

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Kardiologie - Asklepios Klinik St. Georg

Leiter: PD Dr. med. Erik Wißner

Konsulent: PD Dr. med. Erik Wißner

Visualisierung von Rotoren anhand eines neuen nichtinvasiven Mappingsystems

Dissertation

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

Vorgelegt von

Matias Felipe Manuel Grez Saavedra
aus Hamburg

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.07.2015**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Erik Wißner

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Boris Hoffmann

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	2
2.1 Arrhythmien	2
2.2 Vorhofflimmern: Definition und Formen	2
2.3 Epidemiologie	4
2.4 Ätiologie/ Mechanismen von VHF	6
2.5 Multiple Wavelet Hypothese	10
2.6 Lokale Antriebsstrukturen (Driver)	11
2.7 Fokale elektrische Entladungen – PV als Trigger im Visier	12
2.8 Folgen	13
2.9 Therapieansätze	16
2.10 Pulmonalvenenisolation	21
3 Rotoren: Stabil/ Instabil	24
4 Hypothese	29
5 Material und Methodik	30
5.1 Mathematische Grundlagen nichtinvasiver Elektrophysiologie	30
5.3 Generelles Konzept des Amycard Systems	34
5.4 Elektrophysiologische Untersuchung	39
5.5 Endpunkte und Durchführung der Rotorablation	40
5.7 Postablationsprotokoll und Patienten Follow-Up	40
5.8 Statistische Analyse	40
6 Ergebnisse	41
6.1 Patientenselektion	41
6.2 Rotoren	42
6.3 Zykluslänge	48
7 Diskussion	49
8 Zusammenfassung	56
9 Abkürzungsverzeichnis	57

10 Referenzen	59
Danksagung	X
Lebenslauf	XI
Eidesstattliche Versicherung	XIII

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: EKG-Aufzeichnung von VHF mit einer kontrollierten ventrikulären Frequenz	3
Abb. 2: Prävalenz von diagnostiziertem VHF aufgeteilt nach Alter und Geschlecht	5
Abb. 3: Struktur und Mechanismen von VHF	7
Abb. 4: Initiierung von Rotoren durch fokale Trigger	9
Abb. 5: Hypothese über die Aufrechterhaltung von VHF durch stabile Rotoren..	12
Abb. 6: Geschlechtsspezifisches Überleben in der 20-jährigen Nachuntersuchung von Stewart et al.	15
Abb. 7: Behandlungskaskade für Patienten mit VHF	17
Abb. 8: Wahl des geeigneten Antiarrhythmikums in Abhängigkeit kardiologischer Vorerkrankungen	18
Abb. 9: Antiarrhythmische Medikation und/ oder linksatriale Ablation zur Rhythmuskontrolle von VHF	20
Abb. 10: Schematische Darstellung der gesetzten Läsionsorte bei VHF-Ablation.	22
Abb. 11: Phase-mapping der LA-Hinterwand mittels CardioInsight mit ortstabiler Wellenausbreitung.....	26
Abb. 12: Phase-mapping mittels CardioInsight in rechtslateraler Ansicht mit instabilem Rotor	26
Abb. 13: Nichtinvasives Rotorenmapping mittels Amycard (EP Solutions).....	27
Abb. 14: L. I. Titomir. Body Surface Mapping studies, 1965	30
Abb. 15: Titomir et al. Studien im Institute for Measurements Problems, Slowakei, 1970	31
Abb. 16: Mathematischer Algorithmus zur Darstellung elektrischer Herzaktivität	31
Abb. 17: Prinzipien der nichtinvasiven EP-Bildgebung.....	32
Abb. 18: Rekonstruktion zur Darstellung epi- und endokardialer Potentiale.....	33
Abb. 19: Oberflächen-EKG mit insgesamt 224 Elektroden	34
Abb. 20: 3D Rekonstruktion.....	35
Abb. 21: Bodysurface-EKG Aufzeichnung mit Amycard.....	36
Abb. 22: Rotor vor Ablation 1	37
Abb. 23: Rotor vor Ablation 2.....	37
Abb. 24: Zusammenfassung der Hauptschritte.....	38

Abb. 25:	Bisherige Anwendungsbeispiele des Amycard-Systems	39
Abb. 26:	Lokalisation der Rotoren des linken Vorhofs in Prozent	43
Abb. 27:	Lokalisation der Rotoren des rechten Vorhofs in Prozent.....	43
Abb. 28:	Rotoranzahl pro Patient in Prozent	44
Abb. 29:	Ausgangs-Map	45
Abb. 30:	Nach Isolation der RSPV	46
Abb. 31:	Nach Isolation von LSPV und RSPV	46
Abb. 32:	Nach Isolation von LSPV, RSPV und Platzierung einer Dachlinie im LA: Keine stabile Lokalisation des Rotors.....	47
Abb. 33:	CARTO-Map nach PVI und Anlage einer Dachlinie	47

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Typen und Klassifikationen von VHF	4
Tab. 2:	Klinische Folgen beeinflusst durch VHF	13
Tab. 3:	CHADS ₂ -Score	14
Tab. 4:	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	14
Tab. 5:	Charakteristika der VHF-Patienten	41
Tab. 6:	Lokalisation der Rotoren in absoluten Zahlen	42
Tab. 7:	Rotoranzahl pro Patient in absoluten Zahlen	44
Tab. 8:	VHF-Zykluslänge vor und nach Ablation	48

1 Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung, die mit dem Alter stetig in der Prävalenz zunimmt. Bis zu 15% der 80-jährigen sind betroffen (Heeringa et al., 2006). Zudem ist die Mortalität zweifach erhöht (Kirchhof et al., 2007, European Heart Rhythm et al., 2010). Zu den gefährlichsten Folgen des VHF gehört der Schlaganfall. Spontane Extrasystolen aus den Pulmonalvenen (PV) können VHF auslösen, wobei neben der medikamentösen Therapie die häufigste interventionelle Option die Isolation der PV anstrebt. Neben den PV als Trigger von VHF, kann ein arrhythmogenes Substrat im linken Vorhof (LA) VHF auslösen und aufrechterhalten. Verschiedene Theorien versuchen die Aufrechterhaltung von VHF zu erklären (Calkins et al., 2012). Kürzlich wurden Rotoren als verantwortlich für diesen Prozess identifiziert (Narayan et al., 2012). Neue Bildgebungstechnologien erlauben die detaillierte invasive und nichtinvasive Darstellung von Rotoren.

Diese Arbeit beschreibt den Validierungsprozess eines neuartigen nichtinvasiven endo- und epikardialen elektrophysiologischen Systems zur Darstellung von Rotoren im rechten und linken Vorhof.

2 Grundlagen

2.1 Arrhythmien

Arrhythmien können in Brady- und Tachyarrhythmien unterteilt werden. Oftmals ist bei Bradyarrhythmien eine Schrittmachertherapie nötig. Alle Tachyarrhythmien werden von einem oder mehreren Mechanismen ausgelöst, inklusive ungeordneter Impulsinitiierung und abnormer Impulsweiterleitung (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003). Je nach Ort der Entstehung der Arrhythmien, entweder im Herzvorhof oder in der Kammer, werden ventrikuläre Tachyarrhythmien (VT) und supraventrikuläre Tachyarrhythmien (SVT) unterschieden. Beispiele für ventrikuläre Arrhythmien sind unter anderem anhaltende oder nicht-anhaltende VT, polymorphe VT (Torsade de Pointes), Kammerflimmern oder -flattern (Zipes et al., 2006). Ventrikuläre Arrhythmien können in den plötzlichen Herztod („sudden cardiac death“) münden. Beispiele für SVT sind die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT), die AV-Reentry-Tachykardie (AVRT), atriale Tachykardien, sowie das Vorhofflimmern und -flattern.

2.2 Vorhofflimmern: Definition und Formen

VHF ist eine gewöhnliche supraventrikuläre Arrhythmie, die durch chaotische Kontraktionen des Vorhofs gekennzeichnet ist. Zur Aufzeichnung dieser Arrhythmie ist ein Elektrokardiogramm (EKG) nötig. Jede Arrhythmie, die EKG-Charakteristiken von VHF beinhaltet und lang genug anhält, um mit einem 12-Kanal EKG aufgezeichnet zu werden, bzw. auf einem Rhythmusstreifen 30 Sekunden andauert, sollte als VHF-Episode bezeichnet werden (**Abb. 1**). Zur Diagnosestellung ist es nötig, dass auf dem EKG oder Rhythmusstreifen folgende Veränderungen sichtbar sind:

1. „absolut“ irreguläre RR-Intervalle (in Abwesenheit eines kompletten AV-Blocks)
2. keine eindeutigen P-Wellen auf dem Oberflächen-EKG
3. eine atriale Zykluslänge (falls sichtbar), die variiert und unter 200 Millisekunden andauert (Go et al., 2001, Kirchhof et al., 2007, Miyasaka et al., 2006).

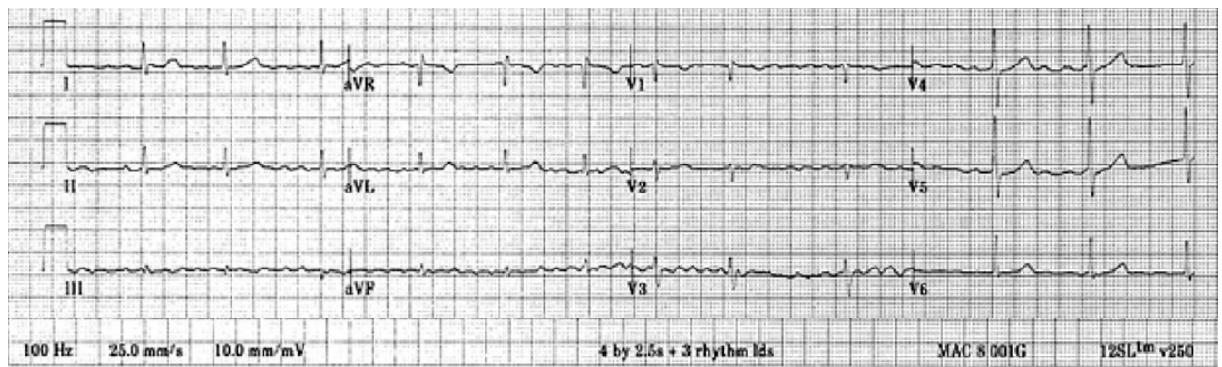


Abb. 1: EKG-Aufzeichnung von VHF mit einer kontrollierten ventrikulären Frequenz (Fuster et al., 2006)

Jeder Patient, der sich zum ersten Mal mit VHF vorstellt, wird als erstmalig diagnostiziertes VHF bezeichnet, unabhängig von der Dauer seiner Arrhythmie. Paroxysmales VHF (PAF) ist definiert als wiederkehrendes VHF ($\geq$ zwei Episoden), das spontan innerhalb von sieben Tagen terminiert. Persistierendes VHF wird demnach als solches definiert, wenn es als wiederkehrendes VHF länger als sieben Tage andauert (**Tab. 1**). Zusätzlich sollten alle Patienten mit andauerndem VHF, die sich einer Kardioversion unterziehen, als PAF klassifiziert werden, wenn die Kardioversion innerhalb von 48 Stunden nach VHF-Beginn durchgeführt wurde, sowie als persistierendes VHF bewertet werden, wenn eine Kardioversion später als 48 Stunden durchgeführt wurde. Als dritte Kategorie ist das „langanhaltend persistierende VHF“ definiert als kontinuierliches VHF, welches länger als ein Jahr andauert. Der Ausdruck permanentes VHF ist definiert als Präsenz von VHF, das durch den Patienten und den Arzt akzeptiert wurde und somit eine gemeinsame Entscheidung gegen eine Überführung von VHF in Sinusrhythmus (SR) und/ oder Aufrechterhaltung von SR bedeutet. Dies repräsentiert eine therapeutische Entscheidung, die nach Reevaluation wieder geändert werden kann, sollte dies aufgrund von Symptomen des Patienten oder aufgrund von Effizienz therapeutischer Möglichkeiten favorisiert werden. Hierfür sollte das VHF als paroxysmal, persistierend oder langanhaltend persistierend neu klassifiziert werden (Go et al., 2001). „Silent“ VHF wird als asymptomatisches VHF bezeichnet, das häufig durch ein zufälliges EKG diagnostiziert worden ist.

Atrial Fibrillation Episode	An atrial fibrillation episode is defined as AF which is documented by ECG monitoring and has a duration of at least 30 seconds, or if less than 30 seconds, is present continuously throughout the ECG monitoring tracing. The presence of subsequent episodes of AF requires that sinus rhythm be documented by ECG monitoring between AF episodes.
Paroxysmal AF*	Paroxysmal AF is defined as recurrent AF ($\geq$ two episodes) that terminates spontaneously within 7 days. Episodes of AF of $\leq$ 48 hours' duration that are terminated with electrical or pharmacologic cardioversion should also be classified as paroxysmal AF episodes.
Persistent AF*	Persistent AF is defined as continuous AF that is sustained beyond seven days. Episodes of AF in which a decision is made to electrically or pharmacologically cardiovert the patient after $\geq$ 48 hours of AF, but prior to 7 days, should also be classified as persistent AF episodes.
Longstanding Persistent AF	Longstanding persistent AF is defined as continuous AF of greater than 12 months' duration.
Permanent AF	The term permanent AF is not appropriate in the context of patients undergoing catheter or surgical ablation of AF, as it refers to a group of patients for which a decision has been made not to restore or maintain sinus rhythm by any means, including catheter or surgical ablation. If a patient previously classified as having permanent AF is to undergo catheter or surgical ablation, the AF should be reclassified.

Tab. 1: Typen und Klassifikationen von VHF (Calkins et al., 2012)

2.3 Epidemiologie

Nach den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) ist VHF die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Sie betrifft 1-2% der Bevölkerung, das sind über 6 Millionen Europäer. Diese Zahl wird sich Schätzungen zufolge in den nächsten 50 Jahren weiter erhöhen, aufgrund der Tatsache, dass die Bevölkerung stetig altert (European Heart Rhythm et al., 2010, Go et al., 2001, Stewart et al., 2001). Bei Patienten mit akutem Schlaganfall würde durch eine Standard-EKG Kontrolle bei einem von 20 Patienten ein VHF feststellbar sein. Eine weitaus größere Zahl könnte darüber hinaus durch ein 12-Kanal-EKG diagnostiziert werden. VHF kann lange unentdeckt bleiben (sog. „silent“ VHF) (Kirchhof et al., 2007), sodass viele Patienten mit VHF nie im Krankenhaus vorstellig werden (Lip et al., 1997). Somit liegt die „wahre“ Prävalenz von VHF vermutlich bei knapp 2% der Bevölkerung. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (**Abb. 2**). Die Prävalenz von VHF steigt mit dem Alter von weniger als 0,1% bei unter 55-jährigen Patienten bis auf 5-15% bei 80-jährigen Patienten (Stewart et al., 2001, Go et al., 2001, Heeringa et al., 2006, Miyasaka et al., 2006, Naccarelli et al., 2009). Das Risiko eines 40-Jährigen im Laufe seines Lebens VHF zu bekommen beträgt 25% (Lloyd-Jones et al., 2004).

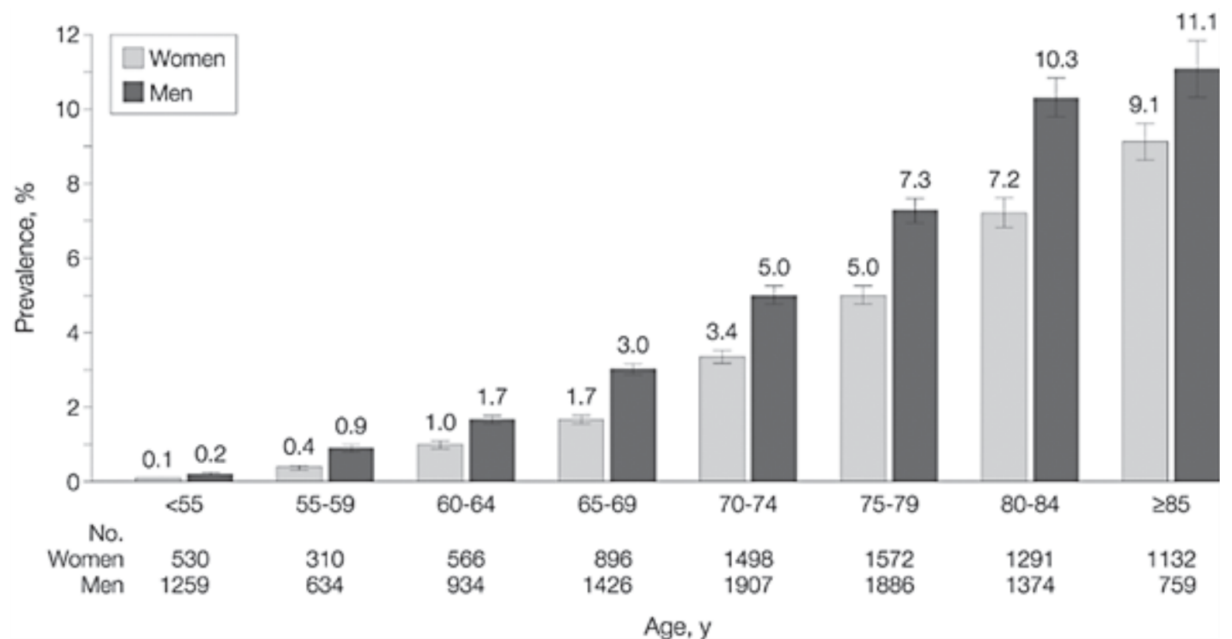


Abb. 2: Prävalenz von diagnostiziertem VHF aufgeteilt nach Alter und Geschlecht (Go et al., 2001)

Die Inzidenz von VHF ist insbesondere erhöht in Patienten mit arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder Mitralklappenvitien (Natale et al., 2007, Khan and Sheppard, 2006, Sakabe et al., 2005). Weitere prädisponierende, jedoch reversible Faktoren sind Myokarditiden, Hyperthyreose und Alkoholkonsum. Stewart et al. zeigten bereits 2001 in ihrer Renfrew/Paisley Studie mit über 15.000 Teilnehmern, dass fluoroskopisch diagnostizierte Herzvergrößerung und ein systolischer Blutdruck ≥ 169 mmHg zwei unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung von VHF sind (Stewart et al., 2001).

Bei 10% der Patienten sind keine Ursachen erkennbar. Hier spricht man von „lone“ VHF (European Heart Rhythm et al., 2010, Nieuwlaet et al., 2005).

2.4 Ätiologie/ Mechanismen von VHF

Die oben genannte Einteilung der Formen von VHF ist sehr allgemein, so dass, wenn bei einer Patientengruppe über eine Ablation als Therapieansatz nachgedacht wird, weitere Details mit berücksichtigt werden sollten. Dies gilt insbesondere für persistierendes und langanhaltend persistierendes VHF. Diesbezüglich helfen pathophysiologisch orientierte Klassifikationen, sowie Aussagen über begleitende kardiovaskuläre Erkrankungen (Kirchhof et al., 2011). Die untersuchenden Ärzte sind hierbei angehalten, die Dauer von VHF zu spezifizieren, die ein Patient vor Ablation mit VHF durchlebt hat, zudem zusätzlich, ob bei diesen Patienten eine vorherige pharmakologische Therapie versagt hat und/ oder eine Katheterablation. Für viele Jahre konkurrierten drei große Gedankenkonzepte, um den oder die Mechanismen von VHF zu erklären (Jalife et al., 2002, Nattel, 2002, Dobrev et al., 2011, Schotten et al., 2011, Wakili et al., 2011, Moe et al., 1964, Mandapati et al., 2000):

- | | |
|------------------------------|--|
| 1. Multiple-wavelets | – multiple ungeordnet propagierende kleine Wellen |
| 2. Localized drivers | – lokale Antriebsstrukturen |
| 3. Focal electric discharges | – fokale elektrische Entladungen mit fibrillärer Weiterleitung |

Der wichtigste Fortschritt hierfür wurde durch die Definierung der Mechanismen zur Entstehung und Weiterleitung von VHF erzielt (Haissaguerre et al., 1994, Jais et al., 1997, Haissaguerre et al., 1998). Der wahrscheinlich bedeutendste Durchbruch kam durch die Erkenntnis, dass VHF bei einer Subpopulation von Patienten durch einen schnell-feuernden Fokus in den Pulmonalvenen (PV) ausgelöst und mittels Katheterablation behandelt werden kann (Haissaguerre et al., 1994, Jais et al., 1997) (**Abb. 3**). Diese Erkenntnis bekräftigte zusätzlich das Konzept, dass zur Entstehung von VHF ein „Trigger“ und ein anatomisches oder funktionelles Substrat nötig ist, welches VHF sowohl zur Initiierung, als auch zur Aufrechterhaltung befähigt.

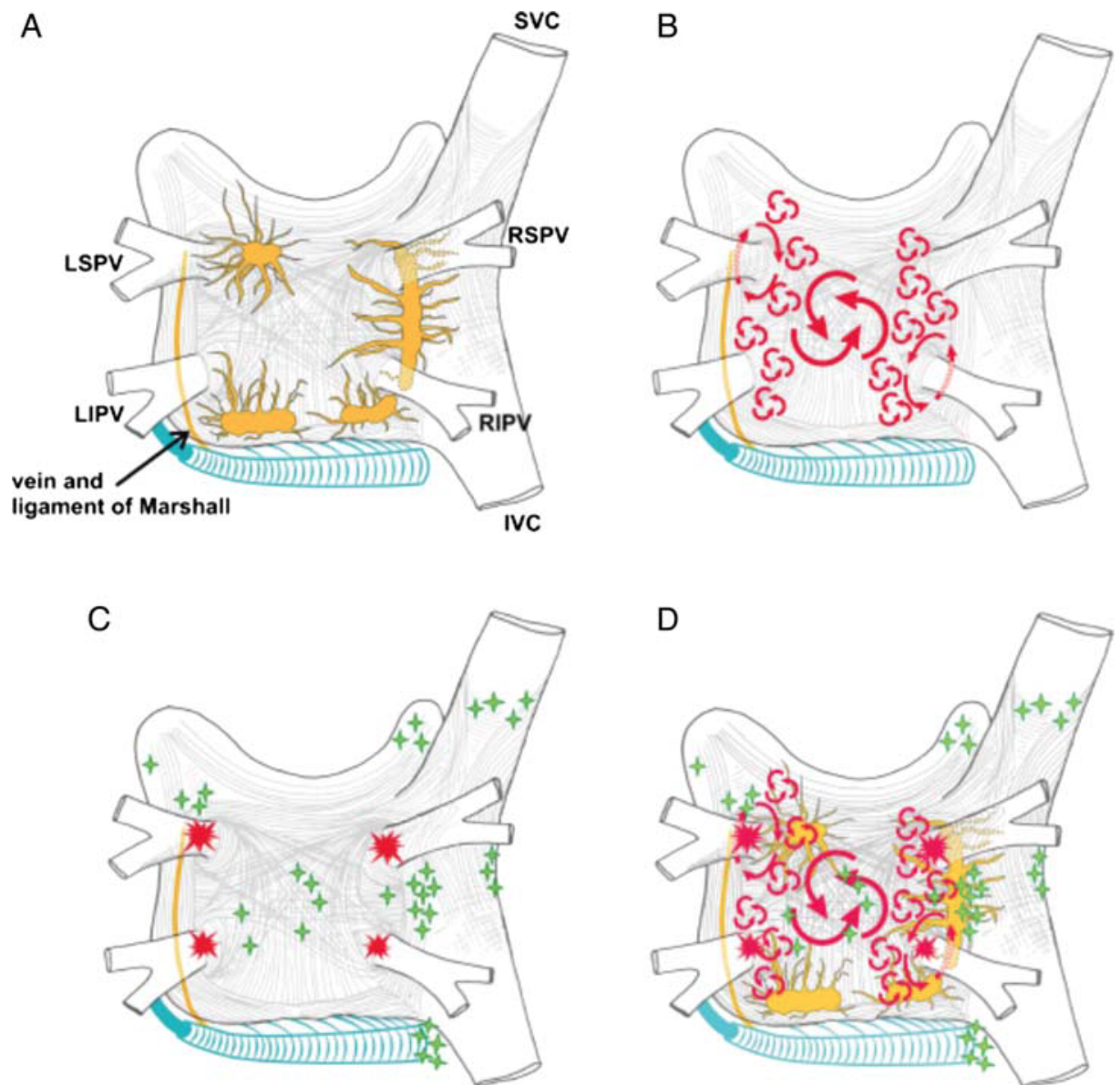


Abb. 3: Struktur und Mechanismen von VHF (LSPV, linke obere Pulmonalvene; LIPV, linke untere Pulmonalvene; RSPV, rechte obere Pulmonalvene; RIPV, rechte untere Pulmonalvene; IVC, Vena cava inferior; SVC, Vena cava superior)

(A): Schematische Zeichnung des linken und rechten Vorhofs aus posteriorer Ansicht. Die auslaufenden Muskelstränge in die PVs sind angedeutet. Gezeichnet in *gelb* sind die fünf wichtigsten linksatrialen autonomen Ganglienplexi (GP) und ihre Axone (oberer linker GP, unterer linker GP, vorderer rechter GP, unterer rechter GP und das Ligament von Marshall). Dargestellt in *blau* ist der Coronarsinus, der von Muskelsträngen umhüllt ist, die Verbindungen zum Vorhof

haben. Ebenfalls in blau ist die Vene und das Ligament von Marshall dargestellt, die vom Coronarsinus zu der Region zwischen der linken oberen PV und dem linken Herzohr zieht.

