiv

Wurde im Fall eines VHF-Rezidivs nach der sog. blanking period - der ersten postprozeduralen Phase von etwa 3 Monaten, in der Arrhythmien auftreten können, ohne dass sie als Therapieversagen gewertet werden - die Indikation zu einer erneuten Ablation gestellt, wurde während der Prozedur primär die vollständige elektrische Isolation der Pulmonalvenen überprüft. Dazu wurde ein Diagnostikkatheter innerhalb der Pulmonalvenen platziert, um eventuelle elektrische Potenziale wahrzunehmen. Hatte eine Leitungserholung stattgefunden, wurden bestehende Überleitungsstellen erneut abladiert. Zeigten sich die Pulmonalvenen anhaltend elektrisch isoliert, musste die Ablation nach elektroanatomischem Mapping um komplexere Läsionen erweitert werden. Dazu gehörte u.a. die Substratmodifikation, die Anlage linearer Läsionen oder die Ablation komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE).

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte durch den wissenschaftlichen Mitarbeiter Dr. Hans Pinnschmidt aus dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie am Zentrum für Experimentelle Medizin in Hamburg.

Stetige normalverteilte Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. Stetige nicht-normalverteilte und ordinalskalierte Variablen werden als Median und 25. bzw. 75. Perzentile (IQR) beschrieben. Kategoriale Daten werden als absolute und relative Häufigkeit beschrieben. Das rezidivfreie Überleben und die Prozedurdauer werden mit Kaplan-Meier-Kurven beschrieben.

Gruppenunterschiede stetiger Variablen wurden mittels zweiseitiger t-Tests überprüft. Gruppenunterschiede ordinalskaliert Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft. Gruppenunterschiede kategorialer Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test überprüft. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt, es wurden gleiche Varianzen angenommen.

Die Analysen wurden mit SPSS durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Baseline Daten

4.1.1 Demographische Daten

Es wurden 141 Patienten mit VHF und HFmrEF in die Gruppe 1 der Studie eingeschlossen, davon waren 116 (82%) männlich. Das Durchschnittsalter betrug 66 ± 10 Jahre. Die Patienten waren im Schnitt $1,77 \pm 0,08$ m groß und 88 ± 18 kg schwer. Es ergab sich ein durchschnittlicher BMI von 28 ± 5 kg/m².

Darüber hinaus wurden 166 Patienten mit VHF und HFrEF in die Gruppe 2 der Studie eingeschlossen, davon waren 128 (77%) männlich. Das Durchschnittsalter betrug 64 ± 11 Jahre. Die Patienten waren im Schnitt $1,78 \pm 0,09$ m groß und 89 ± 17 kg schwer. Der durchschnittliche BMI lag bei 28 ± 4 kg/m².

Tabelle 2: Demographische Daten

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
Männliches Geschlecht (n)	116 (82%)	128 (77%)
Alter (Jahre)	66 ± 10	64 ± 11
Größe (m)	$1,77 \pm 0,08$	$1,78 \pm 0,09$
Gewicht (kg)	88 ± 18	89 ± 17

BMI (kg/m ²)	28 ±5	28 ±4
--------------------------	-------	-------

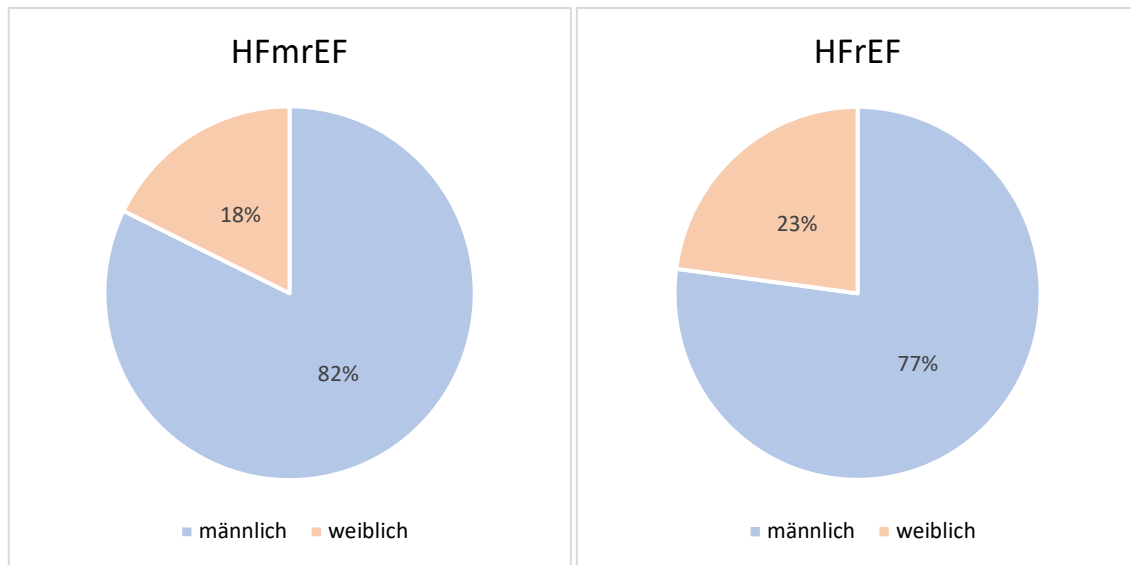


Abbildung 2: Geschlechterverteilung

4.1.2 Krankengeschichte

In Gruppe 1 lag paroxysmales VHF bei 25 (18%) Patienten und persistierendes VHF bei 115 (82%) Patienten vor. Vorhofflattern in der Krankengeschichte hatten 26 (18%) Patienten. Bei 101 (72%) Patienten wurde die Index-PVI mit RF-Ablation durchgeführt, bei den anderen 40 (28%) mit einem Kryoballon. Die Zeit im VHF war bei 91 Patienten ermittelbar und lag im Schnitt bei 60 ± 74 Monaten. 109 (77%) der Patienten waren bereits mindestens einmal kardiovertiert worden. Im Schnitt war jeder Patient 2 ± 2 Mal kardiovertiert worden. 46 (33%) hatten bereits in der Vorgeschichte mindestens eine Katheterablation erhalten, im Schnitt hatte jeder Patient 1 ± 1 Katheterablation im Vorfeld erhalten.

In Gruppe 2 hatten 30 Patienten (18%) paroxysmales VHF und 135 Patienten (81%) persistierendes VHF. Vorhofflattern in der Krankengeschichte hatten 34 (20%) Patienten. Eine RF-Ablation als Index-Prozedur erhielten 124 Patienten (75%), eine Ablation mit Kryoballon 42 Patienten (25%). Für die Zeit im VHF lagen 101 Werte vor, der Durchschnitt war 51 ± 51 Monate. 147 (89%) der Patienten waren bereits mindestens einmal kardiovertiert worden, im Schnitt war jeder

Patient 2 ± 2 Mal kardiovertiert worden. Mindestens eine Katheterablation in der Vorgeschichte hatten 67 (40%) Patienten erhalten, im Schnitt kam auf jeden Patienten 1 ± 1 Katheterablation.

Tabelle 3: Krankengeschichte

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
Paroxysmales VHF (n)	25 (18%)	30 (18%)
Persistierendes VHF (n)	115 (82%)	135 (81%)
Vorhofflattern (n)	26 (18%)	34 (20%)
Index RF-Ablation (n)	101 (72%)	124 (75%)
Index Kryo-Ablation (n)	40 (28%)	42 (25%)
Zeit im VHF (Monate)	60 ± 74	51 ± 51
Patienten mit stattgehabter CV (n)	109 (77%)	147 (89%)
Anzahl stattgehabter CVs/Patient	2 ± 2	2 ± 2
Patienten mit stattgehabter Ablation (n)	46 (33%)	67 (40%)
Anzahl stattgehabter Ablationen/Patient	1 ± 1	1 ± 1

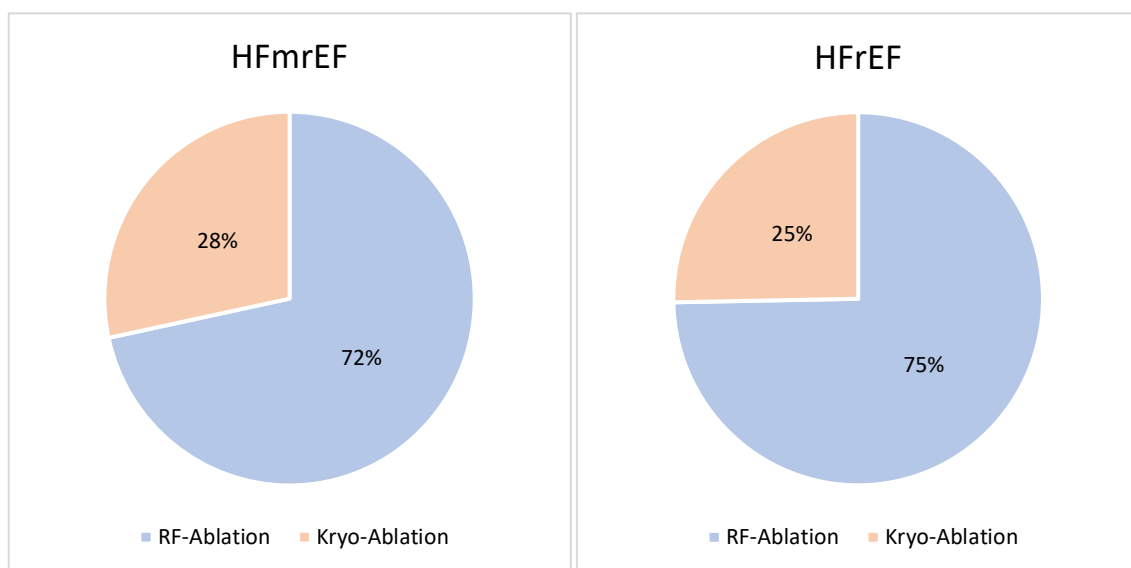


Abbildung 3: Technik der Index-Prozedur

4.1.3 Implantierte Kardiale Devices

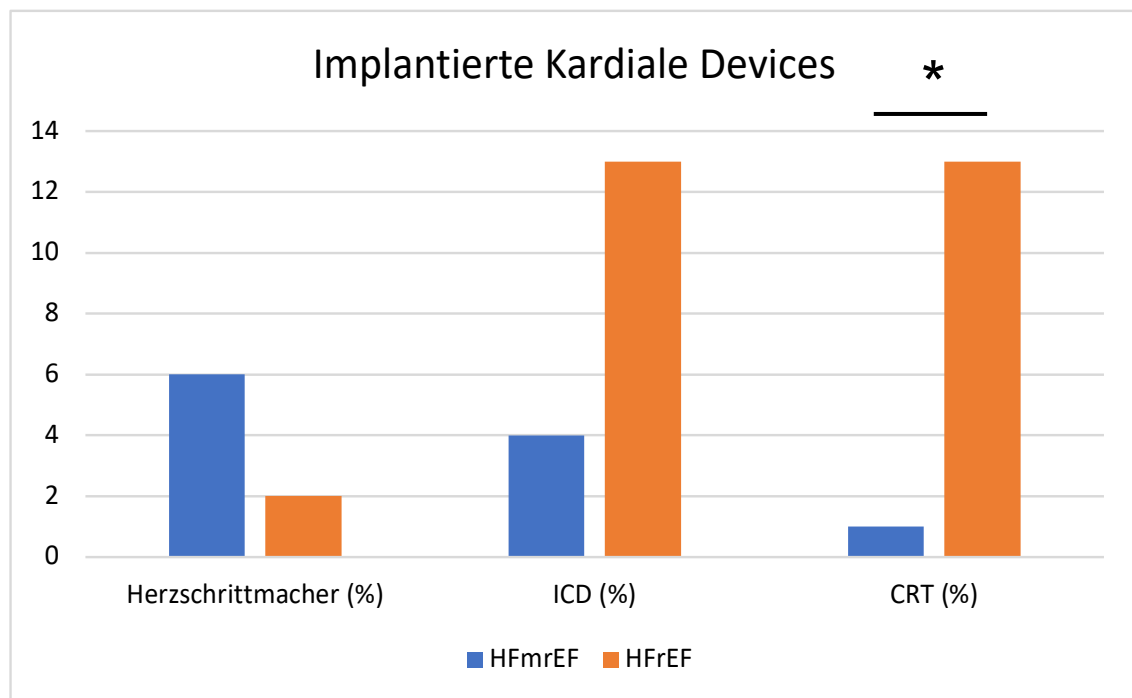
8 Patienten (6%) in Gruppe 1 hatten einen implantierten Herzschrittmacher, 6 (4%) hatten einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) und 2 (1%) ein Gerät zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT).

