

Aus der Klinik für Innere Medizin,
Kardiologie und konservative Intensivmedizin
Vivantes Klinikum am Urban
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Ist die Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation
der alleinigen Pulmonalvenenisolation überlegen?

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité- Universitätsmedizin Berlin

von

Christopher Peter Mast

aus Bonn

Datum der Promotion: 07.12.2018

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis

1.1	Abkürzungsverzeichnis	4
1.2	Abbildungsverzeichnis	6
1.3	Tabellenverzeichnis	7
2.	Abstrakt.....	10
3.	Einleitung.....	13
3.1	Definition des Vorhofflimmerns	13
3.2	Epidemiologie des Vorhofflimmerns.....	15
3.3	Pathophysiologie des Vorhofflimmerns.....	17
3.4	Behandlungsstrategien	22
3.4.1	Herzfrequenzkontrolle versus Herzrhythmuskontrolle	24
3.4.2	Kardioversion.....	27
3.5	Katheterablation von Vorhofflimmern.....	27
3.5.1	Technik der Pulmonalvenenisolation	30
3.5.2	Komplikationen der Pulmonalvenenisolation	35
3.5.3	Effektivität der Pulmonalvenenisolation	36
3.6	Fragestellung	41
4.	Material und Methoden	42
4.1	Datenakquisition.....	42
4.2	Einschlusskriterien	44
4.3	Statistische Verfahren und Auswertung	45
5.	Ergebnisse	46
5.1	Demographie	46
5.2	Anamnestische Daten	47
5.3	Prozedur	50
5.4	Ablationserfolg und periprozedurale Komplikationen	52
5.5	Entlassungsmedikation	54
5.6	1-Jahres Nachbeobachtung	55
5.7	Analyse der Rezidive im Follow-Up.....	59
6.	Diskussion	73
6.1	Untersuchungskollektiv	73
6.2	Prozedur	75
6.3	Nachbeobachtung.....	77
6.4	Limitationen.....	82

6.5 Schlussfolgerung und Ausblick	83
7. Zusammenfassung.....	85
8. Literaturverzeichnis	87
Anlagen	107
Selbstständigkeitserklärung.....	116
Lebenslauf.....	117
Danksagung.....	119

1.1 Abkürzungsverzeichnis

ARVD	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie
BIFA	Box Isolation Fibrotic Areas
CFAE	Complex Fractionated Atrial Electrogram
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DF	Dominant Frequency
ECAS	European Cardiac Arrhythmia Society
eCRF	Electronic Case Report Form
EGM	Elektrogramm
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F	French
FU	Follow-Up
GP	Ganglionated Plexus
HRS	Heart Rhythm Society
ICE	Intracardiac Echocardiography
KHK	Koronare Herzerkrankung
LB	Laserballon
MRT	Magnetresonanztomographie

NOAK	Novel oral anticoagulant drug
NYHA	New York Heart Association
PCI	Perkutane Coronare Intervention
PVI	Pulmonalvenenisolation
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

1.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Elektrokardiogramm bei Vorhofflimmern
- Abbildung 2: Prävalenz von diagnostiziertem Vorhofflimmern bei Erwachsenen in den USA
- Abbildung 3: Diagramm der Position der Vorhofflimmern auslösenden Foci
- Abbildung 4: Induktion von Vorhofflimmern durch ektope Fokus in der Pulmonalvene
- Abbildung 5: Typische Lokalisation von Läsionen bei Pulmonalvenenisolation
- Abbildung 6: posterior-anteriore-Ansicht nach erfolgter Pulmonalvenenisolation mit dem 3D-Mappingsystem ENSITE der Firma St. Jude Medical
- Abbildung 7: „Exit Block“ aus einer Pulmonalvene
- Abbildung 8: Lokalisation des Laserballons in der Pulmonalvene
- Abbildung 9: Mechanismen atrialer Tachykardien nach PVI
- Abbildung 10: Verteilung der Ablationsmethoden im Gesamtkollektiv
- Abbildung 11: Präprozedurale antiarrhythmische Therapieresistenz
- Abbildung 12: Prozedurale Erfolgsrate
- Abbildung 13: Medikamentöse Therapie bei Entlassung
- Abbildung 14: Rezidive in der Nachbeobachtungszeit
- Abbildung 15: Medikamentöse Therapie im Follow-Up
- Abbildung 16: Klinische Symptomatik des Vorhofflimmerns nach Intervention

1.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	European Heart Rhythm Association Score für Vorhofflimmer-assoziierte Symptome
Tabelle 2:	Risikofaktor basiertes Vorgehen zur Antikoagulation nach dem CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score
Tabelle 3:	Klinische Charakteristika des HAS-BLED Blutungs-Risiko-Score
Tabelle 4:	Demographische Verteilung des Patientenkollektivs
Tabelle 5:	Daten zu den kardialen Grunderkrankungen
Tabelle 6:	Anamnestische Häufigkeit der Arrhythmie Episoden
Tabelle 7:	Anamnestische Häufigkeit von Präsynkopen/Synkopen prä-prozedural
Tabelle 8:	Substratmodifikation in Form linearer Läsionen
Tabelle 9:	Nutzung verschiedener Mapping Verfahren
Tabelle 10:	Prozedurale Charakteristika
Tabelle 11:	Gesamtprozedurale Komplikationen
Tabelle 12:	Komplikationen im 1-Jahres Follow-up
Tabelle 13:	Demographische und anamnestische Daten der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI –
Tabelle 14:	NYHA-Klassifikation der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI –
Tabelle 15:	Arrhythmieanamnese, klinische Symptomatik, ineffektive antiarrhythmische Therapie der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI –
Tabelle 16:	Prozedurale Daten der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI –

- Tabelle 17: Primärer Ablationserfolg und Frührezidive Rezidive/Nicht-Rezidive PVI –
- Tabelle 18: Gesamtprozedurale Komplikationen Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -
- Tabelle 19: Medikamentöse Therapie bei Entlassung Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -
- Tabelle 20: Klinische Symptomatik des Vorhofflimmerns nach Intervention Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -
- Tabelle 21: 1-Jahres Nachbeobachtung Komplikationen Rezidive/Nicht-Rezidive PVI –
- Tabelle 22: Medikamentöse Therapie im Follow-Up Rezidive/Nicht-Rezidive PVI –
- Tabelle 23: Demographische und anamnestische Daten der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +
- Tabelle 24: NYHA-Klassifikation der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +
- Tabelle 25: Arrhythmieanamnese, klinische Symptomatik, ineffektive antiarrhythmische Therapie der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +
- Tabelle 26: Prozedurale Daten der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +
- Tabelle 27: Primärer Ablationserfolg und Frührezidive Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +
- Tabelle 28: Gesamtprozedurale Komplikationen Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +
- Tabelle 29: Medikamentöse Therapie bei Entlassung Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +

- Tabelle 30: Klinische Symptomatik des Vorhofflimmerns nach Intervention
Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +
- Tabelle 31: 1-Jahres Nachbeobachtung Komplikationen Rezidive/Nicht-
Rezidive PVI +
- Tabelle 32: Medikamentöse Therapie im Follow-Up Rezidive/Nicht-Rezidive
PVI +
- Tabelle 33: Effekt der PVI mit Substratmodifikation auf das Auftreten eines
Rezidivs
- Tabelle 34: Determinanten für Rezidive im Gesamtkollektiv
- Tabelle 35: Determinanten für zusätzlich durchgeführte Substratmodifikation

2. Abstrakt

Hintergrund

Die Pulmonalvenenisolation hat sich in der Behandlung des Vorhofflimmerns fest etabliert, allerdings sind die Ergebnisse in der Therapie des persistierenden Vorhofflimmerns bisher nicht in gleicher Weise überzeugend, wie bei paroxysmalem Vorhofflimmern. Die Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern wird heute in vielen Zentren durchgeführt, allerdings ist optimale primäre Herangehensweise noch unklar. Langzeitdaten verschiedener Untersuchungen zeigen widersprüchliche Hinweise für das optimale Therapiekonzept beim Ersteingriff mit Blick auf die alleinige Pulmonalvenenisolation oder zusätzlich durchgeführter Substratmodifikationen. Die empirische Anlage valider linearer Läsionen zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation, als Goldstandard, kann schwierig zu erreichen sein und birgt genauso, wie die Ablation von CFAE, das Risiko neuer symptomatischer linksatrialer Tachykardien.

Methoden und Ergebnisse

In der vorliegenden Studie aus dem prospektiv geführten Deutschen Ablations-Qualitätsregister wurden 909 Patienten untersucht bei denen eine Pulmonalvenenisolation als Ersteingriff bei persistierendem Vorhofflimmern durchgeführt wurde. 645 Patienten (71,0%) erhielten eine alleinige Pulmonalvenenisolation (PVI -). 264 Patienten (29,0%) wurden mit einer Pulmonalvenenisolation und zusätzlichen Substratmodifikation in Form von linearen Läsionen, CFAEs oder beidem behandelt (PVI +). Die Prozeduren betrachtet, war die primäre Erfolgsrate in beiden Kollektiven vergleichbar hoch (94% vs. 96,6%), allerdings sind konzeptbedingt Untersuchungsdauer, Durchleuchtungsdauer und Flächendosisprodukt in PVI + signifikant höher. Die hospitalen Komplikationen waren vergleichbar. In den Gesamtgruppen schwerer, moderater und leichter hospitaler Komplikationen besteht kein signifikanter statistischer Unterschied.

Bei 887 Patienten konnte nach einem Jahr ein lückenloses, standardisiertes telefonisches Follow-Up erfolgen. In diesem konnte eine signifikant höhere Rezidivrate in der Gruppe mit Pulmonalvenenisolation und Substratmodifikation

gezeigt werden (PVI - 43,2% vs. PVI + 59,1%, $p < 0,001$). Patienten ohne Rezidiv und ohne bestehende antiarrhythmische Therapie überwogen signifikant in der PVI - Gruppe. Die erweiterte statistische Analyse mittels logistischer Modelle konnte keinen Prädiktor für die Rezidive in der Gruppe mit PVI und zusätzlicher Substratmodifikation aus dem bestehenden Datensatz schließen. Insgesamt muss man das Fehlen sicherer Prädiktoren für das Auftreten eines Rezidivs nach Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation im Sinne des Vorliegens einer komplexeren elektrophysiologischen Situation interpretieren.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser klinischen Registerstudie zeigen, dass eine Substratmodifikation zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation bei Ersteingriffen sicher durchgeführt werden kann. Es muss konstatiert werden, dass ohne Identifikation des individuellen zugrunde liegenden Substrates, eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit besteht. Ziel muss eine kürzere Prozedur mit weniger Ablationen sein. Bis zum inhaltlichen Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen und durch die Entwicklung neuer Technologien ist, mit Blick auf die guten Ergebnisse der alleinigen Pulmonalvenenisolation, „weniger mehr“, damit durch zusätzliche Ablationen beim Ersteingriff nicht das Substrat für neue symptomatische Rhythmusstörungen geschaffen wird.

Abstract

Background

Pulmonary vein isolation has become an established treatment option in the interventional treatment of atrial fibrillation. Nevertheless, the results in the treatment of persistent atrial fibrillation are not as convincing as in paroxysmal atrial fibrillation. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation is currently performed in many electrophysiological centers, but the optimal primary approach is still unclear. Long-term data from various studies show contradictory results for the optimal therapy concept for the first intervention with view to the sole pulmonary vein isolation or additionally carried out substrate modifications. The empirical application of valid

linear lesions or CFAE in addition to pulmonary vein isolation, as the gold standard, can be difficult to achieve and involves the risk of new symptomatic left atrial tachycardia.

Methods and results

In the present study from the prospective German Ablation Quality Registry 909 patients, who underwent pulmonary vein isolation as a first intervention in persistent atrial fibrillation, were examined. 645 patients (71.0%) received sole pulmonary vein isolation (PVI -). 264 patients (29.0%) were treated with pulmonary vein isolation and additional substrate modification in the form of linear lesions, CFAEs or both (PVI +). The primary success rate in both groups was comparably high (94% vs. 96.6%). Due to conceptual reasons the overall procedure time, fluoroscopy time and the area-dose product were significantly higher in PVI +. In-hospital complications were comparable. There is no significant statistical difference regarding severe, moderate and mild hospital complications. One year after the examination a complete, standardized telephone follow-up was feasible in 887 patients. A significantly higher recurrence rate was demonstrated in the group with pulmonary vein isolation and substrate modification (PVI - 43.2% vs PVI + 59.1%, $p < 0.001$). Patients without recurrence and without ongoing antiarrhythmic therapy significantly outnumbered in the PVI group. The extended statistical analysis by means of logistic models could not conclude a predictor for recurrences in the group with PVI and additional substrate modification from the existing data set. Overall, one must interpret the absence of predictors of recurrence in the PVI + group in terms of the presence of a more complex electrophysiological situation.

Conclusion

The results of this clinical registry study show that substrate modification in addition to pulmonary vein isolation can be safely performed in primary interventional procedures. It must be stated that without identification of the individual underlying substrate, there is a high probability of recurrence. The goal must be a shorter procedure time with fewer ablations. Until we have a thorough understanding of the underlying mechanisms and regarding the prospect development of new technologies, "less is more", so that additional ablation during primary interventions do create the substrate for new symptomatic arrhythmias.

3. Einleitung

Die Behandlung der supraventrikulären Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern stellt im Rahmen der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft bei vermehrtem Auftreten mit steigendem Lebensalter eine wichtige Herausforderung dar (1) (2). Eine reduzierte Lebensqualität und vor allem eine erhöhte Erkrankungs- und Sterberate sind Ansporn zu Weiterentwicklung von Präventionsmethoden und Therapie, insbesondere auf dem Gebiet der interventionellen katheterbasierten Methoden (3) (4) (5). In diesem Kontext ist die Katheterablation von Vorhofflimmern, im speziellen die Pulmonalvenenisolation, als Therapiemöglichkeit des paroxysmalen Vorhofflimmerns von den Fachgesellschaften anerkannt und kann bereits vor einem medikamentösen Therapieversuch mit guten Ergebnissen eingesetzt werden (6) (7). Schwieriger gestaltet sich jedoch die Therapie bei persistierendem bzw. langpersistierendem Vorhofflimmern. Hier zeigen sich vergleichsweise höhere Rezidivraten im Langzeitverlauf und es stellt sich die Frage, ob eine alleinige Pulmonalvenenisolation ausreichend ist oder ob zusätzliche Therapiestrategien erforderlich sind. Die additive interventionelle Strategie zur Pulmonalvenenisolation besteht bisher in der Anlage linearer Läsionen bzw. in der gezielten Behandlung komplex fraktionierter Potentiale (8) (9) (10). Ziel dieser Arbeit ist die Analyse, mit Hilfe von Daten aus einer multizentrischen prospektiven Registerstudie, ob ein primärer erweiterter Ablationsansatz bei persistierendem Vorhofflimmern einer alleinigen Pulmonalvenenisolation überlegen ist.

3.1 Definition des Vorhofflimmerns

Zur Diagnosestellung von Vorhofflimmern (VHF) ist eine Dokumentation in einem Elektrokardiogramm (EKG) notwendig. Dieses ist durch das Fehlen koordinierter P-Wellen vor jedem QRS-Komplex und morphologisch in Form, Größe und zeitlichem Verlauf variierende Flimmerwellen charakterisiert (11). Die Flimmerwellen spiegeln ungeordnete elektrische Vorhoferregungen mit einer Frequenz zwischen 300/min bis 600/min wieder, welche in Abhängigkeit von der AV-Knotenleitung im EKG als absolut arrhythmische RR-Intervalle und somit unregelmäßige Ventrikelaktionen zu verzeichnen sind (12). Die häufig sehr niedrigamplitudigen Flimmerwellen lassen sich

in der 12-Kanal-EKG Dokumentation, insbesondere in den Ableitungen II, III, aVF und V1, abgrenzen.



Abbildung 1: Elektrokardiogramm bei Vorhofflimmern

In den Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2016 werden fünf Formen des Vorhofflimmerns anhand von Dauer und Auftreten unterschieden (12). Diese Klassifikation ist im klinischen Alltag fest etabliert.

- Erstdiagnostiziertes Vorhofflimmern:
Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern, unabhängig von Darstellung, Dauer und Symptomen der ersten Episode
- Paroxysmales Vorhofflimmern:
Vorhofflimmerepisoden, welche, selbstständig terminierend, in der Regel unter 48 Stunden anhalten, längstens aber sieben Tage währen
- Persistierendes Vorhofflimmern:
Vorhofflimmern, welches länger als sieben Tage anhält oder eine Kardioversion in den Sinusrhythmus, medikamentös oder elektrisch, erforderlich macht

- Lang-persistierendes Vorhofflimmern:
Vorhofflimmern, welches bereits ein Jahr persistiert, wenn die Entscheidung zu einem rhythmuserhaltenden Therapieschema getroffen wird
- Permanentes Vorhofflimmern:
Vorhofflimmern bei welchem, akzeptiert durch Patient/Arzt, kein rhythmuserhaltendes Therapieschema mehr zum Tragen kommt

Vorhofflimmern zeigt sich im unbehandelten Verlauf chronifizierend mit zunächst geringem anfallsartigen, gebündelten Auftreten, welches zu langanhaltenden, häufigen Episoden fortschreiten kann (12). In einem geringen Prozentsatz der Fälle kann Vorhofflimmern auch über Jahrzehnte gerade bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren paroxysmal fortbestehen (4) (13).

3.2 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern stellt mit einem betroffenen Bevölkerungsanteil von 1-2% eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen dar (12), wobei die tatsächliche Prävalenz bei möglichen klinisch asymptomatischen Vorhofflimmerepisoden höher liegt (14). In einem europäischen Patientenkollektiv zeigte sich das Risiko im Leben, bis zum Alter von 55 Jahren, Vorhofflimmern zu entwickeln, bei männlichem Geschlecht bei 23,8% und bei weiblichem Geschlecht bei 22,2%. Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern steigen mit dem Lebensalter und sind bei Männern höher als bei Frauen (15). Die epidemiologischen Daten aus den USA und Europa ähneln sich. Bis 2050 wird in den USA ein 2½facher Anstieg der Patienten mit Vorhofflimmern erwartet, wobei Prävalenz und Inzidenz bei der nicht-kaukasischen Bevölkerung geringer ist (16). Insgesamt ist die nicht-kaukasische Bevölkerung auch bisher weniger intensiv untersucht worden (12).

Das Auftreten von Vorhofflimmern beruht unter anderem auf langfristigen strukturellen Veränderungen durch kardiale und nicht-kardiale Faktoren. Insbesondere direkte kardiale Faktoren, wie Herzklappenerkrankungen und die Herzinsuffizienz sind mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern verbunden, aber auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus, spielen eine entscheidende Rolle (17) (18).

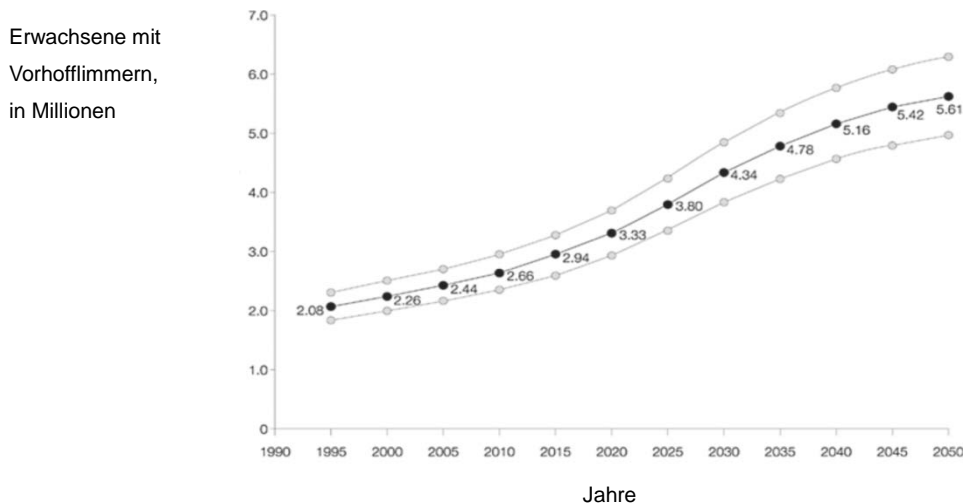


Abbildung 2: Prävalenz von diagnostiziertem Vorhofflimmern bei Erwachsenen in den USA nach (16)

Trotz intensiver Aufklärung der Bevölkerung kommt es zwar zu einem Rückgang der Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen, aber die Anzahl der betroffenen Patienten steigt weiterhin. Prävention mit Lebensführungsgestaltung und Risikofaktorbehandlung sind häufig unzureichend (19) (20). In diesem Sinne ist ein Prävalenzanstieg von Vorhofflimmern bei steigender Prävalenz von assoziierten kardialen Faktoren anzunehmen. Zudem spiegelt sich bei steigender Mortalität und Morbidität das vermehrte Auftreten von Vorhofflimmern auch in steigenden Kosten im Gesundheitssystem wieder (21).