(B): Darstellung von kleinen und großen Wellen in der Wiedereintrittsphase (reentrant wavelets), die eine Rolle bei der Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF spielen.

(C): Zeigt die häufigsten Lokalisationen der PV (in *rot* gezeichnet), sowie die häufigsten Entstehungsorte der Trigger außerhalb der PV (*grün*).

(D): Komposition der anatomischen und arrhythmischen Mechanismen von VHF (adaptiert von (Nathan and Eliakim, 1966, Pappone and Santinelli, 2005, Morady, 2005), modifiziert nach (Calkins et al., 2012))

Im folgenden Abschnitt soll die gegenwärtige Ansicht der Mechanismen von VHF zusammengefasst werden. Wie aus **Abb. 4** ersichtlich, haben einige Autoren (Berenfeld et al., 2000, Mandapati et al., 2000, Skanes et al., 1998) angeregt, dass in Anwesenheit von einem entsprechend heterogenen Substrat ein fokaler Trigger in ein anhaltend hochfrequentes Antriebsmuster resultieren kann (Rotor). Die Wellen, die von diesem Rotor ausgehen, unterlaufen einen Wandel hin zu bruchstückhaft verteilten Fragmenten und geben somit den Anstoß zu fibrillärer Weiterleitung (Jalife et al., 2002, Nattel, 2002, Shiroshita-Takeshita et al., 2005, Allessie et al., 2002, Dobrev et al., 2005, Everett et al., 2006). Zusätzlich konnte bewiesen werden, dass es zu einem Ionenkanal-Remodeling kommt, welches das elektrophysiologische Substrat verändert, sobald die hochfrequente Vorhofaktivierung über mindestens 24 Stunden aufrecht erhalten wird (Everett et al., 2006, Allessie et al., 2002, Nattel, 2002). Dies resultiert in der Aufrechterhaltung des selbstständigen Wiedereintritts und erhöht die Aktivität des Triggers, zudem trägt es zur Permanenz von VHF bei. Die anhaltenden hohen Frequenzen im Vorhof und/ oder das Vorhandensein von strukturellen Herzerkrankungen sind assoziiert mit strukturellem Remodeling des Vorhofs (Everett et al., 2006) und dem Aufrechterhalten von VHF. VHF kann ebenso das Ergebnis von vorbestehenden Erkrankungen des Vorhofs sein.

Obwohl bis heute viel über VHF gelernt wurde, bleibt es letztendlich noch unvollständig verstanden. Dies hat zur Folge, dass bei unterschiedlichen Pathophysiologien zur Entstehung von Vorhofflimmern (z.B. Trigger aus den PVs, Substrat aus dem LA, fokale extrapulmonaler Trigger) eine präzise Ablationsstrategie einem großen Kollektiv an VHF-Patienten nicht zugeführt werden kann.

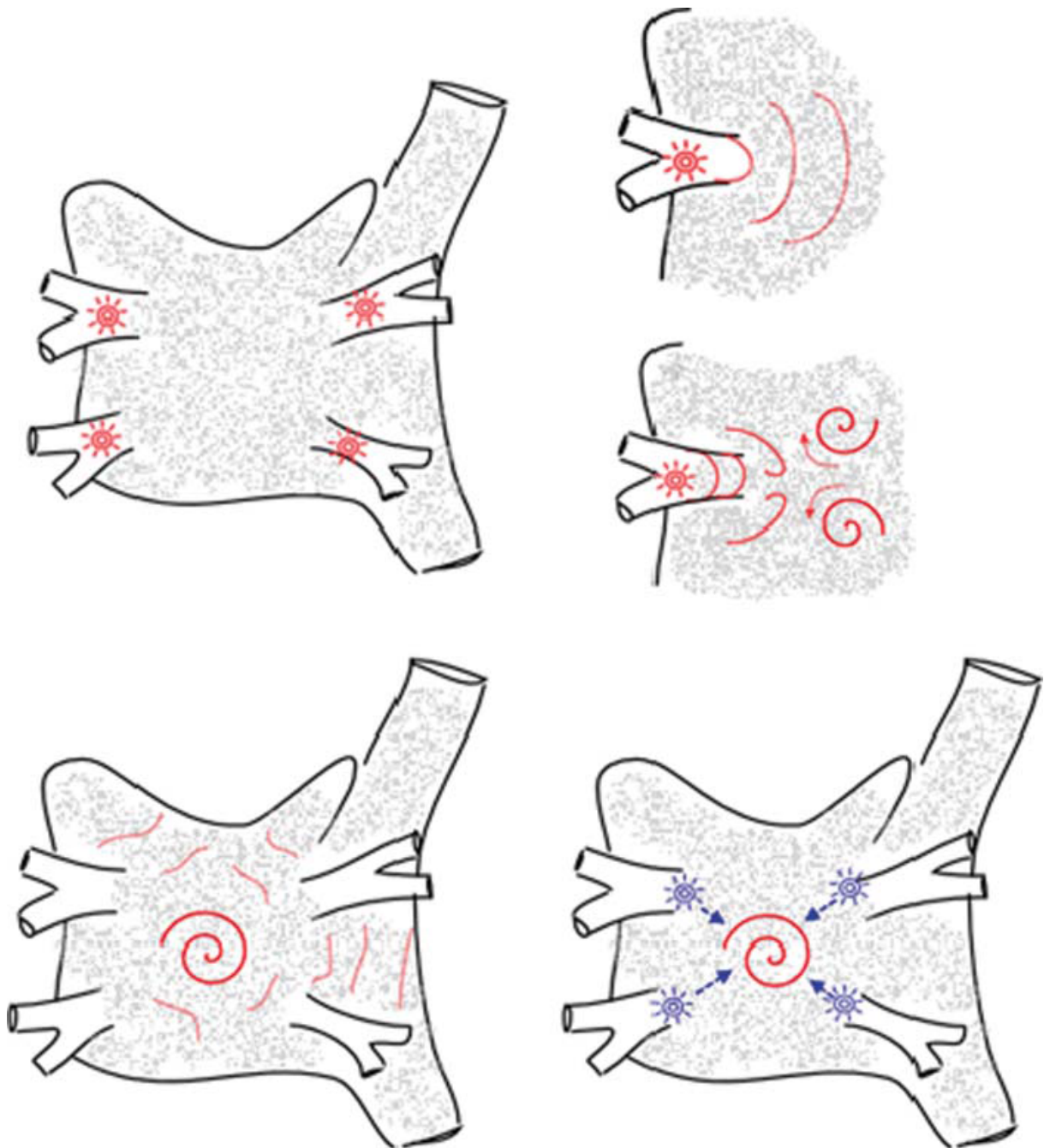


Abb. 4: Initiierung von Rotoren durch fokale Trigger (atriales Remodeling führt zu zusätzlichen fokalen Triggern und Aufrechterhaltung der Rotoren) (Calkins et al., 2012)

2.5 Multiple Wavelet Hypothese

Bis hin zu den späten 80er Jahren fand die Vorstellung weitläufig Akzeptanz, dass die „Multiple wavelet“ Hypothese den dominanten Mechanismus von VHF darstellt (Moe et al., 1964). Diese von Moe et al. entwickelte Hypothese wurde darauffolgend durch verschiedene experimentelle Arbeiten bestätigt, unter anderem durch das Vorhofmodell eines Hundes von Allesie et al. (Allessie et al., 1985). Nach dieser Hypothese wird VHF durch das Vorhandensein von multiplen unabhängigen kleinen Flimmerwellen initiiert und aufrechterhalten, die simultan auftreten und sich zufällig durch das heterogene Gewebe des linken und rechten Vorhofs ausbreiten. Dies suggeriert, dass die Anzahl der Wellen zu jedem Zeitpunkt von der Geschwindigkeit der atrialen Leitfähigkeit, der Refraktärzeit und der erregbaren Masse abhängen. Diese Arrhythmie wird somit solange aufrechterhalten, solange eine adäquate Anzahl von Flimmerwellen gleichzeitig propagiert, welches wiederum durch eine langsame Leitfähigkeit, verkürzte Refraktärperioden und erhöhte atriale Masse begünstigt wird. Bemerkenswert hierbei ist, dass sich die chirurgische Ablation (MAZE-Operation, bei der am offenen Herz durch verschiedene Methoden regelmäßige Einschnitte gesetzt werden, die vernarben (Sueda, 2015)) auf diesem Model von VHF begründet (Cox et al., 1991).

Kürzlich wurde von Patienten mit langanhaltend-persistierendem VHF berichtet, bei denen eine Dissoziation der endo- und epikardialen Schichten innerhalb des LA auftrat inklusive Durchtrittsstellen in der epikardialen Schicht, die einen Reentry der multiplen Wellen erleichterten (de Groot et al., 2010). Aus diesen Beobachtungen ist ableitbar, dass es in einem anarchischem VHF-Modell durch Katheterablation zwar möglich ist, die Ausbreitung der Wellen einzuschränken, die Arrhythmie hingegen aufgrund von dem Mangel einer lokalen Antriebsstruktur nicht terminiert werden kann.

2.6 Lokale Antriebsstrukturen (Driver)

Die zweite Theorie beschreibt die Bedeutung von lokalisierten Treibern in der Initiierung von VHF (im Wiedereintritt befindlicher oder fokaler Natur). Dabei generieren sie einen Rhythmus von extrem kurzer Zykluslänge, welcher vom Myokard nicht 1:1 umgesetzt werden kann, sondern zu fibrillärer Übertragung führt (Mandapati et al., 2000). Dieser VHF-Typ folgt einem hierarchischen Muster. Werden bestimmte Auslösepunkte, z.B. die PV als Trigger, durch Medikamente oder Katheterablation gezielt ausgeschaltet, terminiert dies VHF (Jais et al., 1997). Nichtsdestotrotz kann aufgrund der komplexen zeitlichen Interaktion der VHF-Driver und des Substrates im Vorhof, elektrisches und strukturelles Remodeling im Vorhof dazu führen, dass VHF weiterhin aufrechterhalten wird, obwohl der Driver entfernt worden ist.

2006 gelang es Kalifa et al. neue Einblicke in die mechanistischen Grundlagen fraktionierter Elektrogramme zu gewinnen, die während VHF aufgezeichnet wurden (Kalifa et al., 2006). Im Model eines gesunden Schafherzens wurde VHF durch Stimulation ausgelöst und anschließend mittels einer Achetylcholininfusion aufrecht erhalten. Optisches und elektrisches Mapping während VHF offenbarte das Vorhandensein von stabilen Rotoren, die von der posterioren Wand des LA entsprangen. Von den äußeren Begrenzungen dieser Rotoren gingen Wellen verschiedener Richtungen und Ausbreitungsgeschwindigkeiten hervor, die in einer Fraktionierung des Elektrogramms resultierten.

Unterstützung für das Vorhandensein von Rotoren kam von einer frühen Studie der Gruppe um Waldo (Sahadevan et al., 2004). Abgesehen von diesen Berichten bleibt das Konzept von Rotoren bei menschlichem VHF ungewiss, aufgrund von wenigen oder keinen Beweisen für Rotoren (**Abb. 5**) (Vaquero et al., 2008, Skanes et al., 1998, de Groot et al., 2010, Allessie et al., 2002, Cuculich et al., 2010).

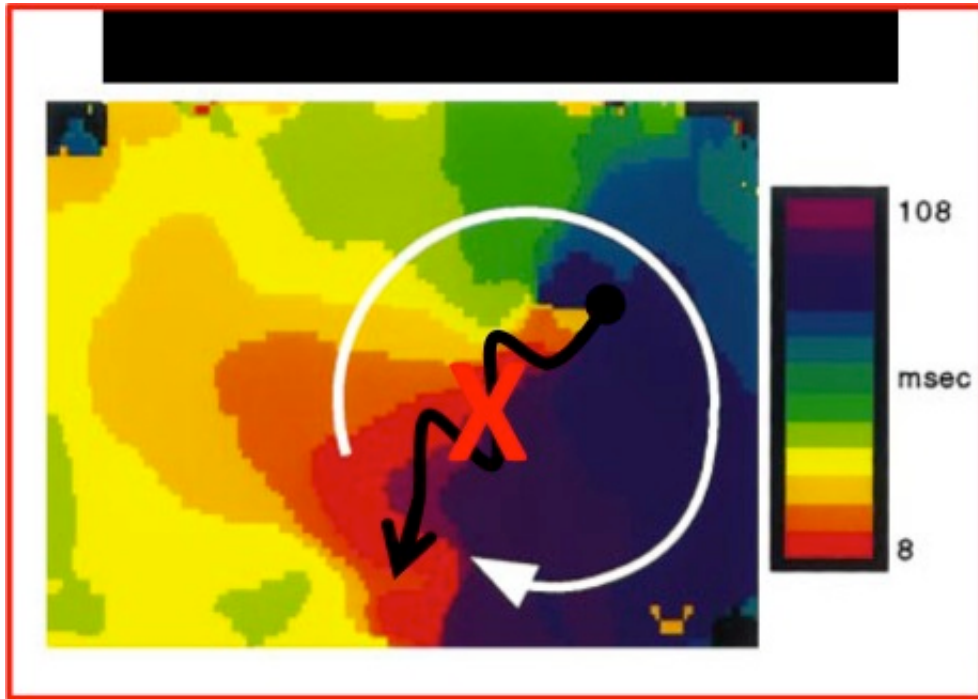


Abb. 5: Hypothese über die Aufrechterhaltung von VHF durch stabile Rotoren (Vaquero et al., 2008, Skanes et al., 1998, de Groot et al., 2010, Allessie et al., 2002, Cuculich et al., 2010)

2.7 Fokale elektrische Entladungen – PV als Trigger im Visier

Nathan und Eliakim waren die ersten Wissenschaftler, die auf das Vorhandensein von Herzmuskelfasern hingewiesen haben, die in die PV hineinragen (Nathan and Eliakim, 1966). Mittlerweile herrscht der allgemeine Konsens, dass sich Muskelstränge von 1 bis 3 mm Dicke aus dem LA in alle PV ausdehnen (Wakili et al., 2011, Ho et al., 1999, Weiss et al., 2002).

Fokales Feuern aus den PV kann VHF auslösen („triggern“) oder als schneller Katalysator dienen, um die Arrhythmie aufrechtzuerhalten. Der Mechanismus dieses fokalen Feuerns ist jedoch noch unvollständig verstanden. Ein Erklärungsversuch vieler Studien beruht auf der kürzeren Refraktärzeit der Muskelzellen innerhalb der PV gegenüber dem LA, sowie auf der abrupten Orientierungsänderung dieser Muskelfasern (European Heart Rhythm et al., 2010, Calkins et al., 2012). Zusätzlich konnte eine nachlassende elektrische Leitfähigkeit und eine leichte Induzierbarkeit von PV-Reentry durch vorherige Stimulation der PV nachgewiesen werden (Jais et al., 2002, Chen and Tai, 2005).

2.8 Folgen

Die Folgen von VHF sind vielfältig. Die Langzeitriskien von Tod, Schlaganfall oder anderen thrombembolischen Ereignissen, Herzversagen, reduzierter Lebensqualität und Belastbarkeit, sowie linksventrikulärer Dysfunktion sind erhöht bei Patienten mit VHF (**Tab. 2**) (Kirchhof et al., 2007, European Heart Rhythm et al., 2010).

Klinischer Parameter	Relative Veränderung bei Patienten mit VHF
Mortalität	2-fach erhöht
Schlaganfall	erhöht (abhängig von weiteren Risikofaktoren)
Krankenhausaufenthalte	häufig bei Patienten mit VHF, führt zu reduzierter Lebensqualität
Lebensqualität und Belastbarkeit	starke Variation, von keinen bis starken Einschränkungen
Linksventrikuläre Funktion	starke Variationen, von keinen Veränderungen bis hin zu Tachykardiomyopathie mit akutem Herzversagen

Tab. 2: Klinische Folgen beeinflusst durch VHF (modifiziert nach (European Heart Rhythm et al., 2010))

Eine der gefürchtetsten Komplikationen bei VHF ist der Schlaganfall aufgrund einer kardialen Embolie. Diese kann neben signifikanter Einschränkung der Lebensfunktion und -qualität bei ausgeprägter zerebraler Ischämie zum Tode führen. Ungefähr jeder fünfte Schlaganfall entsteht als Folge von VHF (Kirchhof et al., 2007, Knecht et al., 2008). Ätiologisch kommt es im LA aufgrund eingeschränkter, „flimmerhafter“ Myokardkontraktionen zu Verwirbelungen, die eine Thrombenentstehung im linken Vorhofrohr begünstigen. Diese können hämatogen verschleppt werden und so einen embolischen Insult bewirken. Bereits 48 Stunden nach Beginn von VHF können Thromben entstehen (Haissaguerre et al., 1994). Hierbei spielt es keine Rolle, ob paroxysmales oder persistierendes VHF vorliegt. Das Risiko eines Insults ist bei beiden Formen zwei- bis siebenfach erhöht (Fuster et al., 2006, Friberg et al., 2010). Eine Vielzahl an Studien haben die frühzeitige Identifizierung klinischer Risikofaktoren für einen Insult im Rahmen von VHF ermöglicht (European Heart Rhythm et al., 2010). Dies hat zu einer Reihe von verschiedenen Risiko-Schemata geführt, viele mit einer künstlichen Kategorisierung des Schlaganfall-Risikos in „hoch“, „mittelgradig“ und „gering“. Das einfachste

Schema, um das individuelle Risiko für einen Insult abschätzen und frühzeitig medikamentös vorbeugen zu können, ist der von Gage et al. entwickelte und 2001 erstmals publizierte CHADS₂-Score (**Tab. 3**) (European Heart Rhythm et al., 2010, Gage et al., 2001). Dieser wurde später zur verbesserten Risikostratifizierung bei Patienten mit mittlerem Risiko als CHA₂DS₂-VASc-Score (**Tab. 4**) weiterentwickelt (Lip et al., 2010).

CHADS₂ - Risikofaktor		Score
C (Heart failure)	Herzinsuffizienz	1
H (Hypertension)	Bluthochdruck	1
A (Age >75 y)	Alter über 75 Jahren	1
D (Diabetes mellitus)	Diabetes mellitus	1
S (Prior stroke or TIA)	Durchgemachter Schlaganfall/ TIA	2
Maximum Score		6

Tab. 3: CHADS₂-Score (modifiziert nach (Fuster et al., 2006))

CHA₂DS₂-VASc-Risikifaktor		Score
C (Heart failure)	Herzinsuffizienz	1
H (Hypertension)	Bluthochdruck	1
A (Age >75 y)	Alter über 75 Jahren	2
D (Diabetes mellitus)	Diabetes mellitus	1
S (Prior stroke or TIA)	Durchgemachter Schlaganfall/ TIA	2
V (Vascular disease)	Gefäßerkrankung	1
A (Age 65-74 y)	Alter zwischen 65 und 74 Jahren	1
S (sex category)	weibliches Geschlecht	1
Maximum Score		9

Tab. 4: CHA₂DS₂-VASc-Score (modifiziert nach (Fuster et al., 2006))

Die Mortalität bei VHF-Patienten gegenüber Patienten mit normalem Sinusrhythmus ist im Mittel um ein Zweifaches erhöht (Kirchhof et al., 2007, Berenfeld et al., 2000), (Stewart et al., 2002). In der 20-jährigen Nachuntersuchung der Renfrew/ Paisley Studie zeigte sich, dass 89% der Frauen und 66% der Männer mit VHF ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, sei es Tod oder Krankenhausaufenthalt, verglichen mit 27% der Frauen und 45% der Männer ohne VHF (**Abb. 6**) (Stewart et al., 2002). Damit ist VHF ein unabhängiger Faktor für die Gesamtmortalität beider Geschlechter (Stewart et al., 2002). Lediglich die antithrombotische Therapie konnte die mit VHF-assoziierte Todesrate reduzieren (Hylek et al., 2003).

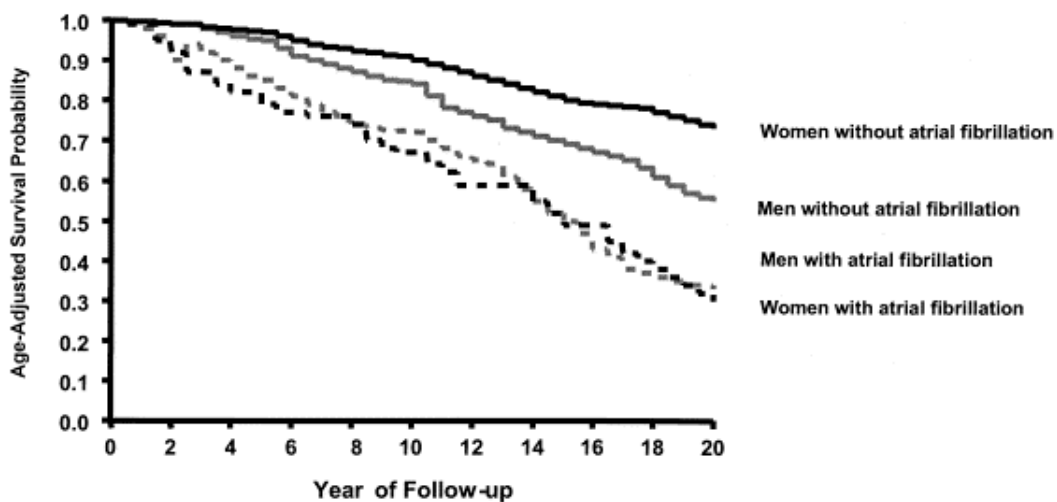


Abb. 6: Geschlechtsspezifisches Überleben in der 20-jährigen Nachuntersuchung von Stewart et al. (Stewart et al., 2002)

2.9 Therapieansätze

Zusammengefasst zielt die Behandlung von Patienten mit VHF in erster Linie auf die Vorbeugung schwerwiegender Komplikationen, sowie die Symptomreduzierung ab (European Heart Rhythm et al., 2010). Initial steht hierbei die Verhinderung eines Schlaganfalls auf Grund eines thrombembolischen Ereignisses im Vordergrund. Die Risikostratifizierung erfolgt mit Hilfe des oben dargelegten CHA₂DS₂-VASc-Scores. Einem Score ≥ 2 (hohes Risiko) sollte eine lebenslange Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAC) folgen (European Heart Rhythm et al., 2010).