In Gruppe 2 hatten 4 Patienten (2%) einen implantierten Herzschrittmacher und 21 (13%) einen ICD. Signifikant mehr Patienten als in Gruppe 1 hatten in Gruppe 2 ein CRT (21 (13%)).

Tabelle 4: Implantierte Kardiale Devices

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
Herzschrittmacher (n)	8 (6%)	4 (2%)
ICD (n)	6 (4%)	21 (13%)
CRT (n)	2 (1%)	21 (13%)

Anmerkung: Fett gedruckte Schrift weist auf signifikanten Unterschied $p < 0.05$ hin.



*Abbildung 4: Implantierte Kardiale Devices, Anteile (n/N) in %. * = $p < 0.05$.*

4.1.4 Klinische Scores und Klassifikationen

In Gruppe 1 lag der EHRA-Score bei 109 Patienten vor und betrug im Median 2 (IQR 2-3). Eine NYHA-Klassifikation lag bei 90 Patienten vor und betrug im Median 1 (IQR 1-1). Der Median des CHA₂DS₂-VASc-Scores belief sich auf 3 (IQR 2-4).

In Gruppe 2 waren für den EHRA-Score 110 Werte verfügbar, im Median lag er bei 3 (IQR 2-3). Eine Klassifikation nach NYHA war bei 159 Patienten ermittelbar, der Median lag bei 1 (IQR 1-2,5) und der Unterschied zu Gruppe 1 war signifikant. Der CHA₂DS₂-VASc-Score betrug im Median 3 (IQR 2-4).

Tabelle 5: Klinische Scores und Klassifikationen

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
EHRA	2 (IQR 2-3)	3 (IQR 2-3)
NYHA	1 (IQR 1-1)	1 (IQR 1-2,5)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	3 (IQR 2-4)	3 (IQR 2-4)

Anmerkung: Fett gedruckte Schrift weist auf signifikanten Unterschied $p < 0.05$ hin.

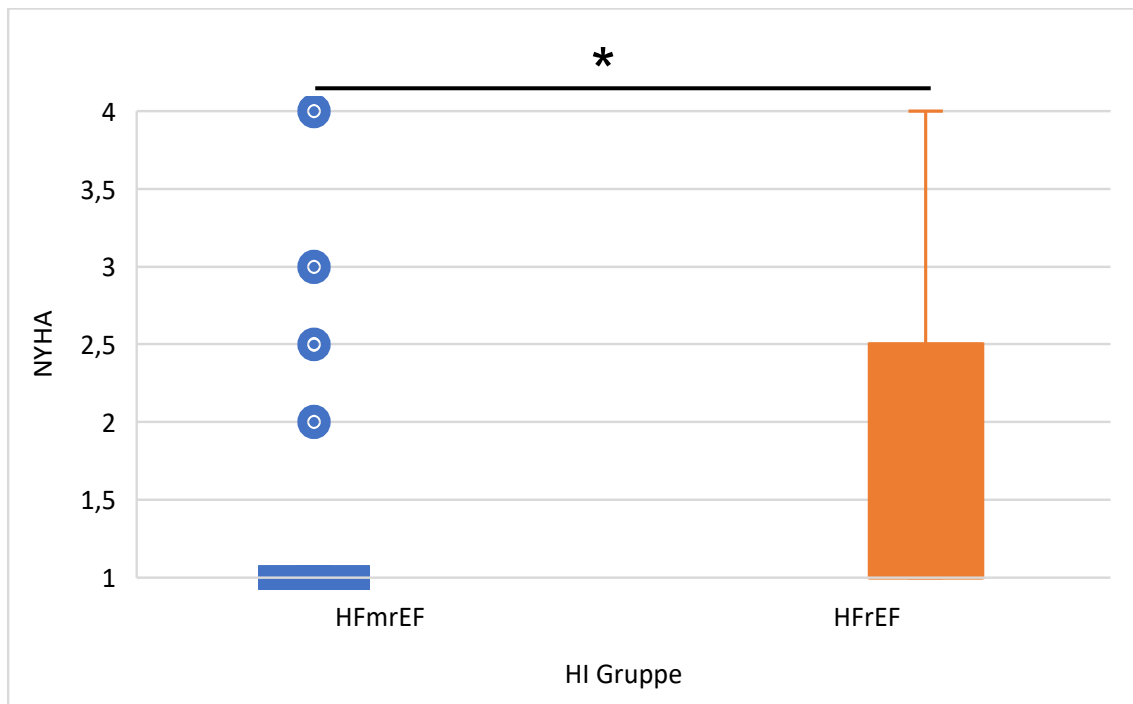


Abbildung 5: Median und IQR der NYHA-Klassifikation. Die blauen Punkte stehen für Ausreißer. * = $p < 0.05$.

4.1.5 Nebendiagnosen

In Gruppe 1 rauchten 53 (38%) Patienten. 99 (70%) hatten einen Bluthochdruck, 43 (30%) eine Dyslipidämie und 19 (13%) einen Diabetes mellitus Typ II (DM II). Die Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) hatten 17 Patienten (12%). Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) lag bei 3 Patienten (2%) vor, eine chronische Lungenerkrankung bei 24 (17%) und eine chronische Erkrankung der Leber bei 7 (5%). 17 Patienten (12%) hatten bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten. 4 (3%) hatten eine ischämische CMP und 35 (25%) hatten eine nicht-ischämische CMP. Eine KHK lag bei 44 (31%) vor, ein Myokardinfarkt hatte bei 11 Patienten (8%) in der Vergangenheit stattgefunden. 9 Patienten (6%) hatten sich in der Vergangenheit einer Koronararterien-Bypass-Operation (CABG) unterzogen. Bei 11 Patienten (8%) hatte ein klappenchirurgischer Eingriff an der Aortenklappe stattgefunden, bei 6 (4%) an der Mitralklappe und bei 2 (1%) an der Trikuspidalklappe. Bei 3 Patienten (2%) war ein Atriumseptumdefekt (ASD) bekannt, bei 5 (4%) ein persistierendes *Foramen ovale* (PFO).

In Gruppe 2 rauchten 62 (37%) Patienten. 109 (66%) hatten einen Bluthochdruck, 54 (33%) eine Dyslipidämie und 18 (11%) einen DM II. Eine CKD lag bei 30 (18%) Patienten vor, eine pAVK bei 7 (4%). An einer chronischen Lungenerkrankung litten 20 (12%) Patienten, an einer chronischen Erkrankung der Leber 3 (2%) Patienten. 16 (10%) Patienten hatten bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten. 38 (23%) Patienten hatten eine ischämische CMP und 97 (58%) eine nicht-ischämische CMP, beide CMPs traten signifikant häufiger auf als in Gruppe 1. Die Diagnose einer KHK hatten 61 (37%) Patienten, einen Myokardinfarkt hatten bereits 38 (23%) Patienten erlitten, der Unterschied zu Gruppe 1 war signifikant. 16 (10%) Patienten hatten eine CABG erhalten. 9 (5%) Patienten waren an der Aortenklappe operiert worden, 18 (11%) an der Mitralklappe, 2 (1%) an der Trikuspidalklappe und 1 (1%) Patient an der Pulmonalklappe. Bei 1 (1%) Patienten war ein ASD bekannt, bei 7 (4%) ein PFO.

Tabelle 6: Nebendiagnosen

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
Raucher (n)	53 (38%)	62 (37%)
Arterielle Hypertonie (n)	99 (70%)	109 (66%)
Dyslipidämie (n)	43 (30%)	54 (33%)
DM II (n)	19 (13%)	18 (11%)
CKD (n)	17 (12%)	30 (18%)
pAVK (n)	3 (2%)	7 (4%)
chron. Lungenerkrankung (n)	24 (17%)	20 (12%)
chron. Lebererkrankung (n)	7 (5%)	3 (2%)
Schlaganfall/TIA (n)	17 (12%)	16 (10%)
ischämische CMP (n)	4 (3%)	38 (23%)
nicht-ischämische CMP (n)	35 (25%)	97 (58%)
KHK (n)	44 (31%)	61 (37%)
Myokardinfarkt (n)	11 (8%)	38 (23%)
CABG (n)	9 (6%)	16 (10%)
Aortenklappen-OP (n)	11 (8%)	9 (5%)
Mitralklappen-OP (n)	6 (4%)	18 (11%)

Trikuspidalklappen-OP (n)	2 (1%)	2 (1%)
Pulmonalklappen-OP (n)	0	1 (1%)
ASD (n)	3 (2%)	1 (1%)
PFO (n)	5 (4%)	7 (4%)

Anmerkung: Fett gedruckte Schrift weist auf signifikante Unterschiede $p < 0.05$ hin.

4.1.6 Laborparameter

Ein Wert für das B-Typ natriuretische Peptid (BNP), der bei Aufnahme nicht älter als 6 Monate war, lag in Gruppe 1 bei 44 Patienten vor und betrug im Durchschnitt 2504 ± 3580 ng/l. Das Kreatinin lag im Durchschnitt bei $1,2 \pm 0,6$ mg/dl, die Hämoglobinkonzentration bei $14,2 \pm 1,4$ g/dl und die Konzentration der Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) bei 58 ± 50 U/l.

In Gruppe 2 lag ein BNP-Wert (nicht älter als 6 Monate) bei 83 Patienten vor und betrug durchschnittlich 3693 ± 4273 ng/l. Das Kreatinin lag im Schnitt bei $1,3 \pm 0,6$ mg/dl, die Hämoglobinkonzentration bei $14,1 \pm 1,5$ g/dl und die Konzentration der γ -GT bei 70 ± 100 U/l.

Tabelle 7: Laborparameter

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
BNP (ng/l)	2504 ± 3850	3693 ± 4273
Kreatinin (mg/dl)	$1,2 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,6$
Hämoglobin (g/dl)	$14,2 \pm 1,4$	$14,1 \pm 1,5$
γ -GT (U/l)	58 ± 50	70 ± 100

4.1.7 Echokardiographie

In Gruppe 1 lag die durchschnittliche LVEF bei 44 ± 4 %. 14 Patienten (10%) hatten eine Mitralklappeninsuffizienz, 1 Patient (1%) eine Aortenklappenstenose, 33 (23%) eine Aortenklappeninsuffizienz und 80 (57%) eine Trikuspidalklappeninsuffizienz. Die interventrikuläre Septumdicke (IVSd) betrug bei

69 verfügbaren Messungen im Durchschnitt 12 ± 2 mm, die Dicke der linksventrikulären Hinterwand (LVPW) bei 62 verfügbaren Messungen 11 ± 2 mm. Der Durchschnittswert der *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) betrug bei 73 verfügbaren Werten 19 ± 5 mm. Der rechte Vorhof hatte eine durchschnittliche Fläche (RA Fläche) von 21 ± 5 cm² bei 33 verfügbaren Werten. Der linke Vorhof hatte ein durchschnittliches Volumen (LA Volumen) von 83 ± 26 ml (68 Werte verfügbar). Eine diastolische Dysfunktion wurde bei 12 (9%) Patienten im Baseline Echo gesehen. Die mittlere E/E'-Ratio belief sich auf $10,4 \pm 6,6$ bei 59 verfügbaren Werten. Die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofrohr (LAA velocity) betrug 44 ± 22 cm/s (87 Werte verfügbar).

In Gruppe 2 war die durchschnittliche LVEF mit 31 ± 7 signifikant niedriger als in Gruppe 1. 32 (19%) Patienten hatten eine Mitralklappeninsuffizienz, 1 (1%) eine Mitralklappenstenose, 1 (1%) Patient eine Aortenklappenstenose, 36 (22%) eine Aortenklappeninsuffizienz und 96 (58%) eine Trikuspidalklappeninsuffizienz. Der Mittelwert der IVSd lag bei 86 verfügbaren Werten bei 11 ± 2 mm, derjenige der LVPW bei 75 verfügbaren Messungen bei 11 ± 2 mm. Die TAPSE lag im Schnitt bei 17 ± 5 mm, es waren 91 Werte verfügbar, der Unterschied zu Gruppe 1 war signifikant. Die RA Fläche betrug 23 ± 7 cm² bei 43 verfügbaren Werten. Das LA Volumen (84 verfügbare Werte) war signifikant größer als in Gruppe 1 und betrug im Schnitt 99 ± 40 ml. Eine diastolische Dysfunktion wurde bei 19 (11%) Patienten im Baseline Echo gesehen. Die mittlere E/E'-Ration (55 verfügbare Werte) belief sich auf $11,7 \pm 6,8$. Die LAA velocity betrug im Durchschnitt (93 Werte verfügbar) 37 ± 19 cm/s.