Prognostisch ist die Diagnose und adäquate Therapiestrategie von Vorhofflimmern sehr relevant. Sie wird durch eine verdoppelte Todesrate auszeichnend, hat bisher nur eine antikoagulative Therapie zu einer Reduktion der Mortalität geführt (14) (22). Entscheidend ist hierbei insbesondere das Auftreten von cerebralen Insulten, von denen insgesamt 15% kardioembolischer Genese bei Vorhofflimmern zugerechnet werden und es mit dem Alter zu einem deutlichen Ansteigen des Gesamtrisikos kommt (23). Das Risiko einen cerebralen Insult zu erleiden, ist für die verschiedenen Formen des Vorhofflimmerns gleichwertig (24) und die Abwesenheit einer klinischen Symptomatik (asymptomatisches Vorhofflimmern) bedeutet kein reduziertes Schlaganfallrisiko (25).

Asymptomatisches Vorhofflimmern zeigt eine vermehrte Assoziation zu persistierendem und permanentem Vorhofflimmern, einer ventrikulären Frequenz unter 100/min, einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0, Diabetes mellitus und männlichem Geschlecht (26). In einem fokussierten Update der ESC Guidelines für

das Management Vorhofflimmern wird ein angepasstes Screening nach Vorhofflimmern bei Patienten über 65 Jahren empfohlen, da die Auswertung von Studien mit implantierten Devices und Langzeit-EKGs in epidemiologischen Studien die Ansicht verstärkt hat, dass auch kurze Vorhofflimmerepisoden bereits ein erhöhtes Schlaganfallrisiko darstellen (27). Glücklicherweise vergrößert der fortwährende technische Fortschritt, auch mit der Entwicklung neuer Instrumente, z.B. einem implantierbaren Ereignis-Recorder mit Detektionsalgorithmus für Vorhofflimmern, die Möglichkeiten die Diagnose Vorhofflimmern zu stellen (28).

3.3 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Die Konstellation in der Vorhofflimmern entsteht, beinhaltet vielschichtige Aspekte aus strukturellen Veränderungen auf Vorhofebene und auslösenden Mechanismen. Die Verbesserung der technischen Möglichkeiten und Fortentwicklung der bestehenden Theorien zum Vorhofflimmerns, insbesondere die Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung betreffend, führen zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze und strategischer Herangehensweisen.

Vorhofflimmern zeigt im zeitlichen Verlauf einen progressiven Charakter, ein Umstand welcher in mehreren Beobachtungsstudien bereits dargestellt wurde (29) (2). Sich auf dem Boden einer strukturellen Herzkrankheit entwickelnd, spiegelt das Vorhofflimmern den progressiven Charakter der Herzkrankheit selbst wieder und chronifiziert zudem schneller als bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne Begleiterkrankungen (30). Wichtig ist in diesem Kontext auch, dass Vorhofflimmern selbstständig zu atrialen strukturellen Veränderungen führt, welche die Rhythmusstörung unterhalten (31).

Verschiedene Faktoren sind mit der Entstehung von Vorhofflimmern eng verknüpft. Zu den klinisch relevantesten gehört die arterielle Hypertonie, welche in einer Registerstudie des Deutschen Kompetenznetzes für Vorhofflimmern nahezu 70% der Patienten betraf. Diabetes mellitus wurde bei 21,7% gefunden, eine koronare Herzerkrankung (KHK) in ca. 28%, eine symptomatische Herzinsuffizienz in 29% und verschiedene andere Formen der Kardiomyopathie in ca. 11% der Patienten. Herzklappenerkrankungen zeigten sich in 36,3%, wobei ein rheumatischer Ursprung

mit 3,7% einen sehr geringen Anteil ausmacht (32). Auch endokrinologische Erkrankungen, im speziellen die Hyperthyreose, sind auch mit eng mit dem Vorhofflimmern assoziiert. Frühe Therapie und verbessertes Management haben die Hyperthyreose in heutigen Patientenkollektiven aber einen seltenen Tatbestand gemacht (18) (33).

Die genannten verschiedenen klinischen Faktoren tragen entscheidend zum Prozess des atrialen Remodelings bei. Dieser ist durch strukturelle atriale Veränderungen, Veränderungen der Calcium-Hämostase und Ionenkanal-Veränderungen geprägt, welche das Vorhofflimmern initiieren und das Substrat zur Aufrechterhaltung bilden (34). Strukturell spielen insbesondere lokale Leitungsungleichheiten und elektrische Trennung von Muskelbündeln eine Rolle, welche auf erweiterten Veränderungen des Bindegewebes mit Proliferation und Differenzierung der Fibroblasten beruhen. Extrazellulär treten vermehrt Amyloid-Ablagerungen auf und es kommt zu entzündlichen Veränderungen. Weiterhin treten verschiedene Zellveränderungen der Myozyten mit Apoptose, Nekrose, Hypertrophie, Dedifferenzierung, sowie Umverteilung der Gap-Junctions und intrazellulären Substrat Anreicherung auf (12).

Im zeitlichen Verlauf nach dem erstmaligen Auftreten von Vorhofflimmern kommt es zu Veränderungen der atrialen zellulären, elektrophysiologischen Eigenschaften, der zellulären Geometrie und mechanischen Funktion (12). Der wichtigste zelluläre Mechanismus geht mit einer Verkürzung der atrialen Refraktärperiode einher. Dieser tritt innerhalb der ersten Tage nach Beginn des Vorhofflimmerns auf (35). Die verkürzte Refraktärperiode basiert auf einer Verminderung des einwärts gerichteten L-Typ Ca^{2+} -Stroms und Erhöhung der einwärts gerichteten K^{+} -Ströme. Weiterhin kommt es zu einer Reduktion der atrialen Kontraktilität durch verminderten Ca^{2+} -Einstrom, verminderte Ca^{2+} -Freisetzung aus den intrazellulären Speichern. Nach Konversion in den Sinusrhythmus erholt sich die atriale Refraktärzeit innerhalb weniger Tage (12).

Den elektrophysiologischen Mechanismus, der Ausbreitung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns betreffend, existieren verschiedene experimentelle Theorien, welche aktuell weiterhin kontrovers diskutiert und bei vollem Verständnis in die klinische Praxis übertragen, den Schlüssel zu einer verbesserten Patientenversorgung bergen.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden mittels experimenteller Ansätze Konzepte zur Entstehung und dem Unterhalt von Vorhofflimmern entwickelt. Diese beinhalteten initial die Hypothesen eines elektrischen zirkulären Reentry-Mechanismus bzw. das Vorhandensein ektopter Foci (36). Bereits 1909 postulierten Rothberger und Winterberg Vorhofflimmern sei das Ergebnis eines einzelnen elektrischen Fokus (37), ein Konzept welches die nächsten Jahrzehnte zu Kontroversen mit Verfechtern der Idee des zirkulären Reentry-Mechanismus führte (36). Letztendlich konnte zunächst kein endgültiger experimenteller Beweis bzw. Gegenbeweis der einen oder anderen Theorie erbracht werden. Bahnbrechend zeigte sich der durch Haissaguerre et al. geführte Beleg, dass ektope Foci im ostialen Bereich der Pulmonalvenen Vorhofflimmern initiieren und diese durch Radiofrequenz Ablation behandelt werden können (38). Weitere Foci können in seltenen Fällen im Mündungsbereich der Vena cava superior, im Koronarvenensinus, im linksatrialen Vorhofohr und im Bereich der linksatrialen Hinterwand befinden. Dieser Beleg hat zur Entwicklung der Pulmonalvenenisolation (PVI) als Goldstandard der aktuellen Vorhofflimmerbehandlung geführt.

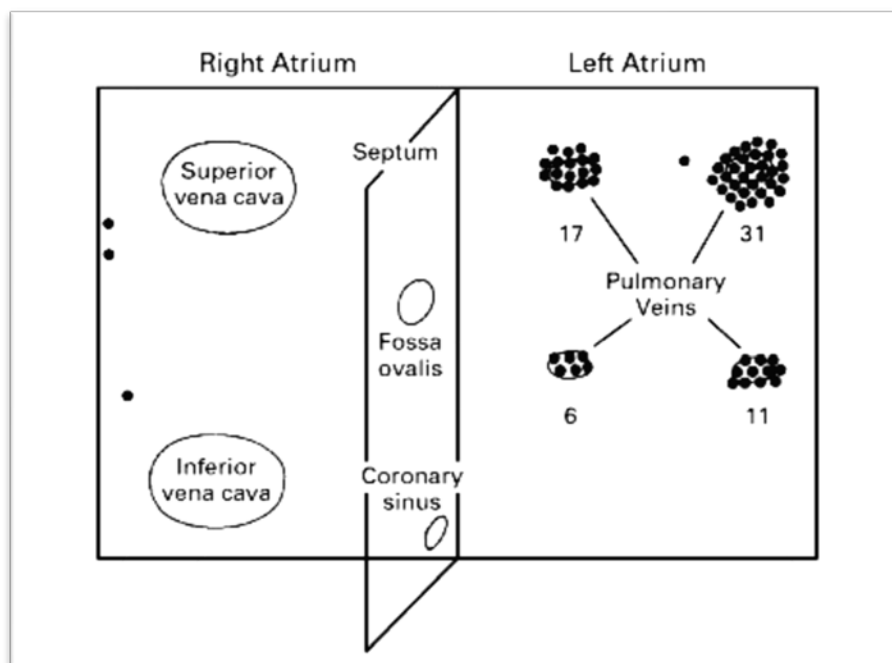


Abbildung 3: Diagramm der Position der Vorhofflimmern auslösenden Foci nach (38)

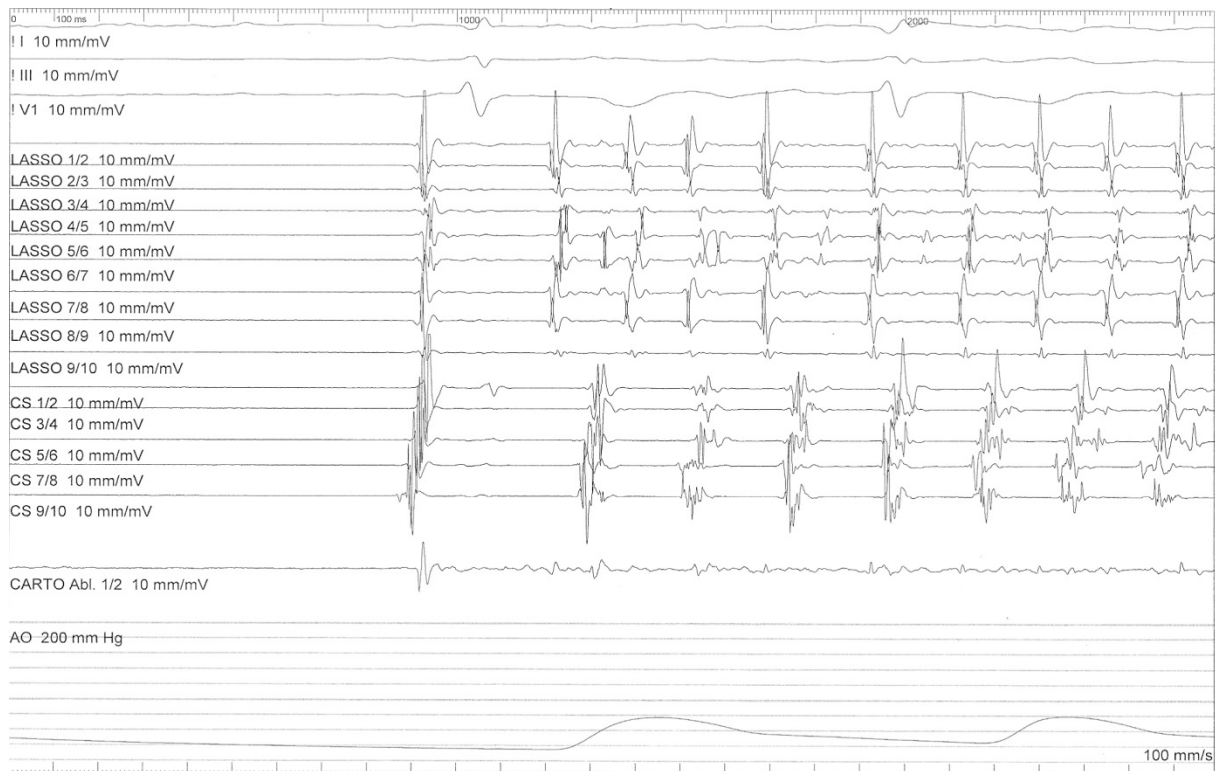


Abbildung 4: Induktion von Vorhofflimmern durch ectopen Fokus in der Pulmonalvene (Signal auf dem Lasso-Katheter) (Lasso: Spiralkatheter in der Pulmonalvene, CS: Coronarsinus-Katheter, CARTO Abl.: Ablationskatheter)

Gordon Moe konstatierte in den 1950er Jahren, dass die Arrhythmie ein Ergebnis willkürlich wandernder Wellenfronten mit wechselnder Anzahl und Richtung ist (39). Ergänzt wurde dies im Verlauf durch die Aussage, dass, einmal initiiert, die inhomogene Repolarisation eine essentielle Grundbedingung des Vorhofflimmerns als stabile selbsterhaltende Arrhythmie ist (36) (40). Auf Grundlage dieser Aussagen verfasste er die „multiple wavelet“ Hypothese, in welcher sich Vorhofflimmern in verschiedenen Wellenfronten chaotisch, durch strukturelle Inhomogenitäten begünstigt, über den Vorhof ausbreitet. Unter anderem, in Abhängigkeit von der Refraktärität, sind Interaktionen der Wellenfronten in Form von Fusion, Block und Kollisionen möglich. Solange die Anzahl der Wellenfronten nicht unter ein kritisches Level fällt, ist eine Aufrechterhaltung der Arrhythmie möglich (12). Gestützt wird die Hypothese durch verschiedene experimentelle Modelle unter anderem von Allesie et al., welche die Erregungsausbreitung multipler Wellenfronten mit folgender ungeordneter atrialer Aktivität darstellen konnten (41).

Auf dem Grundgedanken der „multiple wavelet“ Hypothese zeigen verschiedene experimentelle Daten, dass bei Vorhofflimmern zum Teil doch eine räumlich-zeitliche Organisation auftritt und das Vorhofflimmern durch mehrere organisierte Reentry Kreisläufe (Rotoren) bzw. fokale Impulse aufrechterhalten wird (42) (43) (44). Begünstigend kann ein atrialer Hochfrequenzgradient, von links nach rechts reichend, insbesondere bei paroxysmalem Vorhofflimmern dargestellt werden (45) (46) (47). Dem Gradienten liegt eine ungleiche Verteilung Einwärts-gerichteter Kaliumkanäle zugrunde, welche zum Ursprung der hochfrequenten Erregungen im linken Vorhof und zum Erhalt von paroxysmalem Vorhofflimmern beitragen (48). Die Rolle dieser „localized source hypothesis“ zeigt in ersten nicht-randomisierten, interventionellen Ansätzen vielversprechendes Potential, ist aber noch Bestandteil weiterer Untersuchungen (49).

Ein wichtiges Ziel der Vorhofflimmertherapie ist neben der Rhythmuskontrolle und Verhinderung cerebraler Insulte, die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch Besserung der variierenden klinischen Symptomatik (50). Typische mit Vorhofflimmern assoziierte Beschwerden sind Palpitationen, thorakale Beschwerden, Schwindel und Beschwerden im Bilde einer Herzinsuffizienz (12). Die Bewertung der Lebensqualität der Patienten, gerade in Bezug auf die Symptomatik, spielt eine entscheidende Rolle verschiedene Therapieregime miteinander zu vergleichen. Eine Standardisierung dieser ist bisher nicht erfolgt. Wertvoll für den klinischen Gebrauch in der Wahl einer geeigneten Therapie könnten sich der EHRA Score (European Heart Rhythm Association Score) und die CCS-SAF Skala (Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation) zeigen. Beide beurteilen den Einfluss der Symptome auf die Lebensqualität. Letztendlich sind in dem Kontext der Lebensqualität und der jeweiligen Therapiestrategie, insbesondere mit Einfluss auf eine Therapiefestlegung, noch weitere Entwicklungen zu erwarten, welche vielleicht auch eine frühere interventionelle Therapie favorisieren (51).

EHRA Klasse	Erklärung
EHRA I	Keine Symptomatik
EHRA II	milde Symptomatik: die normale tägliche Aktivität ist nicht beeinflusst
EHRA III	Schwere Symptomatik: Beeinflussung der täglichen Aktivität
EHRA IV	körperlich einschränkende Symptomatik: Abbruch der tägl. Aktivität

Tabelle 1: European Heart Rhythm Association Score für Vorhofflimmer-assoziierte Symptome nach (12)

3.4 Behandlungsstrategien

Neben der Dauer des Vorhofflimmerns fließen in die Entscheidungsfindung, bezüglich eines zu verfolgenden therapeutischen Ansatzes, insbesondere die klinische Symptomatik und die Verhinderung Vorhofflimmer-assoziiierter Komplikationen ein (12). Schlaganfall und Thrombembolien sind wesentliche Faktoren für Mortalität und Morbidität bei Vorhofflimmern (23). Mit den 2016 veröffentlichten ESC Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern wurde in der Auswahl des zu antikoagulierenden Patientenkollektivs ein besonderer Fokus auch auf die Identifikation von Niedrig-Risiko-Patienten gelegt und ein erweitertes Risikofaktor-basiertes Vorgehen festgelegt. Diese Risikofaktoren wurden unter der Abkürzung CHA₂DS₂-VASc-Score, mit den am häufigsten dokumentierten Risikofaktoren, zusammengefasst (27).

Risikofaktor	Score
Congestive Heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/Thromb-embolism	2
Vascular disease	1
Age 65-75	1
Sex category (i.e. female sex)	1

Tabelle 2: Risikofaktor basiertes Vorgehen zur Antikoagulation nach dem CHA₂DS₂-VASc-Score

Bereits bei einem klinisch relevanten Risikofaktor wird die OAK oder tägliche Gabe von 75-325 mg Aspirin empfohlen, wobei die OAK vorzuziehen ist. In der Entscheidungsfindung zur Thrombembolieprophylaxe muss dieses Risiko dem Risiko einer möglichen schweren Blutungskomplikation gegenüber gestellt werden. Zur Einschätzung hat man, als einfach umzusetzende Lösung bei guten prädiktiven Werten, auf die Nutzung des HAS-BLED Scores verständigt (27).

	klinische Charakterisitik	Score
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal/liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

Tabelle 3: Klinische Charakteristika des HAS-BLED Blutungs-Risiko-Scores

Ein Score ≥ 3 verweist auf ein hohes Blutungsrisiko und macht regelmäßige klinische Kontrollen sinnvoll.

Die seit mehreren Jahrzehnten verwendete orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) hat sich in vielen epidemiologischen und klinischen Studien als erfolgreich erwiesen thrombembolische Ereignisse zu verhindern. Metaanalysen zeigen retrospektiv eine 64%ige Reduktion von Schlaganfällen bei effektiv angepassten Dosen von Warfarin (52). Der Erfolg der Therapie mit VKA hängt wesentlich von der Güte der INR-Einstellung ab. Morgan et. al zeigten, dass, wenn mehr als 70% aller INR-Messungen im therapeutischen Bereich liegen, sich ein signifikant besseres Ergebnis hinsichtlich der Schlaganfall-freien-Überlebensrate darstellt (53). Allerdings ist die Wirksamkeit, als auch das Auftreten von Nebenwirkungen, aufgrund interindividueller Unterschiede, zum Teil größeren Schwankungen unterworfen und bedarf eines kontinuierlichen Monitorings. Die Schwankungen in der Intensität beruhen unter anderem auf Ernährungs-, Begleitmedikations- und Begleiterkrankungsunterschieden, als auch individuellen genetischen Variationen (54) (55). Diese genannten Faktoren führen häufig zu einer Malcompliance seitens der Patienten, welche sich in einer Abnahme der Therapiecompliance mit zunehmendem Alter zeigt (56).

Neueingeführte orale Antikoagulantien (NOAK) zeigen als direkte Thrombin- bzw. Faktor Xa Inhibitoren ein verbessertes pharmakologisches Profil und ermöglichen eine fixe Dosierung ohne Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen mit folgender Dosisanpassung. Bei gleicher Wirksamkeit, höherer Sicherheit und einer limitierten Anzahl cerebraler Blutungen im Vergleich mit VKA empfehlen die ESC Leitlinien diese bei der Mehrheit der Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, allerdings bei Einsatz im Rahmen der Kriterien der Zulassungsstudien (27). So zeigte sich in der ARISTOTLE-Studie einem doppelblinden Vergleich der Dosiswirksamkeit von Apixaban mit INR-kontrolliertem Warfarin eine signifikante Abnahme der Gesamtmortalität von 11%, eine signifikante Abnahme des primären Endpunktes – Schlaganfall und systemische Embolie – um 21% und eine signifikante Abnahme der schweren Blutungskomplikationen um 31% (57). Dennoch müssen der Einsatz der NOAK, außerhalb von klinischen Studien, in der Bevölkerung noch weiter untersucht und der Effekt innerhalb spezieller Patientenpopulationen, z.B. bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, sowie älteren Patienten, im Rahmen weiterer klinischer Studien und Registern erfasst werden (54).