Zusätzlich müssen begleitende Herzerkrankungen adäquat therapiert und Herzfrequenz und -rhythmus kontrolliert werden (**Abb. 7**) (European Heart Rhythm et al., 2010). Eine Reihe von Studien, wie z.B. die AFFIRM oder AF-CHF Studie, konnten hierbei allerdings zeigen, dass es hinsichtlich der Mortalität keinen Unterschied macht, ob eine Frequenz- oder Rhythmus-stabilisierende Strategie gewählt wird, solange die Frequenzkontrolle weniger strikt etabliert wird (RACE I vs. RACE II) (Wyse et al., 2002, Van Gelder et al., 2002, Roy et al., 2008, Van Gelder et al., 2006).

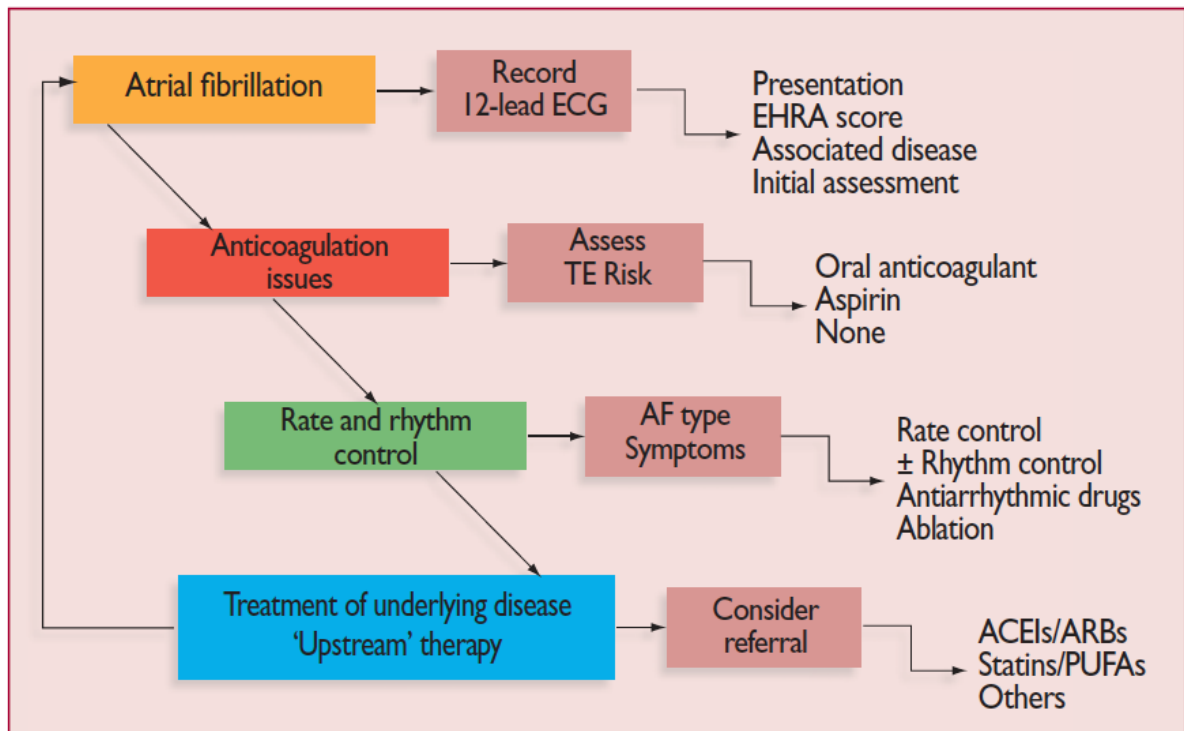


Abb. 7: Behandlungskaskade für Patienten mit VHF (EHRA-Score = European Heart Rhythm Association-Score zur Beurteilung der Arrhythmie-assoziierten Schwere der Symptome; TE = thrombembolisch; ACEI = angiotensin-converting enzyme Inhibitor; ARB = Angiotensin-Rezeptor Blocker; PUFA = mehrfach ungesättigte Fettsäuren) (European Heart Rhythm et al., 2010)

Im Sinne der Rhythmuskontrolle sind je nach Form von VHF verschiedene Optionen anwendbar, um den Patienten wieder in einen Sinusrhythmus zu überführen. Liegt das VHF kürzer als 48h vor, kann sofort im Rahmen des akuten Managements entweder medikamentös mittels Klasse IC- (wie z.B. Flecainid, Propafenon oder Ibutilide) und Klasse III-Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol und Dronedaron) oder elektrisch eine Kardioversion unternommen werden (European Heart Rhythm et al., 2010). Sollte das VHF bereits länger als 48h bestehen, muss zuerst eine mindestens 3-wöchige Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAC, Ziel-INR 2,0-3,0) oder neuen OAC (NOAC) erfolgen (Heidbuchel et al., 2013, Singer et al., 2008). Um die Wartezeit vor Kardioversion zu verkürzen, kann alternativ eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Ausschluss eines Vorhofohrthrombus unternommen werden (Klein et al., 2001).

Liegt symptomatisches VHF vor, sollte im Rahmen einer Langzeit-Rhythmuskontrolle mit Hilfe von Antiarrhythmika eine Kontrolle der Symptome

versucht werden. Grundsätzlich ist jedoch die Effizienz der Antiarrhythmika, Sinusrhythmus wiederherzustellen und langfristig zu garantieren, moderat (European Heart Rhythm et al., 2010). Zur Auswahl stehen hierbei verschiedene Antiarrhythmika unterschiedlicher Klassen, wobei Amiodaron die höchste Effektivität zur langfristigen Rhythmuskontrolle aufzeigt. Jedoch sollte es aufgrund seiner extrakardialen Toxizität generell erst angewandt werden, wenn andere nebenwirkungsärmere Antiarrhythmika versagt haben oder kontraindiziert sind z.B. wegen strukturellen Herzerkrankungen (**Abb. 8**) (Singh et al., 2005, Lafuente-Lafuente et al., 2007, Piccini et al., 2009, Roy et al., 2000).

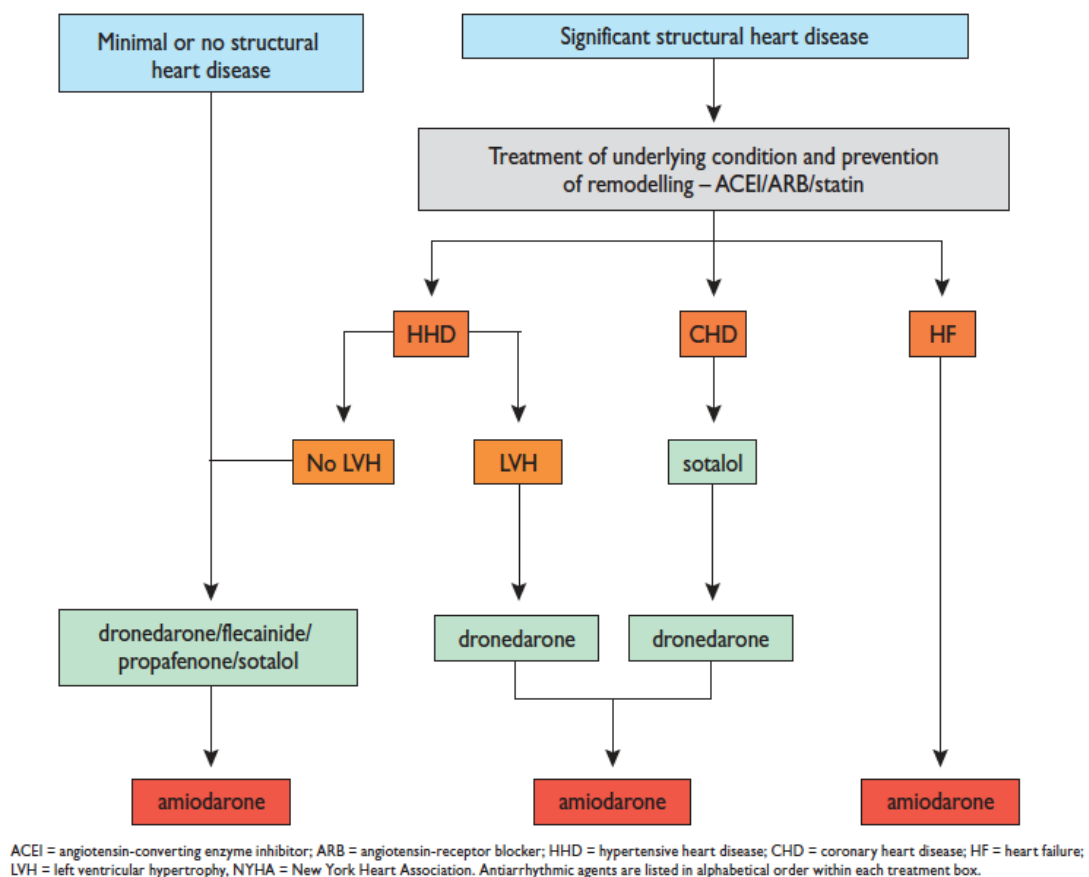
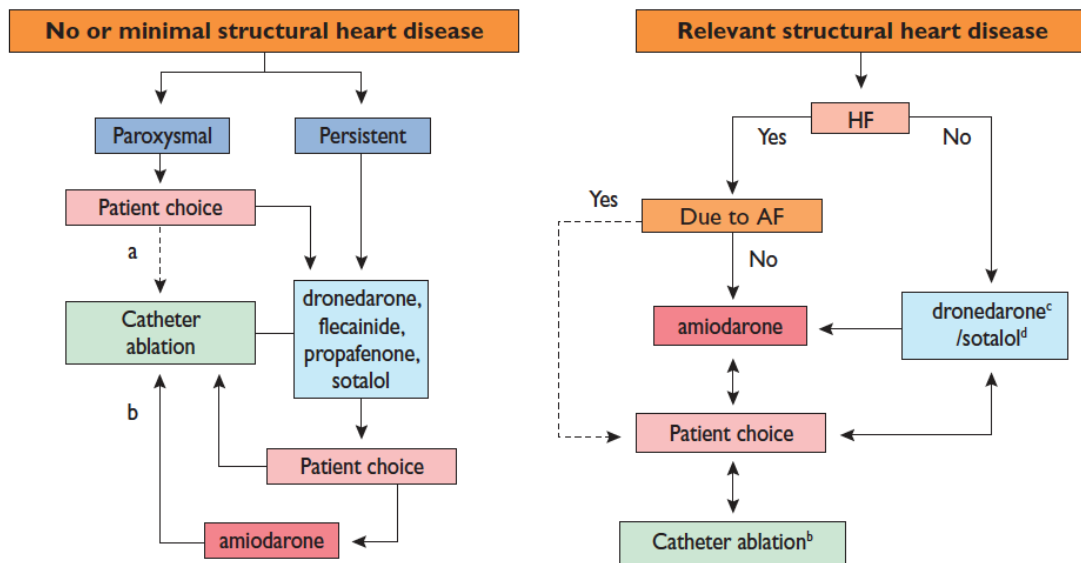


Abb. 8: Wahl des geeigneten Antiarrhythmikums in Abhängigkeit kardiologischer Vorerkrankungen (ACEI = angiotensin-converting enzyme Inhibitor; ARB = Angiotensin-Rezeptor Blocker; HHD = hypertensive Herzerkrankung; CHD = koronare Herzerkrankung; HF = Herzinsuffizienz; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie; NYHA = New York Heart Association) (Camm et al., 2012)

Die moderaten Wirkungen der Antiarrhythmika haben dazu geführt, dass Ablationsstrategien entwickelt wurden mit der Absicht, VHF erfolgreicher zu behandeln (Shah et al., 2008). Langzeitbeobachtungen haben gezeigt, dass Sinusrhythmus auf diesem Wege auf längere Zeit garantiert werden kann, obwohl Rezidive abhängig von paroxysmalen oder persistierenden VHF in 20-40% der Patienten nicht ungewöhnlich sind (Ouyang et al., 2005b).

Generell sollte die Katheterablation zur Therapie des VHF nur durchgeführt werden, wenn trotz optimaler medikamentöser Therapie weiterhin symptomatisches VHF vorliegt. Berücksichtigt man die Erfolgsaussichten der Ablation zur Rhythmuskontrolle bei Patienten mit PAF und keiner oder minimaler Herzerkrankung, sowie die relative Sicherheit der Katheterablation, wenn durch einen Experten durchgeführt, kann diese Therapieoption als initiale Behandlungsstrategie fungieren (**Abb. 9**) (European Heart Rhythm et al., 2010).



AF = atrial fibrillation; HF = heart failure. ^aUsually pulmonary vein isolation is appropriate. ^bMore extensive left atrial ablation may be needed. ^cCaution with coronary heart disease. ^dNot recommended with left ventricular hypertrophy. Heart failure due to AF = tachycardiomyopathy.

Abb. 9: Antiarrhythmische Medikation und/oder linksatriale Ablation zur Rhythmuskontrolle von VHF (Camm et al., 2012)

Bei persistierendem und langanhaltend persistierendem VHF sind die Erfolgsraten der Katheterablation moderat, so dass mehrere und zum Teil aufwendigere Eingriffe nötig sein können (Calkins et al., 2007).

Obwohl die medikamentöse Therapie die Grundlage zur Behandlung von VHF darstellt, wird der Katheterablation eine immer grösser werdende Rolle beigemessen. Eine Metaanalyse zeigte erst kürzlich eine 77%ige Erfolgsrate der Katheterablation gegenüber der antiarrhythmischen Therapie mit 52% (Calkins et al., 2009).

2.10 Pulmonalvenenisolation

VHF-Episoden, die durch fokales Feuern innerhalb der PV ausgelöst werden, haben zu der Strategie der elektrischen Isolation aller PV geführt. Mithilfe eines in die PV eingeführten kreisförmigen Mappingkatheters können die verbindenden Muskelfasern identifiziert werden. Diese werden dann mittels Ablationskatheter zerstört (Haissaguerre et al., 1998). Da die charakteristischen PV Potentiale auch im Sinusrhythmus zu sehen sind, kann die Prozedur zudem in Abwesenheit von aktivem Feuern der PV durchgeführt werden. In den Anfängen der Pulmonalvenenisolation (PVI) wurden Ablationspunkte innerhalb der PV gesetzt, welches PV-Stenosen oder Verschlüsse nach sich zog. Um dieses Risiko zu minimieren und die Erfolgsrate der PV-Ablation zu erhöhen, wird aktuell eine zirkumferentielle Ablationslinie entlang des antralen Aspekts der PV angelegt (European Heart Rhythm et al., 2010, Shah et al., 2008). Ein Expertenkonsensusdokument bezeichnete erst kürzlich die PVI als Eckstein jeder VHF-Ablation (Calkins et al., 2007). Die PVI ist der zur Zeit am weitesten akzeptierte Endpunkt solcher Prozeduren. Kommt es zu einem VHF-Rezidiv, zeigt der Großteil der Patienten eine erneute Leitung der PV, welche durch eine wiederholte PVI eliminiert werden kann (Ouyang et al., 2005a). Dabei ist es wichtig, dass die zirkumferentiellen Ablationslinien transmural sind, um einen kompletten Leitungsblock zu erlangen. Dies wird neben verschiedenen Energiequellen wie Kryothermie und Laser vor allem durch den Einsatz von bipolarem Hochfrequenzstrom erreicht (**Abb. 10**) (European Heart Rhythm et al., 2010).

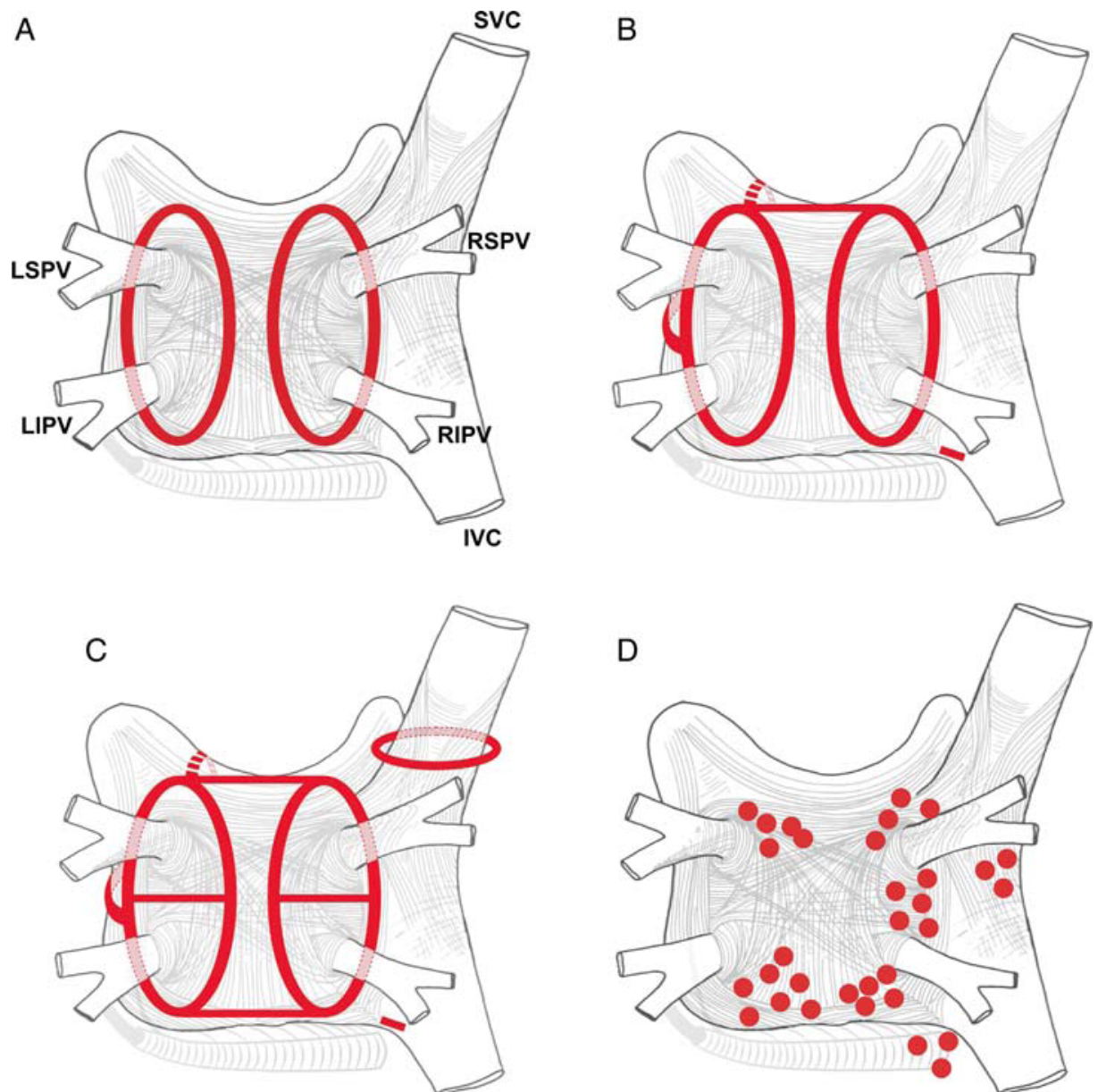


Abb. 10: Schematische Darstellung der gesetzten Läsionsorte bei VHF-Ablation

- (A) zeigt die zirkumferentiellen Ablationslinien, die um die rechte und linke PV gesetzt werden. Der primäre Endpunkt hierbei ist die elektrische Isolation der PV-Muskulatur.
- (B) zeigt die häufigsten Stellen der linearen Ablationsläsionen. Diese beinhalten eine „Dachlinie“, welche die runden Läsionen der rechten und/ oder linken PV verbindet, eine „Mitralisthmus“-Linie, welche die Mitralklappe und die Läsionen der linken PV auf Höhe der LIPV, sowie eine vordere lineare Läsion, welche entweder die „Dachlinie“ oder die linke, bzw. rechte zirkumferentielle Läsion mit dem vorderen Mitralannulus

verbindet. Zusätzlich ist noch eine lineare Läsion am Cavotricuspidalsthmus eingezeichnet. Diese Läsion wird generell bei Patienten mit klinischem oder während elektrophysiologischen (EP) Tests generierten Vorhofflattern um den Cavotricuspidalsthmus gesetzt.

(C) ist ähnlich zu (B), zeigt jedoch zusätzliche lineare Läsionen zwischen der superioren und inferioren PV, welche in einer Achterform resultieren, sowie eine posteriore inferiore Linie, die eine elektrische Isolierung der hinteren linken Vorhofwand erlaubt. Eine umkreisende Läsion der superioren Vena Cava (SVC) zur elektrischen Isolierung der SVC ist außerdem eingezeichnet. Diese Isolation wird durchgeführt, sollte ein fokales Feuern aus der SVC nachweisbar sein. Eine kleine Menge an empirischen Anwendungen isoliert die SVC.

(D) stellt einige der häufigsten Punkte für Ablationsläsionen dar, wenn komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme (CFAE) angepeilt werden (diese Punkte sind außerdem nahe zum autonomen Ganglienplexus). Adaptiert nach (Calkins et al., 2012, Nathan and Eliakim, 1966, Pappone and Santinelli, 2005, Morady, 2005).

3 Rotoren: Stabil/ Instabil

Seit der bahnbrechenden Publikation von Haissaguerre et al. in der die Bedeutung der PV als Trigger bei der Initiierung von PAF beschrieben wurde (Haissaguerre et al., 1998), ist die PVI der Eckstein der Katheterablation von VHF mit akzeptablen Langzeitergebnissen geworden (Calkins et al., 2012, Ouyang et al., 2010). Im Gegensatz dazu sind die Langzeitergebnisse bei persistierendem oder langanhaltend persistierendem VHF nach Katheterablation bestenfalls suboptimal, bei denen nicht unüblich mehrere Wiederholungen der Ablation nötig sind, um Sinusrhythmus zu etablieren (Weerasooriya et al., 2011). Die Ablationsstrategie bei nicht-paroxysmalem VHF beinhaltet neben der PVI die Ablation von CFAE und/ oder schrittweise den Versuch, Ansammlungen von linearen Läsionen innerhalb des LA zu setzen (Nademanee et al., 2004, Haissaguerre et al., 2005). In diesen Patienten sind die Trigger aus den PV weniger dominant, vielmehr verlagert sich das arrhythmogene Substrat in den LA. Eine extensive Substrat-basierte Ablation führt zu einer exzessiven Zerstörung des LA-Gewebes. Da die vorliegenden pathophysiologischen Mechanismen von persistierendem VHF schlecht definiert waren, wurden mehrere experimentelle Theorien als Erklärungsversuch aufgestellt. Die beiden dominierenden Theorien zur Aufrechterhaltung von VHF sind hierbei die bereits beschriebene Multiple-Wavelet Hypothese von Moe et al. (Moe et al., 1964) und die Theorie der lokalisierten Rotoren.

Mitte 2012 berichteten Narayan et al. von lokalisierten Rotoren zur Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF. In der Studie wurden die Ergebnisse der Katheterablation von VHF geschildert, bei der fokale Impulse gesetzt und somit eine Modulation der Rotoren im rechten und linken Atrium bewirkt werden konnte (focal impulse and rotor modulation, FIRM). Hierfür verglich die Studie sowohl Patienten mit paroxysmalen VHF, als auch persistierendem VHF in zwei Gruppen miteinander, bei der Gruppe 1 (19% PAF, 81% pers. VHF) vor PVI eine FIRM-Ablation unterzogen wurde, hingegen Gruppe 2 (34% PAF, 66% pers. VHF) einzig eine PVI erhielt. Sowohl die akute Termination von VHF, als auch die Langzeit Erfolgsrate (definiert als Abwesenheit von VHF) waren in der FIRM-Gruppe signifikant höher, wobei die Zeit für die FIRM-Ablation keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtablationszeit hatte (Narayan et al., 2012).