Tabelle 8: Echokardiographie

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
LVEF (%)	44 ±4	31 ±7
Mitralklappeninsuffizienz (n)	14 (10%)	32 (19%)
Mitralklappenstenose (n)	0	1 (1%)
Aortenklappenstenose (n)	1 (1%)	1 (1%)

Aortenklappeninsuffizienz (n)	33 (23%)	36 (22%)
Trikuspidalinsuffizienz (n)	80 (57%)	96 (58%)
IVSd (mm)	12 ±2	11 ±2
LVPW (mm)	11 ±2	11 ±2
TAPSE (mm)	19 ±5	17 ±5
RA Fläche (cm ²)	21 ±5	23 ±7
LA Volumen (ml)	83 ±26	99 ±40
diast. Dysfunktion (n)	12 (9%)	19 (11%)
E/E'-Ratio	10,4 ±6,6	11,7 ±6,8
LAA velocity (cm/s)	44 ±22	37 ±19

Anmerkung: Fett gedruckte Schrift weist auf signifikante Unterschiede $p < 0.05$ hin.

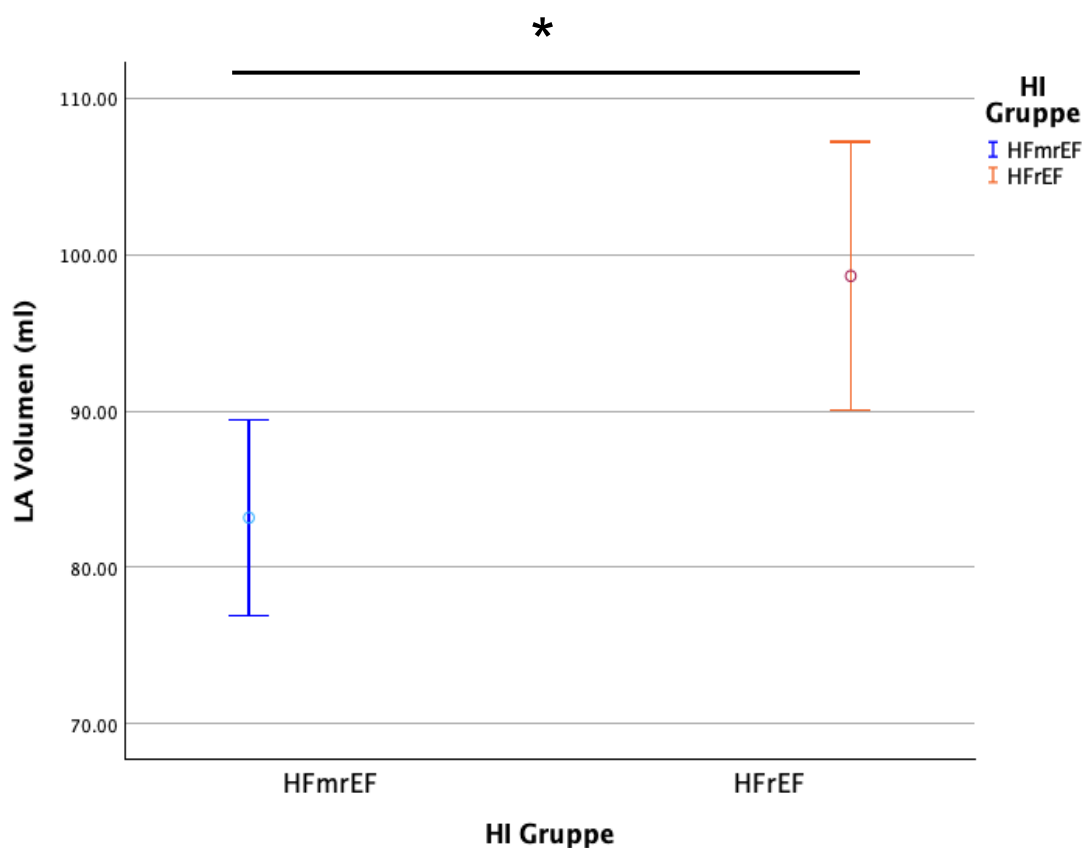


Abbildung 6: Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts für das LA Volumen im ml. * = $p < 0.05$.

4.1.8 Vormedikation

In Gruppe 1 nahmen zum Zeitpunkt der Index-Prozedur 3 Patienten (2%) Acetylsalicylsäure (ASS) 100mg/d ein. 8 (6%) nahmen einen P2Y12-Antagonisten ein. 110 Patienten (78%) nahmen ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) ein und 24 (17%) einen Vitamin-K-Antagonisten. Insgesamt 48 Patienten (34%) nahmen ein AAD ein, davon 7 (5%) Flecainid und 30 (21%) Amiodaron. 115 (82%) nahmen einen Betablocker, 94 (67%) einen ACE-Hemmer bzw. ein Sartan, 18 (13%) einen Aldosteronantagonisten (signifikant weniger als in Gruppe 2), 51 (36%) ein Statin, 65 (46%) ein Diuretikum und 9 (6%) einen Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI). 8 Patienten (6%) nahmen orale Antidiabetika und 5 (4%) Insulin. 17 (12%) benutzten inhalative Medikamente.

In Gruppe 2 nahmen zum Zeitpunkt der Index-Prozedur 7 (4%) Patienten ASS 100mg/d ein. 5 (3%) nahmen einen P2Y12-Antagonisten ein. 120 (72%) Patienten waren mit einem DOAK antikoaguliert und 39 (23%) nahmen einen Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation. Insgesamt 64 (39%) Patienten nahmen ein AAD, davon 7 (4%) Flecainid und 50 (30%) Amiodaron. 146 (88%) Patienten nahmen einen Betablocker, 115 (69%) einen ACE-Hemmer bzw. ein Sartan, 58 (35%) einen Aldosteronantagonisten, 72 (43%) ein Statin, 97 (58%) ein Diuretikum und 22 (13%) einen ARNI. 11 (7%) Patienten nahmen ein orales Antidiabetikum und 10 (6%) Insulin. 15 (9%) Patienten benutzten inhalative Medikamente.

Tabelle 9: Vormedikation

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
ASS (n)	3 (2%)	7 (4%)
P2Y12-Antagonist (n)	8 (6%)	5 (3%)
DOAK (n)	110 (78%)	120 (72%)
Vit.-K-Antagonist (n)	24 (17%)	39 (23%)
AAD insgesamt (n)	48 (34%)	64 (39%)
Flecainid (n)	7 (5%)	7 (4%)
Amiodaron (n)	30 (21%)	50 (30%)
Betablocker (n)	115 (82%)	146 (88%)
ACE-Hemmer/Sartan (n)	94 (67%)	115 (69%)

Aldosteronantagonist (n)	18 (13%)	58 (35%)
Statin (n)	51 (36%)	72 (43%)
Diuretikum (n)	65 (46%)	97 (58%)
ARNI (n)	9 (6%)	22 (13%)
orales Antidiabetikum (n)	8 (6%)	11 (7%)
Insulin (n)	5 (4%)	10 (6%)
inhalative Medikamente (n)	17 (12%)	15 (9%)

Anmerkung: Fett gedruckte Schrift weist auf signifikanten Unterschied $p < 0.05$ hin.

4.1.9 Ablation

In Gruppe 1 waren 57 (40%) Patienten zu Beginn der Ablation im SR, 65 (46%) waren im VHF. Die Index-Prozedur dauerte im Schnitt 133 ± 59 Minuten. Die durchschnittliche Durchleuchtungszeit betrug 16 ± 8 Minuten. Das Dosisflächenprodukt (DFP) lag durchschnittlich bei 778 ± 697 cGycm². 57 (40%) Patienten wurden intraprozedural kardiovertiert. Bei 138 (99%) Patienten konnte der Endpunkt der Prozedur erreicht werden.

In Gruppe 2 waren 59 (36%) Patienten zu Beginn der Ablation im SR, 73 (44%) waren im VHF. Die Index-Prozedur dauerte im Schnitt 136 ± 55 Minuten. Die durchschnittliche Durchleuchtungszeit betrug 17 ± 10 Minuten. Das DFP lag im Schnitt bei 808 ± 983 cGycm². 71 (43%) Patienten wurden intraprozedural kardiovertiert. Bei 160 (99%) Patienten konnte der Endpunkt der Prozedur erreicht werden.

Tabelle 10: Ablation

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
SR initial (n)	57 (40%)	59 (36%)
VHF initial (n)	65 (46%)	73 (44%)
Prozedurdauer (Minuten)	133 ± 59	136 ± 55
Durchleuchtungszeit (Minuten)	16 ± 8	17 ± 10

DFP (cGycm ²)	778 ±697	808 ±983
Intraprozedurale CV (n)	57 (40%)	71 (43%)
Endpunkt erreicht (n)	138 (99%)	160 (99%)

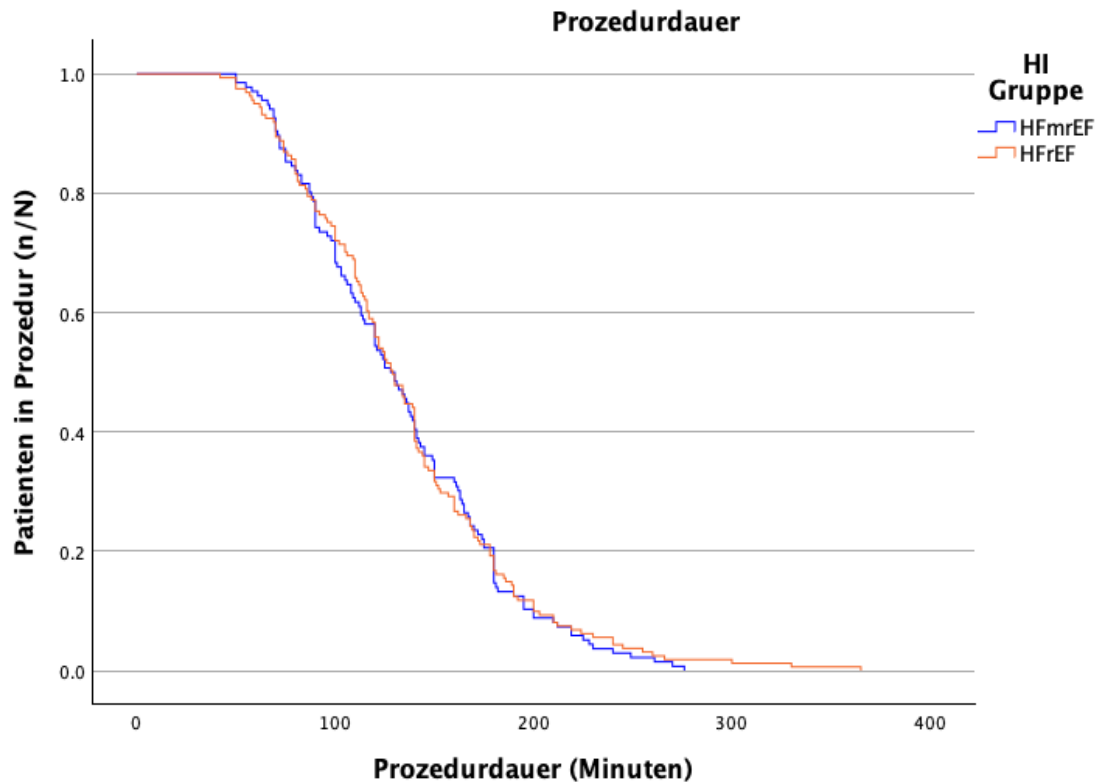


Abbildung 7: Gruppenvergleich bezüglich der Prozedurdauer

4.1.10 Komplikationen

In Gruppe 1 entwickelte 1 (1%) Patient eine schwere, lebensbedrohliche Blutung. 1 (1%) Patient erlitt eine vaskuläre Komplikation. Bei 1 (1%) Patient kam es zu einer Parese des *Nervus phrenicus*.

In Gruppe 2 entwickelten 2 (1%) Patienten einen Schlaganfall oder eine TIA. 1 (1%) Patient entwickelte eine vaskuläre Komplikation. Bei 1 (1%) Patient kam es zu einer Parese des *Nervus phrenicus*.