3.4.1 Herzfrequenzkontrolle versus Herzrhythmuskontrolle

In der Behandlung der Symptomatik des Vorhofflimmerns existieren verschiedene Konzepte. Das Konzept der Herzrhythmuskontrolle beinhaltet den Erhalt des Sinusrhythmus mit Hilfe medikamentöser antiarrhythmischer Therapie, elektrischer oder medikamentöser Kardioversion und elektrophysiologisch interventionellen Verfahren. Die Herzfrequenzkontrolle beinhaltet eine Reduktion der Ventrikelfrequenz durch medikamentöse Reduktion der AV-Überleitungsfrequenzen.

Die Auswahl der Therapiestrategie erfolgt anhand der Schwere der klinischen Symptomatik des Patienten bzw. hier spielt die Wahrscheinlichkeit einen Sinusrhythmus etablieren zu können eine maßgebliche Rolle. Beeinflusst werden diese Faktoren von weiteren Konstanten, wie dem Ausmaß der kardialen Grunderkrankung, der Vorhofflimmeranamnese mit Dauer bzw. Häufigkeit des Vorhofflimmerns oder bisher bereits eingesetzten therapeutischen Verfahren. Vergleichende Studien (Herzrhythmus- versus Herzfrequenzkontrolle), wie die

AFFIRM- und RACE-Studie, zeigten bisher keinen wesentlichen Vorteil, insbesondere Überlebensvorteil, einer rhythmuserhaltenden Therapie. Eine antiarrhythmische medikamentöse Therapie kann bei Patienten Vorteile haben, welche trotz adäquater Herzfrequenzlimitierender Therapie weiterhin Vorhofflimmerassoziierte Symptome haben (58) (59). Im aktuellen klinischen Alltag wird eine Sinusrhythmuserhaltende Therapie dann angestrebt, wenn eine deutliche Vorhofflimmerassoziierte Symptomatik oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen längerfristigen Sinusrhythmuserhalt vorliegt. Weitere Erkenntnisse wird sicherlich die EAST Studie erbringen, welche seit 2011 Patienten rekrutiert und vergleicht ob eine frühzeitige Wiederherstellung des Sinusrhythmus zusätzlich zur Gerinnungshemmung Komplikationen besser verhindert als eine Therapie gemäß den aktuellen Empfehlungen der ESC (60).

Die Intensität der Herzfrequenzkontrollierenden Therapie hängt vom Ausmaß der Symptomatik des Patienten ab. Die RACE-II-Studie verglich Patienten unter einer strikten Herzfrequenzkontrolle mit einem Zielwert von $<80/\text{min}$ und einer milden Kontrolle mit einem Zielwert von $<100/\text{min}$. Hier zeigten sich vergleichbare Auswirkungen auf Symptomatik, unerwünschte Wirkungen und Lebensqualität bei verbesserter Erreichbarkeit des milden Therapieregimes (61). Medikamentös werden insbesondere Betablocker, Nicht-Dihydropyridin-Kalzium-Antagonisten und Digitalis Präparate eingesetzt. Hinsichtlich des Einsatzes von Digitalis zeigten Whitbeck und al. in einer Analyse der AFFIRM-Studie, dass die Nutzung von Digitalis mit einer erhöhten Todesrate, arrhythmogenen Sterblichkeit und kardiovaskulären Mortalität verbunden war (62). Aufgrund seiner negativ inotropen Wirkung sollte auf Nicht-Dihydropyridin-Kalzium-Antagonisten bei einer Herzinsuffizienz verzichtet werden.

Zur Rhythmuskontrolle bei paroxysmalem oder persistierenden Vorhofflimmern werden medikamentös primär Betablocker, Klasse I oder Klasse III Antiarrhythmika und Dronedaron eingesetzt. Die Effektivität der antiarrhythmischen Therapie wurde in Meta-Analysen mehrfach dargestellt. Dies allerdings auf Kosten der Nebenwirkungsprofile der einzelnen Substanzen. Amiodaron ist bezogen auf die Rhythmusstabilisierung die effektivste Substanz und stellt gerade bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, bei fehlender Mortalitätszunahme in prospektiven Studien, das Medikament der Wahl dar (63) (64). Aufgrund schwerwiegender extrakardialer

Nebenwirkungen ist der Einsatz jedoch begrenzt (65). Neben Hyperthyreose, Pulmo- und Hepatotoxizität gibt es auch Hinweise in Kohortenstudien auf vermehrt unter Amiodarotherapie auftretende Tumorneuerkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung (66). Als Klasse IC-Antiarrhythmikum wird Flecainid verbreitet eingesetzt. Es verdoppelt ungefähr die Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Sinusrhythmus und kann bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung sicher eingesetzt werden. Bei einer koronaren Gefäßerkrankung und reduzierter systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion sollte es jedoch nicht eingesetzt werden (12). Aufgrund der Gefahr einer 1:1 Überleitung bei Vorhofflattern sollte Flecainid immer mit einem Betablocker kombiniert werden (67). Für Propafenon gelten die gleichen Vorsichtsmaßnahmen, wobei eine gleichzeitige Gabe eines Betablockers bei eigenem schwachen betablockierenden Effekt nicht notwendig ist. Mit den Klasse IC-Substanzen ist neben der kontinuierlichen Therapie auch eine einzelne Gabe bei akuten Vorhofflimmerepisoden im Rahmen einer „pill-in-the-pocket“ Therapie möglich. Dronedaron ist strukturell mit Amiodaron verwandt und zeigte in der ATHENA-Studie eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, sowie eine signifikante Senkung des kombinierten Endpunktes kardiovaskuläre Hospitalisierung und Tod (68). Weitere Analysen demonstrierten ebenfalls eine signifikante Reduktion von kardiovaskulärer und arrhythmischer Mortalität und Schlaganfällen (27). Allerdings wurde mit Veröffentlichung der PALLAS-Studie der Stellenwert von Dronedaron neu festgelegt. Hier wurden Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und kardiovaskulären Risikofaktoren eingeschlossen und Dronedaron mit einem Placebo bei bester begleitender medikamentöser Therapie verglichen. Die Studie wurde wegen eines deutlichen Anstieges an kardiovaskulären Ereignissen schließlich abgebrochen. Als Reaktion soll Dronedaron nicht mehr bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und ausgeprägten kardiovaskulären Vorerkrankungen zum Einsatz kommen (27) (69).

Bezüglich der Dauer einer antiarrhythmischen Therapie nach Kardioversion zeigte die FLEC-SL-Studie, dass eine Langzeittherapie mit Flecainid einer Kurzzeittherapie von vier Wochen überlegen ist, insofern die Patienten nicht bereits im ersten Monat nach Kardioversion ein Vorhofflimmerrezidiv erlitten. Weiterhin ist Flecainid keiner antiarrhythmischen Therapie nach Kardioversion überlegen (70).

3.4.2 Kardioversion

Die elektrische Kardioversion ist eine effektive Methode Vorhofflimmern wieder in den Sinusrhythmus zu konvertieren. Notfallmäßige elektrische Kardioversionen werden bei Vorhofflimmern mit hämodynamischer Instabilität, beteiligter Präexzitation und schneller Überleitung, sowie fehlender Reaktion auf medikamentöse Therapie bei schneller ventrikulärer Frequenz bei symptomatischer Hypotension, akutem Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz empfohlen. Eine elektive elektrische Kardioversion wird im Rahmen eines rhythmuserhaltenden Therapieregimes bzw. bei hochsymptomatischen Patienten erwogen (12). Da eine erhöhte Thrombemboliegefahr bei der Kardioversion besteht, empfehlen die Leitlinien vorher eine orale Antikoagulation für mindestens drei Wochen sollte Vorhofflimmern mehr als 48 Stunden bestehen bzw. alternativ die vorherige Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie zum Ausschluss eines Thrombus im linken Vorhof und linken Vorhofohr. Bei Vorhofflimmern sicher unter 48 Stunden anhaltend, kann eine Kardioversion nach Gabe von unfraktioniertem Heparin erfolgen (12).

Mit der Zulassung von Vernakalant ergab sich eine schnell-wirkende Alternative der Kardioversion zu oben genannten rhythmuserhaltenden Medikamenten bei Vorhofflimmern. Im direkten Vergleich zeigte es sich intravenös appliziertem Amiodaron in der Konversion zum Sinusrhythmus innerhalb von 90 Minuten signifikant überlegen (71). Metaanalysen zeigten ebenfalls einen günstigen Effekt im Vergleich zu bisher genutzten Medikamenten (72). Dennoch sollte Vernakalant, bei dem Risiko einer Hypotension und nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien, mit Vorsicht bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA (New York Heart Association) Klasse I und II eingesetzt werden. Kontraindiziert ist es bei akutem Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz mit den NYHA Klassen III und IV, schwerer Aortenklappenstenose und bei QT-Intervall Verlängerung bei eigener verlängernder Wirkung in diesem Bereich (27).

3.5 Katheterablation von Vorhofflimmern

Die Katheterablation hat als Möglichkeit der interventionellen Behandlung von Vorhofflimmern eine herausragende Stellung im möglichen Therapiespektrum

eingenommen. Sie wird in den ESC Leitlinien mit Klasse I und Evidenzgrad A bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalen Vorhofflimmern bei symptomatischen Rezidiven unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie und Bevorzugung einer antiarrhythmischen Therapie empfohlen (27).

Bereits zu Beginn der 1990er Jahre wurde mit Hilfe linearer Läsionen im linken Vorhof versucht, in Anlehnung an die chirurgische MAZE-Prozedur, Vorhofflimmern zu behandeln (73) (74). Die bahnbrechende Entdeckung, dass Vorhofflimmern durch ektope Foci im ostialen Bereich der Pulmonalvenen initiiert werden kann, hat zur Entwicklung der segmentalen und zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation geführt, welche einen Grundpfeiler des meist durchgeführten schrittweisen Vorgehens der aktuellen Katheterablation bei Vorhofflimmern darstellt (38). Ziel der Prozedur ist ein Entry- und Exitblock bei kompletter Isolation der Pulmonalvenen. Initial bestand das Vorgehen in der Anlage segmentaler Läsionen um die einzelne Pulmonalvene. Letztendlich zeigte sich jedoch die zirkumferentielle Anlage einer Linie um je beide laterale und septale Pulmonalvenen als effektiver; gerade bei Patienten mit paroxysmalen und seit kurzer Zeit bestehendem persistierendem Vorhofflimmern (75). Ursache ist unter anderem die Erkenntnis, dass Vorhofflimmern auslösende und unterhaltende Foci häufig im Bereich des Pulmonalvenenantrums liegen, sowie die initial häufig auftretende Komplikation der Pulmonalvenenstenose nach Ablation innerhalb der Pulmonalvene (76) (77). Die zirkumferentielle Katheterablation hat sich als Standardtherapie für das paroxysmale Vorhofflimmern etabliert. Für das persistierende Vorhofflimmern liegt der Anteil der anfallsfreien Patienten nach Pulmonalvenenisolation jedoch deutlich hinter demjenigen der Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern. So zeigte sich bei Shih-Ann Chen et al. bei 71,6% (63 von 88 ablatierten Patienten) der Patienten aus einem Kollektiv von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, ein klinisches Rezidiv in einem 3-Jahres Follow-Up. Nach dem zweiten Eingriff lag der Anteil anfallsfreier Patienten bei 47,7%, nach dem dritten Eingriff bei 51,1% (78). Das weitere interventionelle Vorgehen bei diesem Patientenkollektiv mit schon bestehenden deutlichen Substratveränderungen und zu erwartender hoher Rezidivrate nach elektrophysiologischer Intervention ist bisher uneinheitlich.

Eine Strategie beinhaltet die Anlage zusätzlicher linearer Läsionen mit möglicher Anlage einer Dachlinie zwischen den Läsionen der beiden oberen Pulmonalvenen, einer Linie zwischen dem Mitralklappenring und der lateral unteren Pulmonalvene, sowie einer anterioren Linie zwischen der Dachlinie und dem Mitralklappenannulus (6).

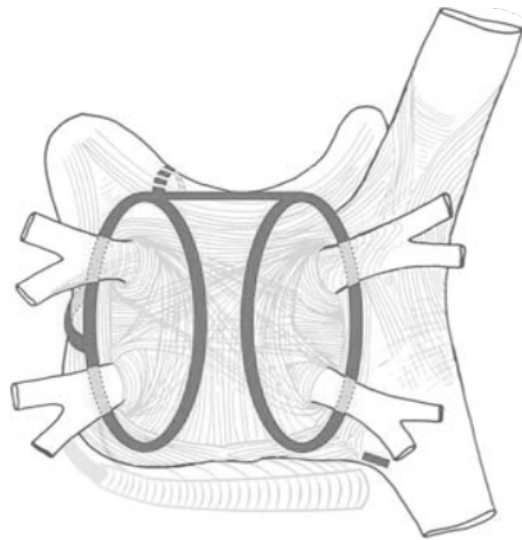


Abbildung 5: Typische Lokalisation von Läsionen bei der Pulmonalvenenisolation. Modifiziert nach (6)

Eine weitere Strategie sieht die Ablation von „Complex Fractionated Atrial Electrograms“ (CFAEs) vor, welche sich als Teile des Vorhofflimmersubstrates darstellen (10). CFAE sind definiert als Niedrig-Voltage-Signale ($<0,15\text{mV}$), welche fraktionierte atriale Elektrogramme (EGM) mit sehr kurzer Zykluslänge und multiplen Potentialen darstellen. Der primäre Endpunkt der Ablation von CFAEs ist entweder die komplette Elimination aller Gebiete mit CFAEs, die Konversion in den Sinusrhythmus bzw. die Nicht-Induzierbarkeit von Vorhofflimmern. Der erreichte Endpunkt mit der Termination von Vorhofflimmern zeigte bei Patienten mit langpersistierendem Vorhofflimmern ein verbessertes Outcome (79). Sollte nach Ablation der CFAEs eine atriale Tachykardie entstehen, wird diese lokalisiert und ablatiert. Für Patienten mit lang persistierendem Vorhofflimmern wird ein „step-wise approach“ vorgeschlagen. Dieser beinhaltet zu Beginn die Pulmonalvenenisolation, folgend die Ablation von CFAEs und, bei weiterhin Fortbestand des Vorhofflimmerns bzw. Auftreten einer atrialen Tachykardie, die Anlage linearer Läsionen. Letztendlich sind die Daten zur CFAE Ablation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

uneinheitlich und der Einsatz der Methode nicht überall akzeptiert (6). Eine weitere Möglichkeit den Ablationserfolg zu verbessern, ist die gezielte Ablation der „Ganglionated Plexi“ (GP), welche sich im epicardialen Fettgewebe im Übergang zum Pulmonalvenenantrum befinden. Sie sind Teil des intrinsischen autonomen Nervensystems des Herzens. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass eine Stimulation der GP anhaltendes Vorhofflimmern induzieren kann (80). Die aus der Aktivität der GP resultierende fokale elektrische Aktivität in den Pulmonalvenen ist hinsichtlich des EGM, dem EGM der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ähnlich (81). In weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass die Unterbrechung der neuronalen Verbindung der GP mit den Pulmonalvenen einen Teil des Erfolges der Pulmonalvenenisolation bei Elimination der fokalen Aktivität erklären könnte (82). Interessanterweise sind die GP beständig in Gebieten mit CFAEs nachweisbar und die Stimulation der GP initiiert CFAEs in den gleichen Regionen wie während des Vorhofflimmerns. Leider ist es aktuell nicht möglich die GP selektiv ohne Affektion des atrialen Myokards elektrophysiologisch gezielt zu behandeln und endgültige Daten zur Effektivität stehen noch aus (6).

3.5.1 Technik der Pulmonalvenenisolation

Die Durchführung einer Katheterablation bei Vorhofflimmern bedarf eines, zum Teil über Stunden möglichst bewegungslos, liegenden Patienten, um der Prozedur die höchstmögliche Sicherheit und dem genutzten Ablationsverfahren die höchste Präzision zu ermöglichen. In welcher Form dieses gewährleistet wird, ob Analgosedierung oder auch Intubationsnarkose, hängt von der Präferenz der jeweiligen Klinik und den Komorbiditäten des Patienten ab. Das hämodynamische Monitoring kann invasiv oder nicht invasiv erfolgen. Die tiefe Sedierung, ohne endotracheale Intubation, hat sich größeren Patientenkollektiven als durchführbar und sicher erwiesen (83). Die Positionierung der Kathetersysteme erfolgt in der Regel über transfemorale Zugangswege und meist zweimaliger transseptaler Punktion unter radiologischer oder transösophageal echokardiographischer Kontrolle. Je nach genutztem Ablationsverfahren kann, z.B. in ein 3D-Mappingsystem, aber auch zur einfacheren anatomischen Orientierung, ein kardialer CT- oder MRT-Datensatz in die Untersuchung integriert werden. Um die

fluoroskopische Beurteilung der anatomischen Bedingungen zu vereinfachen, kann auch eine selektive Angiographie der Pulmonalvenen erfolgen.

Die meist genutzten elektroanatomischen Mappingsysteme sind das ENSITE-System der Firma St. Jude Medical (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) und das CARTO-System der Firma Biosense Webster (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Die Grundlage des ENSITE-Systems ist die Generierung dreier elektrischer Felder durch extrakorporale Positionierung von drei Elektrodenpaaren. An den entstehenden Spannungsgradienten werden Veränderungen, durch einen Katheter hervorgerufen, gemessen und die Lokalisation des Katheters kann dann über entsprechende Datenbearbeitung in einem dreidimensionalen Raum dargestellt werden. Die Akquise der Anatomie des Herzens, in welchem der Katheter bewegt wird, erfolgt durch eine kathetergesteuerte Erfassung der endokardialen Strukturen und folgende dreidimensionale Rekonstruktion in einem virtuellen Modell.

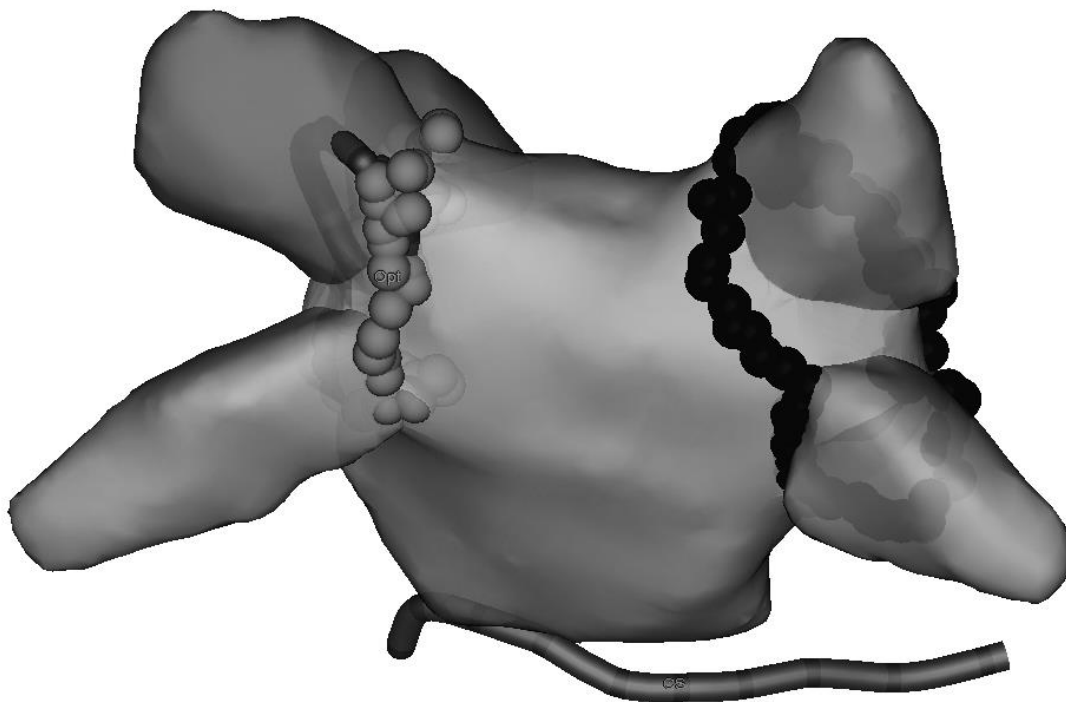


Abbildung 6: posterior-anteriore-Ansicht nach erfolgter Pulmonalvenenisolation (markierte Punkte) mit dem 3D-Mappingsystem ENSITE der Firma St. Jude Medical (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA)

Das CARTO-System nutzt zur dreidimensionalen Darstellung drei schwache elektromagnetische Felder. Über entsprechende Sensoren in den Kathetern werden Bewegungen als Spannungsänderungen erfasst und die Position innerhalb der elektromagnetischen Felder errechnet. Das 3D-Modell der endokardialen Strukturen erfolgt, wie auch beim ENSITE-System, über kathetergesteuerte Erfassung.