Zum ersten Mal konnte somit mittels systematischem Ansatz bei fast allen Patienten das Vorhandensein von lokalisierten Antriebsquellen demonstriert werden, seien es Rotoren oder Impulse. Dies wurde erreicht durch den Einsatz eines 64-poligen Basketkatheters, der in den linken und rechten Vorhof (RA) eingeführt wurde (Topera) und dessen Elektrogrammaufzeichnungen nach der Prozedur verwertet wurden. Mit dieser Hilfe war es den Untersuchern weiterhin möglich, VHF nach kürzester Zeit, sowie nach einmaliger Anwendung in der Mehrzahl der Patienten zu terminieren (Narayan et al., 2012) .

Kurz darauf wurden die Ergebnisse von Narayan et al. durch die Arbeitsgruppe um Haissaguerre bestätigt. Basierend auf der von Rudy et al. (Oster et al., 1997) beschriebenen Technik des nichtinvasiven Mappings und der Lokalisierung der Ursprünge von Herzrhythmusstörungen unter Nutzung einer Ansammlung von Oberflächenelektroden und CT-basierter Darstellung der Herzgeometrie, entwickelten Haissaguerre et al. eine 252-polige Elektrodenweste (CardioInsight). Diese wurde dem Oberkörper des Patienten angelegt und mit einem kommerziell erwerblichen, dreidimensionalen elektrokardiographischen nichtinvasiven Mappingsystem konnektiert, um unipolare Oberflächenpotentiale aufzuzeichnen. Anschließend wurde ein Thorax-CT ohne Kontrastmittel zur hochauflösenden Darstellung der Geometrie beider Vorhöfe und Position der Elektroden durchgeführt. Es war somit möglich, Episoden von VHF aufzuzeichnen, sowie systematisch die auslösende Struktur der Flimmerwellen innerhalb der Vorhöfe zu identifizieren. Dabei wurden die lokalisierten Ursprünge von VHF klassifiziert als a) fokal, wenn die Wellenfront von einem Punkt oder einem Gebiet (z.B. den PV) ausgingen und zentrifugal propagierten, oder als b) Reentry, bzw. Rotor, wenn eine Welle vollständig um einen funktionalen oder anatomischen Punkt rotierte. Zur VHF-Terminierung wurde die Ablation auf eine Region fokussiert, anstatt auf einen bestimmten Punkt, welche im gesamten Patientenkollektiv erfolgreich war. Hierbei trat bei der Hälfte der Patienten ein zum Drehzentrum stabiler Rotor auf (**Abb. 11**), bei der anderen Hälfte ein instabiler Rotor, definiert als nicht-stationär für mehr als zwei Umdrehungen (Haissaguerre et al., 2013) (**Abb. 12 und 13**).

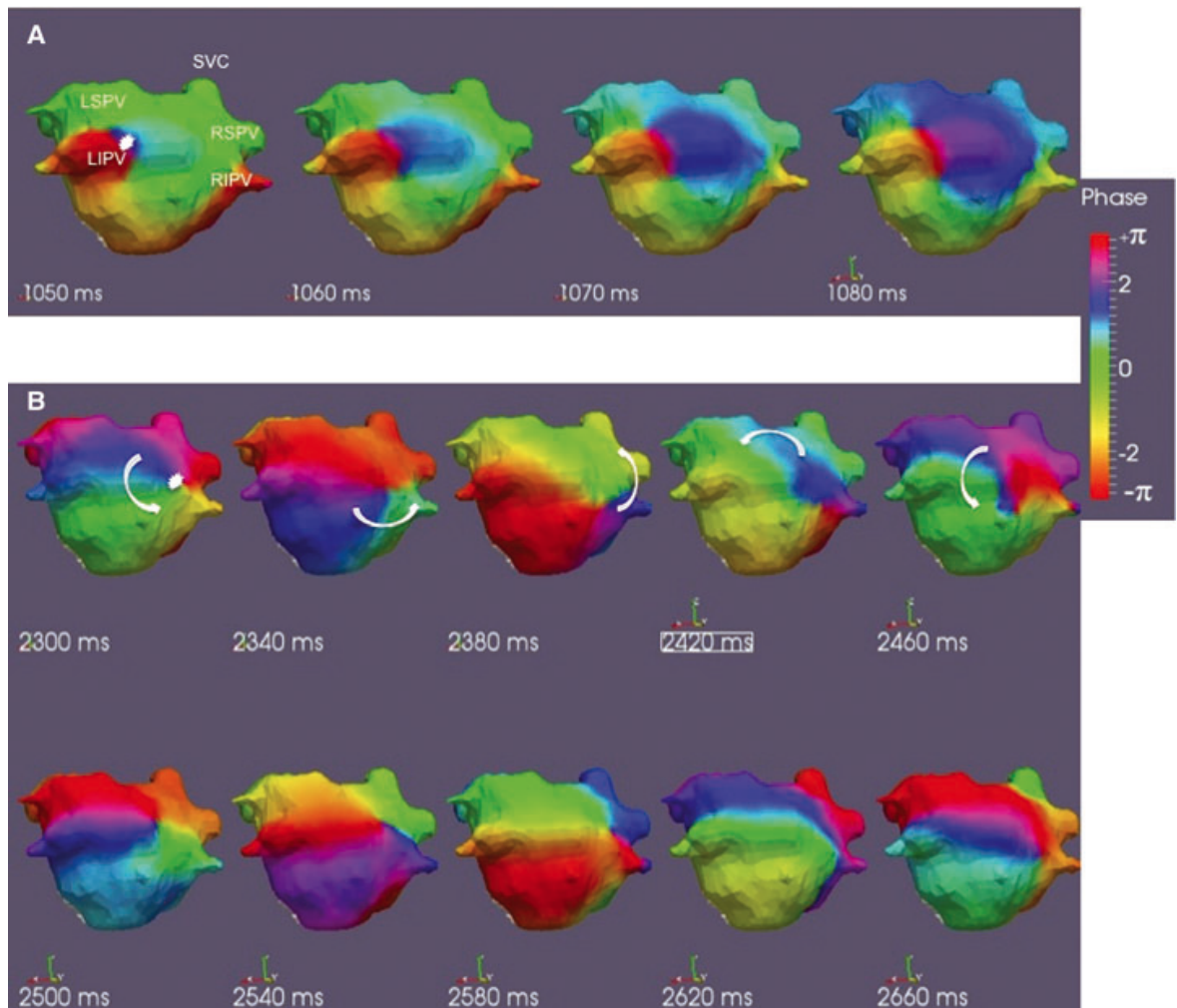


Abb. 11: Phase-mapping der LA-Hinterwand mittels CardioInsight mit ortstabiler Wellenausbreitung (stabiler Rotor; violett = früheste Aktivierung, rot = späteste Aktivierung) (Haissaguerre et al., 2013)

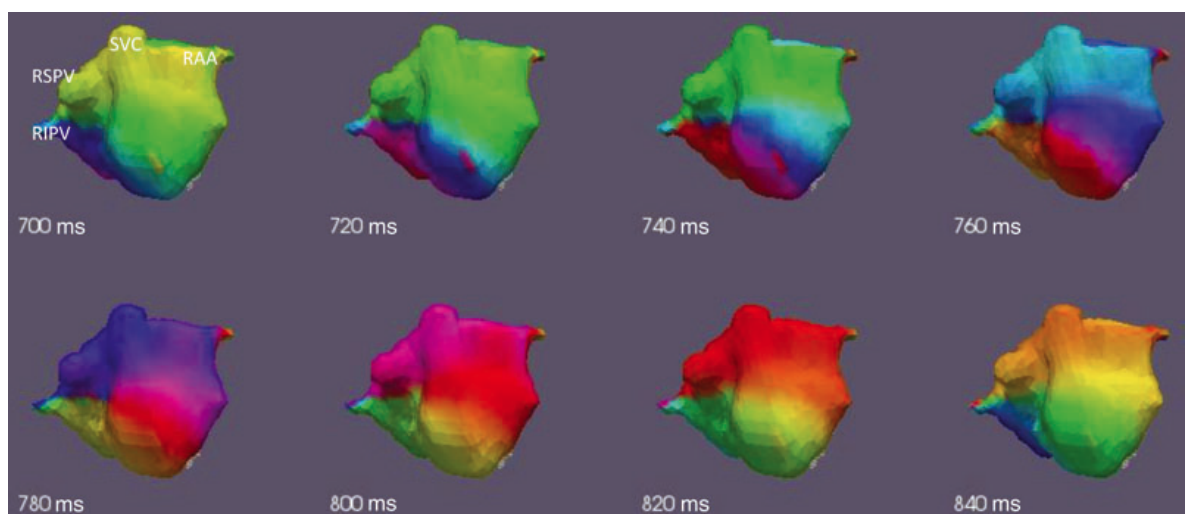


Abb. 12: Phase-mapping mittels CardioInsight in rechtslateraler Ansicht mit instabilem Rotor (Farberklärung s. Abb. 11) (Haissaguerre et al., 2013)

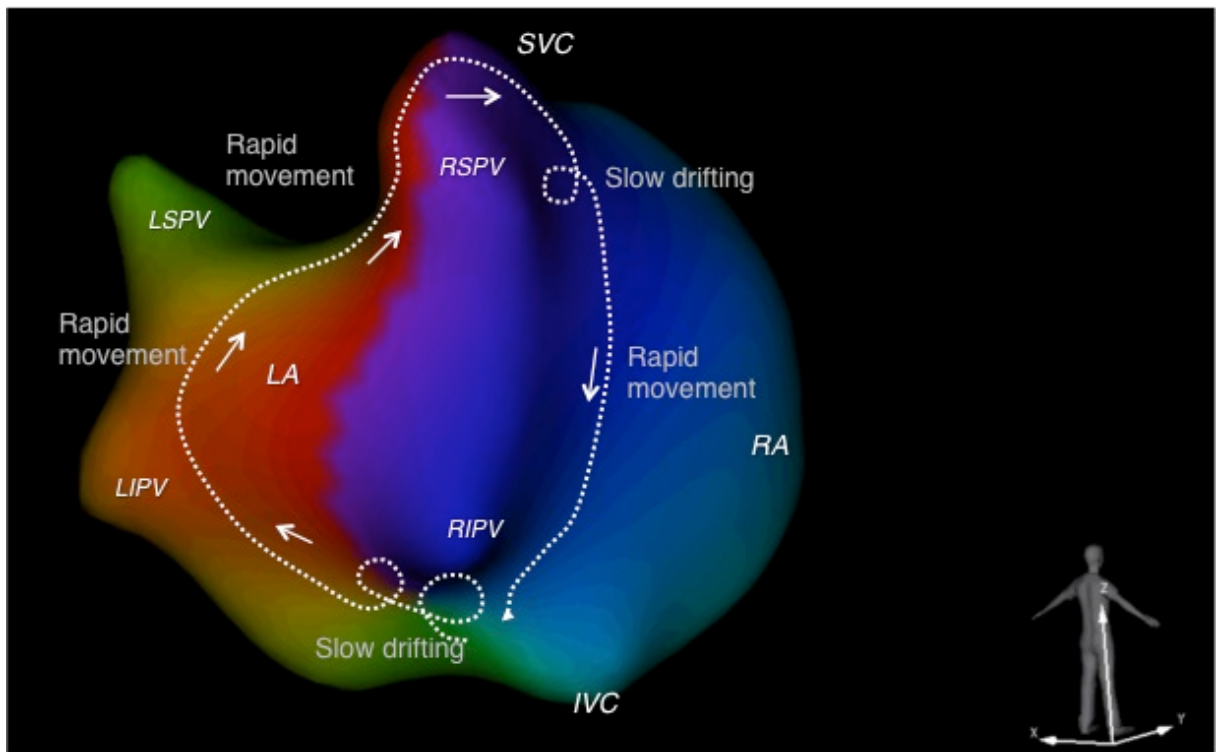


Abb. 13: Nichtinvasives Rotorenmapping mittels Amycard (EP Solutions): Erregungsausbreitung eines zunächst stabilen Rotors inferior der RIPV, der dann im LA und RA schneller wandert (Farberklärung s. Abb. 11)

Die Arbeitsgruppe um Schotten et al. sieht das Vorhandensein von Rotoren kritischer. Die Studie analysierte die Korrelation zwischen endo-/ epikardialer Dissoziation und der Häufigkeit der transmuralen Leitung fibrillärer Wellen, sowie die Plausibilität von transmuraler Leitfähigkeit gegenüber ektopen fokalen Entladungen als Ursache dieser elektrischen Überleitungspunkte durch simultane in vivo Messung elektrischer endo- und epikardialer Potentiale in den Außenwänden des LA von Schafen mit unterschiedlicher Dauer von VHF-Perioden (Eckstein et al., 2013). Hierbei zeigte sich eine geringe Durchbruchinzidenz bei akutem VHF, gegenüber einer hohen Inzidenz bei länger bestehendem VHF und ähnlich hoch im Epi- und Endokard. Dabei konnte die Mehrzahl der Durchbrüche durch die transmurale Leitfähigkeit erklärt werden, anstatt durch ektopie fokale Entladungen. Neben diesen primären Endpunkten wurde für die Studie ein neuer Algorithmus zur Detektion von Rotoren durch Quantifizierung der Gradzahlen rotierender Wellen entwickelt. Rotor-ähnliche Flimmerwellen wurden hierbei definiert als Wellen mit mehr als 360° Rotation. Insgesamt wurden für die Studie fast 4000 Wellen

analysiert, von denen jedoch nur acht einen $>360^\circ$ Turn aufwiesen bei durchschnittlich 394° . Der mediane Rotationsradius aller Wellen betrug 100° (Eckstein et al., 2013).

4 Hypothese

Zur genaueren Darstellung und Detektion der Ursprünge ektooper Automatismen bei komplexen Herzrhythmusstörungen sind zur Zeit verschiedene technische Apparative in der experimentellen Anwendung. Die bisherigen Systeme nutzen wie oben beschrieben einen invasiven Basketkatheter bzw. eine EKG-Weste. Die Darstellung von Rotoren mittels nichtinvasivem Bodysurface-EKG Verfahren von Amycard (EP Solutions) wurde bis dato nicht publiziert. In dieser Arbeit soll somit die praktische Anwendbarkeit und der klinische Nutzen dieses neuen Systems zur Visualisierung von Rotoren und deren Ablation zur Konversion von VHF in SR geprüft werden.

5 Material und Methodik

5.1 Mathematische Grundlagen nichtinvasiver Elektrophysiologie

Im 19. Jahrhundert beschäftigte sich erstmals J. Hadamard in der Abhandlung „The Theory of Inverse and Ill-Posed Problems“ mit der Theorie inverser und unklar definierter Probleme; eine Arbeit, die im Folgenden zunächst durch eine Publikation von S.N. Margelyan über den Beweis der eindeutigen Lösung des Cauchy-Problems zur Gleichung von Laplace („Proof of the Solution Uniqueness of the Cauchy Problem for Laplace’s Equation“) und später durch eine wegweisende Veröffentlichung A.N. Tikhonov’s ergänzt wurde. Ihnen folgten Mitte des 20. Jahrhunderts weitere Entdeckungen über die Ableitung elektrophysiologischer (EP) Aktivitäten des Herzens, die schließlich zur Entwicklung erster Gerätschaften führten, allen voran die von Titomir et al. 1965 und 1970 (**Abb. 14** und **15**).

Mit Hilfe der mathematischen Algorithmen konnten Modelle zur graphischen Darstellung der elektrischen Aktivität entwickelt werden (**Abb. 16**).



Abb. 14: L. I. Titomir. Body Surface Mapping studies, 1965

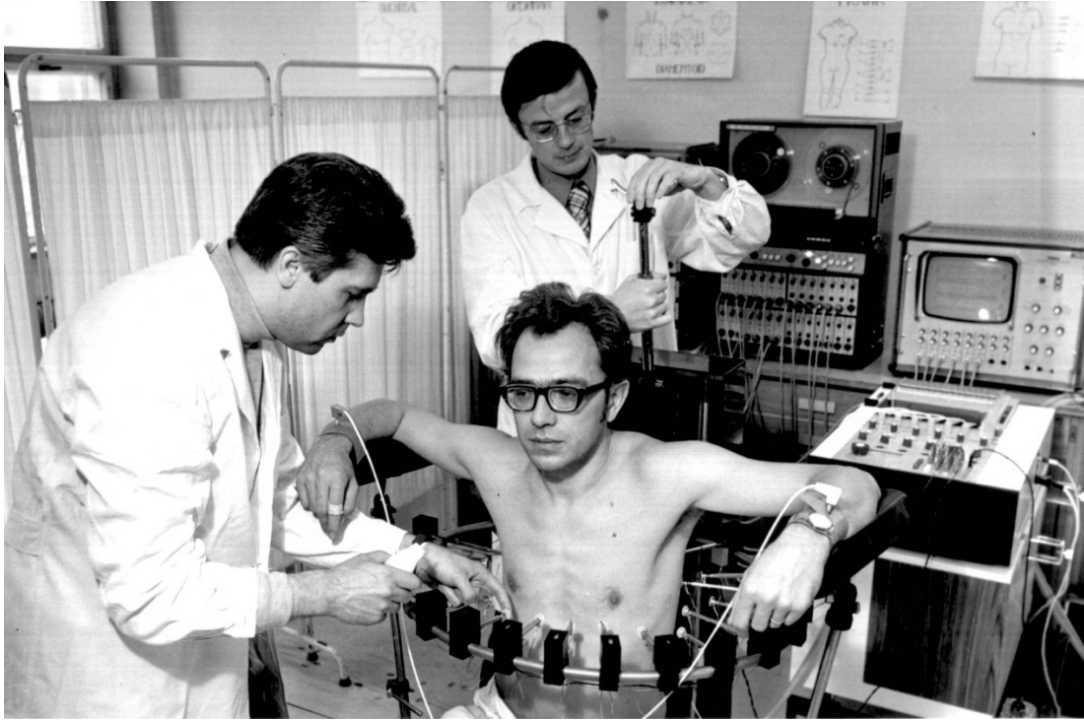
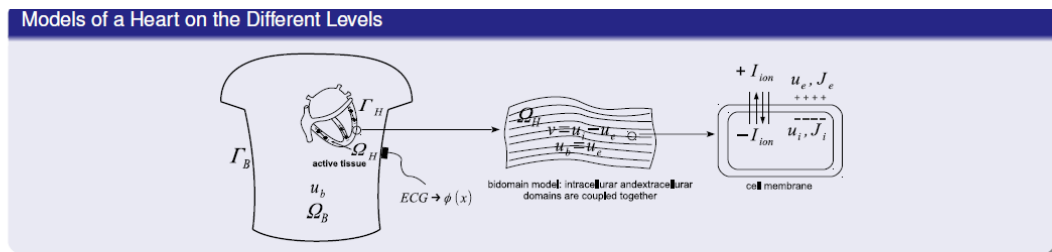


Abb. 15: Titomir et al. Studien im Institute for Measurements Problems, Slowakei, 1970



Definitions:

$$v = u_i - u_e, \quad x \in \Omega_H, \quad (1)$$

Equations:

$$\frac{\partial v}{\partial t} - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla u_i) + I_{ion} = 0, \quad x \in \Omega_H, \quad (2)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla u_i + \sigma_e \nabla u_e) = 0, \quad x \in \Omega_H, \quad (3)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_b \nabla u_b) = 0, \quad x \in \Omega_B, \quad (4)$$

Boundary conditions:

$$\mathbf{n} \cdot (\sigma_i \nabla u_i) = 0, \quad x \in \Gamma_H, \quad (5)$$

$$\mathbf{n} \cdot (\sigma_b \nabla u_b) = 0, \quad x \in \Gamma_B, \quad (6)$$

Body-Heart interface conditions:

$$u_e = u_b, \quad x \in \Gamma_H, \quad (7)$$

$$\mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla u_e) = \mathbf{n} \cdot (\sigma_b \nabla u_b), \quad x \in \Gamma_H. \quad (8)$$

Abb. 16: Mathematischer Algorithmus zur Darstellung elektrischer Herzaktivität

Die ersten nichtinvasiven elektrokardiographischen bildgebenden Verfahren konnten somit zu jeder Zeit die elektrische Aktivität des Herzen entweder im Sinne epikardialer (**Abb. 17, a**) oder endokardialer Potentiale (**Abb. 17, b**) bzw. Aktivitätsausbreitung (activation wavefronts) (**Abb. 17, c**) aufzeichnen.

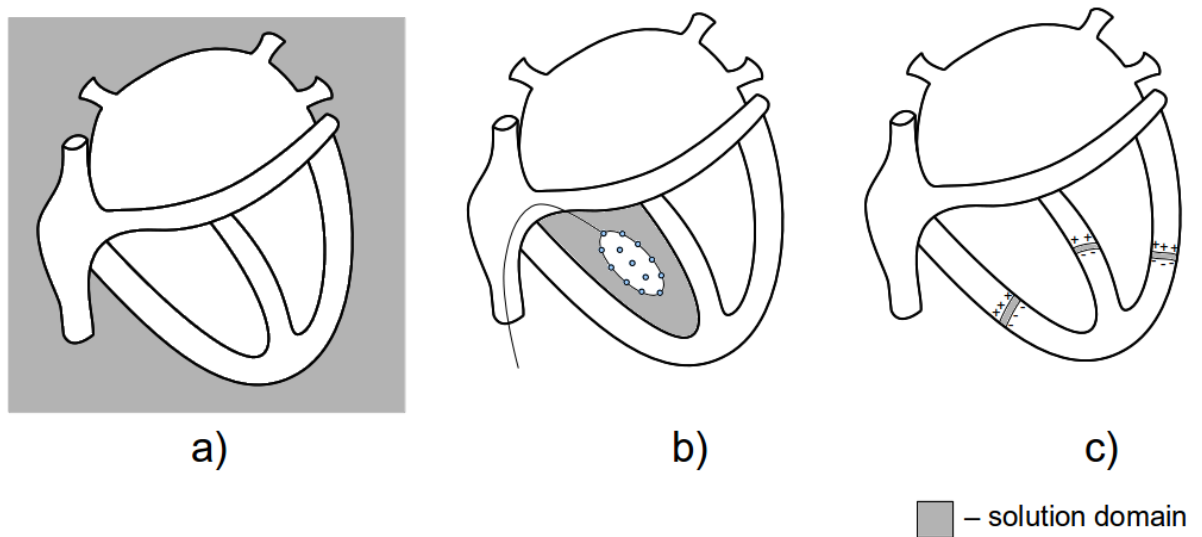


Abb. 17: Prinzipien der nichtinvasiven EP-Bildgebung

Diese strikte Trennung epi- und endokardialer Potentiale konnte durch spätere Arbeiten und die Entwicklung neuer Algorithmen zur Rekonstruktion dieser Potentiale aufgehoben werden (Bokeriia et al., 2008, Denisov et al., 2010, Kalinin, 2011) (**Abb. 18**).