Tabelle 11: Komplikationen

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
Schlaganfall/TIA (n)	0	2 (1%)
lebensbedrohliche Blutung (n)	1 (1%)	0
vaskuläre Komplikation (n)	1 (1%)	1 (1%)
Parese <i>N. phrenicus</i> (n)	1 (1%)	1 (1%)

4.1.11 Stationärer Aufenthalt

In Gruppe 1 blieben die Patienten während des Krankenhausaufenthaltes der Index-Prozedur im Median 2 (IQR 2-3) Nächte stationär. 29 (21%) Patienten erlitten während dieses Aufenthaltes ein Frührezidiv des VHF. 22 (16%) Patienten wurden vor der Entlassung kardiovertiert.

In Gruppe 2 blieben die Patienten während des Krankenhausaufenthaltes der Index-Prozedur signifikant länger als in Gruppe 1 (im Median 2 (IQR 2-4) Nächte) stationär. 31 (19%) Patienten erlitten währenddessen ein Frührezidiv des VHF, 23 (14%) wurden vor der Entlassung kardiovertiert.

Tabelle 12: Stationärer Aufenthalt

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
stationäre Nächte Index	2 (IQR 2-3)	2 (IQR 2-4)
Frührezidiv im Krankenhaus (n)	29 (21%)	31 (19%)
CV (n)	22 (16%)	23 (14%)

Anmerkung: Fett gedruckte Schrift weist auf signifikanten Unterschied $p < 0.05$ hin.

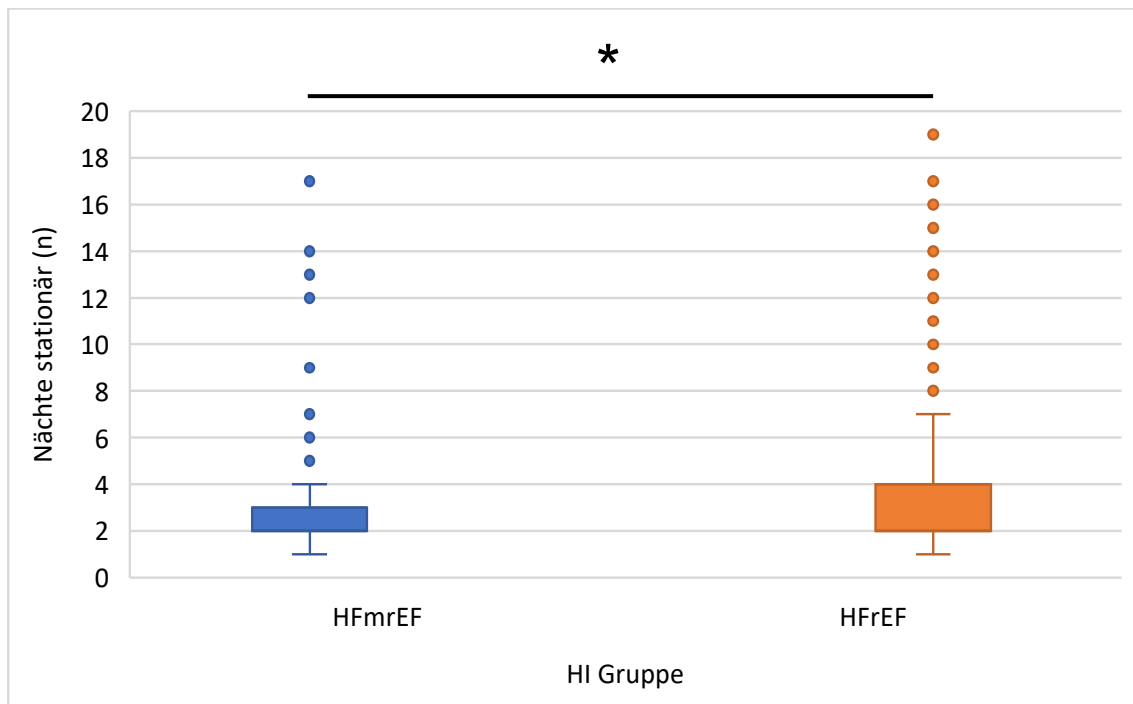


Abbildung 8: Stationärer Aufenthalt der Index-Prozedur. * = $p < 0.05$

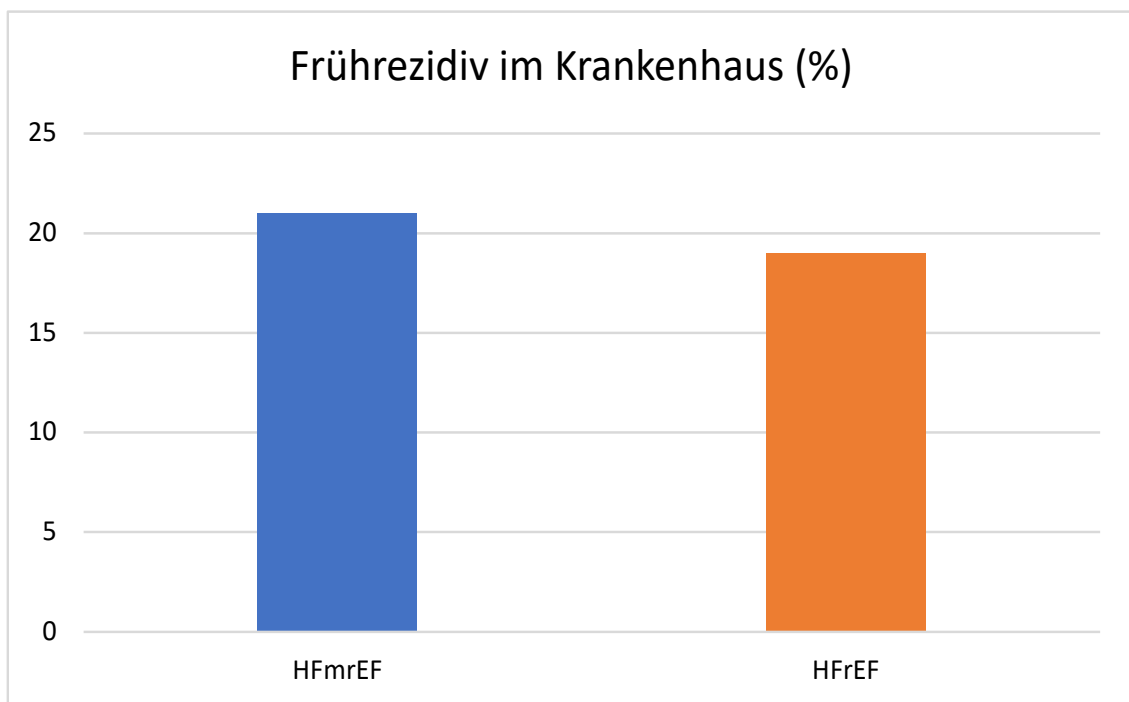


Abbildung 9: Frührezidiv im Krankenhaus nach Index-Prozedur, Anteile (n/N) in %.

4.2 Follow-Up

In Gruppe 1 konnte von 85 (60%) Patienten ein FU ermittelt werden. Bei 76 (89%) von diesen 85 Patienten trat während des Nachbeobachtungszeitraums ein Rezidiv auf. Somit konnte für 54% aller eingeschlossenen Patienten ein Rezidiv nachgewiesen werden. Es vergingen durchschnittlich 11 ± 1 Monate bis zum Rezidiv. 22 Patienten (26% aller Patienten mit FU) wurden im FU erneut hospitalisiert.

In Gruppe 2 konnte von 80 (48%) Patienten ein FU ermittelt werden. Bei 66 (83%) von diesen 80 Patienten trat während des Nachbeobachtungszeitraums ein Rezidiv auf. Somit konnte für 40% aller eingeschlossenen Patienten ein Rezidiv nachgewiesen werden. Es vergingen durchschnittlich 14 ± 2 Monate bis zum Rezidiv. 34 Patienten (43% aller Patienten mit FU) wurden im FU erneut hospitalisiert.

Tabelle 13: Follow-Up

	Gruppe 1 (N=141)	Gruppe 2 (N=166)
FU (n)	85 (60%)	80 (48%)
Rezidiv (n)	76	66
Rezidiv/FU	89%	83%
Rezidiv/N	54%	40%
Zeitpunkt Rezidiv (Monate)	11 ± 1	14 ± 2
Hospitalisierung FU (n)	22	34
Hospitalisierung FU/FU gesamt	26 %	43 %

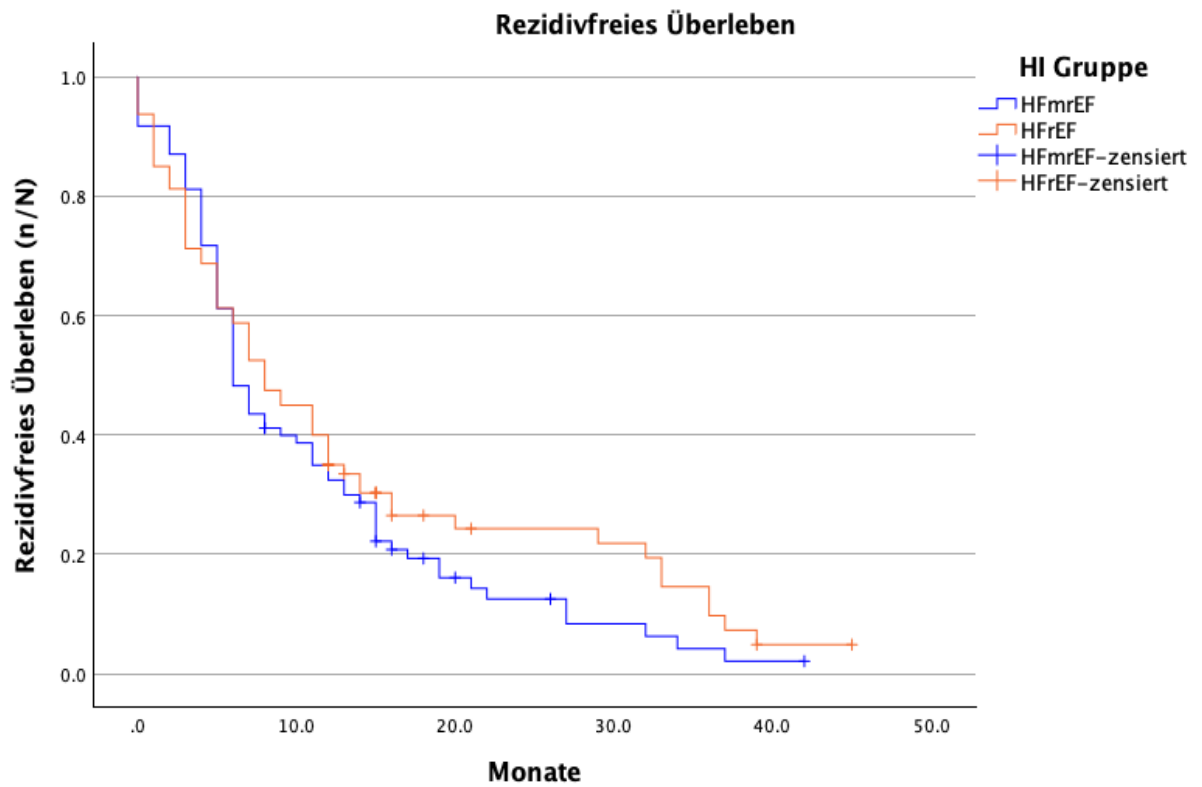


Abbildung 10: Gruppenvergleich bezüglich der Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Zeit.

5. Diskussion

Die zentralen Ergebnisse dieser Studie sind:

1. Patienten mit VHF und HFrEF hatten in dieser Untersuchung einen signifikant größeren linken Vorhof als Patienten mit VHF und HFmrEF.
2. Der Krankenhausaufenthalt der Index-Prozedur dauerte bei Patienten mit VHF und HFrEF signifikant länger als bei Patienten mit VHF und HFmrEF.
3. Die Rate an Komplikationen war in beiden Gruppen vergleichbar gering.
4. Zwischen den beiden Gruppen ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Prozedurdauer oder hinsichtlich der Rezidivrate atrialer Tachyarrhythmien

5.1 Größe des linken Vorhofs

Es besteht breiter Konsens darüber, dass ein vergrößerter linker Vorhof (LA) mit einem schlechteren kardiovaskulären Outcome assoziiert ist. Ein größeres LA Volumen hängt mit dem Neuauftreten von VHF und Schlaganfall zusammen. Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen größerem LA und Gesamtsterblichkeit nach Myokardinfarkt, Tod und Hospitalisierung bei dilatativer CMP sowie schweren kardialen Ereignissen oder Tod bei Diabetes (Goette et al. 2016). In einer Meta-Analyse aus 2018 konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes LA Volumen ein Prädiktor für VHF-Rezidive nach RF-Ablation ist. Das könnte daran liegen, dass in vergrößerten LAs die *Trigger* für VHF vermehrt im LA und nicht in den Pulmomalvenen liegen. Die alleinige PVI ist dann unzureichend zur Reduktion klinischer VHF-Rezidive (Njoku et al. 2017).