Bei Nutzung der Mappingsysteme erfolgt in der Regel die Erstellung des 3D-Modelles des linken Vorhofes durch Erfassung der endokardialen Strukturen mit Hilfe eines diagnostischen Spiralkatheters. Dies ist aber auch mit einem Ablationskatheter möglich. Die lokalen elektrischen Signale des Vorhofes bzw. der Pulmonalvenen können über die Katheter erfasst werden. Die Pulmonalvenenisolation erfolgt nun durch Anlage linearer Läsionen um die lateralen und septalen Pulmonalvenen. Durchgeführte Hochfrequenzstromabgaben können dann im 3D-Modell erfasst werden. Grundlage der Ablation ist ein Wechselstrom, welcher zwischen einer oberflächlichen Elektrode auf der Haut des Patienten und der Katheterspitze liegt. Die Läsionen mit Verlust des Leitungsfähigkeitspotentials des Myokards entsprechen Nekrosen. Diese werden durch die hohe Energie im Bereich der Katheterspitze hervorgerufen (84). Um eine größere Läsionen und eine verbesserte transmurale Wirkung zu erreichen, werden gekühlte Katheterspitzen genutzt, die auch die lokale Bildung von Koageln besser verhindern (85).

Die erfolgreiche Pulmonalvenenisolation kann nach Platzierung des multipolaren Spiralkatheters in der Pulmonalvene mit Nachweis eines „entrance block“ dargestellt werden.

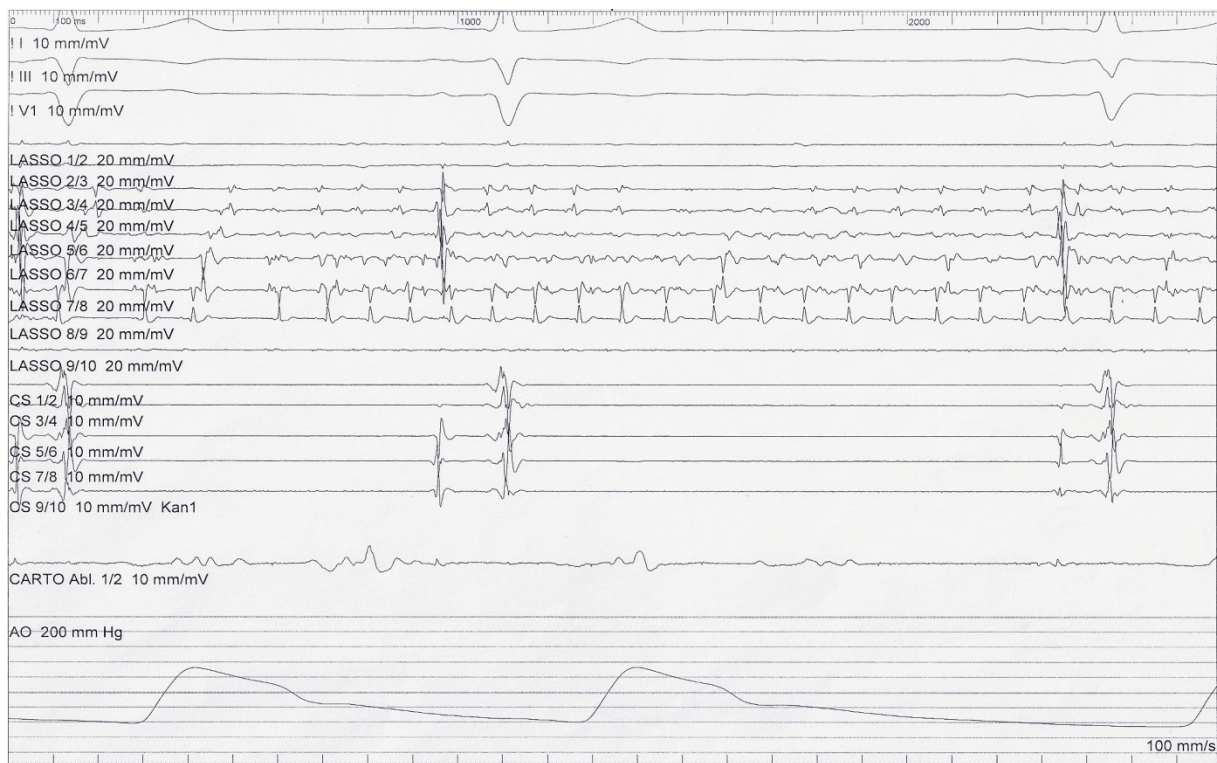


Abbildung 7: „Exit Block“ aus einer Pulmonalvene – bei Vorhofflimmern in der Pulmonalvene (Signal auf dem Lasso-Katheter) ist, nach erfolgter zirkumferentieller Isolation, kein Austritt der Erregung möglich (Lasso: Spiralkatheter in der Pulmonalvene, CS: Coronarsinus-Katheter, CARTO Abl.: Ablationskatheter)

Zusätzlich zum „entrance block“ kann die Pulmonalvenenisolation durch Stimulation in der Vene über den multipolaren Spiralkatheter als „exit block“ nachgewiesen werden (86). Verbliebene Lücken in den Ablationslinien können über verschiedene Stimulationsmanöver z.B. über einen Coronarsinuskatheter oder den Ablationskatheter identifiziert und ablatiert werden (87).

Zur Vereinfachung der herausfordernden Prozedur der Pulmonalvenenisolation wurden neue Systeme mit anderen Energiequellen und Kathetersystemen entwickelt. Ballon-Katheter basierte Verfahren im Sinne der segmentalen Strategie werden hier verbreitet eingesetzt.

Das endoskopische Ablationssystem (EAS; Cardiofocus, Inc, Marlborough, MA, USA) nutzt einen nicht-steuerbaren, nachgiebigen Laserballon (LB), welcher sich der variierenden Pulmonalvenenanatomie anpassen kann. Dieser wird mittels einer steuerbaren Schleuse in den linken Vorhof eingebracht und kontinuierlich mit

schwerem Wasser (Deuterium, D₂O) gespült. In den Katheterschaft integriert sind eine 980 nm Laserquelle und ein 2 F fiberoptisches Endoskop, welches die visuelle Darstellung des Pulmonalvenenostiums auf einem externen Monitor bei inflatiertem Ballon möglich macht. In Abhängigkeit von der anatomischen Region und Katheterpositionierung werden Laserenergien von 5,5 Watt – 12 Watt für 20-30 Sekunden Punkt-für-Punkt abgegeben. Zur Schaffung ausreichender transmuraler Läsionen sollten sich die Energieabgaben um 30-50% überlappen (88) (89).

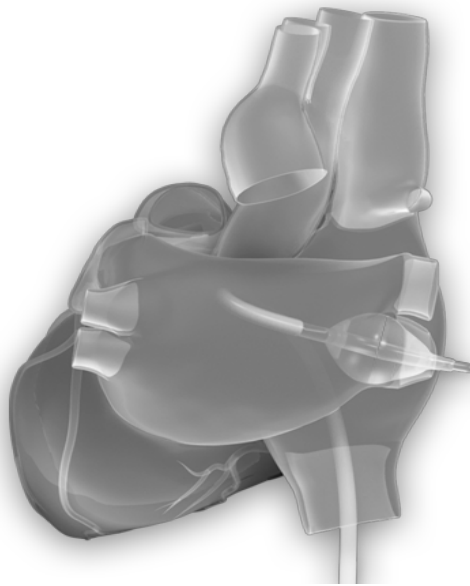


Abbildung 8: Lokalisation des Laserballons in der septal unteren Pulmonalvene (EAS; Cardiofocus, Inc, Marlborough, MA, USA)

Ein weiteres etabliertes Ballon-Katheter-basiertes Verfahren ist der Cryoballon (Arctic Front™, Medtronic, Minneapolis, MN, USA), welches die Pulmonalvenenisolation mit einer einzigen Energieabgabe zum Ziel hat. Der Cryoballon-Katheter, von welchem zwei Größen existieren (23 mm und 28 mm), beinhaltet ein äußeres und inneres Lumen. Als Kühlmittel wird N₂O (Distickstoffmonoxid) genutzt, welches im inneren Ballon Temperaturen bis -80°C möglich macht. Die kryothermalen Läsionen, mit Verlust der elektrischen Leitfähigkeit, entstehen im Rahmen der schnellen Abkühlung des Myokards durch die direkte Zellschädigung und das Ende der Mikrozirkulation nach Wiedererwärmung des Gewebes (90). Auch dieses System wird über eine steuerbare Schleuse in den linken Vorhof vorgebracht, wobei hier ein endoluminaler Spiralkatheter, zur Erfolgskontrolle und Steuerungshilfe möglich ist, und auch der

Ballon selbst steuerbar ist (91). In der neueren Generation dieser Ballonkatheter beinhaltet die Kühlzone die gesamte frontale Hemisphäre des Ballons, welcher im antralen Bereich der Pulmonalvene mit möglichst optimaler Okklusion platziert wird. Die Lage des Ballonkatheters wird fluoroskopisch bestimmt. Je nach Protokoll des durchführenden Zentrums erfolgen Applikationen um 300 Sekunden, ggfls. ist bei inkompletten Läsionen in der Kontrolle mit dem Spiralkatheter eine Re-Positionierung erforderlich (92). Die individuelle Anatomie und der Ort der transeptalen Punktion spielen in diesem Verfahren eine wichtige Rolle, da das System nur begrenzt angepasst werden kann (93).

3.5.2 Komplikationen der Pulmonalvenenisolation

Die Pulmonalvenenisolation, als elektive Interventionsform mit potentiell kurativem Ansatz, birgt trotz technischer Innovation und systematischer Problemerkennung das Risiko von Komplikationen, welche eine bleibende Schädigung des Patienten nach sich ziehen können (94). Es konnte allerdings gezeigt werden, dass sich mit Entwicklung des Verfahrens über die letzten Jahre die Rate der Komplikationen deutlich verringert hat. Eine systematische Analyse der publizierten Literatur mit Einschluss von 192 Studien von Gupta et al. konnte eine deutliche Abnahme periprozeduraler Komplikationen beim Vergleich der Zeiträume 2000 bis 2006 gegenüber 2007 bis 2012 darstellen (4,0 vs. 2,6%, $p=0,003$) (95). Eine gleiche Tendenz zeigte eine internationale Umfrage von Cappato et al., welche 2005 noch eine Inzidenz von 5,9% schwerer periinterventioneller Komplikationen, insbesondere in Form von Perikardtamponaden (1,22%), cerebralen ischämischen Ereignissen (0,94%), chronischen Pulmonalvenenstenosen (1,31%) und Tod (0,05%) zeigte (96). Eine folgende Aktualisierung der Umfrage im Jahr 2010 berichtete über ein Auftreten schwerer Komplikationen 4,5% der Fälle (97). Eine 'Single-Center'-Untersuchungsreihe über 500 konsekutive Patienten berichtete bei strukturell herzgesunden Patienten über schwere Komplikationen in lediglich 0,8% der durchgeführten Prozeduren (98).

Die verschiedenen Maßnahmen zur Reduktion schwerer Komplikationen beinhalten unter anderem die ACT-gesteuerte Antikoagulation mit Heparin während der

Prozedur oder auch Fortführung der oralen Antikoagulation mit VKA zur Verhinderung thrombembolischer Ereignisse. Weiterhin erfolgt die Nutzung einer ösophagealen Temperatursonde, Reduktion der Energie an der linksatrialen Hinterwand oder CT/MRT-Bildintegration zur Vermeidung linksatrial-ösophagealer Fisteln. Die Pulmonalvenenstenose, eine zu Beginn der Entwicklung der Therapie häufigere Komplikation (76) (77), ist seltener geworden, nicht zuletzt durch Verschiebung des Ablationsgebietes aus der Pulmonalvene heraus. Bei Cappato et al. liegen diese bei 0,29% aller erfassten Interventionen.

Die Perikardtampnade als eine der häufigsten Komplikation tritt nach Cappato et al. bei 1,3% der Interventionen auf (97). Diese benötigt eine umgehende Perikardiozentese zur Entlastung. Je nach Mechanismus der kardialen Schädigung ist eine herzchirurgische Intervention nur selten notwendig. Das Auftreten eines Perikardergusses ohne hämodynamische Relevanz mit gutem klinischen Ausgang wird in bis zu 14% der Patienten nach Vorhofflimmerablation beschrieben und scheint Ausdruck der ausgedehnten Läsionen und transmuralen Schädigung des linken Vorhofes zu sein (99).

3.5.3 Effektivität der Pulmonalvenenisolation

Im 2012 veröffentlichten HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement zur Therapie von Vorhofflimmern wird der Ein-Jahres-Erfolg nach Ablation von Vorhofflimmern als Freiheit von Vorhofflimmern, Vorhofflattern und atrialen Tachykardien vom Ende einer dreimonatigen „Blanking Periode“ bis zwölf Monate nach erfolgter Prozedur definiert. Der klinische Erfolg der Ablationstherapie wird bereits als 75% Reduktion der Vorhofflimmerepisoden, -dauer oder messbaren Vorhofflimmerlast definiert. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zur Kenntnis zu nehmen, dass bis zum ersten Consensus Statement von 2007 keine Standardisierung zu klinischen Studien der Vorhofflimmerablation existierten (6) und der Einfluss verschiedener Größen unterschiedlich bewertet wurde. Es existieren zahlreiche Faktoren, welche die Effektivität der Vorhofflimmerablation beeinflussen. So sind unter anderem die Form des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend, lang-persistierend), eine begleitende strukturelle Herzerkrankung und

Begleiterkrankungen, wie Adipositas oder ein Schlaf-Apnoe-Syndrom zu benennen (100) (101) (102) (6).

Essentiell ist die frühzeitige und konsequente Therapie der Begleiterkrankungen. Die Vorhofflimmerrezidivrate nach PVI bei Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom ohne CPAP-Therapie (continuous positive airway pressure) ist signifikant höher und vergleichbar mit Schlaf-Apnoe-Patienten, welche medikamentös ohne Ablation therapiert werden (103).

Teils noch unverstanden ist die Assoziation des linken Vorhofes als Substrat des Überganges von paroxysmalem zu persistierenden Vorhofflimmern. McGann et al. zeigten durch präinterventionelle MRT-Untersuchungen vor PVI die Beziehung des Ausmaßes des fibrotischen Umbaus zum Ablationserfolg. Die Patienten wurden anhand des Ausmaßes des strukturellen Remodelings in vier Gruppen eingeteilt. 31,9% zeigten ein Vorhofflimmerrezidiv innerhalb eines Jahres nach erfolgter PVI. Rezidive traten vermehrt bei höherem Anteil an Remodeling auf. In einer Multivariaten Analyse war eine hohe Remodeling-Stufe auch der beste Prädiktor. Ein vergrößerter linker Vorhof und persistierendes Vorhofflimmern waren keine signifikanten Prädiktoren (104).

Hinsichtlich der Effektivität der PVI gerade im Vergleich mit einer antiarrhythmischen Therapie bei paroxysmalem Vorhofflimmern existieren verschiedenste Studien und Metaanalysen. RAAFT-2 (Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation) zeigte bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, ohne vorherige antiarrhythmische Therapie, eine geringere Rate an Rezidiven nach PVI als unter antiarrhythmischer Therapie über den Zeitraum von zwei Jahren (105). Ähnliche Daten zur Therapie von paroxysmalem Vorhofflimmern zeigte MANTRA-PAF (Medical antiarrhythmic treatment or radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation). Hier waren nach 24 Monaten in der Ablationsgruppe signifikant mehr Patienten frei von jeglichem dokumentierbarem (85% vs. 71%, $p=0,004$) und symptomatischem Vorhofflimmern (93% vs. 84%, $p=0,01$) als in der medikamentös antiarrhythmischen Gruppe (106). Zwei Metanalysen von Calkins et al. bezüglich Sicherheit und klinischer Effektivität der Behandlung von Vorhofflimmern mit jeweils antiarrhythmisch medikamentöser Therapie und der Radiofrequenzablation zeigten höhere Effektivitätsraten für die

Radiofrequenzablation. Eingeschlossen wurden 63 Ablationsstudien und 34 prospektive, medikamentös antiarrhythmische Studienkonzepte. Die Erfolgsrate für eine Prozedur ohne antiarrhythmische Therapie war 57%, für multiple Prozeduren ohne antiarrhythmische Therapie 71% und für multiple Prozeduren mit antiarrhythmischer Therapie 77%. Die Erfolgsrate der prospektiven Daten zu alleiniger medikamentös antiarrhythmischer Therapie lag bei 52% (107). Eine Metaanalyse von Noheria et al. erbrachte ebenfalls eine statistisch signifikant höhere Rezidivfreiheit bezüglich jeglicher atrialer Tachyarrhythmie nach erfolgter PVI (108). Hinsichtlich der Metaanalysen darf allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass die Kollektive zum großen Teil strukturell herzgesund und eine antiarrhythmische Therapie sich bereits erfolglos gezeigt hat.

Bezüglich der Langzeiteffektivität der PVI bei paroxysmalem Vorhofflimmern waren bei Ouyang et al. in einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,8 Jahren nach einer Prozedur 46,6% frei von atrialen Tachyarrhythmien. Nach 1-3 Prozeduren waren es 79,5%, wobei 15% dieser im Sinusrhythmus unter antiarrhythmischer Therapie waren. Nur 2,4% der Patienten wiesen eine Progression zu chronischem Vorhofflimmern auf (7). Medi et al. berichteten bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten über einen Erhalt des Sinusrhythmus in 49% der Patienten nach einer PVI, 57% nach nochmaliger Intervention ohne begleitende antiarrhythmische Therapie und insgesamt 82% mit begleitender antiarrhythmischer Therapie (109).

Letztendlich zeigen neuere Daten von Katritsis et al. zur interventionellen Therapie des symptomatischen paroxysmalen Vorhofflimmerns, dass das Substrat in dem Vorhofflimmern entsteht und sich unterhält doch komplexer sein kann und eventuell zusätzliche Therapien zur alleinigen PVI erwogen werden müssen, um höhere Erfolgsraten zu erzielen. In dieser Studie wurden Patienten mit symptomatischem paroxysmalen Vorhofflimmern in drei Gruppen aufgeteilt: (a) alleinige zirkumferentielle PVI, (b) Ablation der autonomen Ganglien des linken Vorhofes, (c) PVI+Ablation der autonomen Ganglien. In einem 2-Jahres Nachbeobachtungszeitraum zeigte sich eine Freiheit von Vorhofflimmern und atrialen Tachykardien für Gruppe (a) in 56%, Gruppe (b) 48% und Gruppe (c) 74% (110).

Die Datenlage und das interventionelle elektrophysiologische Vorgehen bei persistierendem und lang-persistierenden Vorhofflimmern stellen sich ungleich komplexer dar als beim paroxysmalen Vorhofflimmern.

In der TTOP-AF Studie mit einem prospektiven, randomisierten Studienprotokoll zeigte sich die Katheterablation (Patienten wurden bis zu zwei Interventionen zugeführt) bei persistierendem/lang-persistierenden Vorhofflimmern in der Reduktion von Vorhofflimmern einem medikamentösen Therapiemanagement deutlich überlegen. Nach sechs Monaten war eine signifikant größere Reduktion der Vorhofflimmerlast zu verzeichnen (56% vs. 26%) (111).

Ein langfristiger Erhalt des Sinusrhythmus, mittels alleiniger Katheterablation, ist bei persistierendem Vorhofflimmern deutlich schwieriger. Tilz et al. berichten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten für ein sequentielles Strategiekonzept über 20,3 % der Patienten, welche nach einer Ablationsprozedur im Sinusrhythmus blieben. Sollte Vorhofflimmern während der ersten Prozedur nach 30 Minuten Wartezeit erneut auftreten, wurden Triggermechanismen behandelt, CFAE ablatiert oder ein Linienkonzept zur Erfassung einer atrialen Tachykardie miteingeführt. Auch nach insgesamt mehreren durchgeführten Prozeduren konnte in nur 45% ein Sinusrhythmus erhalten werden. Patienten, welche primär durch die PVI nicht zu konvertieren waren und bei denen Vorhofflimmern mehr als zwei Jahre persistierte, zeigten ein vermehrtes Wiederauftreten atrialer Tachyarrhythmien (112). Eine gleiche Tendenz zeigte die Arbeit von Sorgente et al. mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von sechs Jahren. Hier wurden Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen, welche PVI und folgend, je nach Induzierbarkeit, ein Linienkonzept oder die Behandlung weiterer extrapulmonaler Trigger erhielten. Eine Freiheit von atrialen Tachykardien zeigte sich in 23% der Patienten nach einer Prozedur und in 39% nach mehrfacher Ablation. In einer Multivariaten Analyse war persistierendes Vorhofflimmern der einzige Prädiktor für ein Rezidiv (113). Ermutigend, wenn auch bei kurzer Nachbeobachtungszeit und geringer Fallzahl, stellten Willems et al. in einem prospektiv randomisierten Studienprotokoll PVI einer PVI mit Anlage einer Dachlinie und einer Mitralklappen-Isthmus-Linie gegenüber. Hier waren im Nachbeobachtungszeitraum (487 Tage) 20

% der Patienten nach alleiniger PVI, aber 69% nach PVI und Substratmodifikation weiterhin im Sinusrhythmus (114).