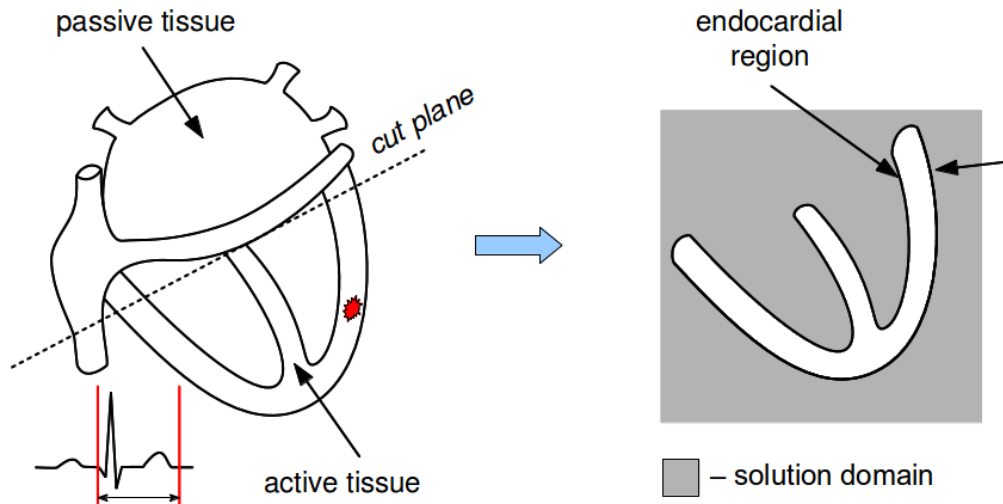


Abb. 18: Rekonstruktion zur Darstellung epi- und endokardialer Potentiale

Für dieses Modell wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt:

- a) Potenzialmessungen auf der Oberfläche des Torsos für verschiedene Zeitperioden korrespondieren mit der elektrischen Aktivität verschiedener Anteile der Oberfläche des Herzens – sowohl atrial als auch ventrikulär.
- b) Die elektrische Leitfähigkeit im Bereich der Vorhöfe, sowie im Gebiet innerhalb der Ventrikel entspricht derjenigen auf der Torsooberfläche.
- c) Das Muster der vor- und rückwärtigen Erregungsausbreitung kann durch die geometrischen Gegebenheiten mit einem W-förmigen Längsschnitt des Herzens erklärt werden.

5.3 Generelles Konzept des Amycard Systems

Das Amycard (EP Solutions) nichtinvasive Mappingsystem nutzt maximal 28 Elektrodenstreifen, die jeweils acht MRT oder CT-fähige unipolare Bodysurface Mapping-Elektroden enthalten. Diese werden zirkulär am Torso des Patienten angebracht (**Abb. 19**).



Abb. 19: Oberflächen-EKG mit insgesamt 224 Elektroden

Im Anschluss wird ein MRT des Torsos inkl. des Herzens angefertigt. Dieses beinhaltet einen initialen Lokalisierungsscan zur Determinierung der oberen und unteren Begrenzungen des Torsos, um alle Elektroden darzustellen (**Abb. 20**). Zwischen 7,5 und 20 ml Kontrastmittel auf Gadolinium-Basis werden injiziert, um einen optimalen Kontrast 5-15 Min. nach Injektion beizubehalten. Der Haupt-Scanvorgang wurde nicht EKG-synchron gefahren. Die axiale Schichtdicke überschreitet nicht 3-5mm.

Die radiologischen Daten inklusive der Koordinaten aller unipolaren EKG-Elektroden werden darauffolgend im DICOM-Format in das Amycard-System importiert und automatisch prozessiert, um eine realistische dreidimensionale Rekonstruktion der Geometrie des Torsos und der oberflächlichen Elektrodenposition zu rendern (**Abb. 20**). Das dreidimensionale Herzmodell wird semi-automatisch eingezeichnet und durch Nutzung eines dreidimensionalen Editor-Programms als Teil von Amycard durch Segmentierung optimiert. Dieser maßgeschneiderte Ansatz zur Rekonstruktion von Herz und Torso wurde bereits früher beschrieben (Tilg et al., 2002, Modre et al., 2003). In der vorliegenden Studie wurde eine ähnliche Technik angewandt, bis auf den Unterschied der Nutzung von speziell angefertigten Bodysurface-Elektroden.

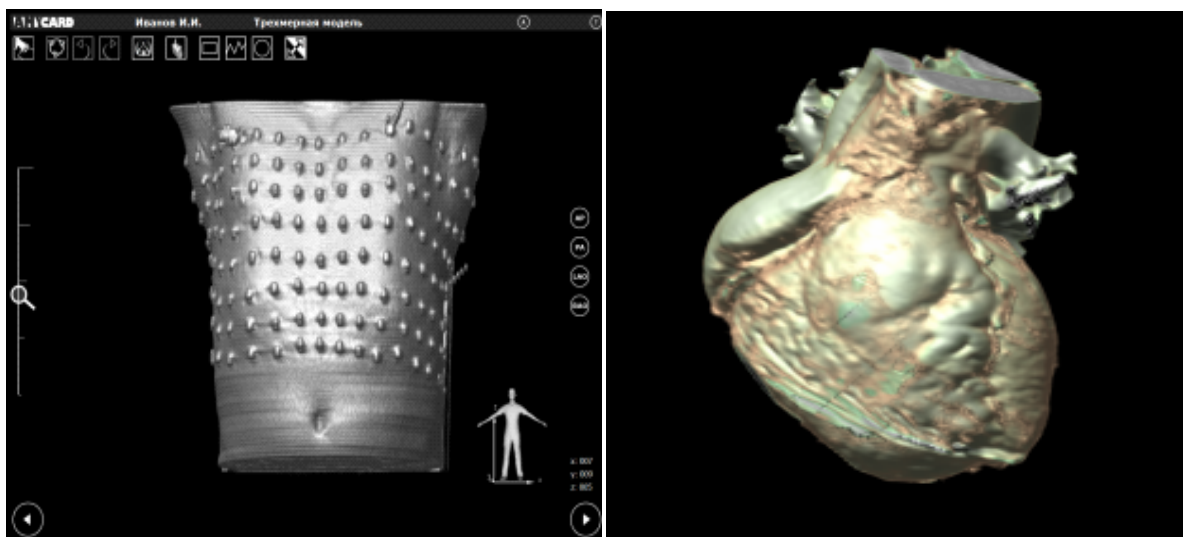


Abb. 20: 3D Rekonstruktion

Im Anschluss an die Segmentierung von Herz samt Torso und Volumenrekonstruktion wird die Oberfläche des Torsos und der Herzkammern trianguliert und ein polygonales Netz konstruiert. Die oberflächliche Triangulationsprozedur beinhaltet eine Konstruktion eines primären oberflächlichen Netzes unter Nutzung des „Marching Cubes“ Algorithmus (Lorensen and Cline, 1987). Das Glätten und Attenuieren erfolgt mit der „Boundary Correction“ Methode (Shephard and Georges, 1991). Das dreidimensionale tetrahedrale Netz wird mittels „Advancing Front Approach“ konstruiert (Lo, 1991).

Im EPU-Labor werden die Elektroden anschließend mit einem Mehrkanal-EKG Verstärker als Teil von Amycard verbunden und über ca. 30 min ein nichtinvasives Oberflächen-EKG geschrieben (**Abb. 21**).

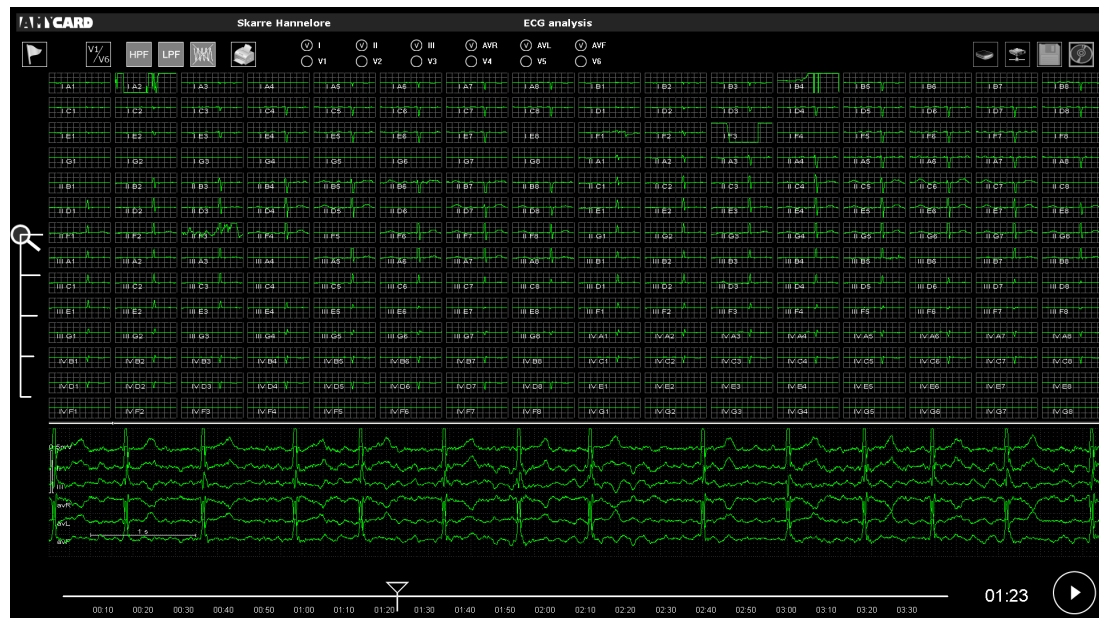


Abb. 21: Bodysurface-EKG Aufzeichnung mit Amycard

Hieraus werden mehrere 15-30 Sek. Abschnitte selektiert und weiterverarbeitet. Dabei erfolgt die Prozessierung durch eine „inverse-problem solution“-Software mithilfe von Phase-Mapping basierend auf der Hilbert-Transformation im Amycard - System in Kombination mit der Herz- und Torsoanatomie. Die resultierenden endo- und epikardialen Isopotential-Maps werden auf das dreidimensionale Herzmodell rekonstruiert und als individuelle Frames oder Aktivierungsmaps dargestellt (**Abb. 22, 23 und 24**).

Die initial angebrachten Elektroden verbleiben während der gesamten Prozedur auf dem Torso des Patienten. Somit kann eine kontinuierliche Reevaluierung der einzelnen Ablationsschritte mittels EKG und Rekonstruktion erfolgen.

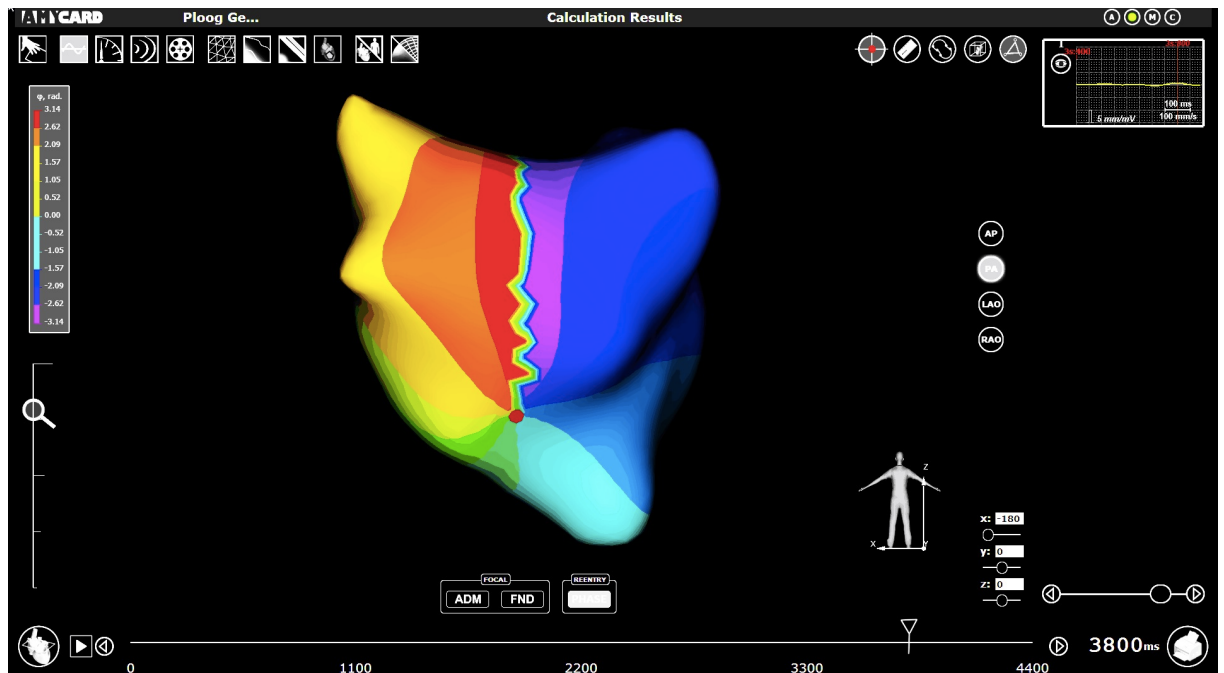


Abb. 22: Rotor vor Ablation 1 (PA-Ansicht; violett = früheste Aktivierung, rot = späteste Aktivierung)

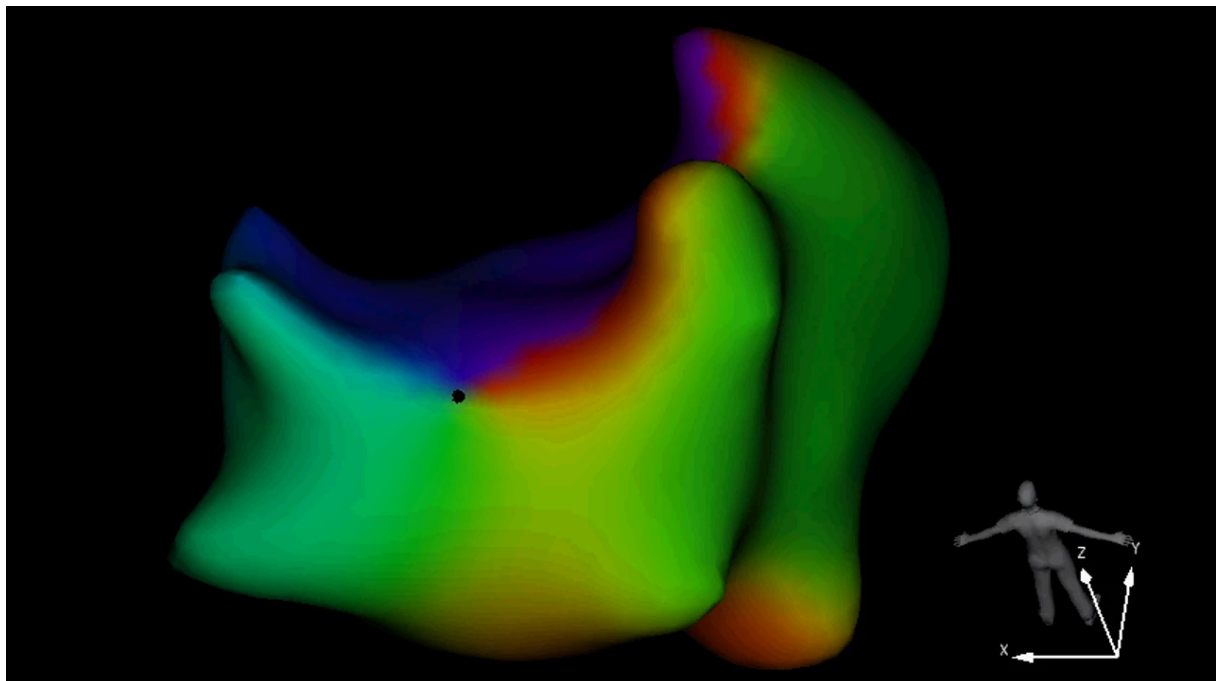


Abb. 23: Rotor vor Ablation 2. Rotorankerpunkt in schwarz dargestellt. (Farbschema s. Abb. 22)

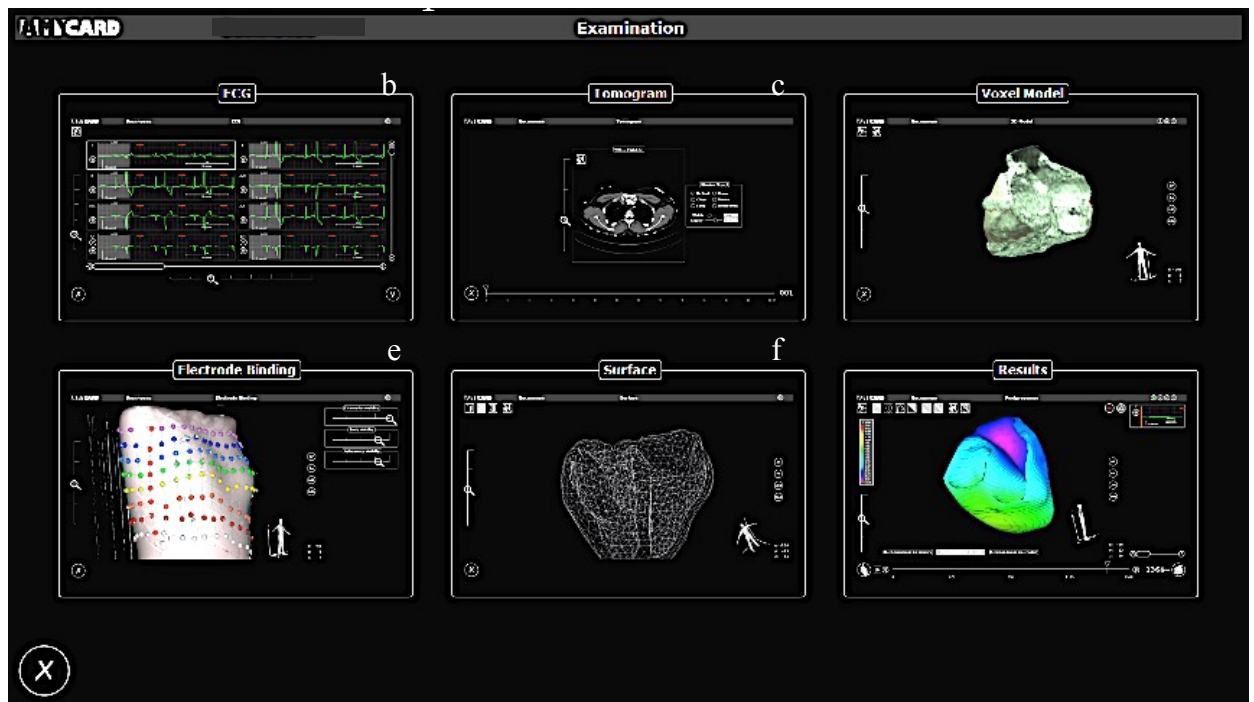


Abb. 24: Zusammenfassung der Hauptschritte

Die bisherige klinische Anwendung von Amycard erfolgte bei verschiedenen Herzrhythmusstörungen, unter anderem zur Lokalisation akzessorischer AV Leitungsbahnen bei WPW-Syndrom und zur Diagnostik von Vorhofflattern, atrialen oder ventrikulären Extraschlägen oder zur Optimierung biventrikulärer Schrittmacher (Abb. 25).

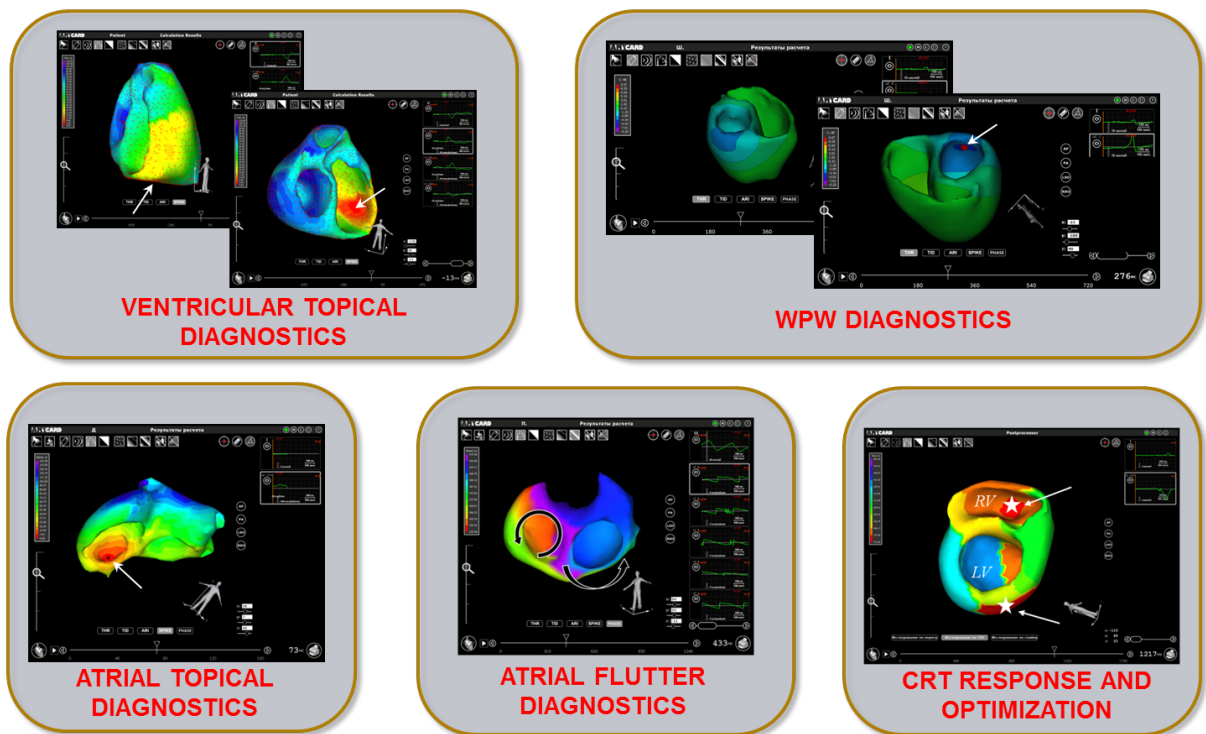


Abb. 25: Bisherige Anwendungsbeispiele des Amyscript-Systems

5.4 Elektrophysiologische Untersuchung

Ein Standardkatheter wurde über die rechte Vena femoralis innerhalb des Koronarsinus (7F Parahis, Biosense Webster) positioniert. Zwei 8,5F SL1-Schleusen (SL1, St Jude Medical, Daig Division, Minnetonka, Minn) wurden nach transseptaler Punktion unter Zuhilfenahme der modifizierten Brockenbrough-Technik und unter Druckkontrolle zum LA vorgeschoben.

Während der gesamten Untersuchung wurde Heparin als Bolus intravenös verabreicht, um eine Activated Clotting Time (ACT) über 300 Sekunden beizubehalten.

5.5 Endpunkte und Durchführung der Rotorablation

Ziel war es, mittels des Amycard-Systems die Erregungsausbreitung von Vorhofflimmern im Patienten in Echtzeit darzustellen und mögliche Rotoren zu lokalisieren. Im nächsten Schritt wurden Rotoren abladiert mit dem primären Endpunkt, VHF zu terminieren.

Bei allen Patienten wurde zunächst ein elektroanatomisches Map des LA angelegt. Die Pulmonalvenenangiographie diente zur Definierung der individuellen Pulmonalvenenostien, die im Carto Map annotiert wurden.

Im Folgenden wurde der Rotor-Core abladiert (5 Min. Ablationszeit bei maximal 30 Watt) mit dem Ziel VHF, zu terminieren. War eine Rotor-Core Ablation nicht erfolgreich, erfolgte der Wechsel auf die Anlage individualisierter Ablationslinien in Abhängigkeit von sowohl der Rotorlokalisierung, als auch der Rotorbewegung, sowie der Ausbreitung der Erregungsfront. Als letzter Schritt erfolgte immer die manuelle PVI.

5.7 Postablationsprotokoll und Patienten Follow-Up

Die routinemäßige Nachkontrolle aller Patienten beinhaltete eine transthorakale Echokardiographie und ein Röntgenthorax zum Ausschluss eines Perikardergusses bzw. eines Pneumothorax. Postoperativ wurden die Patienten 6 Stunden nach Ablation mit Antikoagulantien weiterbehandelt. Alle Patienten erhielten Phenprocoumon oder alternativ eines der neuen oralen Antikoagulantien für mindestens 3 Monate mit einem Ziel-INR von 2 - 3. Die antiarrhythmische Therapie wurde für 3 Monate beibehalten. Insgesamt wurden 20 Patienten über 9 Monate nachbeobachtet.