Die Größe des LA spiegelt erhöhte atriale Wandspannung aufgrund erhöhter Füllungsdrücke sowie Beeinträchtigung der atrialen Funktion durch atriale CMP wider (Goette et al. 2016). Die aktuelle ESC-Leitlinie zu VHF empfiehlt, das LA Volumen als einen der wichtigsten Befunde im Echokardiogramm zu berücksichtigen (Van Gelder et al. 2024). Generell ist das LA Volumen ein Marker für kardiovaskuläre Erkrankung und hängt mit der Schwere der diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels zusammen (Donal et al. 2016).

Es ist somit plausibel, dass dieser Marker in der Gruppe der Patienten mit VHF und HFrEF höher ausfällt. Bei ihnen ist von einer schwereren linksventrikulären Dysfunktion auszugehen als bei Patienten mit VHF und HFmrEF. Die prognostischen Implikationen daraus können durch die vorliegende Studie nicht erfasst werden, da Sterblichkeit nicht untersucht wurde. Die Gruppe mit VHF und HFrEF hatte durch das größere LA Volumen ein erhöhtes Risiko für Rezidive, was sich jedoch in der Studie nicht durch eine erhöhte Rate an Rezidiven abbilden ließ. Ursächlich hierfür könnten u.a. die große Heterogenität der Studienpopulation sein, da beispielsweise Patienten mit bereits stattgehabter PVI vor Index-Prozedur ebenso eingeschlossen wurden wie Patienten ohne, oder die limitierte Patientenzahl. In dieser heterogenen Population ist das Auftreten von nicht kontrollierten bzw. unbekannten *Confoundern* wahrscheinlich, die in homogenen Populationen nachweisbare Effekte verzerren könnten. In die oben genannte Meta-Analyse aus 2018 wurden nur Patienten mit Erst-PVI eingeschlossen (Njoku et al. 2017).

5.2 Länge des stationären Aufenthalts

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist VHF die häufigste klinisch relevante Herzrhythmusstörung. Es lässt sich eine progressive Zunahme von Inzidenz und Prävalenz belegen. Daraus ergibt sich eine große gesundheitsökonomische Bedeutung der Erkrankung. Es wird davon ausgegangen, dass VHF allein für ca. 1% des Budgets des *National Health Service* in Großbritannien verantwortlich ist. In den USA könnten die jährlichen Gesundheitsausgaben durch VHF \$16-26 Milliarden betragen (Chugh et al. 2014). Vor diesem Hintergrund gewinnt die Länge des stationären Aufenthalts rund um die Katheterablation an Bedeutung. So gibt es auch Ansätze, Katheterablationen ambulant durchzuführen, die Patienten also am Tag der Prozedur wieder zu entlassen (*same day discharge*, SDD). Eine Meta-Analyse der zur Verfügung stehenden Daten aus 2022 kam zu dem Schluss, dass ein SDD bei ausgewählten Patienten effektiv und sicher erscheine. Jedoch seien die verwendeten Daten von geringer Qualität mit hoher Verzerrungsgefahr, weshalb die zukünftige Beurteilung eine robustere Evidenz erfordere (Tang et al. 2022). Es scheint bei den Daten der vorliegenden Studie denkbar, dass Patienten mit VHF und reduzierter EF oder zumindest Patienten mit VHF und HFrEF

weniger geeignet für ein SDD sind. Sie benötigen möglicherweise nach der PVI noch länger ärztliche Betreuung. Warum die Patienten mit VHF und HFrEF länger als die Vergleichsgruppe stationär blieben, bleibt jedoch spekulativ. Die naheliegendste Vermutung, nämlich eine erhöhte Rate an postprozeduralen Komplikationen, ließ sich nicht nachweisen. Zu beachten ist auch hier das Studiendesign. Es wurden alle Patienten mit VHF und HI mit reduzierter EF eingeschlossen, die im definierten Zeitraum eine PVI erhielten. Dadurch wurden auch Patienten eingeschlossen, die sich ursprünglich nicht zur elektiven PVI vorstellten, sondern z.B. aufgrund einer akuten Verschlechterung sich über die Zentrale Notaufnahme vorstellten. Lag bei dekompenzierten Patienten eine Tachymyopathie zugrunde, konnten diese Patienten noch im gleichen Aufenthalt eine PVI erhalten. In diesem Fall wäre die Dauer des stationären Aufenthaltes nicht maßgeblich durch die PVI oder Komplikationen bestimmt. Auch wurde nicht die Dauer des stationären Aufenthaltes nach erfolgter PVI erfasst, sondern die Dauer des stationären Aufenthaltes insgesamt, in welchem die Index-Prozedur stattfand. Somit kann in einigen Fällen der Großteil des Aufenthaltes bereits vor der PVI stattgefunden haben. Insgesamt war die Länge des stationären Aufenthaltes der Patienten in der vorliegenden Studie jedoch vergleichbar mit in der Literatur angegebenen Werten. In einer Auswertung des ESC-EHRA Langzeitregisters für VHF-Ablationen aus 2017 wurde ein Median von 2,0 (IQR 1,0-4,0) Tagen angegeben (Arbelo et al. 2017). Das Register enthält Patienten mit und ohne HI. In einer Studie aus Australien und Neuseeland lag der Median des stationären Aufenthaltes bei 1 (IQR 1,0-2,0) Tag (Ngo et al. 2022). Bisher ist der Frage nach der Länge des stationären Aufenthaltes nach PVI eher nachrangige Relevanz beigemessen worden. So wird in vielen Studien die Länge des Aufenthaltes nicht angegeben (Tang et al. 2022). Hier besteht Bedarf zur Nachbesserung.

5.3 Komplikationen

Die Katheterablation ist eine fest etablierte Behandlungsoption für VHF. In den Händen erfahrener Interventionalisten ist sie ein sicheres Verfahren (Van Gelder et al. 2024). Trotzdem ist die Katheterablation eine der komplexesten elektrophysiologischen Interventionen. Die Manipulation und Ablation in den

empfindlichen, dünnwandigen Vorhöfen bergen die Gefahr, wichtige umliegende Organe und Strukturen zu verletzen (Tzeis et al. 2024). Das mit der Prozedur verbundene Risiko für Komplikationen bleibt bedeutend und das Risiko schwerwiegender Komplikationen sollte immer berücksichtigt werden (Arbelo et al. 2017). Prospektive, auf Registern basierende Daten zeigen, dass etwa 4-14% aller Patienten Komplikationen nach Katheterablation erleben. In der CABANA-Studie (Packer et al. 2019) traten Komplikationen eher im unteren Bereich dieser Raten auf. Dies lag womöglich daran, dass vor allem erfahrene, große Zentren an der Studie teilnahmen. In diesem Kontext sind auch die Komplikationsraten in der vorliegenden Studie zu bewerten, die im niedrigen Prozentbereich liegen. Beim UKE handelt es sich um ein Zentrum mit hohem Behandlungsvolumen von Katheterablationen. Die Komplikationsraten in der vorliegenden Studie sind auch vergleichbar mit derjenigen aus der CASTLE-Studie, die Patienten mit VHF und HFrEF untersuchte (Marrouche et al. 2018). In die CASTLE-Studie wurden nur Patienten mit Erst-PVI eingeschlossen, in die vorliegende Studie auch Patienten mit Re-PVI. Eine Wiederholungsprozedur stellt einen Risikofaktor für Komplikationen dar (Szegedi et al. 2019), weshalb eine höhere Komplikationsrate in der vorliegenden Studie anzunehmen wäre. Aufgrund der niedrigen Anzahl an Komplikationen insgesamt ist ein solcher Effekt womöglich erst bei größeren Fallzahlen nachweisbar.

5.4 Prozedurdauer und Rezidivrate

5.4.1 Prozedurdauer

Bei der Betrachtung von Katheterablationen spielt die Prozedurdauer eine wichtige Rolle. In der Literatur angegebene Werte unterscheiden sich zum Teil erheblich (Winkle 2021). Der Durchschnitt der Prozedurdauer für beide Gruppen der vorliegenden Studie liegt im vergleichbaren bis unteren Bereich dieser Werte (Arbelo et al. 2014, Verma et al. 2015, Kuck et al. 2016, Sairaku et al. 2016, Winkle 2021).

Es sind verschiedene Einflussgrößen auf die Prozedurdauer bekannt, dazu gehören die verwendete Technik (Kryoballon vs. RF-Ablation) (Kuck et al. 2016), die Erfahrung des Interventionalisten (Sairaku et al. 2016) und die Erweiterung der PVI um zusätzliche Läsionen. Die Anlage zusätzlicher Ablationslinien erfolgt

insbesondere bei persistierendem VHF (Verma et al. 2015). In der vorliegenden Studie unterscheiden sich die beiden Gruppen weder in der Frequenz der verwendeten Techniken noch im Auftreten von persistierendem VHF signifikant. Die Erweiterung der PVI um zusätzliche Läsionen wurde nicht explizit erfasst. Ein signifikanter Unterschied ist jedoch bei vergleichbarer Häufigkeit von persistierendem VHF unwahrscheinlich. Die Erfahrung des Interventionalisten wurde in der Untersuchung nicht berücksichtigt. Hier sind Verzerrungen möglich, da die Gruppe mit VHF und HFrEF aufgrund der schwereren Krankheit und Symptomatik (höhere NYHA-Klassifikation) unter Umständen eher von erfahreneren Untersuchern abladiert wurde.

Die Vorhöfe von Patienten mit VHF und HF sind in besonderem Maße einem *atrialen remodeling* unterworfen, welches in atrialer CMP und vergrößerten Vorhöfen resultieren kann (s.o.). Da sich das LA Volumen der beiden Gruppen der vorliegenden Studie signifikant unterscheidet, ist ein unterschiedliches Maß an atrialer CMP in beiden Gruppen anzunehmen. Orientierung und Ablation in strukturell veränderten Vorhöfen könnten erschwert sein und die Prozedurdauer beeinflussen. In der vorliegenden Studie ließ sich bei den angeführten Limitationen kein Unterschied nachweisen. Weitere Evidenz ist notwendig zur Beurteilung dieses Zusammenhangs.

5.4.2 Rezidivrate

Trotz vieler technischer Fortschritte und zunehmender Erfahrung bleiben Rezidive des VHF nach initial erfolgreicher Katheterablation weiterhin ein großes klinisches Problem (Buist et al. 2021). Eine große Anzahl von VHF-Rezidiven tritt innerhalb der ersten 3 Monate nach Ablation auf. Sie werden als sog. ‚Frührezidive‘ bezeichnet (Calkins et al. 2018). In der klinischen Praxis wird der Zeitraum der ersten 3 Monate nach Ablation *blanking period* genannt (Willems et al. 2016). Da bis zu 50% der Patienten mit Frührezidiv langfristig einen SR entwickeln können, wird allgemein eine Re-Ablation in der *blanking period* nicht empfohlen (Calkins et al. 2018).

Nach einer einzigen Ablation kann langfristige Rezidivfreiheit in ca. 50% der Fälle erreicht werden. Viele Patienten brauchen wiederholte Prozeduren, dadurch kann langfristige Rezidivfreiheit jedoch in bis zu 80% der Fälle erreicht werden. Das Niveau an rezidivfreiem Überleben stabilisiert sich nach 5 Jahren FU (Ganesan et

al. 2013). Patienten mit persistierendem VHF haben geringere Chancen auf Rezidivfreiheit nach Katheterablation als Patienten mit paroxysmalem VHF (Tilz et al. 2012, Verma et al. 2015). Wie oben bereits erwähnt ist auch ein vergrößerter LA ein wichtiger Risikofaktor für VHF-Rezidive nach Ablation (Costa et al. 2015). Es wurde eine Reihe an klinischen Scores zur Vorhersage des Rezidivrisikos entwickelt, die das Risiko allerdings nur bedingt vorhersagen können. Einer der stärksten Prädiktoren für rezidivierendes VHF ist ein Frührezidiv (Hindricks et al. 2020).