Bei Durchführung einer ausgedehnten Substratmodifikation zusätzlich zur PVI muss allerdings immer das Risiko des Auftretens neuer linksatrialer Tachykardien bedacht werden. Diese können sich klinisch häufig hochsymptomatisch zeigen und sprechen häufig schlecht auf eine antiarrhythmische Therapie an. Ursachen sind Makroreentry-Mechanismen bei Lücken innerhalb des Linienkonzeptes, fokale atriale Tachykardien oder Tachykardien aus den ursprünglich isolierten Pulmonalvenen (115).

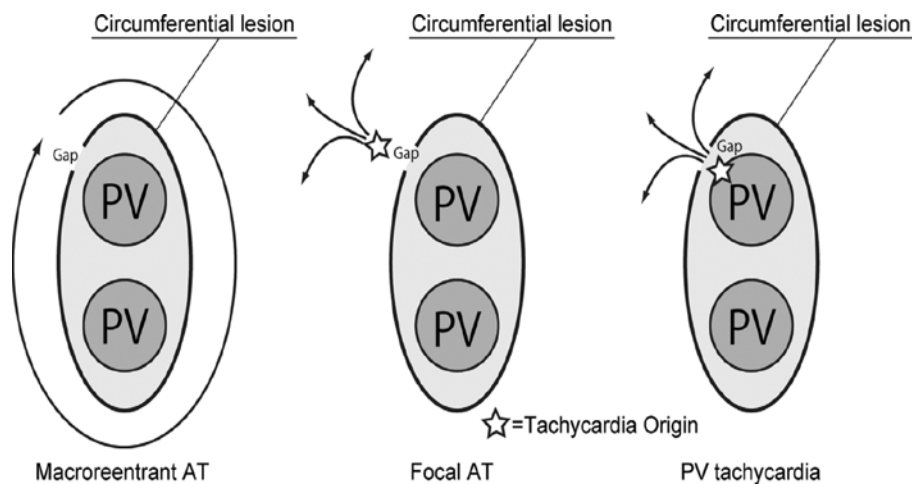


Abbildung 9: Schematische Darstellung der drei Mechanismen atrialer Tachykardien, welche nach Pulmonalvenenisolation entstehen können (links: Makro-Reentry-Mechanismus, Mitte: fokale atriale Tachykardie, rechts: Tachykardie aus der Pulmonalvene entspringend). Nach (116).

Das Auftreten linksatrialer Tachykardie nach Substratmodifikation ist häufig und kann, bei variierenden Angaben in der Literatur, in 10-40% der Patienten in der Nachbeobachtungszeit dokumentiert werden (115) (117) (118).

3.6 Fragestellung

Die Katheterablation von Vorhofflimmern hat sich bei paroxysmalem Vorhofflimmern der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie als überlegen erwiesen. Dies spiegelt sich im aktuellen klinischen Alltag und in den Leitlinien wieder. Hinsichtlich des persistierenden/lang-persistierenden Vorhofflimmerns sind die interventionellen Strategien beim Ersteingriff mit Pulmonalvenenisolation in den verschiedenen elektrophysiologischen Zentren unterschiedlich und aus der bestehenden Studienlage lässt sich kein einheitlicher Therapieansatz mit hoher primärer Erfolgsrate erkennen. Viele Zentren führen beim Ersteingriff bei persistierendem Vorhofflimmern eine alleinige Pulmonalvenenisolation durch, andere ergänzen regelmäßig beim Ersteingriff ein Linienkonzept und/oder abladieren CFAEs. Eine dritte Gruppe wiederum befürwortet einen „stepwise-approach“ mit Fortführung der Prozedur bis das Vorhofflimmern terminiert (6).

Ziel dieser Untersuchung ist die Frage zu beantworten, ob ein primärer erweiterter Ablationsansatz bei persistierendem Vorhofflimmern einer alleinigen Pulmonalvenenisolation überlegen ist. Aus Daten des Deutschen Ablations-Qualitätsregisters und somit aus der alltäglichen klinischen Praxis sollen die Resultate der verschiedenen Optionen der Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern hinsichtlich ihrer Erfolge, Komplikationen, sowie bezüglich der Patientencharakteristika analysiert werden.

4. Material und Methoden

Der Datensatz dieser Arbeit entstammt dem Deutschen Ablations-Qualitätsregister, welches prospektiv und multizentrisch die gesamten Ablationsprozeduren von bundesweit 55 teilnehmenden Zentren erfasst und über eine Internet-basierte Datenbank dokumentiert.

Das Register wird durch das Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg (IHF) koordiniert. Ziel der bundesweiten Datenerhebung ist es Erkenntnisse über die Qualität der klinischen Alltagsversorgung von Patienten zu erlangen. Das Register agiert industrieunabhängig und wird über das Institut für Herzinfarktforschung finanziert.

4.1 Datenakquisition

Das Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen war die zentrale Koordinationsstelle für die Datenakquisition und das Datenmanagement. Zur Vereinfachung und möglichst umfangreichen, fehlerfreien Datenfassung benutzte das Register einen internet-basierten Fragebogen (eCRF – electronic case report form), welcher auf einer durch das IHF entwickelten Softwarelösung basiert (EBogen®)(s. Anlage 1). Die Daten wurden von den teilnehmenden Zentren individuell in den eCRF über eine gesicherte Internetverbindung eingegeben und direkt mittels eines integrierten Programmes einer Plausibilitätsprüfung unterzogen.

Der erhobene Datensatz beinhaltet Angaben zur Anamnese des Patienten, periinterventionelle Angaben die Ablation und mögliche Komplikationen betreffend, sowie ferner Daten einer Nachbeobachtung einer strukturierten telefonischen Befragung, welche zwölf Monate postprozedural durchgeführt wurde.

Die elektronische Datenerhebung ist in mehrere Abschnitte gegliedert und beginnt mit den Basisdaten des Patienten, wie das Aufnahmedatum, Geburtsdatum und das Geschlecht. Ergänzt wird der erste Erhebungsbogen durch die medizinische Vorgeschichte bzw. spezifische kardiale Anamnese. Hier werden kardiale Grunderkrankungen, die NYHA-Klassifikation, systolische LV-Funktion, nicht-kardiale

Erkrankungen, wie Diabetes mellitus und ein möglicher Zustand nach Device-Implantation erfasst. Abschließend erfolgen die dezidierte Erfassung der Arrhythmieanamnese und deren Dokumentation mit Fragestellung nach der begleitenden klinischen Symptomatik des Patienten, der Häufigkeit der Episoden, Dokumentation und antiarrhythmischer Vorbehandlung.

Der zweite Abschnitt (s. Anlage 2) betrifft die durchgeführte Untersuchung mit Erfassung, ob es sich um eine Primär- oder Sekundärintervention handelt, welche Form der Herzrhythmusstörung vorliegt und welcher Grundrhythmus zum Interventionszeitpunkt herrscht. Fortgeführt wird die Erhebung mit der Frage nach der Strategie der Ablation, ob eine palliative AV-Knotenablation oder PVI und ggfls. Substratmodifikation durchgeführt wird. Im Falle der Pulmonalvenenisolation dezidierte Frage nach einer segmentalen oder zirkumferentiellen PVI, der Anlage linearer Läsionen oder Behandlung fraktionierter Potentiale.

Der dritte Abschnitt (s. Anlage 3) erfragt genaue Daten zur Ablationsprozedur an sich mit Erfassung der invasiven Zugänge, Katheteranzahl, des verwendeten Mappingsystems, Nutzung einer integrierten Bildgebung, der Sedierungsform und eventuellen Nutzung eines Kathetersteuerungssystems mittels robotischer oder magnetischer Navigation. Im Folgenden werden die genutzte Ablationsmethode, der verwendete Ablationskatheter erhoben, sowie ob es intraprozedural zu einem Methodenwechsel gekommen ist. Die Wahl der Ablationsmethode und -strategie beruht auf der Präferenz des ausführenden Untersuchers und des Institutes. Der letzte Teil dieses Abschnittes erfasst den Primärerfolg der Ablation mit Darstellung der prozeduralen Gesamtdauer, Gesamtdauer der Applikationen, der maximalen Energieleistung, Durchleuchtungsdauer mit Flächendosisprodukt und die während der Prozedur verwendete Antikoagulation. Der Begriff des primären Erfolges der Prozedur beinhaltet die gelungene Isolation der Pulmonalvenen und im Sinne der zusätzlichen Substratmodifikationen elektrisch validen Anlage der Linienkonzepte, erfolgreichen Behandlung möglicher entstehender Zweitarrhythmien, sowie vollständigen Erfassung des pathologischen Substrates.

Der vierte und fünfte Teil (s. Anlage 4 und Anlage 5) der Datenerfassung dienen der dezidierten Erfassung des Akutverlaufes, der Therapie bei Entlassung und möglicher Komplikationen bis zur Entlassung. Die Komplikationen werden, neben dem

Auftreten eines Todesfalles, in schwere, moderate und leichte nichttödliche hospitalen Komplikationen unterteilt. Die schweren nichttödlichen hospitalen Komplikationen beinhalten das Auftreten eines Myokardinfarktes, eines cerebralen Schlaganfalles und einer schweren Blutung, welche eine weitere ärztliche Intervention erforderlich macht (Notwendigkeit einer Bluttransfusion, intracranielle Blutung, hämodynamische Instabilität). Moderate nichttödliche hospitalen Komplikationen beinhalten im Einzelnen TIA, Reanimation, Aneurysma spurium/AV-Fistel, Infektion der Kathetereinstichstelle, relevanter Perikarderguss, passagerer/persistierender AV-Block, AV-Block III. Grades, Sepsis, Endokarditis, Lungenembolie, Pneumothorax, Hämatothorax, Notwendigkeit einer herzchirurgischen Not-OP, Phrenikusparese, Pulmonalvenenstenose und das Auftreten einer atrioösophagealen Fistel. Leichte nichttödliche hospitalen Komplikationen beinhalten kleiner Blutungen ohne Erforderlichkeit einer ärztlichen Intervention, AV-Block I. und AV-Block II. Grades, sowie das Neuauftreten eines Rechts- bzw. Linksschenkelblockes im EKG. Weiterhin besteht die Möglichkeit der Erfassung „anderer“ hospitaler Komplikationen.

Die letzten Abschnitte (s. Anlage 6 bis Anlage 8) beinhalten Daten aus einem zentral nach zwölf Monaten durch das IHF durchgeführtem telefonischen Follow-Up. Erfasst wird dabei die 1-Jahres-Mortalität, das Auftreten eines Rezidivs der Herzrhythmusstörung, möglichst mit Dokumentation, sowie ggfls. ein Rezidiveingriff. Weiterhin werden der NYHA und CCS Score erfragt, sowie erneute Hospitalisierungen und deren Ursachen. Abgeschlossen wird die Datenerhebung bzw. das Follow-Up mit Fragen zur bestehenden medikamentösen, insbesondere antiarrhythmischen und kardialen Therapie.

4.2 Einschlusskriterien

Aus bundesweit 55 Zentren wurden im Deutschen Ablations-Qualitätsregister die gesamten Ablationsprozeduren seit dem 1. März 2007 erfasst. Für die vorliegende Arbeit wurden 909 Patienten zur Auswertung eingeschlossen, bei denen eine Pulmonalvenenisolation bei persistierendem Vorhofflimmern als Ersteingriff mit alleiniger PVI (PVI -) oder eine PVI mit zusätzlicher Substratmodifikation (PVI +) durchgeführt wurde. Die Einschlussfrist der Patienten für diese Analyse, inklusive Nachbeobachtungszeitraum, war der 02.04.2012. Unberücksichtigt blieben

Patienten, die eine palliative AV-Knotenablation nach vorheriger Schrittmacherimplantation erhalten haben und jene Patienten, die als kardiale Grunderkrankung ein Vitium in erworbener Form, bei Zustand nach Herz-OP oder kongenital verzeichnet hatten.

4.3 Statistische Verfahren und Auswertung

Kategorische Variablen sind in Prozentzahlen dargestellt und zum Vergleich wurde der Chi²-Test eingesetzt. Kontinuierliche Variablen wurden im Median und Interquartilsabstand angegeben und der Vergleich erfolgte mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon Test. Das Signifikanzniveau wurde für alle angewandten Tests bei einem zweiseitigen P-Wert von < 0,05 als statistisch signifikant festgelegt. Weiterhin erfolgte der Einsatz eines logistischen Regressionsmodells, um den Einfluss mehrerer Faktoren auf einen Wert zu untersuchen und den Einfluss unkontrollierter Faktoren, welche zu Ergebnisverzerrungen führen, vernachlässigen zu können. Aus dem Regressionskoeffizienten lässt sich die adjustierte Odds Ratio als Maß für die Stärke des Zusammenhanges berechnen (119).

5. Ergebnisse

In der Zeit bis zum 2. April 2012 wurden 909 Patienten, bei denen eine Pulmonalvenenisolation bei persistierendem Vorhofflimmern als Ersteingriff durchgeführt wurde, in das Register aufgenommen und unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien zur Auswertung dieser Arbeit eingeschlossen.

Die Gruppe mit alleiniger Pulmonalvenenisolation (PVI -) umfasst 645 Patienten (71,0%). Die Gruppe mit Pulmonalvenenisolation und Substratmodifikation (PVI +) umfasst 264 Patienten (29,0%) bei denen zusätzlich zur PVI lineare Läsionen (n=167) und/oder CFAEs (n=171) durchgeführt wurden.

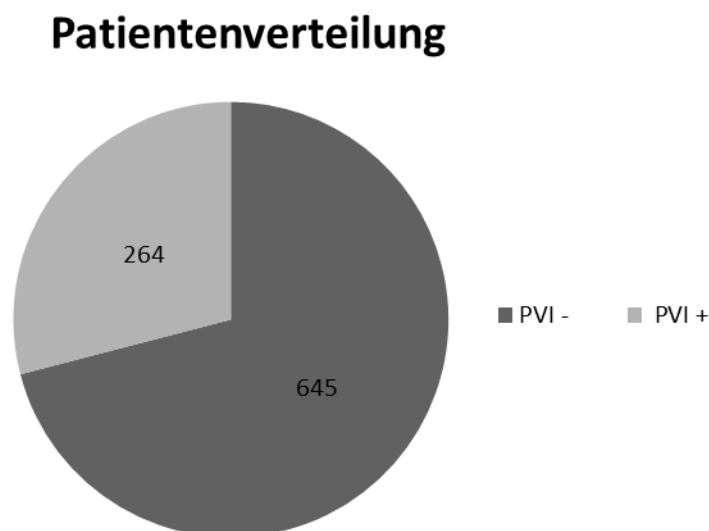


Abbildung 10: Verteilung der Ablationsmethoden im Gesamtkollektiv

5.1 Demographie

Bei Betrachtung demographischer Daten zeigen die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bezüglich der Geschlechterverteilung beinhaltet PVI - mit stattgehabter alleiniger Pulmonalvenenisolation 72,7% Männer und 27,3% Frauen. Im Vergleich sind 75,8% Männer und 24,2% Frauen in PVI + zu finden. Die Altersverteilung betrachtend, beträgt das mittlere Alter in Gruppe PVI - 63 Jahre (55-69 Jahre). 3,6% der Patienten waren älter als 75 Jahre. In der Gruppe PVI + beträgt

der Altersmedian ebenfalls 63 Jahre (56-69 Jahre) und 5,3% der Patienten waren älter als 75 Jahre.

	PVI -	PVI +	Signifikanz
Männer	72,7% (469/645)	75,8% (200/264)	p=0,34
Frauen	27,3% (176/645)	24,2% (64/264)	p=0,34
Alter (Jahre)	63 (55-69)	63 (56-69)	p=0,97

Tabelle 4: Demographische Verteilung des Patientenkollektivs

5.2 Anamnestische Daten

In der erweiterten Anamnese werden Begleiterkrankungen der Patienten, insbesondere kardiale Grunderkrankungen, erfasst. Hier ergeben sich in dem Patientenkollektiv wenige Differenzen zwischen den beiden Gruppen.

Eine kardiale Grunderkrankung, neben dem persistierenden Vorhofflimmern, liegt bei PVI - in 38,8% und bei PVI + in 38,6% der Patienten vor. Eine koronare Herzerkrankung hatten bei PVI - 20,8% der Patienten und bei PVI + 21,2%. Einen statistisch signifikanten Unterschied gibt es in der Häufigkeit der stattgehabten Myokardinfarkte mit bei PVI - 2,8% und bei PVI + 12,5% stattgehabten Ereignissen ($p < 0,0001$). Hinsichtlich Kardiomyopathien findet sich keine signifikante Differenz bei in der Gruppe PVI - 5,4% und in Gruppe PVI + 6,1% ($p = 0,71$) dokumentierten Fällen. Die Kardiomyopathien bei PVI - verteilen sich zu 71,4% auf dilatative Kardiomyopathien und 28,6% hypertrophe Kardiopathien. In der Gruppe PVI + findet sich eine ähnliche Verteilung mit 75,0% dilatativen Kardiomyopathien und 25,0% hypertrophen Kardiopathien.

Als einzige primär elektrische kardiale Grunderkrankung kann in der Gruppe PVI + eine ARVD dokumentiert werden.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede finden sich im Auftreten einer hypertensiven Herzerkrankung bei 14,9% in der Gruppe PVI - und 12,9% in der Gruppe PVI + ($p = 0,43$). Ebenso finden sich keine Unterschiede in der Einschätzung einer klinischen Herzinsuffizienzsymptomatik. Bei PVI - und PVI + weisen 50,0% der

Patienten die NYHA-Klasse I auf ($p=1,0$). NYHA-Klasse II tritt in der Gruppe PVI - bei 44,0% und in der Gruppe PVI + bei 44,1% der Patienten auf ($p=0,98$).

Bei 9,0% der Patienten in der Gruppe PVI - und 8,7% in der Gruppe PVI + war ein Diabetes mellitus bekannt.

Das Auftreten einer normalen systolischen linksventrikulären Pumpfunktion ($EF>50\%$) zeigt für die erfassten Patienten einen signifikanten Unterschied mit 76% für PVI - und 88,5% für PVI + ($p<0,001$). Ebenso findet sich ein signifikanter Unterschied bei der leichtgradig reduzierten LV-Funktion mit 16,4% für PVI -, sowie 7,8% für PVI + ($p<0,01$). Auch bei der systolischen LV-Funktion $<40\%$ tritt für die erfassten Patienten ein signifikanter Unterschied mit 7,6% für die Gruppe PVI - und 3,7% für die Gruppe PVI + auf ($p<0,05$).

	PVI -	PVI +	Signifikanz
Kardiale Grunderkrankung	250 (38,8%)	102 (38,6%)	$p=0,97$
Koronare Herzerkrankung	134 (20,8%)	56 (21,2%)	$p=0,88$
Stattgehabter Myokardinfarkt	18 (2,8%)	33 (12,5%)	$p<0,0001$
Kardiomyopathie	35 (5,4%)	16 (6,1%)	$p=0,71$
<i>Dilatative Kardiomyopathie</i>	25 (71,4%)	12 (75%)	$p=0,79$
<i>Hypertrophe Kardiomyopathie</i>	10 (28,6%)	4 (25%)	$p=0,79$
Hypertensive Herzerkrankung	96 (14,9%)	34 (12,9%)	$p=0,43$
LV-Funktion (>50%)	460 (76%)	192 (88,5%)	$p<0,001$
LV-Funktion (41-50%)	99 (16,4%)	17 (7,8%)	$p<0,01$
LV-Funktion ($\leq 40\%$)	46 (7,6%)	8 (3,7%)	$p<0,05$
Diabetes mellitus	58 (9,0%)	23 (8,7%)	$p=0,89$

Tabelle 5: Daten zu den kardialen Grunderkrankungen

Insgesamt sind die beiden Gruppen relativ homogen strukturiert, wobei die Gruppe PVI + bei mehrheitlich besserer systolischer LV-Funktion und gleicher Häufigkeit einer koronaren Herzerkrankung mehr stattgehabte Myokardinfarkte aufweist. Hervorzuheben ist das Fehlen einer kardialen Grunderkrankung mit 61,2% für die Gruppe PVI - und 61,4% für die Gruppe PVI + ($p=0,97$).