5.8 Statistische Analyse

Für diagnostische Parameter wurde die absolute und relative Häufigkeit angegeben.

6 Ergebnisse

6.1 Patientenselektion

Dieser Studie liegen Daten von 32 Patienten (8/32 [25%] Frauen, **Tab. 5**) zu Grunde, die im Asklepios Krankenhaus St. Georg in Hamburg zur Vorhofflimmerablation vorstellig wurden. Anamnestisch lag entweder ein hoch symptomatisches PAF bei 6 (18,7%) Patienten oder ein kurzanhaltend persistierendes VHF bei 26 (81,3%) Patienten vor, trotz Medikation mit einem oder mehreren Antiarrhythmika. Bei allen Patienten wurde vor Ablation eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt, um einen Thrombus im LA auszuschließen. Zwei Patienten konnten aufgrund von Platzangst im MRT nicht mit in die Studie eingeschlossen werden. Nach Ausschluss aller Kontraindikationen für eine Ablation (z.B. Vorhofohrthrombus, hochgradiges Klappenitium, LA Diameter >60mm) wurden alle Studien unter tiefer Sedierung mittels Sufentanyl, Midazolam und kontinuierlicher Infusion von Propofol (1-4 mg/kg Körpergewicht pro Stunde) durchgeführt. Die Vitalparameter wurden während der gesamten Prozedurdauer aufgezeichnet. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung.

	Patienten (N = 32)
Parameter:	
<i>Alter (Jahre)</i>	63±8,8
<i>Männliches Geschlecht, N (%)</i>	24 (75%)
<i>PAF/ persistierendes VHF</i>	6 (18,7%) / 26 (81,3%)
<i>LA Diameter (mm)</i>	47,3±4,7
<i>CHADS2-VASC Score</i>	1,6±1,1
LVEF >55%	26 (81,2%)
45-50%	5 (15,6%)
< 30%	3 (9,3%)
Prozedurale Daten:	
<i>Prozedur Zeit (min)</i>	239,3±76,7
<i>Durchleuchtungszeit (min)</i>	18,4±10,4

Tab. 5: Charakteristika der VHF-Patienten

6.2 Rotoren

Bei 24 von insgesamt 32 Patienten zeigten sich stabile Rotoren, deren Lokalisationen in **Tab. 6** mit absoluten Zahlen, in den **Abb. 26 und 27** in Prozent aufgeführt sind. Bei 6/32 (19%) Patienten konnten keine stabilen Rotoren dargestellt werden. Die Daten von zwei weiteren Teilnehmern konnten aufgrund von Studienabbruch (Platzangst im MRT) nicht in die Betrachtung übernommen werden.

	Linker Vorhof
LSPV	12
LA (inferior der RIPV)	15
LA (anteriores Dach)	6
LAA	3
	Rechter Vorhof
RA (ostium V. cava inferior)	4
RA (laterale Wand)	4
RA (lateral des CTI)	1
RAA	1

Tab. 6: Lokalisation der Rotoren in absoluten Zahlen (LAA = linkes Vorhofohr; RAA = rechtes Vorhofohr; CTI = cavotrikuspidaler Isthmus)

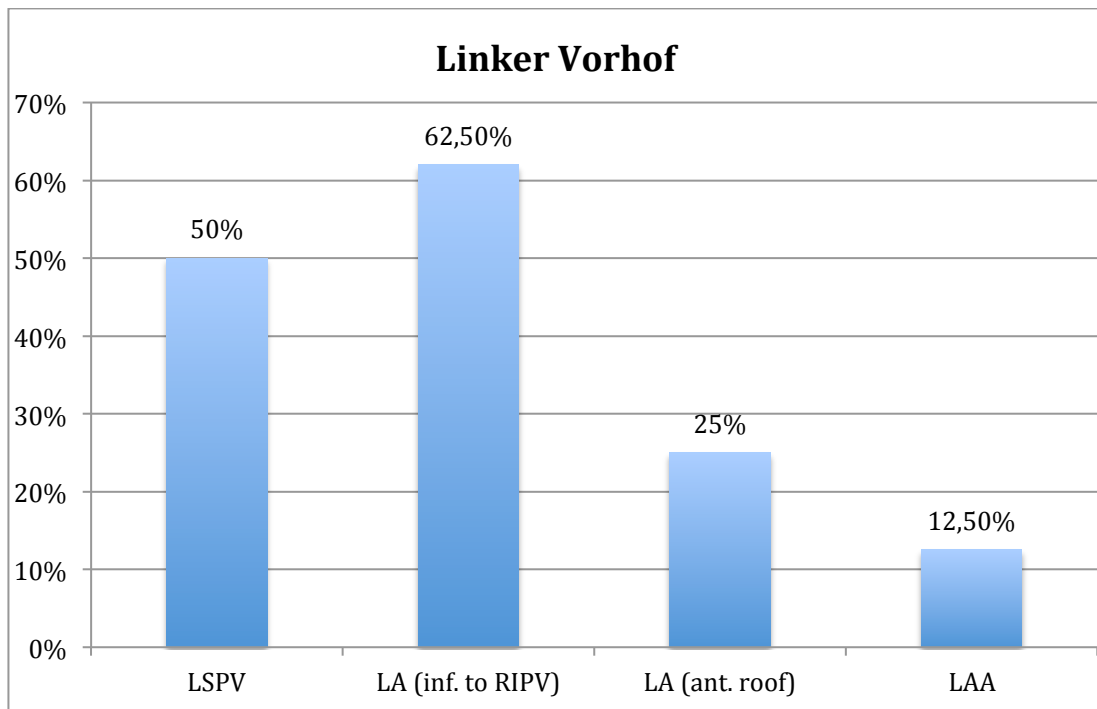


Abb. 26: Lokalisation der Rotoren des linken Vorhofs in Prozent (Prozentsumme >100%, da teils mehrere Rotoren bei einem Patienten)

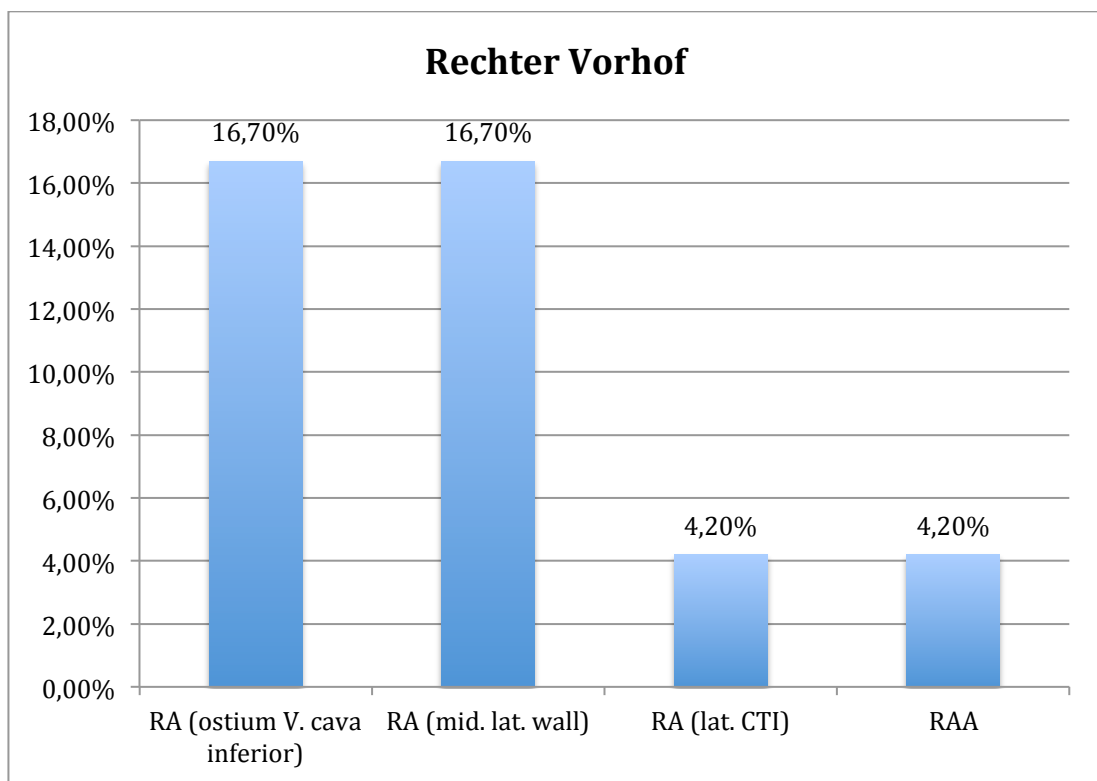


Abb. 27: Lokalisation der Rotoren des rechten Vorhofs in Prozent

Die Anzahl stabiler Rotoren divergierte hierbei von 1 bis 4 pro Patient (**Tab. 7** und **Abb. 28**), wobei die Stabilität der dargestellten Rotoren durch multiple EKG-Aufzeichnungen zu verschiedenen Zeiten demonstriert wurde (bei einer maximalen Aufzeichnungszeit von 271 Minuten).

	Patienten (n= 30)
Kein stabiler Rotor	6
4 Rotoren	1
3 Rotoren	1
2 Rotoren	18
1 Rotor	4

Tab. 7: Rotoranzahl pro Patient in absoluten Zahlen

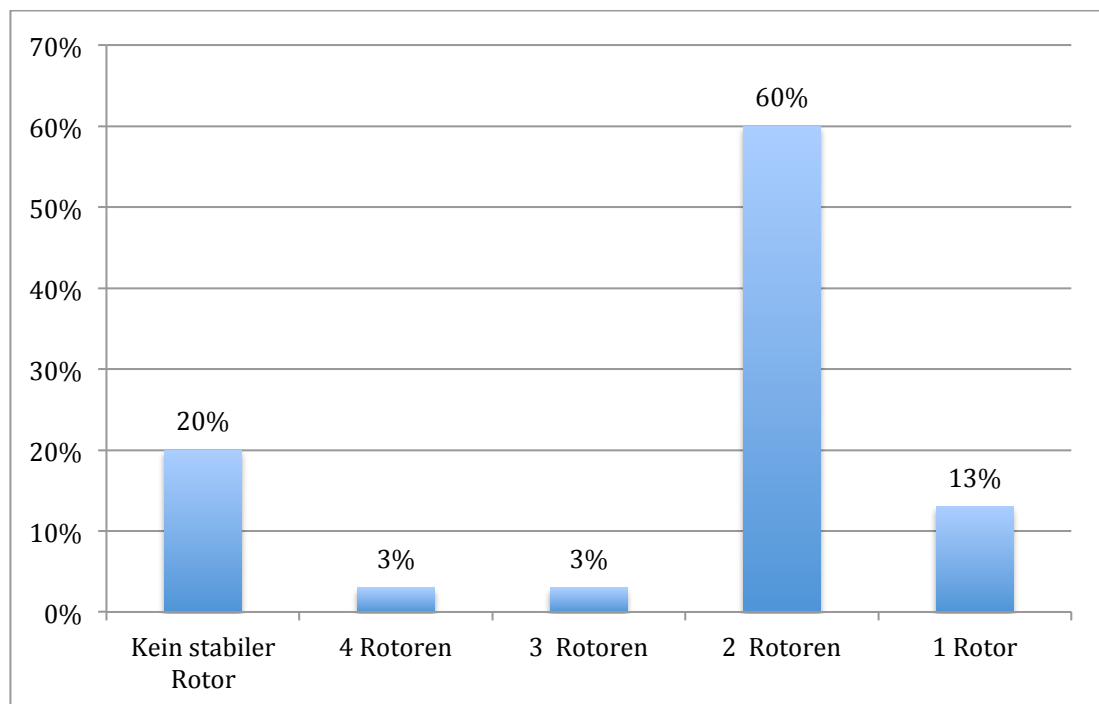


Abb. 28: Rotoranzahl pro Patient in Prozent

Durch die Ablation des Rotorzentrums konnte bei keinem Patienten eine akute Terminierung des Rotors oder eine Zykluslängenverlängerung des VHF >10% beobachtet werden.

Nach Übergang zur Platzierung linearer Läsionen kam es im Anschluss entweder zu einem Driften des Rotors entlang dieser Linie oder zu einem Übergang in einen instabilen Rotor, jedoch nicht zur akuten Terminierung (**Abb. 29 – 32**), weshalb letztendlich eine PVI durchgeführt wurde (**Abb. 33**).

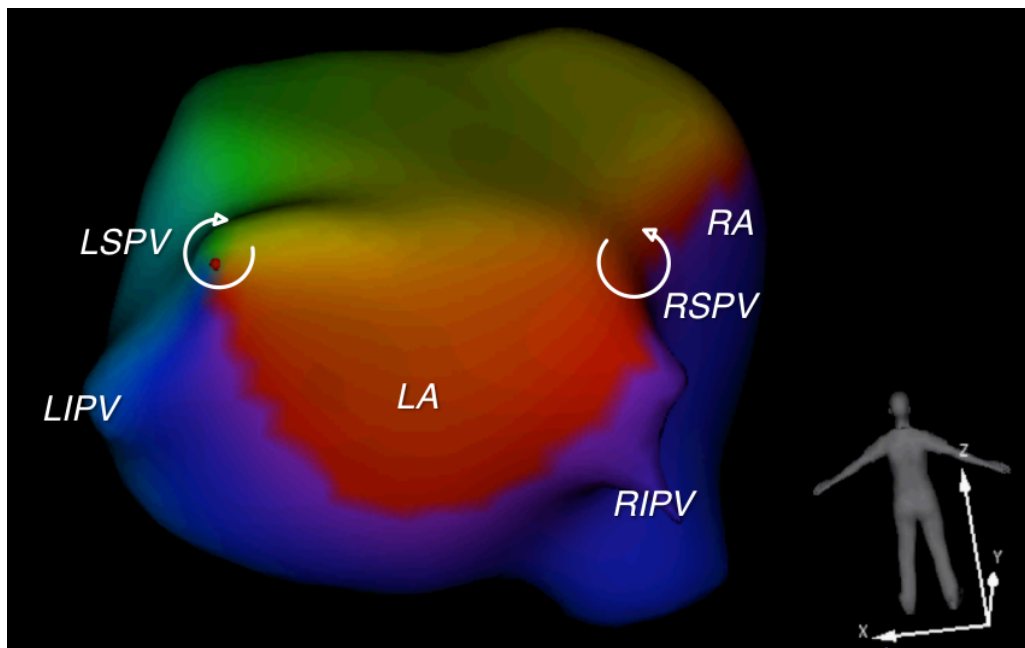


Abb. 29: Ausgangs-Map: Stabiler Rotor um LSPV (clockwise rotation) und RSPV (counterclockwise rotation)

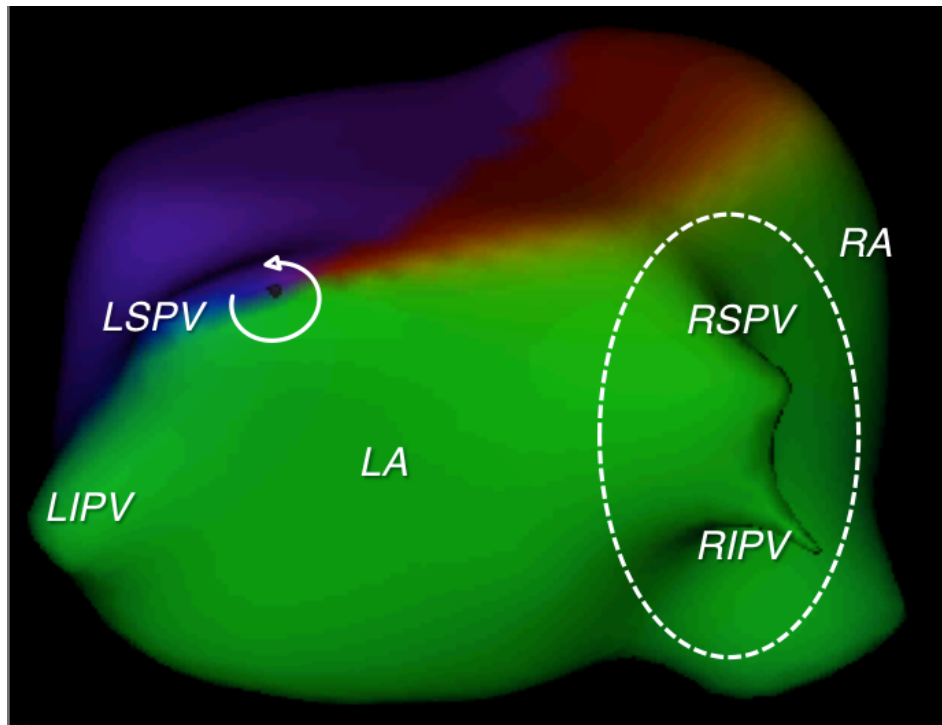


Abb. 30: Nach Isolation der RSPV: Stabiler Rotor nur um LSPV, kein Rotor um RSPV

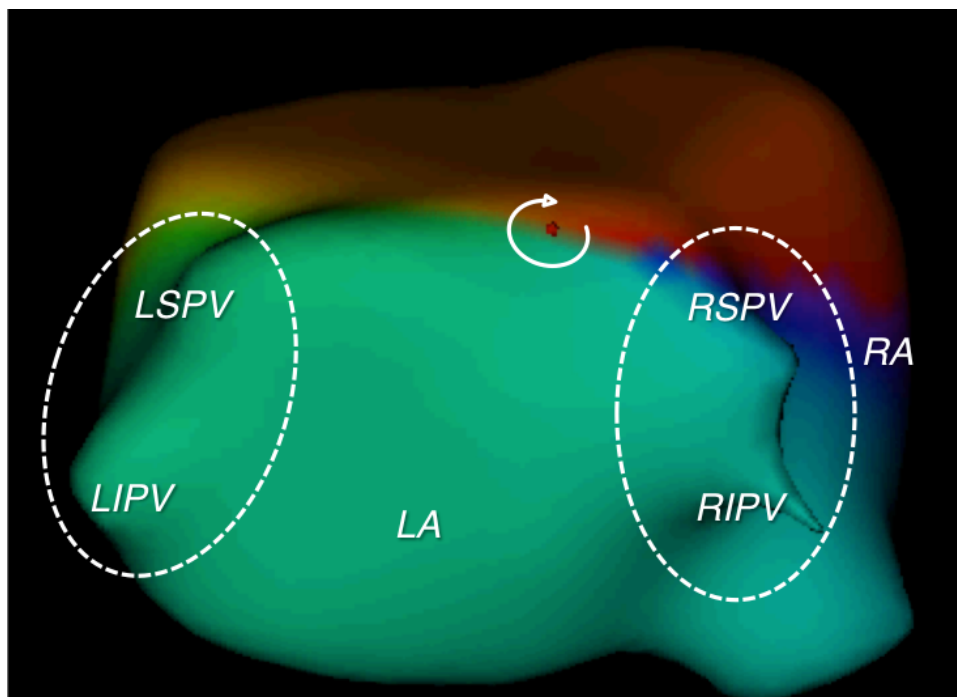


Abb. 31: Nach Isolation von LSPV und RSPV: Stabiler Rotor am Dach des LA

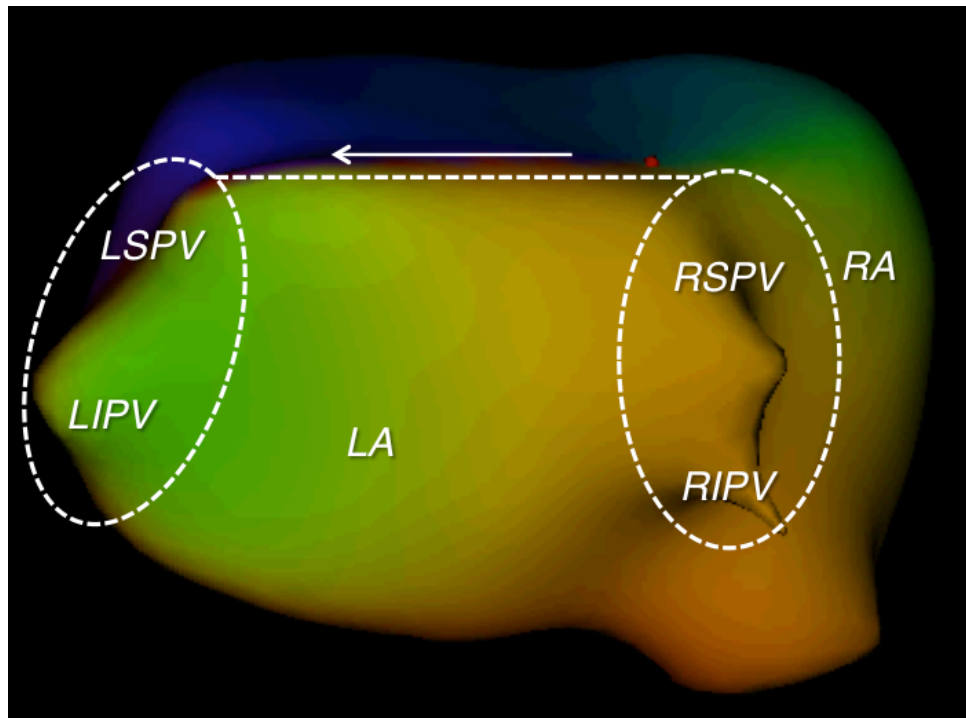


Abb. 32: Nach Isolation von LSPV, RSPV und Platzierung einer Dachlinie im LA: Keine stabile Lokalisation des Rotors. Rotor-Core driftet entlang der Dachlinie

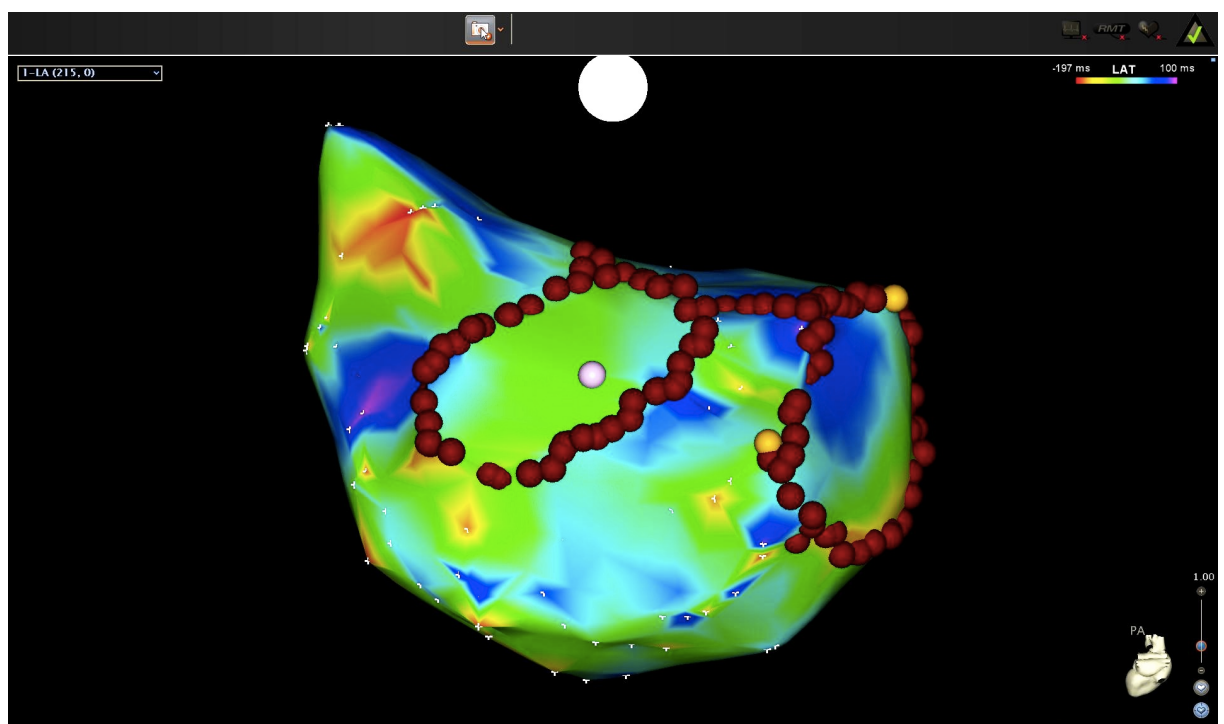


Abb. 33: CARTO-Map nach PVI und Anlage einer Dachlinie

6.3 Zykluslänge

Neben der Anzahl und der Lokalisation der Rotoren wurde bei 12 Patienten zusätzlich der Einfluss der Ablation auf die Zykluslänge (ZL) von VHF untersucht. Diese schwankte von -8,8% bis 4,1%, im Mittel um -4,7%. **Tab. 8** zeigt die gemessene ZL vor und nach Ablation. Bei keinem Patienten wurde nach Rotorablation eine Verlängerung der ZL um mehr als 10% beobachtet.