Die Rezidivraten in der vorliegenden Studie liegen bei 89% (VHF und HFmrEF) bzw. 83% (VHF und HFrEF). Sie liegen damit deutlich über den in der Literatur angegebenen Rezidivraten, auch deutlich über denen von Patienten mit VHF und HI mit reduzierter EF (Marrouche et al. 2018). Durch das Studiendesign ist jedoch mit einer erheblichen Verzerrung der Werte zu rechnen. Die Patienten bekamen zwar einen FU-Termin 6 Monate nach Ablation, dieser wurde in vielen Fällen jedoch nicht wahrgenommen. In Gruppe 1 (VHF und HFmrEF) ließ sich nur für 60% der Patienten ein FU ermitteln, in Gruppe 2 (VHF und HFrEF) für 48%. Es wurden zudem elektive und nicht-elektive FUs undifferenziert erfasst. Es ist davon auszugehen, dass vor allem Patienten mit Rezidiven und nicht-elektiven Re-Hospitalisierungen in den FUs repräsentiert sind und Patienten ohne Rezidiv in gutem klinischem Zustand eher keine Veranlassung sahen, sich erneut im UKE vorzustellen. Die Anteile nachgewiesener Rezidive an der gesamten Gruppenpopulation lagen bei 54% in Gruppe 1 (VHF und HFmrEF) sowie 40% in Gruppe 2 (VHF und HFrEF) und könnten näher an den tatsächlichen Rezidivraten liegen.

Die vorliegende Studie ist somit zur Erfassung der tatsächlichen Rezidivraten insgesamt wenig geeignet. Relevanter ist jedoch die Feststellung, dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen ließ. Diese Feststellung wird nicht von den genannten Limitationen durch das Studiendesign beeinträchtigt, da diese auf beide Gruppen gleichermaßen zutreffen. Bezüglich der bekannten Risikofaktoren Art des VHF (paroxysmal vs. anhaltend) und Frührezidive ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Denkbar wäre ein Unterschied aufgrund der unterschiedlichen Kategorie der HI gewesen. Auch der signifikante Unterschied im LA Volumen beeinflusst das Rezidivrisiko (s.o.). Zur weiteren vergleichenden Betrachtung des Rezidivrisikos

nach Katheterablation bei Patienten mit VHF und HFmrEF bzw. HFrEF sind prospektive Studien notwendig.

6. Zusammenfassung

VHF und HI sind häufig koinzident. Liegen beide Erkrankungen gleichzeitig vor, wird das VHF oft mit einer Pulmonalvenenisolation behandelt. HI kann anhand der LVEF in 3 unterschiedliche Phänotypen eingeteilt werden (HFpEF, HFmrEF, HFrEF). Möglicherweise zeigen Patienten mit HFmrEF und VHF andere Verläufe nach Pulmonalvenenisolation als Patienten mit VHF und HFrEF. Darum könnten diese Phänotypen der HI differenzierte Therapieansätze komorbiden VHFs benötigen. Unser Ziel war es, diese Frage anhand einer Kohorte aus einer Universitätsklinik zu untersuchen.

Dazu führten wir eine retrospektive monozentrische Studie mit HI-Patienten mit HFrEF und HFmrEF und VHF durch. Die Patienten wurden anhand des Phänotyps ihrer HI in zwei Gruppen unterteilt. Die Gruppen wurden hinsichtlich diverser Baseline- und FU-Daten miteinander verglichen.

Die Patienten mit VHF und HFmrEF bildeten Gruppe 1, diejenigen mit VHF und HFrEF Gruppe 2. Patienten in Gruppe 2 hatten einen signifikant größeren LA und blieben signifikant länger stationär als Patienten in Gruppe 1. Im Hinblick auf Komplikationen, Prozedurdauer und rezidivfreies Überleben ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen.

Zusammenfassend zeigten Patienten mit VHF und HFrEF eine schwerere strukturelle Beeinträchtigung des LA als Patienten mit HFmrEF. Außerdem war bei ihnen im Rahmen einer Pulmonalvenenisolation mit einem längeren stationären Aufenthalt zu rechnen. Für das Auftreten von Komplikationen, die Prozedurdauer und das rezidivfreie Überleben hatte die Unterscheidung der komorbiden HI in diesem Patientenkollektiv (HFmrEF oder HFrEF) keine Konsequenzen. Die Ergebnisse müssen durch prospektive Studien bestätigt werden.

7. Summary

Atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) often coexist. When both conditions are present, AF is often treated with pulmonary vein isolation. HF can be classified into three different phenotypes based on left ventricular ejection fraction (LVEF) (HFpEF, HFmrEF, HFrEF). Patients with HFmrEF and AF may have different outcomes after pulmonary vein isolation compared to patients with AF and HFrEF. Therefore, differentiated therapeutic approaches for these phenotypes of HF may be required in the presence of comorbid AF. Our aim was to investigate this issue using a cohort from a university hospital.

To this end, we conducted a retrospective monocentric study involving patients suffering from AF and HF with reduced EF. Patients were divided into two groups based on the phenotype of their HF. The groups were compared with respect to various baseline and follow-up data.

Patients with AF and HFmrEF formed Group 1, while those with AF and HFrEF constituted Group 2. Patients in Group 2 had a significantly larger left atrium and remained hospitalized significantly longer than patients in Group 1. There were no significant differences between the groups in terms of complications, procedure duration, or recurrence-free survival.

In summary, patients with AF and HFrEF demonstrated a more severe structural impairment of the left atrium than patients with HFmrEF. Additionally, they were expected to have a longer hospital stay in the context of pulmonary vein isolation. Distinguishing between comorbid HF phenotypes (HFmrEF or HFrEF) had no impact on the occurrence of complications, procedure duration, or recurrence-free survival. These findings need to be confirmed by prospective studies.

8. Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antiarrhythmisches Medikament
ACT	Activated Clotting Time
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ASD	Atriumseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
Blg.	Blutung
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretische Peptid
bpm	Schläge pro Minute
CABG	Koronararterien-Bypass
CFAE	Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CMP	Kardiomyopathie
CRT	Gerät zur kardialen Resynchronisationstherapie
CS	Koronarsinus
CV	Kardioversion
DFP	Dosisflächenprodukt
DM II	Diabetes mellitus Typ II
DOAK	Direktes orales Antikoagulans
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
EZM	Extrazelluläre Matrix
FMI	Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
FU	Follow-Up
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

HI	Herzinsuffizienz
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
IVSd	Interventrikuläre Septumdicke
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	linker Hervorhof
LAA velocity	Durchschnittliche Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofohr
LAO	Left Anterior Oblique
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVPW	Dicke der linksventrikulären Hinterwand
mEHRA	modified European Heart Rhythm Association
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PVI	Pulmonalvenenisolation
RA-Fläche	Fläche des rechten Herzvorhofs
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAO	Right Anterior Oblique
RF-Ablation	Radiofrequenzablation
SDD	Same Day Discharge
SR	Sinusrhythmus
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transiente ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern

9. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: mEHRA Klassifikation nach (Wynn et al. 2014)</i>	10
<i>Tabelle 2: Demographische Daten</i>	31
<i>Tabelle 3: Krankengeschichte</i>	33
<i>Tabelle 4: Implantierte Kardiale Devices</i>	34
<i>Tabelle 5: Klinische Scores und Klassifikationen</i>	35
<i>Tabelle 6: Nebendiagnosen</i>	37
<i>Tabelle 7: Laborparameter</i>	38
<i>Tabelle 8: Echokardiographie</i>	39
<i>Tabelle 9: Vormedikation</i>	41
<i>Tabelle 10: Ablation</i>	42
<i>Tabelle 11: Komplikationen</i>	44
<i>Tabelle 12: Stationärer Aufenthalt</i>	44
<i>Tabelle 13: Follow-Up</i>	46

10. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Ventrikuläres remodeling bei diastolischer und systolischer HI. Entnommen aus (Jessup and Brozena 2003).</i>	18
<i>Abbildung 2: Geschlechterverteilung</i>	32
<i>Abbildung 3: Technik der Index-Prozedur</i>	33
<i>Abbildung 4: Implantierte Kardiale Devices, Anteile (n/N) in %. * = $p < 0.05$.</i>	34
<i>Abbildung 5: Median und IQR der NYHA-Klassifikation. Die blauen Punkte stehen für Ausreißer. * = $p < 0.05$.</i>	36
<i>Abbildung 6: Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts für das LA Volumen im ml. * = $p < 0.05$.</i>	40
<i>Abbildung 7: Gruppenvergleich bezüglich der Prozedurdauer</i>	43
<i>Abbildung 8: Stationärer Aufenthalt der Index-Prozedur. * = $p < 0.05$</i>	45
<i>Abbildung 9: Frührezidiv im Krankenhaus nach Index-Prozedur, Anteile (n/N) in %.</i>	45
<i>Abbildung 10: Gruppenvergleich bezüglich der Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Zeit.</i>	47

11. Literaturverzeichnis

- Al-Khatib, S. M., N. M. Allen LaPointe, R. Chatterjee, M. J. Crowley, M. E. Dupre, D. F. Kong, R. D. Lopes, T. J. Povsic, S. S. Raju, B. Shah, A. S. Kosinski, A. J. McBroom and G. D. Sanders (2014). "Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review." Ann Intern Med **160**(11): 760-773.
- Arbelo, E., J. Brugada, C. Blomström-Lundqvist, C. Laroche, J. Kautzner, E. Pokushalov, P. Raatikainen, M. Efremidis, G. Hindricks, A. Barrera, A. Maggioni, L. Tavazzi, N. Dagres and o. t. b. o. t. E.-E. A. F. A. L.-t. R. Investigators (2017). "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 **38**(17): 1303-1316.
- Arbelo, E., J. Brugada, G. Hindricks, A. P. Maggioni, L. Tavazzi, P. Vardas, C. Laroche, F. Anselme, G. Inama, P. Jais, Z. Kalarus, J. Kautzner, T. Lewalter, G. H. Mairesse, J. Perez-Villacastin, S. Riahi, M. Taborsky, G. Theodorakis, S. A. Trines, o. t. b. o. t. A. F. A. P. S. Investigators, J. Brugada, E. Arbelo, G. Hindricks, A. P. Maggioni, J. Morgan, L. Tavazzi, P. Vardas, A. Alonso, R. Ferrari, M. Komajda, L. Tavazzi, D. Wood, P. Vardas, J. Brugada, G. Mairesse, M. Taborsky, J. Kautzner, T. Lewalter, S. Riahi, P. Jais, F. Anselme, G. Theodorakis, G. Inama, S. Trines, Z. Kalarus, J. P. Villacastin, A. P. Maggioni, M. Manini, G. Gracia, C. Laroche, V. Missiamenou, C. Taylor, M. Konte, E. Fiorucci, E. F. Lefrancq, M. Glémot, P.-A. McNeill, T. Bois, H. Heidbüchel, D. Nuyens, J. Boland, V. Dinraths, J.-M. Herzet, E. Hoffer, D. Malmendier, M. Massoz, S. Pourbaix, E. Ballant, D. Blommaert, O. Deceuninck, F. Dormal, O. Xhaet, T. De Potter, P. Geelen, K. Derycker, M. Duytschaever, R. Tavernier, Y. Vandekerckhove, D. Vankats, A. Bulava, J. Hanis, D. Sitek, M. Blahova, R. Cihak, L. Hanyasova, H. Jansova, P. Peichl, M. Tanzerova, D. Wichterle, J. Duda, L. Haman, P. Parizek, L. Coling, P. Neuzil, J. Petru, L. Sediva, J. Skoda, J. Chovancik, M. Fiala, R.