Hinsichtlich der Arrhythmieanamnese verspüren die Patienten der Gruppe PVI - zu 97% Herzrasen/Palpitationen. 88,8% verspüren eine Arrhythmie mindestens einmal monatlich und 11,2% der Patienten mindestens einmal jährlich. Die Gruppe PVI +

gibt zu 98,1% an Herzrasen/Palpitationen zu verspüren, welches bei 95,5% der Patienten mindestens einmal monatlich, bei 4,2% mindestens einmal jährlich und bei 0,4% seltener auftritt. Bezüglich der Häufigkeit der Episoden ist ein signifikant vermehrtes Auftreten der Symptome mindestens einmal monatlich für die Gruppe PVI + zu verzeichnen ($p < 0,01$).

	PVI -	PVI +	Signifikanz
mind. 1x pro Monat	562 (88,8%)	252 (95,5%)	$p < 0,01$
mind. 1x pro Jahr	71 (11,2%)	11 (4,2%)	$p < 0,001$
seltener	0	1 (0,4%)	$p = 0,12$

Tabelle 6: Anamnestische Häufigkeit der Arrhythmie Episoden

Synkopen/Präsynkopen finden sich in der klinischen Anamnese vor durchgeführter Ablation in beiden Gruppen ähnlich häufig. Es gibt ein Auftreten dieser zu 1,6% bzw. 1,2% in der Gruppe PVI - und zu 1,1% jeweils in der Gruppe PVI + ($p = 0,63$ bzw. $p = 0,89$).

	PVI -	PVI +	Signifikanz
Präsynkopen	8 (1,2%)	3 (1,1%)	$p = 0,89$
Synkopen	10 (1,6%)	3 (1,1)	$p = 0,63$

Tabelle 7: Anamnestische Häufigkeit von Präsynkopen/Synkopen präprozedural

Eine präprozedurale antiarrhythmische Therapieresistenz fand sich, mit signifikantem Unterschied, zu 85,4% in der Gruppe PVI - und zu 94,3% in der Gruppe PVI + ($p < 0,001$).

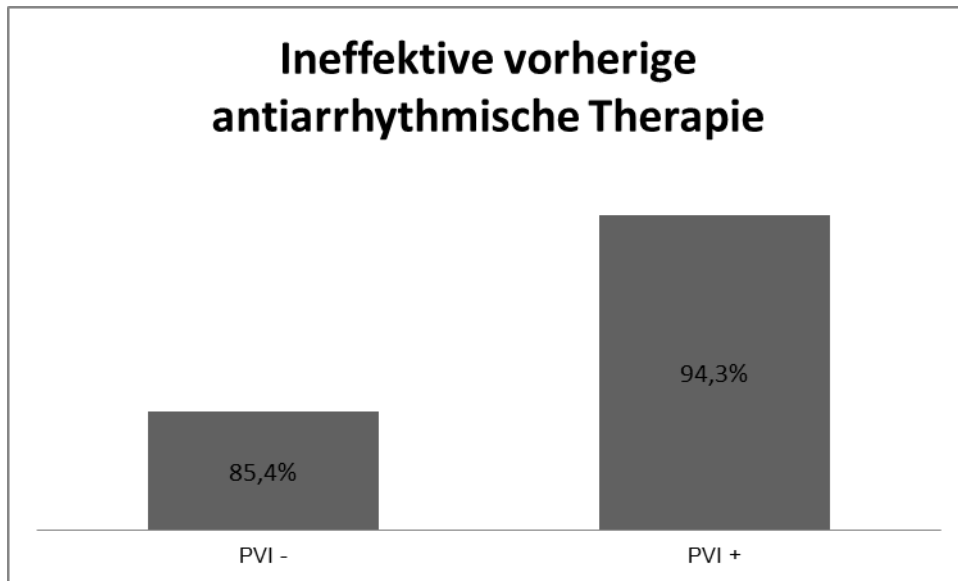


Abbildung 11: Präprozedurale antiarrhythmische Therapieresistenz

5.3 Prozedur

Alle erfassten Ablationen waren entsprechend dem Protokoll Ersteingriffe. Die Ablation wurde in beiden Gruppen häufiger unter Vorhofflimmern begonnen (PVI -: Ablation bei Sinusrhythmus 32,3%, Ablation bei Vorhofflimmern 67,7%; PVI +: Ablation bei Sinusrhythmus 31,1%, Ablation bei Vorhofflimmern 68,9%; $p=0,72$ für beide Fälle).

Eine präprozedurale Bildgebung wurde häufiger in der Gruppe PVI und Substratmodifikation (23,5% vs. 17,2%) eingesetzt. Bei 4,9% der Patienten erfolgte in der Gruppe PVI + ein CardioMRT, bei 18,2 % ein CardioCT und in 2,3% der Patienten ICE (Intracardiac echocardiography). Vergleichend erfolgte in der Gruppe PVI - in 2,3% der Patienten ein CardioMRT, in 13,0% ein CardioCT und in 1,6% ICE.

In der Gruppe PVI - wurde eine zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation mit 92,6% signifikant häufiger durchgeführt als bei PVI + mit 87,1% ($p<0,01$). Eine segmentale Pulmonalvenenisolation fand sich in beiden Patientenkollektiven nahezu gleichhäufig mit 15,7% für PVI - und 15,9% für PVI + ($p=0,93$).

Eine Substratmodifikation in Form linearer Läsionen erfolgte in Gruppe PVI + bei 167/264 (63,3%) der Patienten. Von diesen erhielten 85/167 (50,9%) ein

Linienkonzept im linken Vorhof und 100/167 (59,9%) Patienten ein zusätzliches Linienkonzept im rechten Vorhof, von diesen beinhielten 96/100 (96,0%) eine rechtsatriale Isthmusablation. Die Substratmodifikation in Form fraktionierter Potentiale erfolgte bei 171/261 (63,3%) der Patienten.

Substratmodifikation in Form linearer Läsionen	
Lokalisation LA	85/167 (50,9%)
Lokalisation RA	100/167 (59,9%)
Lokalisation RA-Isthmus	96/100 (96%)

Tabelle 8: Substratmodifikation in Form linearer Läsionen

Ein konventionelles Mapping Verfahren wurde signifikant häufiger für die Gruppe mit PVI und Substratmodifikation verwendet (PVI - 250/645 (38,8%) vs. PVI + 152/264 (57,6%), $p < 0,0001$), wohingegen bei der alleinigen PVI signifikant öfter ein 3D-Mapping Verfahren genutzt wurde (PVI - 385/645 (59,7%) vs. PVI + 112/264 (42,2%), $p < 0,0001$). Die Prozeduren mit 3D Mapping für die Gruppe PVI - verteilen sich zu 272/385 (70,6%) auf das System CARTO der Firma Biosense Webster und 68/385 (17,7%) auf Ensite/NAVX der Firma St.Jude Medical. Die 3D Prozeduren der Gruppe PVI + verteilen sich zu 47/112 (42%) auf CARTO und 63/112 (56,3%) auf Ensite/NAVX. Hier findet sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Nutzung der verschiedenen 3D-Mappingsysteme, wobei CARTO häufiger bei der alleinigen PVI und Ensite/NAVX häufiger bei PVI und Substratmodifikation eingesetzt wurde (beides $p < 0,0001$).

	PVI -	PVI +	Signifikanz
konventionell	250/645 (38,8%)	152/264 (57,6%)	$p < 0,0001$
3D-Mapping	385/645 (59,7%)	112/264 (42,4%)	$p < 0,0001$
<i>CARTO</i>	272/385 (70,6%)	47/112 (42,0%)	$p < 0,0001$
<i>Ensite/NavX</i>	68/385 (17,7%)	63/112 (56,3%)	$p < 0,0001$
<i>andere</i>	44/385 (11,4%)	2/112 (1,8%)	$p < 0,01$

Tabelle 9: Nutzung verschiedener Mapping Verfahren

Hinsichtlich der ersten jeweils für die Prozedur genutzten Ablationsmethode differieren die beiden Gruppen. In der Gruppe PVI - wurde die RF-Ablation in 82,0% und in der Gruppe PVI + in 98,1% der Fälle eingesetzt ($p < 0,0001$) und die Cryoablation in der Gruppe PVI - in 17,4% der Patienten, sowie in der Gruppe PVI + bei 1,1% ($p < 0,0001$).

Mit Blick auf die prozeduralen Charakteristika unterscheiden sich die alleinige Pulmonalvenenisolation und die Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation erwartungsgemäß in einigen Punkten signifikant. Für die Gruppe PVI + waren die Untersuchungsdauer, die durchschnittliche Ablationszeit, Durchleuchtungszeit und das Flächendosisprodukt signifikant größer.

	PVI -	PVI +	Signifikanz
Untersuchungsdauer (in Min.)	180 (140-225)	196 (150-240)	p<0,01
Ablationszeit (in Sek.)	2630 (1654-3912)	4152 (2580-5712)	p<0,0001
Durchleuchtungsdauer (in Min.)	30 (19-53)	43 (28-61)	p<0,0001
Flächendosisprodukt (cGy*cm²)	3903 (2147-7596)	4774 (2703-8578)	p<0,05

Tabelle 10: Prozedurale Charakteristika

5.4 Ablationserfolg und periprozedurale Komplikationen

Bezüglich des primären Erfolgs der Prozedur gab es keine signifikanten Unterschiede. Dieser wird mit 94,0% für die Gruppe PVI - und 96,6% für die Gruppe PVI + angegeben (p=0,11). Die Dauer des stationären Aufenthaltes war für die Patienten der Gruppe PVI + kürzer (PVI - 4 (3-6) Tage vs. PVI + 3 (2-4) Tage, p<0,0001).

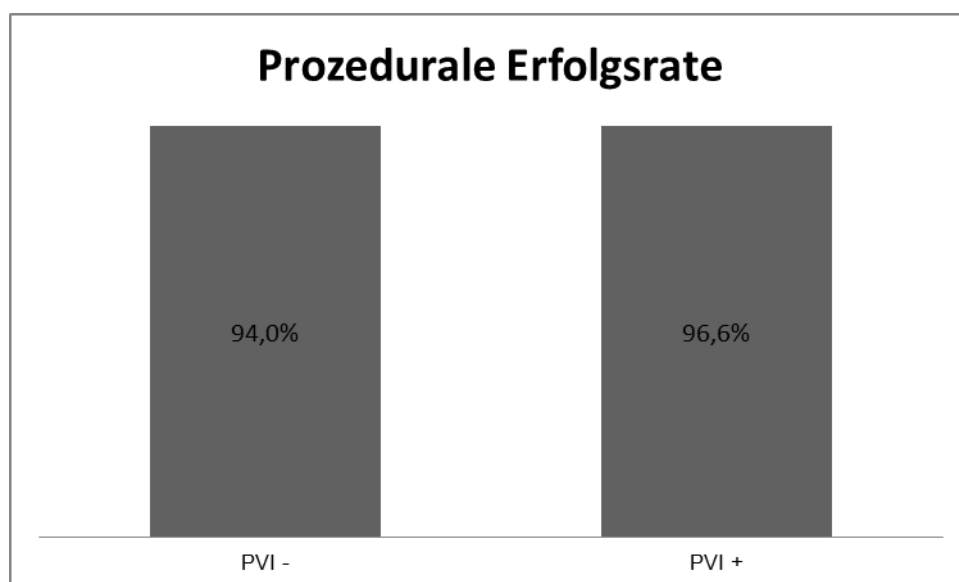


Abbildung 12: Prozedurale Erfolgsrate

Ein Rezidiv des Vorhofflimmerns bis zur Entlassung war für die Gruppe PVI - in 7,3% und für die Gruppe PVI + in 9,5% der Patienten zu verzeichnen ($p=0,27$). Für das Auftreten einer Zweitarrhythmie in Form einer linksatrialen Tachykardie ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (PVI - 3,1% vs. PVI + 1,5%, $p=0,18$).

Die hospitalen Komplikationen betrachtend, gab es einen Todesfall mit kardialer Ursache in der Gruppe der alleinigen Pulmonalvenenisolation. Das jeweilige Gesamtkollektiv betrachtet gab es ansonsten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kategorisierten schweren, moderaten und leichten nichttödlichen hospitalen Komplikationen.

	PVI -	PVI +	Signifikanz
Tod	0,2%	0,0%	$p=0,52$
Stroke	0,6%	0,0%	$p=0,20$
Schwere Blutung	0,9%	0,8%	$p=0,80$
Aneurysma spurium	1,1%	0,8%	$p=0,65$
AV-Block III. Grades	0,0%	0,8%	$p<0,05$
Perikardtamponade	1,1%	0,4%	$p=0,33$
Infektion Kathetereinstichstelle	0,0%	0,4%	$p=0,14$
Pneumothorax	0,4%	0,0%	$p=0,34$
Phrenikusparese	0,2%	0,0%	$p=0,50$
Pulmonalvenenstenose	0,4%	0,0%	$p=0,34$
Ösophago-atriale Fistel	0,0%	0,0%	
TIA	0,0%	0,0%	
Leichte Blutung	1,9%	2,3%	$p=0,69$

Tabelle 11: Gesamtprozedurale Komplikationen

Im Einzelnen traten schwere hospitalen Komplikationen in der Gruppe PVI - zu 1,6% und in der Gruppe PVI + zu 0,8% auf ($p=0,34$). Für PVI - sind vier Schlaganfallereignisse (0,6%) und sechs schwere Blutungen mit folgender notwendiger ärztlicher Intervention (0,9%) zu verzeichnen. In PVI + traten zwei schwere, interventionsbedürftige Blutungen (0,8%) auf.

Moderate nichttödliche hospitalen Komplikationen fanden sich in der Gruppe der alleinigen Pulmonalvenenisolation bei 3,1% der Patienten und in der Gruppe der Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation bei 2,4% der Patienten ($p=0,58$). Die einzige Komplikation, welche im Einzelnen betrachtet, eine statistische Signifikanz aufwies, ist das Auftreten eines AV-Blockes III. Grades in der Gruppe PVI

+ (PVI + 0,8% vs. PVI - 0%, $p < 0,05$). Im Weiteren fanden sich Aneurysmata spuria in der Gruppe PVI - in 1,1% und in der Gruppe PVI + in 0,8% ($p = 0,65$), ein hämodynamisch relevanter Perikarderguss zu 1,1% vs. 0,4% ($p = 0,33$), ein Pneumothorax zu 0,4% vs. 0% ($p = 0,34$), eine Phrenikusparese zu 0,2% vs. 0% ($p = 0,5$) und eine Pulmonalvenenstenose zu 0,4% in der Gruppe PVI - vs. 0% in der Gruppe PVI + ($p = 0,34$). Eine Infektion der Kathetereinstichstelle trat in der Gruppe PVI + in 0,4% der Patienten und in der Gruppe PVI - zu 0% auf ($p = 0,14$).

Leichte nichttödliche hospitalisierte Komplikationen traten in der Gruppe PVI - zu 2,2% und in der Gruppe PVI + zu 2,8% auf ($p = 0,6$). Den Großteil dieser machten leichte Blutungen aus (1,9% vs. 2,3%, $p = 0,69$). In beiden Gruppen mussten, während des stationären Aufenthaltes, Schrittmacher implantiert werden (PVI - 0,2% vs. PVI + 0,4%, $p = 0,51$). Eine Schrittmacherimplantation bei PVI + war interventionsbedingt erforderlich ($p = 0,16$).

Eine ösophago-atriale Fistel, sowie eine periprozedurale TIA traten nicht auf.

Unter anderen nichttödlichen hospitalisierten Komplikationen trat in der Gruppe PVI - eine Pneumonie in 0,4% und in der Gruppe PVI + zu 0,8% der Patienten auf ($p = 0,42$). In der Gruppe PVI + traten zudem bei einem Patienten ein Pleuraerguß und eine Perikarditis auf ($p = 0,14$). In der Gruppe PVI - konnte bei einem Patienten eine Schleusendissektion verzeichnet werden ($p = 0,5$).

5.5 Entlassungsmedikation

Zum Zeitpunkt der Entlassung standen signifikant mehr Patienten der Gruppe Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation unter einer antiarrhythmischen Therapie (PVI - 57,9% vs. PVI + 69,3%, $p < 0,01$). Die Verordnung von Klasse I Antiarrhythmika war vergleichbar (27,5% vs. 27,7%, $p = 0,97$). Es findet sich allerdings ein signifikant höherer Therapieanteil mit Klasse III Antiarrhythmika in der Gruppe PVI + mit 40,2% vs. 25,9% in der Gruppe PVI - ($p < 0,0001$). In der Gruppe PVI - verteilen sich diese zu 80,8% auf Amiodaron, 17,4% auf Sotalol und 2,4% auf neue Klasse III Antiarrhythmika. In der Gruppe PVI + verteilen sich die Klasse III

Antiarrhythmika zu 90,6% auf Amiodaron, 6,6% Sotalol und 2,8% auf neue Klasse III Antiarrhythmika.

Hinsichtlich der Betablockertherapie ergab sich kein signifikanter Unterschied (PVI - 75,8%, PVI + 72,7%, $p=0,34$). Weiterhin erhielten signifikant mehr Patienten der Gruppe mit alleiniger Pulmonalvenenisolation einen ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (PVI - 53,3% vs. PVI + 41,3%, $p<0,01$). In der weiteren kardialen Medikation finden sich keine signifikanten Differenzen. Ein orales Antikoagulum wurde in der Gruppe PVI - zu 91,3% und der Gruppe PVI + zu 94,3% verordnet ($p=0,12$).

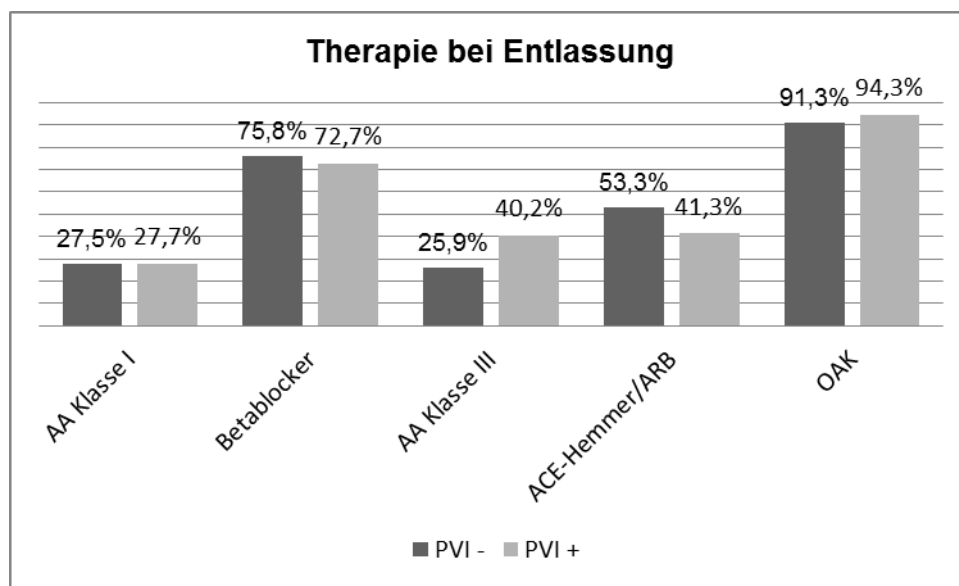


Abbildung 13: Medikamentöse Therapie bei Entlassung (AA: Antiarrhythmika; OAK Orale Antikoagulation)

5.6 1-Jahres Nachbeobachtung

Von den 645 Patienten die eine alleinige Pulmonalvenenisolation erhalten haben, konnten 631 Patienten (Follow-up Quote 98,0%) der Nachbeobachtung nach einem Jahr zugeführt werden. Für die Gruppe Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation waren es 256 Patienten (Follow-up Quote 97,0%), die ein komplettes Follow-Up erhielten ($p=0,36$).

In der Nachbeobachtung sind aus der Gruppe PVI - sechs Patienten und aus der Gruppe PVI + ein Patient verstorben ($p=0,36$). Für zwei der Patienten aus der Gruppe PVI - und dem einen Patienten aus PVI + lag eine kardiale Ursache zugrunde ($p=0,21$). Die Todesursachen der weiteren Patienten waren nicht zu ermitteln ($p=0,21$).

Aus der Gruppe der PVI - Patienten ist in 43,2% und für die Gruppe der PVI + Patienten in 59,1% ein Rezidiv zu verzeichnen ($p<0,0001$). Eine EKG-Dokumentation der Rezidive lag für PVI - in 95,8% und für PVI + in 94,0% vor ($p=0,4$).