Patienten (n= 12)	ZL vor Ablation (ms)	ZL nach Ablation (ms)
Patient 1	132	139 (+5%)
Patient 2	159	162 (+1,8%)
Patient 3	197	193 (-2%)
Patient 4	160	147 (-8,1%)
Patient 5	141	145 (+2,8%)
Patient 6	182	189 (+3,8%)
Patient 7	163	167 (+2,4%)
Patient 8	184	184 ($\pm$ 0%)
Patient 9	177	176 ($\pm$ 0%)
Patient 10	139	143 (+2,8%)
Patient 11	169	176 (+4,1%)
Patient 12	181	165 (-8,8%)

Tab. 8: VHF-Zykluslänge vor und nach Ablation

7 Diskussion

Die aktuelle Studie zeigt folgende Ergebnisse:

- 1) Rotoren im menschlichen Vorhof existieren sowohl im LA, als auch im RA.
- 2) Die Anzahl und Lokalisation von Rotoren divergiert interindividuell stark.
- 3) Bei keinem Patienten wurde nach Rotorablation eine Verlängerung der ZL um mehr als 10% beobachtet.
- 4) Die Entwicklung der optimalen Ablationsstrategie zur Rotorablation mittels Amycard bedarf weiterer Studien.

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit sind zwei weitere Mappingsysteme zur Darstellung von Rotoren vorhanden: Topera und CardioInsight. Die vorliegenden Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen, dass durch das nichtinvasive Mappingsystem Amycard ebenfalls Rotoren inklusive deren Stabilität, Anzahl und Lokalisation dargestellt werden können. Vorausgegangene Studien zur Darstellung von Rotoren zeigten ähnliche Ergebnisse. Narayan et al. stellten 2012 mit der CONFIRM-Studie (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) (Narayan et al., 2012) erstmalig eine Strategie zur methodischen Rotorenablation bei VHF mittels des invasiven Topera-Systems vor, die den bisher genutzten Ansatz der substratbasierten Ablation (z.B. CFAE) ablösen und somit ein besseres Outcome ermöglichen sollte.

Die Studie nutzte im Unterschied zur vorliegenden Arbeit zum Mapping einen invasiven Basket-Katheter in Kombination mit einer steuerbaren Schleuse. Der Vorteil dieser Methode ist der direkte Kontakt der Elektroden mit dem Endokard, wodurch es zu keinem Verlust der elektrischen Signale kommt.

Gewisse Limitationen begrenzen hingegen den Einsatz dieses Systems. Zum Einen die invasive Handhabung, die somit für jede Messung potentielle Risiken für den Patienten mit sich bringen. Zudem sind das LA Septum oder die Region anterior der septalen PVs nicht optimal mittels Basket-Katheter erreichbar; eine Limitation, die auch unter Einsatz einer steuerbaren Schleuse besteht. Ein Mapping des RA und LA muss jeweils separat durchgeführt werden und eine elektrische Differenzierung von Endo- und Epikard ist nicht gegeben (de Groot et al., 2010).

Des Weiteren beinhaltete die CONFIRM-Studie eine gemischte Kohorte von Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF. Ergebnisse bei Einschluss von Patienten mit vorwiegend persistierendem Vorhofflimmern könnten weniger positiv ausfallen. Patienten mit einem signifikant vergrößerten Vorhof würden aufgrund der fixen Größe des Basket-Katheters nicht profitieren.

Als weiterer Endpunkt der CONFIRM-Studie war eine Verlängerung der ZL um 10% nach Rotorablation beschrieben worden. In der vorliegenden Studie mittels Amycard war dies nicht reproduzierbar. Zwar bestanden Schwankungen in der VHF ZL von weniger als 10% vor oder nach Ablation, es konnte jedoch auch eine Verkürzung der ZL nach Ablation beobachtet werden.

Außerdem erlaubt Topera nicht die simultane Aufzeichnung von Rotoren während Ablation. Somit muss nach jeder Ablation der Basket-Katheter erneut eingeführt und platziert werden. Vergleichende Messungen und Beurteilungen vor und nach Ablationen können somit Schwankungen unterliegen.

Die Ergebnisse von Narayan et al. wurden im selben Jahr von der Arbeitsgruppe um Haisaguerre mittels nichtinvasivem Mappingsystems (CardioInsight) bestätigt (Haissaguerre et al., 2013). Die Studie zeigte, dass im nichtinvasiven Mappingsystem mehrere koexistierende VHF-Mechanismen simultan dargestellt werden können, anstatt isoliert voneinander. Der Einsatz von 252 Oberflächenelektroden ermöglichte eine genaue elektrische Übersicht, dargestellt auf die exakte individuelle dreidimensionale Geometrie beider Vorhöfe. So konnte die Entstehung von Wellen aus fokalen Impulsen oder Rotoren und deren Ausbreitung dargestellt werden, die in einem komplexen Zusammenspiel aus Driver und Wellen resultierten. Unter Nutzung eines Lasso-Katheters konnten zudem Erregungsfronten aus den PV abgebildet werden.

Der Nachteil des CardioInsight Systems ist die Art der Bildgebung. Die Anatomie wird mittels Thorax-CT erhoben, welches eine erhebliche Strahlenbelastung für den Patienten bedeutet. Desweiteren haben weder die Arbeitsgruppe um Haissaguerre noch um Narayan das System oder die individuelle Arbeitsweise öffentlich zugänglich gemacht. Somit ist die Verifizierung dieser Ergebnisse durch andere Arbeitsgruppen erschwert.

Das neue, nichtinvasive Amycard-Mappingsystem von EP Solutions wurde bisher nur in wenigen Studien evaluiert. Die Vorteile des Systems sind mannigfaltig: Erstens erlauben die einzelnen Elektrodenstreifen eine Platzierung auch bei großem Torso des Patienten. Zweitens kann die Bildgebung aufgrund der MRT-Tauglichkeit der Elektroden strahlenfrei erfolgen. Zudem können die Elektroden von Beginn der EKG-Aufzeichnung bis zum Ende der Prozedur belassen werden, sodass eine kontinuierliche Reevaluierung der Ablationsstrategie unter erneuter Aufzeichnung der elektrischen Potentiale und Vergleich dieser inklusive eventuell vorhandener Rotoren zum ursprünglichen Rotorenmap erfolgen kann. Als Besonderheit von Amycard ist ferner ein gezieltes Mapping von endo- als auch epikardialen Maps im Vergleich zu den bisherigen Systemen möglich.

Als weiteren Unterschied zu Topera zielte die Entwicklung des Amycard Mappingsystems auf die Beurteilung jedweder Rhythmusstörung ab. Ein Mapping von Rotoren auch bei ventrikulären Tachykardien, wie z.B. Kammerflimmern oder –flattern ist aktuell in Evaluation. Ebenso können die Ursprünge fokaler Trigger bei atrialen und ventrikulären Extrasystolen mittels des nichtinvasiven Bodysurface-EKGs exakt lokalisiert werden. Zusätzlich kann die früheste Aktivierung entlang der CS Sonde bei biventrikulären Schrittmachersystemen überprüft und die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) gegebenenfalls optimiert werden.

Eine klinische Anwendung des Amycard-Systems erfolgt seit 2009 in Moskau und St. Petersburg. So wurde bei einem 24-jährigen Patienten, der mit Verdacht auf WPW-Syndrom vorstellig wurde, zur Lokalisierung der akzessorischen atrioventrikulären Leitungsbahn ein Aktivierungsmap mit dem Amycard 01 C-System durchgeführt. Das initiale Map beinhaltete ein epikardiales Modell des

gesamten Herzens. Hierbei zeigte sich die früheste elektrische Aktivität im linken Ventrikel in der paraseptalen Region des AV-Sulcus vereinbar mit der Diagnose WPW-Syndrom. Zur genauen Lokalisierung der akzessorischen Leitungsbahn erfolgte ein weiteres Aktivierungsmap als endo- und epikardiales Modell des Ventrikels. Die endokardiale Oberfläche der paraseptalen Region des linken Ventrikels imponierte hierbei als die Region mit der frühesten Aktivierung gegenüber der epikardialen Oberfläche. Somit konnte die endokardiale Lokalisation der akzessorischen atrioventrikulären Leitungsbahn bestätigt werden. Eine im Anschluss durchgeführte invasive EPU bestätigte diese Lokalisation.

Eine erste Validierungsstudie des Amycard-Systems wurde kürzlich in Europace publiziert (Revishvili et al., 2015). Hierbei konnte die Präzision sowohl des epi- als auch endokardialen Mappings belegt werden. Die Methodik zur Rekonstruktion des Herzens mittels Amycard entsprach der vorliegenden Arbeit, wobei die radiologischen Daten sowohl per MRT als auch CT erhoben wurden. Hierfür nutzte die Studie eine Schichtdicke für den Torso von 5 mm und zur Rekonstruktion eine Dicke von 3 mm, sowie für das Herz eine Schichtdicke von 3 mm, bzw. zur Rekonstruktion eine Dicke von 1,5 mm. Nicht-ionisches Kontrastmittel wurde als Bolus mit einem Maximum von 2 ml/kg Körpergewicht während der Atempause verabreicht.

In der Validierungsstudie wurden elektrische Impulse von epikardial positionierten CRT-Sonden im CS oder von endocardial mit Hilfe eines Ablationskatheters (Thermocool Navistar, Biosense Webster Inc.) und eines elektroanatomischen Mappingsystems (CARTO 3, Biosense Webster) appliziert. Die früheste Aktivierung in Amycard wurde mit der tatsächlichen anatomischen Lokalisation der Spitze der Schrittmachersonden im MRT oder CT oder der Position der distalen Mappingkatheterspitze im CARTO 3 Map verglichen. Insgesamt wurden 29 Patienten (Durchschnittsalter 62 ± 11 Jahre, 6/29 [21%] Frauen, 21/29 [72%] mit ischämischer Kardiomyopathie) in die Schrittmachergruppe eingeschlossen. Die durchschnittliche Distanz der nichtinvasiv berechneten frühesten Aktivierung zur anatomischen Referenzstelle betrug $10,8 \pm 5,4$ mm für den RA, $7,7 \pm 5,8$ mm für den rechten Ventrikel (RV) und $7,9 \pm 5,7$ mm für die epikardiale Stimulation über die Sonde im Coronarsinus (CS). Fünf Patienten (Alter 65 ± 4 Jahre), wurden in die Verifizierungsgruppe mittels CARTO 3 eingeschlossen. Die durchschnittlich

gemessene Distanz zwischen nichtinvasiv rekonstruierter frühester Aktivierung und der Referenzposition betrug $7,4 \pm 2,7$ mm für den RA, $6,9 \pm 2,3$ mm für den LA, $6,5 \pm 2,1$ mm für den RV und $6,4 \pm 2,2$ mm für den epikardialen linken Ventrikel.

Die Arbeitsgruppe um Revishvili, Wißner et al. konnten somit die klinische Anwendbarkeit und Präzision von Amycard nachweisen, da die stimulierte kardiale Struktur in allen Fällen mit hoher Genauigkeit nichtinvasiv verifiziert wurde.

Während die Stimulation der implantierten CS-Schrittmachersonde in eine frühe Aktivierung der epikardialen Schichten des ventrikulären Myokards resultierte, führte die Stimulation des RA und RV zu einer Ausbreitung der Aktivierungsfront von endo- nach epikardial. Im Gegensatz zu den bisher verfügbaren nichtinvasiven elektrophysiologischen bildgebenden Systemen erlaubt Amycard somit ein simultanes Mapping der endo- und epikardialen Oberflächen bei gleicher Effizienz in der Darstellung von endo- und epikardialen Ursprungsorten.

Zusätzlich zeigte die Studie, dass das Amycard-System die Möglichkeit bietet, eine simultane Rekonstruktion der Aktivierungsmuster aller vier Herzkammern während eines Herzzykluses durchzuführen. Des weiteren offenbarte sich nebenbefundlich, dass die Atmung die elektrische Leitfähigkeit der Lungen beeinflusst, weshalb die Untersuchungen der Studie in Atempausen stattfand.

Zusammenfassend ermöglichen das invasive Topera System sowie die nicht-invasiven Mappingsysteme von EP Solutions und CardioInsight, Rotoren inklusive deren Anzahl, Lokalisation und Stabilität darzustellen. Bei allen drei Systemen wird die überwiegende Anzahl der Rotoren im LA detektiert. In bis zu 30% der Fälle wurden Rotoren im RA dargestellt. Letzteres räumt dem RA eine größere Rolle in der Aufrechterhaltung von VHF ein. Aktuelle Ablationsstrategien konzentrieren sich hauptsächlich auf den LA und müssen bei Nachweis von Rotoren im RA auf diesen ausgeweitet werden.

Ebenfalls ausstehend ist ein Vergleich der verschiedenen Mappingsysteme untereinander. Da verschiedene Algorithmen zur Visualisierung von Rotoren angewandt werden, kann nicht zwingend erwartet werden, dass Rotoren übergreifend einheitlich darzustellen sind.

Als Kritikpunkt an den verschiedenen Mappingsystemen, sowie in Einklang mit Schotten et al. (Eckstein et al., 2013) muss angeführt werden, dass eine Darstellung der Rotoren mit jedem der drei Systeme aktuell zwar möglich, die optimale Ablationsstrategie jedoch unklar ist. Bisherige Ansätze verfolgen die lokale Ablation des Rotor-Cores oder der Anlage linearer Läsionen. Wie aus Abbildung 30-33 ersichtlich, führte die Anlage linearer Läsionen zu einer Lokalisationsänderung des Rotors und Driften des Rotor-Cores entlang der Ablationslinie, bzw. zu einem Übergang in einen instabilen Rotor, jedoch nicht zu einer Terminierung von VHF. Des weiteren zeigt die vorliegende Arbeit eine geringe Auswirkung (<10%) der Rotorablation auf die atriale Zykluslänge. Dies steht nicht im Einklang mit den Ergebnissen der CONFIRM-Studie und ist ein weiteres Indiz, dass zukünftige Studien vergleichend die verschiedenen Mappingsysteme als auch die optimale Ablationsstrategie evaluieren müssen (Narayan et al., 2012).

Die Darstellung von Rotoren bei Patienten mit VHF ist neuartig und unterstützt die weitere Entwicklung verbesserter Therapieansätze. Ziel eines jeden Systems wäre eine auf den Patienten abgestimmte individualisierte Ablationsstrategie zu entwickeln.

Mit dem Amycard-System werden aktuell zwei experimentelle Studien durchgeführt:

Die Arbeitsgruppe um Prof. Schotten in Maastricht vergleicht das optical Phase-Mapping mit dem von Amycard angewandten Phase-Mapping beruhend auf dem unipolaren Oberflächen-EKG zur Darstellung von Rotoren im Schafsmodell. Hierbei soll bei gleichzeitiger Anwendung die Übereinstimmung von invasiv (dem optical Phase-Mapping als Goldstandard) und nichtinvasiv dargestellten Rotoren verglichen werden.

Eine weitere Studie von Prof. Luther am Max Planck-Institut in Göttingen vergleicht das Amycard Phase-Map mit dem optical Phase-Map in Langendorff-perfundierten Kaninchenherzen. Letztendlich haben beide Studien zum Ziel nichtinvasiv gewonnene Phase-Maps anhand des Goldstandard optical Phase-Mappings zu validieren.

8 Zusammenfassung

Bei Patienten mit persistierendem VHF sind Trigger aus den PV von geringerer Bedeutung als bei Patienten mit PAF, während das elektrische und anatomische Substratremodeling im LA stetig zunimmt. Neben der Darstellung atrialer Fibrose mittels MRT (Marrouche et al., 2014) oder dem Nachweis niedriger Voltage als Surrogatparameter für den Fibrosegrad im LA, erlaubt die Darstellung von Rotoren durch die Mappingsysteme Topera, CardioInsight und Amycard einen neuartigen Diagnose- und Therapieansatz.

Eine optimale Strategie zur Ablation von Rotoren mit dem Ziel der Terminierung von VHF konnte in dieser Studie nicht gefunden werden. Eine Integration des CARTO-Maps mit dem Amycard-System könnte zu verbesserten Ergebnissen führen und bedarf weiterer Studien. Weiterhin besteht der Bedarf, die Ergebnisse der verschiedenen Mappingsysteme zur Darstellung von Rotoren untereinander zu vergleichen.

Am Ende sollte eine auf den einzelnen Patienten abgestimmte, individualisierte Ablationsstrategie stehen, die neben der obligaten PVI die erfolgreiche Ablation von Rotoren einschließt.

9 Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time
ACEI	Angiotensin-converting enzyme Inhibitor
ARB	Angiotensin-Rezeptor Blocker
AVNRT	AV-Knoten-Reentrytachykardie
AVRT	AV-Reentrytachykardie
CHD	koronare Herzerkrankung (coronary heart disease)
CFAE	komplex fokale atriale Elektrogramme
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CS	Coronarsinus
CT	Computertomographie
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EP	elektrophysiologisch/ Elektrophysiologie
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
FIRM	Fokale Impuls und Rotor Modulation
GP	Ganglienplexus
HF	Herzinsuffizienz (heart failure)
HHD	Hypertensive Herzerkrankung (hypertensive heart disease)
IVC	inferiore Vena Cava
LA	linker Vorhof
LAA	linksatriales Herzohr (left atrial appendage)
LIPV	linke inferiore Pulmonalvene
LSPV	linke superiore Pulmonalvene
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAC	neue orale Antikoagulantien
NYHA	New York Heart Association

OAC	orale Antikoagulation
PAF	paroxysmales Vorhofflimmern (paroxysmal atrial fibrillation)
PUFA	mehrfach ungesättigte Fettsäuren (poly unsaturated fatty acids)
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
RA	rechter Vorhof
RAA	rechtatriales Herzohr (right atrial appendage)
RIPV	rechte inferiore Pulmonalvene
RSPV	rechte superiore Pulmonalvene
RV	rechter Ventrikel
SR	Sinusrhythmus
SVC	superiore Vena Cava
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
TE	thrombembolisch
TEE	transösophageale Echokardiografie
VHF	Vorhofflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie
ZL	Zykluslänge

10 Referenzen

- ALLESSIE, M., AUSMA, J. & SCHOTTEN, U. 2002. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 54, 230-46.
- ALLESSIE, M. A., LAMMERS, W. J. E. P., BONKE, F. I. M. & HOLLEN, J. 1985. Experimental evaluation of moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In Zipes DP and Jalife J., editors. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, 265-276.
- BERENFELD, O., MANDAPATI, R., DIXIT, S., SKANES, A. C., CHEN, J., MANSOUR, M. & JALIFE, J. 2000. Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 11, 869-79.
- BLOMSTROM-LUNDQVIST, C., SCHEINMAN, M. M., ALIOT, E. M., ALPERT, J. S., CALKINS, H., CAMM, A. J., CAMPBELL, W. B., HAINES, D. E., KUCK, K. H., LERMAN, B. B., MILLER, D. D., SHAEFFER, C. W., JR., STEVENSON, W. G., TOMASELLI, G. F., ANTMAN, E. M., SMITH, S. C., JR., ALPERT, J. S., FAXON, D. P., FUSTER, V., GIBBONS, R. J., GREGORATOS, G., HIRATZKA, L. F., HUNT, S. A., JACOBS, A. K., RUSSELL, R. O., JR., PRIORI, S. G., BLANC, J. J., BUDAJ, A., BURGOS, E. F., COWIE, M., DECKERS, J. W., GARCIA, M. A., KLEIN, W. W., LEKAKIS, J., LINDAHL, B., MAZZOTTA, G., MORAIS, J. C., OTO, A., SMISETH, O., TRAPPE, H. J., AMERICAN COLLEGE OF, C., AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK FORCE ON PRACTICE, G. & EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY COMMITTEE FOR PRACTICE GUIDELINES. WRITING COMMITTEE TO DEVELOP GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SUPRAVENTRICULAR, A. 2003. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation*, 108, 1871-909.
- BOKERIIA, L. A., REVISHVILI, A., KALININ, A. V., KALININ, V. V., LIADZHINA, O. A. & FETISOVA, E. A. 2008. [Hardware-software system for noninvasive electrocardiographic examination of heart based on inverse problem of electrocardiography]. *Med Tekh*, 1-7.
- CALKINS, H., BRUGADA, J., PACKER, D. L., CAPPATO, R., CHEN, S. A., CRIJNS, H. J., DAMIANO, R. J., JR., DAVIES, D. W., HAINES, D. E., HAISSAGUERRE, M., IESAKA, Y., JACKMAN, W., JAIS, P., KOTTKAMP, H., KUCK, K. H., LINDSAY, B. D., MARCHLINSKI, F. E., MCCARTHY, P. M., MONT, J. L., MORADY, F., NADEMANEE, K., NATALE, A., PAPPONE, C., PRYSTOWSKY, E., RAVIELE, A., RUSKIN, J. N., SHEMIN, R. J., HEART RHYTHM, S., EUROPEAN HEART RHYTHM, A., EUROPEAN CARDIAC ARRHYTHMIA, S., AMERICAN COLLEGE OF, C., AMERICAN HEART, A. & SOCIETY OF THORACIC, S. 2007. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the

- American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 9, 335-79.
- CALKINS, H., KUCK, K. H., CAPPATO, R., BRUGADA, J., CAMM, A. J., CHEN, S. A., CRIJNS, H. J., DAMIANO, R. J., JR., DAVIES, D. W., DIMARCO, J., EDGERTON, J., ELLENBOGEN, K., EZEKOWITZ, M. D., HAINES, D. E., HAISSAGUERRE, M., HINDRICKS, G., IESAKA, Y., JACKMAN, W., JALIFE, J., JAIS, P., KALMAN, J., KEANE, D., KIM, Y. H., KIRCHHOF, P., KLEIN, G., KOTTKAMP, H., KUMAGAI, K., LINDSAY, B. D., MANSOUR, M., MARCHLINSKI, F. E., MCCARTHY, P. M., MONT, J. L., MORADY, F., NADEMANEE, K., NAKAGAWA, H., NATALE, A., NATTEL, S., PACKER, D. L., PAPPONE, C., PRYSTOWSKY, E., RAVIELE, A., REDDY, V., RUSKIN, J. N., SHEMIN, R. J., TSAO, H. M. & WILBER, D. 2012. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*, 14, 528-606.
- CALKINS, H., REYNOLDS, M. R., SPECTOR, P., SONDHI, M., XU, Y., MARTIN, A., WILLIAMS, C. J. & SLEDGE, I. 2009. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2, 349-61.
- CAMM, A. J., LIP, G. Y., DE CATERINA, R., SABELIEVA, I., ATAR, D., HOHNLOSER, S. H., HINDRICKS, G., KIRCHHOF, P. & GUIDELINES, E. S. C. C. F. P. 2012. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 33, 2719-47.
- CHEN, S. A. & TAI, C. T. 2005. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 229-32.
- COX, J. L., CANAVAN, T. E., SCHUESSLER, R. B., CAIN, M. E., LINDSAY, B. D., STONE, C., SMITH, P. K., CORR, P. B. & BOINEAU, J. P. 1991. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 101, 406-26.
- CUCULICH, P. S., WANG, Y., LINDSAY, B. D., FADDIS, M. N., SCHUESSLER, R. B., DAMIANO, R. J., JR., LI, L. & RUDY, Y. 2010. Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns. *Circulation*, 122, 1364-72.
- DE GROOT, N. M., HOUBEN, R. P., SMEETS, J. L., BOERSMA, E., SCHOTTEN, U., SCHALIJ, M. J., CRIJNS, H. & ALLESSIE, M. A. 2010. Electropathological substrate of longstanding persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: epicardial breakthrough. *Circulation*, 122, 1674-82.
- DENISOV, A. M., ZAKHAROV, E. V., KALININ, A. V. & KALININ, V. V. 2010. Numerical solution of an inverse electrocardiography problem for a medium with piecewise constant electrical conductivity. *Computational Mathematics and Mathematical Physics*, 50, 1172-1177.