Neuwirth, A. Karlsdottir, S. Pehrson, C. Gerdes, H. K. Jensen, P. Lukac, J. C. Nielsen, J. Hansen, A. Johannessen, P. S. Hansen, A. K. Pedersen, F. P. Heath, S. Hjortshoj, A. M. Thogersen, A. Da Costa, I. Martel, C. Romeyer-Bouchard, N. Sadki, A. Schmid, M. Haissaguerre, M. Hocini, S. Knecht, F. Sacher, M. Ait Said, B. Cauchemez, F. Ledoux, O. Thomas, J.-P. Cebron, N. Decarsin, D. Gras, S. Hervouet, C. Durand, A. Durand-Dubief, H. Poty, D. Babuty, B. Pierre, J.-P. Albenque, S. Boveda, N. Combes, R. Mas, J.-S. Hermida, M. Kubala, B. Godin, A. Savouré, Y. Soublin, P. Defaye, P. Jacon, F. Brigadeau, S. Corbut, F. Flament-Balzola, S. Kacet, D. Klug, D. Lacroix, X. Copie, L. Gilles, Z. Hocine, O. Paziaud, O. Piot, C. Crocq, G. Kaballu, V. Le Moal, P. Lotton, P. Mabo, D. Pavin, M. Andronache, C. De Chillou, I. Magnin-Poull, J.-C. Deharo, C. Durand, F. Franceschi, E. Peyrouse, S. Prevot, M. Etchegoin, F. Extramiana, A. Leenhardt, A. Messali, T. Heine, A. Schneider, N. Winter, J. Brachmann, G. Ritscher, B. Schertel-Gruenler, H. Simon, A.-M. Sinha, O. Turschner, A. Wystrach, M. Stenberg, K.-H. Kuck, A. Metzner, R. Tilz, E. Wissner, K. Heitmann, S. Willems, D. Andresen, S. Mueller, M. Volkmer, B. Schmidt, A. Kostopoulou, E. Livanis, V. Voudris, M. Efremidis, K. Letsas, S. Tsikrikas, E. Christoforatu, P. Ioannidis, A. Katsivas, S. Kourouklis, G. Andrikopoulos, I. Rassias, S. Tzeis, G. Dakos, S. Paraskevaidis, G. Stavropoulos, E. Theofiliogiannakos, V. P. Vassilikos, M. G. Bongiorno, G. Zucchelli, A. Raviele, S. Themistoclakis, C. Pratola, M. Tritto, P. Della Bella, P. Mazzone, M. Moltrasio, C. Tondo, L. Calo, L. De Luca, F. Guarracini, E. Lioy, L. Dozza, E. Frigoli, L. Giannelli, C. Pappone, M. Saviano, G. Schiavina, G. G. Vicedomini, R. De Ponti, L. A. Doni, R. Marazzi, J. A. Salerno-Uriarte, C. Tamborini, M. Anselmino, F. Ferraris, F. Gaita, E. Bertaglia, G. Brandolino, F. Zoppo, N. De Groot, P. Janse, L. Jordaens, L. Pison, C. Roos, I. Van Gelder, R. Manusama, A. Meijer, P. Van der Voort, S. Trines, M. G. Compier, J. Kazmierczak, Z. Kornacewicz-Jach, M. Wielusinski, J. Baran, P. Kulakowski, M. Dzidowski, A. Fuglewicz, K. Nowak, P. Pruszkowska-Skrzep, A. Wozniak, S. Nowak, M. Trusz-Gluza, J. Almendral, F. Atienza, E. Castellanos, C. De Diego, M. Ortiz, J. Moreno Planas, N. Perez Castellano, J. Benezet, J. Farre Muncharaz, J. M. Rubio Campal, A. Hernandez Madrid, R. Matia, E. Arana, A. Pedrote, R. Cozar, R. Peinado, I. Valverde, E. Arbelo, A. Berruezo, N. Calvo, E. Guiu, S. Hussein

and L. Mont Girbau (2014). "The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: an European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association." European Heart Journal **35**(22): 1466-1478.

Bahouth, F., D. Mutlak, M. Furman, A. Musallam, H. Hammerman, J. Lessick, S. Dabbah, S. Reisner, Y. Agmon and D. Aronson (2010). "Relationship of functional mitral regurgitation to new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction." Heart **96**(9): 683-688.

Benjamin, E. J., D. Levy, S. M. Vaziri, R. B. D'Agostino, A. J. Belanger and P. A. Wolf (1994). "Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study." JAMA **271**(11): 840-844.

Bozkurt, B., A. J. S. Coats, H. Tsutsui, C. M. Abdelhamid, S. Adamopoulos, N. Albert, S. D. Anker, J. Atherton, M. Böhm, J. Butler, M. H. Drazner, G. Michael Felker, G. Filippatos, M. Fiuzat, G. C. Fonarow, J.-E. Gomez-Mesa, P. Heidenreich, T. Imamura, E. A. Jankowska, J. Januzzi, P. Khazanie, K. Kinugawa, C. S. P. Lam, Y. Matsue, M. Metra, T. Ohtani, M. Francesco Piepoli, P. Ponikowski, G. M. C. Rosano, Y. Sakata, P. Seferović, R. C. Starling, J. R. Teerlink, O. Vardeny, K. Yamamoto, C. Yancy, J. Zhang and S. Zieroth (2021). "Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure." European Journal of Heart Failure **23**(3): 352-380.

Buist, T. J., D. P. Zipes and A. Elvan (2021). "Atrial fibrillation ablation strategies and technologies: past, present, and future." Clinical Research in Cardiology **110**(6): 775-788.

Calkins, H., G. Hindricks, R. Cappato, Y. H. Kim, E. B. Saad, L. Aguinaga, J. G. Akar, V. Badhwar, J. Brugada, J. Camm, P. S. Chen, S. A. Chen, M. K. Chung, J. C. Nielsen, A. B. Curtis, D. W. Davies, J. D. Day, A. d'Avila, N. de

Groot, L. Di Biase, M. Duytschaever, J. R. Edgerton, K. A. Ellenbogen, P. T. Ellinor, S. Ernst, G. Fenelon, E. P. Gerstenfeld, D. E. Haines, M. Haissaguerre, R. H. Helm, E. Hylek, W. M. Jackman, J. Jalife, J. M. Kalman, J. Kautzner, H. Kottkamp, K. H. Kuck, K. Kumagai, R. Lee, T. Lewalter, B. D. Lindsay, L. Macle, M. Mansour, F. E. Marchlinski, G. F. Michaud, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, K. Okumura, D. Packer, E. Pokushalov, M. R. Reynolds, P. Sanders, M. Scanavacca, R. Schilling, C. Tondo, H. M. Tsao, A. Verma, D. J. Wilber and T. Yamane (2018). "2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary." Europace **20**(1): 157-208.

Cheng, M., X. Lu, J. Huang, J. Zhang, S. Zhang and D. Gu (2014). "The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: insights from a meta-analysis." European Journal of Heart Failure **16**(12): 1317-1322.

Chugh, S. S., J. L. Blackshear, W. K. Shen, S. C. Hammill and B. J. Gersh (2001). "Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications." J Am Coll Cardiol **37**(2): 371-378.

Chugh, S. S., R. Havmoeller, K. Narayanan, D. Singh, M. Rienstra, E. J. Benjamin, R. F. Gillum, Y.-H. Kim, J. H. McAnulty, Z.-J. Zheng, M. H. Forouzanfar, M. Naghavi, G. A. Mensah, M. Ezzati and C. J. L. Murray (2014). "Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation." Circulation **129**(8): 837-847.

Costa, F. M., A. M. Ferreira, S. Oliveira, P. G. Santos, A. Durazzo, P. Carmo, K. R. Santos, D. Cavaco, L. Parreira, F. Morgado and P. Adragão (2015). "Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation." Int J Cardiol **184**: 56-61.

Donal, E., G. Y. Lip, M. Galderisi, A. Goette, D. Shah, M. Marwan, M. Lederlin, S. Mondillo, T. Edvardsen, M. Sitges, J. Grapsa, M. Garbi, R. Senior, A. Gimelli, T. S. Potpara, I. C. Van Gelder, B. Gorenek, P. Mabo, P. Lancellotti,

K. H. Kuck, B. A. Popescu, G. Hindricks, G. Habib, N. M. Cardim, B. Cosyns, V. Delgado, K. H. Haugaa, D. Muraru, K. Nieman, G. Boriani and A. Cohen (2016). "EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **17**(4): 355-383.

Floria, M. and D. M. Tanase (2023). "Bradyarrhythmias in patients with atrial fibrillation." Heart **109**(17): 1266-1268.

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

Goette, A., J. M. Kalman, L. Aguinaga, J. Akar, J. A. Cabrera, S. A. Chen, S. S. Chugh, D. Corradi, A. D'Avila, D. Dobrev, G. Fenelon, M. Gonzalez, S. N. Hatem, R. Helm, G. Hindricks, S. Y. Ho, B. Hoit, J. Jalife, Y. H. Kim, G. Y. Lip, C. S. Ma, G. M. Marcus, K. Murray, A. Nogami, P. Sanders, W. Uribe, D. R. Van Wagoner and S. Nattel (2016). "EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication." Europace **18**(10): 1455-1490.

Haïssaguerre, M., P. Jaïs, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Métayer and J. Clémenty (1998). "Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins." New England Journal of Medicine **339**(10): 659-666.

Hindricks, G., T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J. J. Bax, C. Blomström-Lundqvist, G. Boriani, M. Castella, G.-A. Dan, P. E. Dilaveris, L. Fauchier, G. Filippatos, J. M. Kalman, M. La Meir, D. A. Lane, J.-P. Lebeau, M. Lettino, G. Y. H. Lip, F. J. Pinto, G. N. Thomas, M. Valgimigli, I. C. Van Gelder, B. P. Van Putte, C. L. Watkins and E. S. D. Group (2020). "2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for 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 **42**(5): 373-498.

Iliodromitis, K., R. Lenarczyk, D. Scherr, G. Conte, M. M. Farkowski, F. Marin, J. Garcia-Seara, S. Simovic and T. Potpara (2022). "Patient selection, peri-procedural management, and ablation techniques for catheter ablation of atrial fibrillation: an EHRA survey." EP Europace **25**(2): 667-675.

Jessup, M. and S. Brozena (2003). "Heart Failure." New England Journal of Medicine **348**(20): 2007-2018.

Kirchhof, P., A. J. Camm, A. Goette, A. Brandes, L. Eckardt, A. Elvan, T. Fetsch, I. C. van Gelder, D. Haase, L. M. Haegeli, F. Hamann, H. Heidbüchel, G. Hindricks, J. Kautzner, K.-H. Kuck, L. Mont, G. A. Ng, J. Rekosz, N. Schoen, U. Schotten, A. Suling, J. Taggeselle, S. Themistoclakis, E. Vettorazzi, P. Vardas, K. Wegscheider, S. Willems, H. J. G. M. Crijns and G. Breithardt (2020). "Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation." New England Journal of Medicine **383**(14): 1305-1316.

Krijthe, B. P., A. Kunst, E. J. Benjamin, G. Y. Lip, O. H. Franco, A. Hofman, J. C. Witteman, B. H. Stricker and J. Heeringa (2013). "Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060." Eur Heart J **34**(35): 2746-2751.

Kuck, K.-H., J. Brugada, A. Fürnkranz, A. Metzner, F. Ouyang, K. R. J. Chun, A. Elvan, T. Arentz, K. Bestehorn, S. J. Pocock, J.-P. Albenque and C. Tondo (2016). "Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation." New England Journal of Medicine **374**(23): 2235-2245.

Lafuente-Lafuente, C., M. A. Longas-Tejero, J. F. Bergmann and J. Belmin (2012). "Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation." Cochrane Database of Systematic Reviews(5).

Lee, D. Y., T. Y. Chang, S. L. Chang, Y. J. Lin, L. W. Lo, Y. F. Hu, F. P. Chung, T. C. Tuan, T. F. Chao, J. N. Liao, C. Y. Lin, L. Kuo, C. M. Liu and S. A. Chen (2023). "Clinical outcomes and structural remodelling after ablation of atrial fibrillation in heart failure with mildly reduced or mid-range ejection fraction." ESC Heart Fail **10**(1): 177-188.

Ling, L. H., P. M. Kistler, J. M. Kalman, R. J. Schilling and R. J. Hunter (2016). "Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure." Nat Rev Cardiol **13**(3): 131-147.

Mark, D. B., K. J. Anstrom, S. Sheng, J. P. Piccini, K. N. Baloch, K. H. Monahan, M. R. Daniels, T. D. Bahnson, J. E. Poole, Y. Rosenberg, K. L. Lee, D. L. Packer and f. t. C. Investigators (2019). "Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial." JAMA **321**(13): 1275-1285.

Marrouche, N. F., J. Brachmann, D. Andresen, J. Siebels, L. Boersma, L. Jordaens, B. Merkely, E. Pokushalov, P. Sanders, J. Proff, H. Schunkert, H. Christ, J. Vogt and D. Bänsch (2018). "Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure." N Engl J Med **378**(5): 417-427.