Rezidive in der Nachbeobachtung

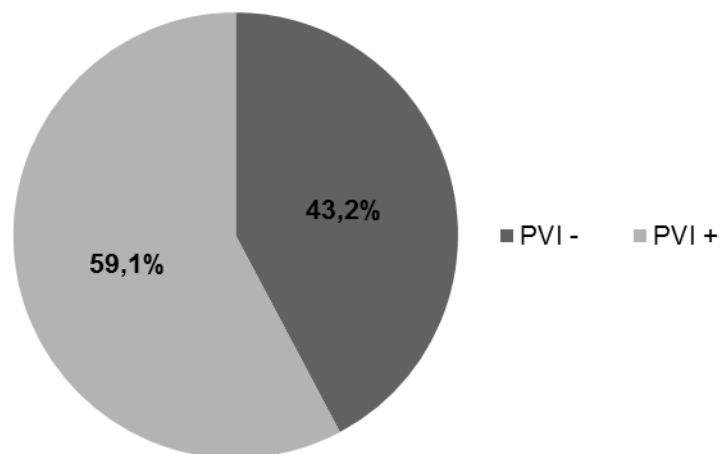


Abbildung 14: Rezidive in der Nachbeobachtungszeit

Eine erneute Ablation ist in PVI - in 23,3% und in PVI + in 26,8% der Fälle innerhalb des 1-Jahres Follow-Up durchgeführt worden ($p=0,28$).

Weiterhin finden sich einer diametralen Darstellung signifikant mehr Patienten ohne Rezidiv und ohne bestehende antiarrhythmische Therapie mit Klasse I oder III Antiarrhythmika im Follow-Up der Gruppe PVI - (PVI - 254/589 (43,1%) vs. PVI + 77/245 (31,4%), $p<0,01$).

Spezielle ablationsbedingte Komplikationen traten ohne signifikanten Unterschied in beiden Gruppen auf. Eine Pulmonalvenenstenose zeigt sich in 0,3% der Patienten in PVI - und 0,0% in PVI + ($p=0,36$). Eine Phrenikusparese wird in der Gruppe PVI - bei 0,5% und in der Gruppe PVI + bei 0,8% der Patienten dokumentiert ($p=0,6$). Atrio-ösophageale Fisteln konnten nicht dokumentiert werden.

Das Auftreten von schweren und moderaten kardiovaskulären, nichttödlichen Ereignissen ist in beiden Gruppen nahezu gleich ($p=0,82$). Ein Myokardinfarkt findet sich in PVI - bei 0,2% und in PVI + in 0,4% der Patienten ($p=0,52$). Ein stattgehabter Schlaganfall zeigt sich bei 1,0% in PVI - vs. 0,4% in PVI + ($p=0,38$). Schwere Blutungen mit notwendiger ärztlicher Intervention traten in der Gruppe PVI - bei 1,0% und in der Gruppe PVI + bei 1,6% der Patienten auf ($p=0,45$). Eine Koronarrevaskularisation mittels PCI (Perkutane coronare Intervention) fand signifikant häufiger in der Gruppe PVI mit Substratmodifikation statt (PVI - 0,8% vs. PVI + 3,3%, $p<0,05$).

	PVI -	PVI +	Signifikanz
Schwere nichttödliche Komplikationen	2,2%	2,4%	p=0,82
<i>Myokardinfarkt</i>	0,2%	0,4%	p=0,52
<i>Schlaganfall</i>	1,0%	0,4%	p=0,38
<i>Schwere interventionsbed. Blutung</i>	1,0%	1,6%	p=0,45
Moderate nichttödliche Komplikationen	7,5%	8,0%	p=0,82
<i>Synkopen</i>	0,5%	0,9%	p=0,60
<i>TIA</i>	0,2%	0,8%	p=0,16
<i>Venenthrombose (Bein/Becken)</i>	0,4%	0,0%	p=0,36
<i>Reanimation</i>	0,3%	0,0%	p=0,36
<i>Moderate Blutung</i>	1,0%	0,4%	p=0,38
<i>Leistenprobleme</i>	3,7%	3,0%	p=0,61
<i>Percutane coronare Intervention (PCI)</i>	0,8%	3,3%	p<0,05

Tabelle 12: Komplikationen im 1-Jahres Follow-up

Eine Schrittmacher-, ICD- oder CRT-Implantation ist in beiden Gruppen ohne jeweiligen signifikanten Unterschied zu finden (2,6% vs. 2,8%, $p=0,9$).

Hinsichtlich der antiarrhythmischen Therapie haben sich im Follow-Up einige Änderungen zu der Entlassungsmedikation ergeben (s. Abbildung 15). So findet sich in den beiden Gruppen, vergleichsweise zum Entlasszeitpunkt, nur noch eine Tendenz zur häufigeren Antiarrhythmikagabe in der Gruppe PVI + (PVI - 30,0% vs. PVI + 36,1%, $p=0,09$). Die Verordnung von Klasse I Antiarrhythmika war vergleichbar (13,6% vs. 11,5%, $p=0,4$). Es findet sich weiterhin ein signifikant höherer Therapieanteil mit Klasse III Antiarrhythmika in PVI + mit 23,8% vs. 15,0% in PVI - ($p<0,01$). In PVI - verteilen sich diese zu 60,9% auf Amiodaron, 17,2% auf Sotalol und 21,8% auf neue Klasse III Antiarrhythmika. In PVI + verteilen sich die Klasse III

Antiarrhythmika zu 48,3% auf Amiodaron, 10,3% Sotalol und 41,4% auf neue Klasse III Antiarrhythmika.

Patienten der Gruppe PVI + nahmen zum Follow-Up Zeitpunkt signifikant mehr orale Antikoagulantien ein (PVI - 42,6% vs. PVI + 52,9%, $p < 0,01$). Mit Blick auf die weitere kardiale Medikation ergeben sich keine weiteren Unterschiede mehr.

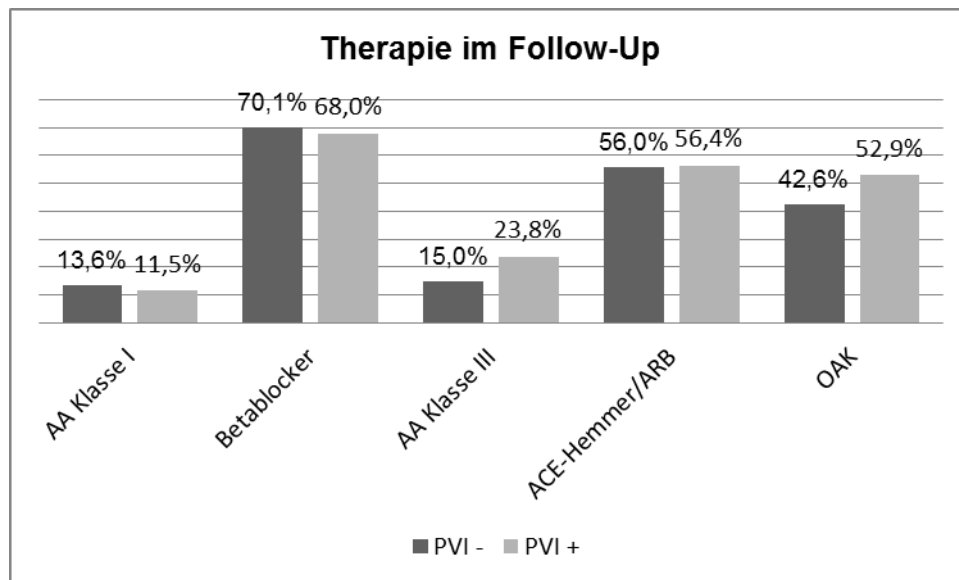


Abbildung 15: Medikamentöse Therapie im Follow-Up (AA: Antiarrhythmika; OAK Orale Antikoagulation)

Zum Follow-Up Zeitpunkt berichten signifikant mehr Patienten aus Gruppe PVI + noch eine Symptomatik ihres Vorhofflimmerns zu verspüren (PVI - 80,4% vs. PVI + 87,1%, $p < 0,05$).

Die einzelnen Gruppen betrachtet findet sich eine Besserung der klinischen Symptomatik in PVI - zu 72,5% und in PVI + zu 70,8% ($p = 0,65$). Weiterhin wird eine unveränderte klinische Symptomatik bei 23,9% der Patienten in der Gruppe PVI -, bei 25,8% in der Gruppe PVI + ($p = 0,59$) und eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik in PVI - bei 3,6% und in PVI + bei 3,3% ($p = 0,87$) angegeben.

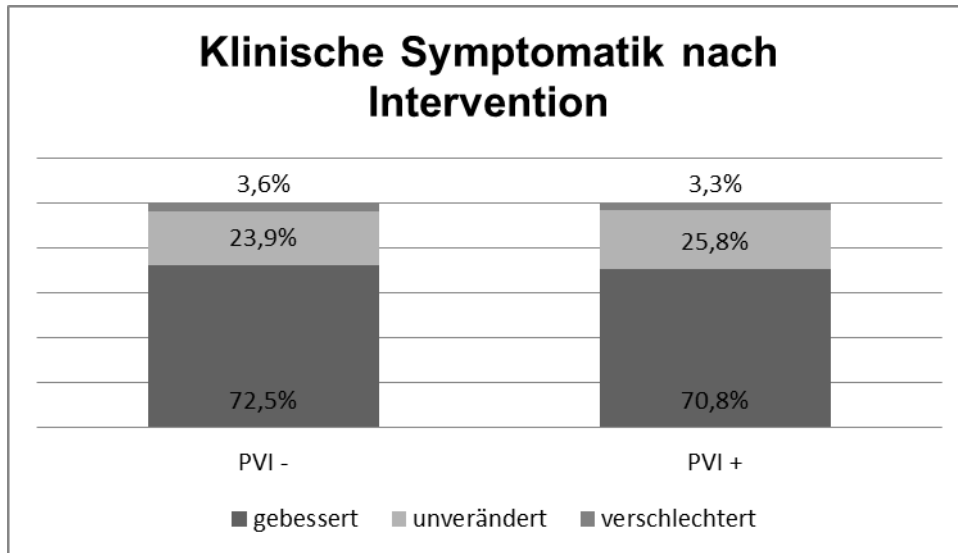


Abbildung 16: Klinische Symptomatik des Vorhofflimmerns nach Intervention

Bezüglich einer Rehospitalisierung im Follow-Up Zeitraum findet sich eine Tendenz, aber kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (PVI - 45,7% vs. PVI + 52,0%, $p=0,09$).

5.7 Analyse der Rezidive im Follow-Up

Auffällig im 1-Jahres Follow-Up ist die signifikant höhere Rezidivrate und klinische Symptomatik in der PVI + Gruppe. Zur weiteren statistischen Analyse der Rezidive im Follow-Up erfolgte zunächst eine neue Gruppenbildung und univariate Analyse der Rezidiv- bzw. Nichtrezidivkollektive innerhalb der Gruppe der alleinigen PVI und innerhalb der Gruppe PVI und Substratmodifikation.

Im Datensatz der alleinigen PVI findet sich bei Gegenüberstellung von Rezidiven ($n=267$; 43,2%) und Nichtrezidiven ($n=351$; 56,8%) die demographische Daten betrachtend ein geringer, aber signifikanter Unterschied, hinsichtlich der Altersverteilung der Patienten, mit etwas höherem Alter in der Gruppe der Rezidive (Rezidive: mittleres Alter 64 Jahre (57-70 Jahre); Nichtrezidive mittleres Alter 62 Jahre (54-69 Jahre); $p<0.05$). Hinsichtlich der Patienten im Alter über 75 Jahre bestand kein signifikanter Unterschied (Rezidive 3,4% vs. Nichtrezidive 3,7%; $p=0,82$). Die demographischen und anamnestischen Daten sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Männer	191 (71,5%)	260 (74,1%)	p=0,48
Frauen	76 (28,5%)	91 (25,9%)	p=0,48
Alter (Jahre)	64 (57-70)	62 (54-69)	p<0,05
Kardiale Grunderkrankung	99 (37,1%)	139 (39,6%)	p=0,52
Koronare Herzerkrankung	53 (19,9%)	74 (21,1%)	p=0,71
Stattgehabter Myokardinfarkt	10 (3,7%)	6 (1,7%)	p=0,11
Kardiomyopathie	13 (4,9%)	20 (5,7%)	p=0,65
<i>Dilatative Kardiomyopathie</i>	11 (84,6%)	13 (65,0%)	p=0,22
<i>Hypertrophe Kardiomyopathie</i>	2 (15,4%)	7 (35,0%)	p=0,22
Hypertensive Herzerkrankung	38 (14,2%)	55 (15,7%)	p=0,62
LV-Funktion (>50%)	194 (78,9%)	250 (74,9%)	p=0,26
LV-Funktion (41-50%)	39 (15,9%)	53 (15,9%)	p=1,0
LV-Funktion (≤40%)	13 (5,3%)	31 (9,3%)	p=0,07
Diabetes mellitus	23 (8,6%)	33 (9,4%)	p=0,74

Tabelle 13: Demographische und anamnestische Daten der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -

Einzige Unterschiede finden sich mit tendentiell häufiger hochgradig reduzierter systolischer LV-Funktion (LV-Funktion ≤40%) in der Gruppe ohne Rezidive und in der Einschätzung der klinischen Herzinsuffizienzsymptomatik der Patienten. Hier zeigt sich ein signifikant vermehrtes Auftreten der NYHA-Klasse III in der Rezidivgruppe (Rezidive 9,1% vs. Nichtrezidive 2,9%; p<0,05).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
NYHA I	52,5%	48,2%	p=0,51
NYHA II	37,4%	48,2%	p=0,10
NYHA III	9,1%	2,9%	p<0,05
NYHA IV	1,0%	0,7%	p=0,81

Tabelle 14: NYHA-Klassifikation der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -

Mit Blick auf die Arrhythmieanamnese, klinischer Symptomatik und ineffektiver vorheriger antiarrhythmischer Therapie finden sich keine signifikanten Unterschiede.

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Herzrasen/Palpitationen	96,6%	97,2%	p=0,70
Häufigkeit der Arrhythmieepisoden			
<i>mind. 1x pro Monat</i>	90,0%	87,6%	p=0,35
<i>mind. 1x pro Jahr</i>	10,0%	12,4%	p=0,35
Präsynkopen	1,9%	0,6%	p=0,13
Synkopen	2,3%	1,1%	p=0,28
ineff. vorherige antiarrhyth. Therapie	85,0%	85,2%	p=0,95

Tabelle 15: Arrhythmieanamnese, klinische Symptomatik, ineffektive antiarrhythmische Therapie der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -

Hinsichtlich der Gesamtheit der erfassten prozeduralen Parameter finden sich einzig signifikante Unterschiede im Bereich der präprozeduralen Bildgebung, wobei in der Gruppe der Rezidive bei alleiniger PVI häufiger eine präprozedurale Bildgebung und hier insbesondere ein CT-Datensatz genutzt wurde. Ansonsten können hinsichtlich vorherrschendem Rhythmus während Ablation, der Ablationsstrategie (zirkumferentiell oder segmental), Nutzung der Mappingverfahren, der Ablationsmethode und bezüglich Dauer bzw. radiologischen Daten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden (s. Tabelle 16).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Ablation bei Sinusrhythmus	95/266 (35,7%)	108/351 (30,8%)	p=0,20
Ablation bei Vorhofflimmern	171/266 (64,3%)	243/351 (69,2%)	p=0,20
Ablationsmethode			
<i>RF-Ablation</i>	212/267 (79,4%)	293/351 (83,5%)	p=0,19
<i>Cryoablation</i>	52/267 (19,5%)	57/351 (16,2%)	p=0,30
<i>sonstige Verfahren</i>	3/267 (1,1%)	1/351 (0,3%)	p=0,20
Ablationsstrategie			
<i>Zirkumferentielle PVI</i>	248/267 (92,9%)	324/351 (92,3%)	p=0,79
<i>Segmentale PVI</i>	37/267 (13,9%)	61/351 (17,4%)	p=0,24
Mapping Verfahren			
<i>konventionell</i>	98/267 (36,7%)	140/351 (39,9%)	p=0,42
<i>3D-Mapping</i>	164/267 (61,4%)	206/351 (58,7%)	p=0,49
<i>CARTO</i>	125/164 (76,2%)	139/206 (67,5%)	p=0,06
<i>Ensite/NavX</i>	21/164 (12,8%)	42/206 (20,4%)	p=0,05
<i>andere</i>	18/164 (11,0%)	24/206 (11,7%)	p=0,84
Bildgebung	164/267 (61,4%)	206/351 (58,7%)	p=0,49
<i>MRT</i>	6/267 (2,2%)	8/351 (2,3%)	p=0,98
<i>CT</i>	49/267 (18,4%)	32/351 (9,1%)	p<0,001
<i>ICE</i>	5/276 (1,9%)	4/351 (1,1%)	p=0,45
Prozedurale Charakteristika			
<i>Untersuchungsdauer (in Min.)</i>	180 (130-215)	180 (140-224)	p=0,07
<i>Ablationszeit (in Sek.)</i>	2662 (1500-3600)	2581 (1751-4226)	p=0,45
<i>Durchleuchtungsdauer (in Min.)</i>	29 (20-50)	32 (19-57)	p=0,38
<i>Flächendosisprodukt (cGy*cm2)</i>	4030 (2142-7858)	3780 (2093-6900)	p=0,46

Tabelle 16: Prozedurale Daten der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -

Bezüglich des primären Erfolges der Prozedur mit erfolgreicher Isolation der Pulmonalvenen gab es keine signifikanten Unterschiede. Auffällig war jedoch, dass Patienten mit einem Frührezidiv bis zur Entlassung signifikant mehr Rezidive im Follow-Up hatten. Wobei sich hieraus kein signifikanter Unterschied in der Dauer des stationären Aufenthaltes für die beiden Gruppen ergab (Rezidiv 4 (3-6) Tage, keine Rezidiv (4 (3-6) Tage, p=0,13).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
primärer Ablationserfolg	251/267 (94,0%)	331/351 (94,3%)	p=0,88
Frührezidiv bis zur Entlassung	27/267 (10,1%)	19/351 (5,4%)	p<0,05

Tabelle 17: Primärer Ablationserfolg und Frührezidive Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -

Hinsichtlich der hospitalen Komplikationen fanden in der Rezidivgruppe vermehrt leichte nichttödliche Komplikationen und hier, bei geringer Anzahl, signifikant

vermehrt leichte Blutungen, welche keiner ärztlichen Intervention bedurften (Rezidiv 10/267 (3,7%) vs. kein Rezidiv 2/294 (0,7%), $p < 0,01$). (s. Tabelle 18).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Schwere nichttdl. hospitale Komplikationen	1,1%	2,0%	$p=0,4$
<i>Stroke</i>	0,7%	0,6%	$p=0,78$
<i>Schwere Blutung (mit ärztl. Intervention)</i>	0,4%	1,4%	$p=0,19$
Moderate nichttdl. hospitale Komplikationen	1,7%	4,1%	$p=0,12$
<i>Aneurysma spurium</i>	0,7%	1,4%	$p=0,43$
<i>Perikardtampnade</i>	0,4%	1,4%	$p=0,28$
<i>Pneumothorax</i>	0,0%	0,7%	$p=0,21$
<i>Phrenikusparese</i>	0,0%	0,3%	$p=0,38$
<i>Pulmonalvenenstenose</i>	0,4%	0,3%	$p=0,86$
Leichte nichttdl. hospitale Komplikationen	4,3%	0,7%	$p < 0,01$
<i>Leichte Blutung (ohne ärztl. Intervention)</i>	3,7%	0,6%	$p < 0,01$
andere nichttdl. hospitale Komplikationen	2,2%	1,7%	$p=0,63$
<i>Pneumonie</i>	0,0%	0,7%	$p=0,21$
<i>Schleusen-Dissektion</i>	0,0%	0,3%	$p=0,38$

Tabelle 18: Gesamtprozedurale Komplikationen Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -

Die antiarrhythmische Therapie der beiden Gruppen betrachtend, fällt eine Tendenz zu vermehrten Gabe einer spezifischen antiarrhythmischen Medikation und vermehrten ACE-Hemmer/ARB-Gabe in der Rezidivgruppe auf. (s. Tabelle 19).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Antiarrhythmische Therapie	62,5%	54,7%	$p=0,05$
Antiarrhythmika Klasse I	30,3%	26,8%	$p=0,33$
Betablocker	75,7%	75,5%	$p=0,96$
Antiarrhythmika Klasse III	25,8%	25,6%	$p=0,95$
<i>Sotalol</i>	14,5%	21,1%	$p=0,28$
<i>Amiodaron</i>	82,6%	77,8%	$p=0,45$
<i>Neue Klasse III</i>	2,9%	2,2%	$p=0,79$
Antiarrhythmika Klasse IV	2,6%	1,1%	$p=0,17$
Digitalis	7,1%	4,3%	$p=0,12$
ACE-Hemmer/ARB	57,7%	49,9%	$p=0,05$
Orale Antikoagulation	91,4%	91,5%	$p=0,98$

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie bei Entlassung Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -

In der 1-Jahres Nachbeobachtung findet sich erwarteter Weise eine signifikante Besserung der klinischen Symptomatik in der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv, obwohl trotzdem in der Rezidivgruppe eine hohe Rate von Patienten über eine gebesserte klinische Symptomatik berichtet (s. Tabelle 20). Ebenfalls ist in der

Rezidivgruppe die Rehospitalisierungsquote signifikant höher (Rezidiv 71,5% (191/267) vs. kein Rezidiv 24,4% (79/324), $p < 0,0001$).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Symptomatik gebessert	56,9%	88,5%	$p < 0,0001$
Symptomatik unverändert	36,4%	11,1%	$p < 0,0001$
Symptomatik verschlechtert	6,7%	0,4%	$p < 0,001$

Tabelle 20: Klinische Symptomatik des Vorhofflimmerns nach Intervention Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -

Bezüglich der Erfassung der schweren, moderaten nichttödlichen Komplikationen und speziellen ablationsbedingten Komplikationen findet sich, in der Nachbeobachtung, zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (s. Tabelle 21).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Schwere nichttödliche Komplikationen	3,0%	1,5%	$p = 0,23$
<i>Myokardinfarkt</i>	0,4%	0,0%	$p = 0,27$
<i>Schlaganfall</i>	1,9%	0,3%	$p = 0,06$
<i>Schwere interventionsbed. Blutung</i>	0,7%	1,2%	$p = 0,56$
Moderate nichttödliche Komplikationen	8,3%	6,8%	$p = 0,55$
<i>Synkopen</i>	0,4%	0,6%	$p = 0,71$
<i>TIA</i>	0,4%	0,0%	$p = 0,27$
<i>Venenthrombose (Bein/Becken)</i>	0,0%	0,6%	$p = 0,21$
<i>Reanimation</i>	0,4%	0,3%	$p = 0,89$
<i>Moderate Blutung</i>	1,1%	0,9%	$p = 0,80$
<i>Leistenprobleme</i>	4,3%	3,2%	$p = 0,54$
<i>Percutane coronare Intervention (PCI)</i>	1,1%	0,6%	$p = 0,50$
Spezielle ablationsbedingte Komplikationen	1,1%	0,6%	$p = 0,50$
<i>Pulmonalvenenstenose</i>	0,4%	0,3%	$p = 0,89$
<i>Phrenicusparese</i>	0,8%	0,3%	$p = 0,45$

Tabelle 21: 1-Jahres Nachbeobachtung Komplikationen Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -

In der Nachbeobachtung findet sich nach einem Jahr, bei allerdings geringer Anzahl, eine signifikant erhöhte Rate an Schrittmacherimplantationen in der Rezidivgruppe nach alleiniger Pulmonalvenenisolation (Rezidiv 3,0% (8/266) vs. kein Rezidiv 0,9% (3/349), $p < 0,05$).