- DOBREV, D., FRIEDRICH, A., VOIGT, N., JOST, N., WETTWER, E., CHRIST, T., KNAUT, M. & RAVENS, U. 2005. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 112, 3697-706.
- DOBREV, D., VOIGT, N. & WEHRENS, X. H. 2011. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*, 89, 734-43.
- ECKSTEIN, J., ZEEMERING, S., LINZ, D., MAESEN, B., VERHEULE, S., VAN HUNNIK, A., CRIJNS, H., ALLESSIE, M. A. & SCHOTTEN, U. 2013. Transmural conduction is the predominant mechanism of breakthrough during atrial fibrillation: evidence from simultaneous endo-epicardial high-density activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6, 334-41.
- EUROPEAN HEART RHYTHM, A., EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIO-THORACIC, S., CAMM, A. J., KIRCHHOF, P., LIP, G. Y., SCHOTTEN, U., SABELIEVA, I., ERNST, S., VAN GELDER, I. C., AL-ATTAR, N., HINDRICKS, G., PRENDERGAST, B., HEIDBUCHEL, H., ALFIERI, O., ANGELINI, A., ATAR, D., COLONNA, P., DE CATERINA, R., DE SUTTER, J., GOETTE, A., GORENEK, B., HELDAL, M., HOHLOSER, S. H., KOLH, P., LE HEUZEY, J. Y., PONIKOWSKI, P. & RUTTEN, F. H. 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31, 2369-429.
- EVERETT, T. H. T., WILSON, E. E., VERHEULE, S., GUERRA, J. M., FOREMAN, S. & OLGIN, J. E. 2006. Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291, H2911-23.
- FRIBERG, L., HAMMAR, N. & ROSENQVIST, M. 2010. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 31, 967-75.
- FUSTER, V., RYDEN, L. E., CANNOM, D. S., CRIJNS, H. J., CURTIS, A. B., ELLENBOGEN, K. A., HALPERIN, J. L., LE HEUZEY, J. Y., KAY, G. N., LOWE, J. E., OLSSON, S. B., PRYSTOWSKY, E. N., TAMARGO, J. L., WANN, S., SMITH, S. C., JR., JACOBS, A. K., ADAMS, C. D., ANDERSON, J. L., ANTMAN, E. M., HALPERIN, J. L., HUNT, S. A., NISHIMURA, R., ORNATO, J. P., PAGE, R. L., RIEGEL, B., PRIORI, S. G., BLANC, J. J., BUDAJ, A., CAMM, A. J., DEAN, V., DECKERS, J. W., DESPRES, C., DICKSTEIN, K., LEKAKIS, J., MCGREGOR, K., METRA, M., MORAIS, J., OSTERPEY, A., TAMARGO, J. L., ZAMORANO, J. L., AMERICAN COLLEGE OF, C., AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK, F., EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY COMMITTEE FOR PRACTICE, G., EUROPEAN HEART RHYTHM, A. & HEART RHYTHM, S. 2006. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 8, 651-745.
- GAGE, B. F., WATERMAN, A. D., SHANNON, W., BOECHLER, M., RICH, M. W. & RADFORD, M. J. 2001. Validation of clinical classification schemes

- for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 285, 2864-70.
- GO, A. S., HYLEK, E. M., PHILLIPS, K. A., CHANG, Y., HENAULT, L. E., SELBY, J. V. & SINGER, D. E. 2001. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 285, 2370-5.
- HAISSAGUERRE, M., HOCINI, M., SHAH, A. J., Derval, N., Sacher, F., JAIS, P. & DUBOIS, R. 2013. Noninvasive panoramic mapping of human atrial fibrillation mechanisms: a feasibility report. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 24, 711-7.
- HAISSAGUERRE, M., JAIS, P., SHAH, D. C., TAKAHASHI, A., HOCINI, M., QUINIOU, G., GARRIGUE, S., LE MOUROUX, A., LE METAYER, P. & CLEMENTY, J. 1998. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339, 659-66.
- HAISSAGUERRE, M., MARCUS, F. I., FISCHER, B. & CLEMENTY, J. 1994. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 5, 743-51.
- HAISSAGUERRE, M., SANDERS, P., HOCINI, M., TAKAHASHI, Y., ROTTER, M., SACHER, F., ROSTOCK, T., HSU, L. F., BORDACHAR, P., REUTER, S., ROUDAUT, R., CLEMENTY, J. & JAIS, P. 2005. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 1125-37.
- HEERINGA, J., VAN DER KUIP, D. A., HOFMAN, A., KORS, J. A., VAN HERPEN, G., STRICKER, B. H., STIJNEN, T., LIP, G. Y. & WITTEMAN, J. C. 2006. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 27, 949-53.
- HEIDBUCHEL, H., VERHAMME, P., ALINGS, M., ANTZ, M., HACKE, W., OLDGREN, J., SINNAEVE, P., CAMM, A. J. & KIRCHHOF, P. 2013. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 34, 2094-106.
- HO, S. Y., SANCHEZ-QUINTANA, D., CABRERA, J. A. & ANDERSON, R. H. 1999. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 10, 1525-33.
- HYLEK, E. M., GO, A. S., CHANG, Y., JENSVOLD, N. G., HENAULT, L. E., SELBY, J. V. & SINGER, D. E. 2003. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 349, 1019-26.
- JAIS, P., HISSAGUERRE, M., SHAH, D. C., CHOUAIRI, S., GENCEL, L., HOCINI, M. & CLEMENTY, J. 1997. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, 95, 572-6.
- JAIS, P., HOCINI, M., MACLE, L., CHOI, K. J., DEISENHOFER, I., WEERASOORIYA, R., SHAH, D. C., GARRIGUE, S., RAYBAUD, F., SCAVEE, C., LE METAYER, P., CLEMENTY, J. & HISSAGUERRE, M. 2002. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 106, 2479-85.
- JALIFE, J., BERENFELD, O. & MANSOUR, M. 2002. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 54, 204-16.
- KALIFA, J., TANAKA, K., ZAITSEV, A. V., WARREN, M., VAIDYANATHAN, R., AUERBACH, D., PANDIT, S., VIKSTROM, K. L., PLOUTZ-SNYDER,

- R., TALKACHOU, A., ATIENZA, F., GUIRAUDON, G., JALIFE, J. & BERENFELD, O. 2006. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*, 113, 626-33.
- KALININ, A. V. 2011. Iterative algorithm for the inverse problem of electrocardiography in a medium with piecewise-constant electrical conductivity. *Comput. Math. Model.*, 22, 30-34.
- KHAN, R. & SHEPPARD, R. 2006. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology*, 118, 10-24.
- KIRCHHOF, P., AURICCHIO, A., BAX, J., CRIJNS, H., CAMM, J., DIENER, H. C., GOETTE, A., HINDRICKS, G., HOHNLOSER, S., KAPPENBERGER, L., KUCK, K. H., LIP, G. Y., OLSSON, B., MEINERTZ, T., PRIORI, S., RAVENS, U., STEINBECK, G., SVERNHAGE, E., TIJSSEN, J., VINCENT, A. & BREITHARDT, G. 2007. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 9, 1006-23.
- KIRCHHOF, P., LIP, G. Y., VAN GELDER, I. C., BAX, J., HYLEK, E., KAAB, S., SCHOTTEN, U., WEGSCHEIDER, K., BORIANI, G., EZEKOWITZ, M., DIENER, H., HEIDBUCHEL, H., LANE, D., MONT, L., WILLEMS, S., DORIAN, P., VARDAS, P., BREITHARDT, G. & CAMM, A. J. 2011. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost*, 106, 1012-9.
- KLEIN, A. L., GRIMM, R. A., MURRAY, R. D., APPERSON-HANSEN, C., ASINGER, R. W., BLACK, I. W., DAVIDOFF, R., ERBEL, R., HALPERIN, J. L., ORSINELLI, D. A., PORTER, T. R., STODDARD, M. F. & ASSESSMENT OF CARDIOVERSION USING TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY, I. 2001. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 344, 1411-20.
- KNECHT, S., OELSCHLAGER, C., DUNING, T., LOHMANN, H., ALBERS, J., STEHLING, C., HEINDEL, W., BREITHARDT, G., BERGER, K., RINGELSTEIN, E. B., KIRCHHOF, P. & WERSCHING, H. 2008. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*, 29, 2125-32.
- LAFUENTE-LAFUENTE, C., MOULY, S., LONGAS-TEJERO, M. A. & BERGMANN, J. F. 2007. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005049.
- LIP, G. Y., GOLDING, D. J., NAZIR, M., BEEVERS, D. G., CHILD, D. L. & FLETCHER, R. I. 1997. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract*, 47, 285-9.
- LIP, G. Y., NIEUWLAAT, R., PISTERS, R., LANE, D. A. & CRIJNS, H. J. 2010. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137, 263-72.
- LLOYD-JONES, D. M., WANG, T. J., LEIP, E. P., LARSON, M. G., LEVY, D., VASAN, R. S., D'AGOSTINO, R. B., MASSARO, J. M., BEISER, A., WOLF, P. A. & BENJAMIN, E. J. 2004. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 110, 1042-6.

- LO, S. H. 1991. Volume discretization into tetrahedra-II. 3D triangulation by advancing front approach. *Computers and Structures*, 39, 501.
- LORENSEN, W. E. & CLINE, H. E. 1987. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. *SIGGRAPH Comput. Graph.*, 21, 163-169.
- MANDAPATI, R., SKANES, A., CHEN, J., BERENFELD, O. & JALIFE, J. 2000. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 101, 194-9.
- MARROUCHE, N. F., WILBER, D., HINDRICKS, G., JAIS, P., AKOUM, N., MARCHLINSKI, F., KHOLMOVSKI, E., BURGON, N., HU, N., MONT, L., DENEKE, T., DUYTSCHAEVER, M., NEUMANN, T., MANSOUR, M., MAHNKOPF, C., HERWEG, B., DAOUD, E., WISSNER, E., BANSMANN, P. & BRACHMANN, J. 2014. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*, 311, 498-506.
- MIYASAKA, Y., BARNES, M. E., GERSH, B. J., CHA, S. S., BAILEY, K. R., ABHAYARATNA, W. P., SEWARD, J. B. & TSANG, T. S. 2006. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 114, 119-25.
- MODRE, R., TILG, B., FISCHER, G., HANSER, F., MESSNARZ, B., SEGER, M., SCHOCKE, M. F., BERGER, T., HINTRINGER, F. & ROITHINGER, F. X. 2003. Atrial noninvasive activation mapping of paced rhythm data. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, 712-9.
- MOE, G. K., RHEINBOLDT, W. C. & ABILDSKOV, J. A. 1964. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*, 67, 200-20.
- MORADY, F. 2005. Mechanisms and catheter ablation therapy of atrial fibrillation. *Tex Heart Inst J*, 32, 199-201.
- NACCARELLI, G. V., VARKER, H., LIN, J. & SCHULMAN, K. L. 2009. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 104, 1534-9.
- NADEMANEE, K., MCKENZIE, J., KOSAR, E., SCHWAB, M., SUNSANEEWITAYAKUL, B., VASAVAKUL, T., KHUNNAWAT, C. & NGARMUKOS, T. 2004. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*, 43, 2044-53.
- NARAYAN, S. M., KRUMMEN, D. E., SHIVKUMAR, K., CLOPTON, P., RAPPEL, W. J. & MILLER, J. M. 2012. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*, 60, 628-36.
- NATALE, A., RAVIELE, A., ARENTZ, T., CALKINS, H., CHEN, S. A., HAISSAGUERRE, M., HINDRICKS, G., HO, Y., KUCK, K. H., MARCHLINSKI, F., NAPOLITANO, C., PACKER, D., PAPPONE, C., PRYSTOWSKY, E. N., SCHILLING, R., SHAH, D., THEMISTOCLAKIS, S. & VERMA, A. 2007. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18, 560-80.
- NATHAN, H. & ELIAKIM, M. 1966. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*, 34, 412-22.
- NATTEL, S. 2002. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 415, 219-26.

- NIEUWLAAT, R., CAPUCCI, A., CAMM, A. J., OLSSON, S. B., ANDRESEN, D., DAVIES, D. W., COBBE, S., BREITHARDT, G., LE HEUZEY, J. Y., PRINS, M. H., LEVY, S., CRIJNS, H. J. & EUROPEAN HEART SURVEY, I. 2005. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 26, 2422-34.
- OSTER, H. S., TACCARDI, B., LUX, R. L., ERSHLER, P. R. & RUDY, Y. 1997. Noninvasive electrocardiographic imaging: reconstruction of epicardial potentials, electrograms, and isochrones and localization of single and multiple electrocardiac events. *Circulation*, 96, 1012-24.
- OUYANG, F., ANTZ, M., ERNST, S., HACHIYA, H., MAVRAKIS, H., DEGER, F. T., SCHAUMANN, A., CHUN, J., FALK, P., HENNIG, D., LIU, X., BANSCH, D. & KUCK, K. H. 2005a. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation*, 111, 127-35.
- OUYANG, F., ERNST, S., CHUN, J., BANSCH, D., LI, Y., SCHAUMANN, A., MAVRAKIS, H., LIU, X., DEGER, F. T., SCHMIDT, B., XUE, Y., CAO, J., HENNIG, D., HUANG, H., KUCK, K. H. & ANTZ, M. 2005b. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique. *Circulation*, 112, 3038-48.
- OUYANG, F., TILZ, R., CHUN, J., SCHMIDT, B., WISSNER, E., ZERM, T., NEVEN, K., KOKTURK, B., KONSTANTINIDOU, M., METZNER, A., FUERNKRANZ, A. & KUCK, K. H. 2010. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*, 122, 2368-77.
- PAPPONE, C. & SANTINELLI, V. 2005. Atrial fibrillation ablation: state of the art. *Am J Cardiol*, 96, 59L-64L.
- PICCINI, J. P., HASSELBLAD, V., PETERSON, E. D., WASHAM, J. B., CALIFF, R. M. & KONG, D. F. 2009. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 54, 1089-95.
- REVISHVILI, A. S., WISSNER, E., LEBEDEV, D. S., LEMES, C., DEISS, S., METZNER, A., KALININ, V. V., SOPOV, O. V., LABARTKAVA, E. Z., KALININ, A. V., CHMELEVSKY, M., ZUBAREV, S. V., CHAYKOVSKAYA, M. K., TSIKLAURI, M. G. & KUCK, K. H. 2015. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system. *Europace*.
- ROY, D., TALAJIC, M., DORIAN, P., CONNOLLY, S., EISENBERG, M. J., GREEN, M., KUS, T., LAMBERT, J., DUBUC, M., GAGNE, P., NATTEL, S. & THIBAUT, B. 2000. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*, 342, 913-20.
- ROY, D., TALAJIC, M., NATTEL, S., WYSE, D. G., DORIAN, P., LEE, K. L., BOURASSA, M. G., ARNOLD, J. M., BUXTON, A. E., CAMM, A. J., CONNOLLY, S. J., DUBUC, M., DUCHARME, A., GUERRA, P. G., HOHNLOSER, S. H., LAMBERT, J., LE HEUZEY, J. Y., O'HARA, G., PEDERSEN, O. D., ROULEAU, J. L., SINGH, B. N., STEVENSON, L. W., STEVENSON, W. G., THIBAUT, B., WALDO, A. L., ATRIAL, F. & CONGESTIVE HEART FAILURE, I. 2008. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 358, 2667-77.

- SAHADEVAN, J., RYU, K., PELTZ, L., KHRESTIAN, C. M., STEWART, R. W., MARKOWITZ, A. H. & WALDO, A. L. 2004. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation*, 110, 3293-9.
- SAKABE, M., FUJIKI, A., NISHIDA, K., SUGAO, M., NAGASAWA, H., TSUNEDA, T., MIZUMAKI, K. & INOUE, H. 2005. Enalapril preserves sinus node function in a canine atrial fibrillation model induced by rapid atrial pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 1209-14.
- SCHOTTEN, U., VERHEULE, S., KIRCHHOF, P. & GOETTE, A. 2011. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*, 91, 265-325.
- SHAH, A. N., MITTAL, S., SICHROVSKY, T. C., COTIGA, D., ARSHAD, A., MALEKI, K., PIERCE, W. J. & STEINBERG, J. S. 2008. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19, 661-7.
- SHEPHARD, M. S. & GEORGES, M. K. 1991. Automatic three-dimensional mesh generation by the finite octree technique. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 32, 709-749.
- SHIROSHITA-TAKESHITA, A., BRUNDEL, B. J. & NATTEL, S. 2005. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electrophysiol*, 13, 181-93.
- SINGER, D. E., ALBERS, G. W., DALEN, J. E., FANG, M. C., GO, A. S., HALPERIN, J. L., LIP, G. Y., MANNING, W. J. & AMERICAN COLLEGE OF CHEST, P. 2008. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133, 546S-592S.
- SINGH, B. N., SINGH, S. N., REDA, D. J., TANG, X. C., LOPEZ, B., HARRIS, C. L., FLETCHER, R. D., SHARMA, S. C., ATWOOD, J. E., JACOBSON, A. K., LEWIS, H. D., JR., RAISCH, D. W., EZEKOWITZ, M. D. & SOTALOL AMIODARONE ATRIAL FIBRILLATION EFFICACY TRIAL, I. 2005. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 352, 1861-72.
- SKANES, A. C., MANDAPATI, R., BERENFELD, O., DAVIDENKO, J. M. & JALIFE, J. 1998. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 98, 1236-48.
- STEWART, S., HART, C. L., HOLE, D. J. & MCMURRAY, J. J. 2001. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, 86, 516-21.
- STEWART, S., HART, C. L., HOLE, D. J. & MCMURRAY, J. J. 2002. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 113, 359-64.
- SUEDA, T. 2015. History and development of surgical procedures for atrial fibrillation. *Surg Today*.
- TILG, B., FISCHER, G., MODRE, R., HANSER, F., MESSNARZ, B., SCHOCKE, M., KREMSE, C., BERGER, T., HINTRINGER, F. & ROITHINGER, F. X. 2002. Model-based imaging of cardiac electrical excitation in humans. *IEEE Trans Med Imaging*, 21, 1031-9.
- VAN GELDER, I. C., HAGENS, V. E., BOSKER, H. A., KINGMA, J. H., KAMP, O., KINGMA, T., SAID, S. A., DARMANATA, J. I., TIMMERMAN, A. J., TIJSSEN, J. G., CRIJNS, H. J. & RATE CONTROL VERSUS ELECTRICAL CARDIOVERSION FOR PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION STUDY, G. 2002. A comparison of rate control and rhythm

- control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347, 1834-40.
- VAN GELDER, I. C., VAN VELDHUISEN, D. J., CRIJNS, H. J., TUININGA, Y. S., TIJSSEN, J. G., ALINGS, A. M., BOSKER, H. A., CORNEL, J. H., KAMP, O., VEEGER, N. J., VOLBEDA, M., RIENSTRA, M., RANCHOR, A. V., TENVERGERT, E. M. & VAN DEN BERG, M. P. 2006. Rate Control Efficacy in permanent atrial fibrillation: a comparison between lenient versus strict rate control in patients with and without heart failure. Background, aims, and design of RACE II. *Am Heart J*, 152, 420-6.
- VAQUERO, M., CALVO, D. & JALIFE, J. 2008. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm*, 5, 872-9.
- WAKILI, R., VOIGT, N., KAAB, S., DOBREV, D. & NATTEL, S. 2011. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*, 121, 2955-68.
- WEERASOORIYA, R., KHAIRY, P., LITALIEN, J., MACLE, L., HOCINI, M., SACHER, F., LELLOUCHE, N., KNECHT, S., WRIGHT, M., NAULT, I., MIYAZAKI, S., SCAVEE, C., CLEMENTY, J., HAISSAGUERRE, M. & JAIS, P. 2011. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*, 57, 160-6.
- WEISS, C., GOCHT, A., WILLEMS, S., HOFFMANN, M., RISIUS, T. & MEINERTZ, T. 2002. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 25, 1352-6.
- WYSE, D. G., WALDO, A. L., DIMARCO, J. P., DOMANSKI, M. J., ROSENBERG, Y., SCHRON, E. B., KELLEN, J. C., GREENE, H. L., MICKEL, M. C., DALQUIST, J. E., CORLEY, S. D. & ATRIAL FIBRILLATION FOLLOW-UP INVESTIGATION OF RHYTHM MANAGEMENT, I. 2002. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347, 1825-33.
- ZIPES, D. P., CAMM, A. J., BORGGREFE, M., BUXTON, A. E., CHAITMAN, B., FROMER, M., GREGORATOS, G., KLEIN, G., MOSS, A. J., MYERBURG, R. J., PRIORI, S. G., QUINONES, M. A., RODEN, D. M., SILKA, M. J., TRACY, C., SMITH, S. C., JR., JACOBS, A. K., ADAMS, C. D., ANTMAN, E. M., ANDERSON, J. L., HUNT, S. A., HALPERIN, J. L., NISHIMURA, R., ORNATO, J. P., PAGE, R. L., RIEGEL, B., BLANC, J. J., BUDAJ, A., DEAN, V., DECKERS, J. W., DESPRES, C., DICKSTEIN, K., LEKAKIS, J., MCGREGOR, K., METRA, M., MORAIS, J., OSTERSEY, A., TAMARGO, J. L., ZAMORANO, J. L., AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK, F., EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY COMMITTEE FOR PRACTICE, G., EUROPEAN HEART RHYTHM, A. & HEART RHYTHM, S. 2006. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 114, e385-484.

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Erik Wißner für die hervorragende Betreuung danken, dass er immer ein offenes Ohr und eine offene Tür für mich hatte, mir wertvolle Tipps und Ratschläge gegeben und unermüdlich meine Arbeit korrigiert und unterstützt hat. Ich bedaure seinen Abschied aus Hamburg sehr, wünsche ihm für seine Zukunft in Chicago jedoch alles Gute und weiterhin viel Erfolg!

Des weiteren danke ich dem gesamten Team des Stereotaxis-Labors der Kardiologie des AK St. Georg, sowie den Entwicklern und Mitarbeitern von Amycard und EP Solutions in Russland und in der Schweiz für die Bereitstellung ihrer Daten und technischen Geräte, sowie auch ihre Zeit und Hilfe beim Beantworten meiner Fragen!

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern und Freunden für ihre Unterstützung, Korrekturen und Vorschläge bedanken, genauso wie für den Ansporn, nie die Lust an dieser Arbeit zu verlieren.

Ihnen allen ein großes Dankeschön!

Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Datum, Unterschrift