McDonagh, T. A., M. Metra, M. Adamo, R. S. Gardner, A. Baumbach, M. Böhm, H. Burri, J. Butler, J. Čelutkienė, O. Chioncel, J. G. F. Cleland, A. J. S. Coats, M. G. Crespo-Leiro, D. Farmakis, M. Gilard, S. Heymans, A. W. Hoes, T. Jaarsma, E. A. Jankowska, M. Lainscak, C. S. P. Lam, A. R. Lyon, J. J. V. McMurray, A. Mebazaa, R. Mindham, C. Muneretto, M. Francesco Piepoli, S. Price, G. M. C. Rosano, F. Ruschitzka, A. Kathrine Skibelund and E. S. D. Group (2021). "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." European Heart Journal **42**(36): 3599-3726.

McMurray, J. J. and M. A. Pfeffer (2005). "Heart failure." Lancet **365**(9474): 1877-1889.

Ngo, L., A. Ali, A. Ganesan, R. Woodman, H. M. Krumholz, R. Adams and I. Ranasinghe (2022). "Institutional Variation in 30-Day Complications Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation." Journal of the American Heart Association **11**(4): e022009.

Njoku, A., M. Kannabhiran, R. Arora, P. Reddy, R. Gopinathannair, D. Lakkireddy and P. Dominic (2017). "Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis." EP Europace **20**(1): 33-42.

Packer, D. L., D. B. Mark, R. A. Robb, K. H. Monahan, T. D. Bahnson, J. E. Poole, P. A. Noseworthy, Y. D. Rosenberg, N. Jeffries, L. B. Mitchell, G. C. Flaker, E. Pokushalov, A. Romanov, T. J. Bunch, G. Noelker, A. Ardashev, A. Revishvili, D. J. Wilber, R. Cappato, K.-H. Kuck, G. Hindricks, D. W. Davies, P. R. Kowey, G. V. Naccarelli, J. A. Reiffel, J. P. Piccini, A. P. Silverstein, H. R. Al-Khalidi, K. L. Lee and f. t. C. Investigators (2019). "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 **321**(13): 1261-1274.

Pathak, R. K., A. Elliott, M. E. Middeldorp, M. Meredith, A. B. Mehta, R. Mahajan, J. M. Hendriks, D. Twomey, J. M. Kalman, W. P. Abhayaratna, D. H. Lau and P. Sanders (2015). "Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study." J Am Coll Cardiol **66**(9): 985-996.

Piccini, J. P., B. G. Hammill, M. F. Sinner, A. F. Hernandez, A. J. Walkey, E. J. Benjamin, L. H. Curtis and S. R. Heckbert (2013). "Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke." European Heart Journal **35**(4): 250-256.

Ponikowski, P., A. A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J. G. F. Cleland, A. J. S. Coats, V. Falk, J. R. González-Juanatey, V.-P. Harjola, E. A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J. T. Parissis, B. Pieske, J. P. Riley, G. M. C. Rosano, L. M. Ruilope, F. Ruschitzka, F. H. Rutten, P. van der Meer and E. S. D. Group (2016). "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." European Heart Journal **37**(27): 2129-2200.

Prabhu, S., A. J. Taylor, B. T. Costello, D. M. Kaye, A. J. A. McLellan, A. Voskoboinik, H. Sugumar, S. M. Lockwood, M. B. Stokes, B. Pathik, C. J. Nalliah, G. R. Wong, S. M. Azzopardi, S. J. Gutman, G. Lee, J. Layland, J. A. Mariani, L. H. Ling, J. M. Kalman and P. M. Kistler (2017a). "Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study." J Am Coll Cardiol **70**(16): 1949-1961.

Prabhu, S., A. Voskoboinik, D. M. Kaye and P. M. Kistler (2017b). "Atrial Fibrillation and Heart Failure - Cause or Effect?" Heart Lung Circ **26**(9): 967-974.

Rienstra, M., A. H. Hobbelt, M. Alings, J. G. P. Tijssen, M. D. Smit, J. Brügemann, B. Geelhoed, R. G. Tieleman, H. L. Hillege, R. Tukkie, D. J. Van Veldhuisen, H. J. G. M. Crijns, I. C. Van Gelder and f. t. R. Investigators (2018). "Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial." European Heart Journal **39**(32): 2987-2996.

Rillig, A., C. Magnussen, A. K. Ozga, A. Suling, A. Brandes, G. Breithardt, A. J. Camm, H. Crijns, L. Eckardt, A. Elvan, A. Goette, M. Gulizia, L. Haegeli, H. Heidbuchel, K. H. Kuck, A. Ng, L. Szumowski, I. van Gelder, K. Wegscheider and P. Kirchhof (2021). "Early Rhythm Control Therapy in

Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure." Circulation **144**(11): 845-858.

Sairaku, A., Y. Yoshida, Y. Nakano, M. Maeda, H. Hirayama, H. Hashimoto and Y. Kihara (2016). "Who is the operator, that is the question: a multicentre study of catheter ablation of atrial fibrillation." EP Europace **18**(9): 1352-1356.

Santhanakrishnan, R., N. Wang, M. G. Larson, J. W. Magnani, D. D. McManus, S. A. Lubitz, P. T. Ellinor, S. Cheng, R. S. Vasan, D. S. Lee, T. J. Wang, D. Levy, E. J. Benjamin and J. E. Ho (2016). "Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa." Circulation **133**(5): 484-492.

Sartipy, U., U. Dahlström, M. Fu and L. H. Lund (2017). "Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction." JACC Heart Fail **5**(8): 565-574.

Schnabel, R. B., S. S. Johannsen, P. S. Wild and S. Blankenberg (2015). "Prävalenz und Risikofaktoren von Vorhofflimmern in Deutschland." Herz **40**(1): 8-15.

Schotten, U., S. Verheule, P. Kirchhof and A. Goette (2011). "Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal." Physiological Reviews **91**(1): 265-325.

Smit, M. D., M. L. Moes, A. H. Maass, I. D. Achekar, P. P. Van Geel, H. L. Hillege, D. J. van Veldhuisen and I. C. Van Gelder (2012). "The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first." European Journal of Heart Failure **14**(9): 1030-1040.

Sohns, C., H. Fox, N. F. Marrouche, H. Crijns, A. Costard-Jaeckle, L. Bergau, G. Hindricks, N. Dagres, S. Sossalla, R. Schramm, T. Fink, M. El Hamriti, M. Moersdorf, V. Sciacca, F. Konietschke, V. Rudolph, J. Gummert, J. G. P. Tijssen and P. Sommer (2023). "Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation." N Engl J Med **389**(15): 1380-1389.

- Sugumar, H., S. Nanayakkara, S. Prabhu, A. Voskoboinik, D. M. Kaye, L. H. Ling and P. M. Kistler (2019). "Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions." Cardiol Clin **37**(2): 131-138.
- Szegedi, N., G. Széplaki, S. Herczeg, T. Tahin, Z. Salló, V. K. Nagy, I. Osztheimer, E. E. Özcan, B. Merkely and L. Gellér (2019). "Repeat procedure is a new independent predictor of complications of atrial fibrillation ablation." Europace **21**(5): 732-737.
- Tanai, E. and S. Frantz (2015). "Pathophysiology of Heart Failure." Compr Physiol **6**(1): 187-214.
- Tang, P. T., M. Davies, Y. Bashir, T. R. Betts, M. Pedersen, K. Rajappan, M. R. Ginks and R. S. Wijesurendra (2022). "Efficacy and safety of same-day discharge after atrial fibrillation ablation compared with post-procedural overnight stay: a systematic review and meta-analysis " EP Europace **24**(10): 1569-1584.
- Tilz, R. R., A. Rillig, A. M. Thum, A. Arya, P. Wohlmuth, A. Metzner, S. Mathew, Y. Yoshiga, E. Wissner, K. H. Kuck and F. Ouyang (2012). "Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy." J Am Coll Cardiol **60**(19): 1921-1929.
- Tzeis, S., E. P. Gerstenfeld, J. Kalman, E. B. Saad, A. Sepehri Shamloo, J. G. Andrade, C. R. Barbhaiya, T. Baykaner, S. Boveda, H. Calkins, N. Y. Chan, M. Chen, S. A. Chen, N. Dagres, R. J. Damiano, T. De Potter, I. Deisenhofer, N. Derval, L. Di Biase, M. Duytschaever, K. Dyrda, G. Hindricks, M. Hocini, Y. H. Kim, M. Ia Meir, J. L. Merino, G. F. Michaud, A. Natale, I. Nault, S. Nava, T. Nitta, M. O'Neill, H. N. Pak, J. P. Piccini, H. Pürerfellner, T. Reichlin, L. C. Saenz, P. Sanders, R. Schilling, B. Schmidt, G. E. Supple, K. L. Thomas, C. Tondo, A. Verma, E. Y. Wan, D. Steven, M. J. Agbayani, T. Jared Bunch, A. Chugh, J. C. Díaz, J. V. Freeman, C. A.

Hardy, H. Heidbuchel, S. Johar, D. Linz, B. Maesen, P. A. Noseworthy, S. Oh, A. Porta-Sanchez, T. Potpara, G. Rodriguez-Diez, F. Sacher, P. Suwalski and S. A. Trines (2024). "2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation." Europace **26**(4).

Van Gelder, I. C., H. F. Groenveld, H. J. Crijns, Y. S. Tuininga, J. G. Tijssen, A. M. Alings, H. L. Hillege, J. A. Bergsma-Kadijk, J. H. Cornel, O. Kamp, R. Tukkier, H. A. Bosker, D. J. Van Veldhuisen and M. P. Van den Berg (2010). "Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation." N Engl J Med **362**(15): 1363-1373.

Van Gelder, I. C., M. Rienstra, K. V. Bunting, R. Casado-Arroyo, V. Caso, H. J. G. M. Crijns, T. J. R. De Potter, J. Dwight, L. Guasti, T. Hanke, T. Jaarsma, M. Lettino, M.-L. Løchen, R. T. Lumbers, B. Maesen, I. Mølgaard, G. M. C. Rosano, P. Sanders, R. B. Schnabel, P. Suwalski, E. Svennberg, J. Tamargo, O. Tica, V. Traykov, S. Tzeis, D. Kotecha and E. S. D. Group (2024). "2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)." European Heart Journal **45**(36): 3314-3414.

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

Wang, T. J., M. G. Larson, D. Levy, R. S. Vasan, E. P. Leip, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, J. M. Murabito, W. B. Kannel and E. J. Benjamin (2003).

"Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality." Circulation **107**(23): 2920-2925.

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

Winkle, R. A. (2021). "HPSD ablation for AF high-power short-duration RF ablation for atrial fibrillation: A review." J Cardiovasc Electrophysiol **32**(10): 2813-2823.

Wynn, G. J., D. M. Todd, M. Webber, L. Bonnett, J. McShane, P. Kirchhof and D. Gupta (2014). "The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification." EP Europace **16**(7): 965-972.

12. Danksagung

Für die langjährige Unterstützung und Betreuung möchte ich Herrn PD Dr.

Andreas Rillig danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Djemail Ismaili, der meine Arbeit geduldig bis zum Ende betreute und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. Shinwan Kany danken, der meine Doktorarbeit ins Leben gerufen hat.

Ein großer Dank geht an Leonard Varnhorn, der mit mir zusammen von Anfang an die Daten für dieses Projekt auswertete. Ohne seine Hilfe wäre meine Doktorarbeit nie zustande gekommen.

13. Erklärung des Eigenanteils

Im Rahmen dieser Arbeit habe ich gemeinsam mit Herrn Leonard Varnhorn die zugrundeliegende Datenbank erstellt und hierfür Patientinnen und Patienten identifiziert, die sich zwischen Februar 2017 und Februar 2020 einer elektrophysiologischen Untersuchung mit anschließender Katheterablation unterzogen hatten. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand elektronischer Krankenakten.

Nach gemeinsamer Strukturierung der Gesamtkohorte habe ich mich im weiteren Verlauf insbesondere mit den Patientinnen und Patienten mit HFrEF und HFmrEF beschäftigt. Ich habe die relevanten klinischen, echokardiographischen und rhythmologischen Parameter dieser beiden Subgruppen erfasst, aufbereitet und erste deskriptive Analysen durchgeführt.

Für weiterführende statistische Auswertungen, insbesondere Gruppenvergleiche und Follow-up-Analysen, habe ich in enger Abstimmung mit Herrn Dr. Hans Pinnschmidt (Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, UKE) gearbeitet. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in die gemeinsame Gesamtbewertung der Kohorte eingeflossen.

14. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, 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. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

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

Datum

Unterschrift