Die antiarrhythmische Therapie nach einem Jahr betrachtend, fällt in der Rezidivgruppe wiederum erwarteter Weise die signifikant höhere Einnahmerate an antiarrhythmischer Medikation und oraler Antikoagulation auf (s. Tabelle 22).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Antiarrhythmische Therapie	38,5%	23,0%	p<0,0001
Antiarrhythmika Klasse I	19,2%	9,0%	p<0,001
Betablocker	75,1%	66,0%	p<0,05
Antiarrhythmika Klasse III	18,1%	12,4%	p=0,05
<i>Sotalol</i>	8,3%	28,2%	p<0,05
<i>Amiodaron</i>	60,4%	61,5%	p=0,92
<i>Neue Klasse III</i>	31,3%	10,3%	p<0,05
Antiarrhythmika Klasse IV	2,3%	2,8%	p=0,69
Digitalis	9,4%	5,9%	p=0,11
ACE-Hemmer/ARB	58,9%	53,7%	p=0,21
Orale Antikoagulation	55,5%	32,0%	p<0,0001

Tabelle 22: Medikamentöse Therapie im Follow-Up Rezidive/Nicht-Rezidive PVI -

In der univariaten Analyse der Patienten nach Pulmonalvenenisolation und zusätzlicher Substratmodifikation (PVI +) finden sich bei Gegenüberstellung von Rezidiven (n=150; 59,1%) mit Nichtrezidiven (n=104; 40,9%) hinsichtlich demographischer und anamnestischer Daten keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 23) und somit ein homogenes Patientenkollektiv.

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Männer	115 (59,1%)	78 (75,0%)	p=0,76
Frauen	35 (23,3%)	26 (25,0%)	p=0,76
Alter (Jahre)	64 (56-69)	63 (55-68)	P=0,18
Kardiale Grunderkrankung	57 (38,0%)	39 (37,5%)	p=0,94
Koronare Herzerkrankung	31 (20,7%)	21 (20,2%)	p=0,93
Stattgehabter Myokardinfarkt	19 (12,7%)	13 (12,5%)	p=0,97
Kardiomyopathie	8 (5,3%)	7 (6,7%)	p=0,64
<i>Dilatative Kardiomyopathie</i>	7 (87,5%)	4 (57,1%)	p=0,18
<i>Hypertrophe Kardiomyopathie</i>	1 (12,5%)	3 (42,9%)	p=0,18
Hypertensive Herzerkrankung	22 (14,7%)	11 (10,6%)	p=0,34
LV-Funktion (>50%)	111 (89,5%)	74 (88,1%)	p=0,75
LV-Funktion (41-50%)	8 (6,5%)	7 (8,3%)	p=0,61
LV-Funktion (≤40%)	5 (4,0%)	3 (3,6%)	p=0,87
Diabetes mellitus	13 (8,7%)	9 (8,7%)	p=1,00

Tabelle 23: Demographische und anamnestische Daten der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +

In der Einschätzung der klinischen Herzinsuffizienzsymptomatik kann ebenfalls kein statistischer Unterschied zwischen beiden Gruppen aufgezeigt werden.

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
NYHA I	47,4%	53,8%	p=0,53
NYHA II	47,4%	41,0%	p=0,54
NYHA III	3,5%	5,1%	P=0,70
NYHA IV	1,8%	0,0%	p=0,41

Tabelle 24: NYHA-Klassifikation der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +

Hinsichtlich der Arrhythmieanamnese findet sich ein signifikant vermehrtes Auftreten der klinischen Symptomatik von Herzrasen und Palpitationen (s. Tabelle 25). Bezüglich der weiteren klinischen Symptomatik und vorherigen ineffektiven antiarrhythmischen Therapie können keine Unterschiede aufgezeigt werden.

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Herzrasen/Palpitationen	100,0%	95,2%	p<0,01
Häufigkeit der Arrhythmieepisoden			
<i>mind. 1x pro Monat</i>	95,3%	95,2%	p=0,96
<i>mind. 1x pro Jahr</i>	4,7%	3,8%	p=0,75
Präsynkopen	0,7%	1,0%	p=0,79
Synkopen	0,7%	1,9%	p=0,23
ineff. vorherige antiarrhyth. Therapie	96,0%	92,3%	p=0,20

Tabelle 25: Arrhythmieanamnese, klinische Symptomatik, ineffektive antiarrhythmische Therapie der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +

Die Gesamtheit der erfassten prozeduralen Charakteristika betrachtend, fällt eine verhältnismäßig signifikant häufiger durchgeführte zirkumferentielle PVI in der Rezidivgruppe bei PVI und zusätzlicher Substratmodifikation auf. Demgegenüber eine Tendenz zu vermehrter segmentaler PVI in der Gruppe ohne Rezidiv im Follow-Up bei geringer Anzahl (s. Tabelle 26). Die anderen Charakteristika zeigen sich gleichartig verteilt.

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Ablation bei Sinusrhythmus	45/150 (30,0%)	34/104 (32,7%)	p=0,65
Ablation bei Vorhofflimmern	105/150 (70,0%)	70/104 (67,3%)	p=0,65
Ablationsmethode			
<i>RF-Ablation</i>	149/150 (99,3%)	100/104 (96,2%)	p=0,07
<i>Cryoablation</i>	1/150 (0,7%)	2/104 (1,9%)	p=0,36
<i>sonstige Verfahren</i>	0/150 (0,0%)	2/104 (1,9%)	p=0,09
Ablationsstrategie			
<i>Zirkumferentielle PVI</i>	138/150 (92,0%)	85/104 (81,7%)	p<0,05
<i>Segmentale PVI</i>	18/150 (12,0%)	21/104 (20,2%)	p=0,07
<i>Lineare Läsionen</i>	94/150 (62,7%)	67/104 (64,4%)	p=0,78
Lokalisation LA	48/94 (51,1%)	33/67 (49,3%)	p=0,82
Lokalisation RA	59/94 (62,8%)	39/67 (58,2%)	p=0,56
Lokalisation RA-Isthmus	56/59 (94,9%)	38/39 (97,4%)	p=0,54
<i>fraktionierte Potentiale</i>	102/147 (69,4%)	62/104 (59,6%)	p=0,11
Mapping Verfahren			
<i>konventionell</i>	88/150 (58,7%)	60/104 (57,7%)	p=0,88
<i>3D-Mapping</i>	62/150 (41,3%)	44/104 (42,3%)	p=0,88
CARTO	28/62 (45,2%)	16/44 (36,4%)	p=0,37
Ensite/NavX	33/62 (53,2%)	27/44 (61,4%)	p=0,40
andere	1/62 (1,6%)	1/44 (2,3%)	p=0,81
Bildgebung	33/150 (22,0%)	24/104 (23,1%)	p=0,84
<i>MRT</i>	7/150 (4,7%)	5/104 (4,8%)	p=0,96
<i>CT</i>	26/150 (17,3%)	19/104 (18,3%)	p=0,85
<i>ICE</i>	5/150 (1,9%)	0/104 (0,0%)	p=0,06
Prozedurale Charakteristika			
<i>Untersuchungsdauer (in Min.)</i>	196 (150-240)	193 (150-243)	p=0,98
<i>Ablationszeit (in Sek.)</i>	4041 (2408-5809)	4239 (2580-5974)	p=0,59
<i>Durchleuchtungsdauer (in Min.)</i>	43 (28-61)	47 (29-60)	p=0,32
<i>Flächendosisprodukt (cGy*cm2)</i>	4568 (3008-9154)	5000 (2306-8381)	p=0,75

Tabelle 26: Prozedurale Daten der Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +

Bezüglich des primären Erfolges zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Prozedurergebnis zwischen Rezidiven und Nicht-Rezidiven. Dieses betrifft auch das Auftreten von Frührezidiven bis zur Entlassung des Patienten.

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
primärer Ablationserfolg	146/150 (97,3%)	99/104 (95,2%)	p=0,36
Frührezidiv bis zur Entlassung	15/150 (10,0%)	99/104 (8,7%)	P=0,72

Tabelle 27: Primärer Ablationserfolg und Frührezidive Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +

Ebenso findet sich kein Unterschied in der Dauer des stationären Aufenthaltes für die beiden Gruppen (Rezidiv 3 (2-4) Tage, kein Rezidiv 2 (2-4) Tage, $p=0,25$).

Die hospitalen Komplikationen gegenüberstellend finden sich, bei insgesamt geringer Anzahl bei diesen doch komplexen Prozeduren, mehr moderate und leichte nicht tödliche Komplikationen in der Gruppe ohne Rezidiv nach PVI mit Substratmodifikation. Ein Patient in dieser Gruppe benötigte interventionsbedingt auch eine Schrittmacherimplantation (Kein Rezidiv 1/104 (1,0%) vs. Rezidiv 0/150 (0,0%), $p=0,23$).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Schwere nichttdl. hospitalen Komplikationen	0,0%	1,0%	$p=0,23$
<i>Stroke</i>	0,0%	0,0%	--
<i>Schwere Blutung (mit ärztl. Intervention)</i>	0,0%	1,0%	$p=0,23$
Moderate nichttdl. hospitalen Komplikationen	0,0%	3,1%	$p<0,05$
<i>Aneurysma spurium</i>	0,0%	1,0%	$p=0,23$
<i>Perikardtampnade</i>	0,0%	0,0%	--
<i>AV-Block III. Grades</i>	0,0%	2,0%	$p=0,09$
<i>Phrenikusparese</i>	0,0%	0,0%	--
<i>Pulmonalvenenstenose</i>	0,4%	0,3%	$p=0,86$
Leichte nichttdl. hospitalen Komplikationen	1,4%	5,1%	$p=0,09$
<i>Leichte Blutung (ohne ärztl. Intervention)</i>	0,7%	4,8%	$p<0,05$
<i>AV-Block I. Grades</i>	0,7%	0,0%	$p=0,40$
andere nichttdl. hospitalen Komplikationen	1,3%	1,9%	$p=0,71$
<i>Pneumonie</i>	0,7%	1,0%	$p=0,80$
<i>Pleuraerguß</i>	0,7%	0,0%	$p=0,40$
<i>Perikarditis</i>	0,0%	1,0%	$p=0,23$

Tabelle 28: Gesamtprozedurale Komplikationen Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +

Hinsichtlich der Entlassmedikation der Patienten fällt eine signifikant vermehrte Gabe von Betablockern in der Gruppe der Nicht-Rezidive auf. Insgesamt zeigt sich aber die Gabe weiterer spezifischer Antiarrhythmika in der Rezidivgruppe tendentiell vermehrt (s. Tabelle 29).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Antiarrhythmische Therapie	74,0%	62,5%	p=0,05
Antiarrhythmika Klasse I	28,0%	28,8%	p=0,88
Betablocker	66,7%	81,7%	p<0,01
Antiarrhythmika Klasse III	44,7%	32,7%	p=0,06
<i>Sotalol</i>	9,0%	2,9%	p=0,26
<i>Amiodaron</i>	88,1%	94,1%	p=0,34
<i>Neue Klasse III</i>	3,0%	2,9%	p=0,99
Antiarrhythmika Klasse IV	3,3%	1,0%	p=0,22
Digitalis	5,3%	3,8%	p=0,58
ACE-Hemmer/ARB	38,0%	42,3%	p=0,49
Orale Antikoagulation	95,3%	92,3%	p=0,31

Tabelle 29: Medikamentöse Therapie bei Entlassung Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +

Wie in der Analyse der alleinigen PVI findet sich in der Gegenüberstellung der Rezidive/Nicht-Rezidive bei PVI und Substratmodifikation erwarteter Weise nach einem Jahr eine signifikante gebesserte klinische Symptomatik in der Gruppe ohne Rezidiv. Auch hier zeigt sich aber auch in der Rezidivgruppe ein großer Anteil mit gebesserter Symptomatik (s. Tabelle 30). Ebenfalls ist in der Rezidivgruppe die Rehospitalisierungsquote signifikant höher (Rezidiv 71,1% (106/149) vs. kein Rezidiv 22,1% (21/95), $p<0,0001$).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Symptomatik gebessert	61,3%	88,9%	p<0,0001
Symptomatik unverändert	33,6%	11,1%	p<0,001
Symptomatik verschlechtert	5,1%	0,0%	p=0,05

Tabelle 30: Klinische Symptomatik des Vorhofflimmerns nach Intervention Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +

Bezüglich der Erfassung der schweren, moderaten nichttödlichen Komplikationen und speziellen ablationsbedingten Komplikationen findet sich, in der Nachbeobachtung nach einem Jahr zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (s. Tabelle 31).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Schwere nichttödliche Komplikationen	2,7%	2,1%	p=0,78
<i>Myokardinfarkt</i>	0,7%	0,0%	p=0,43
<i>Schlaganfall</i>	0,7%	0,0%	p=0,43
<i>Schwere interventionsbed. Blutung</i>	1,3%	2,1%	p=0,64
Moderate nichttödliche Komplikationen	8,8%	6,7%	p=0,58
<i>Synkopen</i>	0,7%	1,1%	p=0,74
<i>TIA</i>	0,7%	1,1%	p=0,74
<i>Moderate Blutung</i>	0,7%	0,0%	p=0,43
<i>Leistenprobleme</i>	3,5%	2,2%	p=0,55
<i>Percutane coronare Intervention (PCI)</i>	4,0%	2,1%	p=0,42
Spezielle ablationsbedingte Komplikationen	1,3%	0,0%	p=0,26
<i>Phrenicusparese</i>	1,3%	0,0%	p=0,26

Tabelle 31: 1-Jahres Nachbeobachtung Komplikationen Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +

Ähnlich wie in der Analyse nach alleiniger PVI findet sich in der Rezidivgruppe nach PVI und Substratmodifikation eine signifikant höhere Rate an Schrittmacherimplantationen und eine CRT-Implantation nach einem Jahr (Rezidiv 4,7% (7/150) vs. kein Rezidiv 0,0%, p<0,05).

Die antiarrhythmische Therapie nach einem Jahr betrachtend, zeigt sich in der Rezidivgruppe eine signifikant vermehrte Einnahme einer spezifischen antiarrhythmischen Therapie und Einnahme einer oralen Antikoagulation. Hinsichtlich der Betablockertherapie kann kein statistisch signifikanter Unterschied mehr verzeichnet werden (s. Tabelle 32).

	Rezidiv	kein Rezidiv	Signifikanz
Antiarrhythmische Therapie	44,3%	23,2%	p<0,001
Antiarrhythmika Klasse I	14,1%	7,4%	p=0,11
Betablocker	64,4%	73,7%	P=0,13
Antiarrhythmika Klasse III	31,5%	11,6%	p<0,001
<i>Sotalol</i>	10,6%	9,1%	p=0,88
<i>Amiodaron</i>	44,7%	63,6%	p=0,26
<i>Neue Klasse III</i>	44,7%	27,3%	p=0,29
Antiarrhythmika Klasse IV	2,7%	4,2%	p=0,51
Digitalis	6,7%	2,1%	p=0,10
ACE-Hemmer/ARB	57,4%	54,7%	p=0,68
Orale Antikoagulation	63,8%	35,8%	p<0,0001

Tabelle 32: Medikamentöse Therapie im Follow-Up Rezidive/Nicht-Rezidive PVI +

In der univariaten Analyse der Rezidive/Nicht-Rezidive nach PVI und Substratmodifikation konnten wenige Unterschiede zwischen den beiden Gruppen dargestellt werden. So findet sich in der Rezidivgruppe signifikant häufiger eine zirkumferentiell durchgeführte PVI und eine tendentiell häufigere Gabe spezifischer Antiarrhythmika zur Entlassung. Dem gegenüber findet man in der Nicht-Rezidivgruppe eine Tendenz zu häufigerer segmentaler PVI, sowie eine signifikant häufigere Betablockertherapie zur Entlassung, welche sich allerdings im Follow-Up wieder anglich. Demographische Faktoren sind uniform.

Zur weiteren Evaluation von Abhängigkeitsstrukturen in dem vorliegenden Datensatz wurde mit Hilfe eines logistischen Modells der Effekt der zusätzlichen Ablationen für das Auftreten eines Rezidivereignisses bei Überlebenden im 1-Jahres-Follow-Up adjustiert für Alter (linear), bekannte LVEF $\leq 40\%$, zirkumferentielle PVI, hospitalisiertes Frührezidiv und High-volume Center (>200 eingeschlossene Untersuchungen in das Register).

Variable	adjustierte Odds Ratio	95%-KI	Signifikanz
PVI+Substratmodifikation vs. alleinige PVI	1,89	1,39-2,56	$p < 0,001$

Nicht signifikante Variablen ($p > 0,2$): Geschlecht, Z.n. Myokardinfarkt, LVEF, Ablationskatheter mit 4mm Spitze, Diabetes, KHK, Episoden $>1x/\text{Monat}$, 3D-Mapping, RF-Ablation, Antiarrhythmika Klasse 3; unvollständig dokumentiert: Hypertonie, pAVK

Tabelle 33: Effekt der PVI mit Substratmodifikation auf das Auftreten eines Rezidivs

Nach Adjustierung für die oben angeführten Variablen bleibt die deutliche Signifikanz des Effektes für ein vermehrtes Auftreten eines Rezidivs im 1-Jahres-Follow-Up bei Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation bestehen.

Aufgrund des vorliegenden Datensatzes konnte mittels logistischer Modelle allerdings kein Prädiktor für die Vorhofflimmerrezidive in dem Kollektiv der Pulmonalvenenisolation und zusätzlicher Substratmodifikation gefunden werden.

Letztendlich konnte nur für das gesamte untersuchte Patientenkollektiv (alleinige PVI und PVI mit Substratmodifikation) in einer Analyse zur Evaluation der Determinanten

für Vorhofflimmerrezidive im 1-Jahres Follow-Up gezeigt werden, dass das Alter signifikant mit dem Auftreten eines Rezidivs verbunden ist.

Variable	adjustierte Odds Ratio	95%-KI	Signifikanz
Alter (je 10 Jahre)	1,26	1,08-1,46	p=0,002
Weiblich	0,95	0,68-1,31	p=0,74
Diabetes	0,89	0,55-1,46	p=0,65
kardiale Grunderkrankung	0,89	0,66-1,67	p=0,45
Antiarrhythmika Klasse I oder III	1,26	0,94-1,67	p=0,12
High-volume Center	0,78	0,57-1,08	p=0,13

Tabelle 34: Determinanten für Rezidive im Gesamtkollektiv

Zur weiteren Evaluation der Frage der Ursache der zusätzlich durchgeführten Substratmodifikation erfolgte mit Hilfe eines logistischen Modelles die Bestimmung der Determinanten für die zusätzlich durchgeführte Substratmodifikation.

Variable	adjustierte Odds Ratio	95%-KI	Signifikanz
Z.n. Myokardinfarkt	3,63	1,87-7,05	p<0,001
Episoden > 1x/Monat	2,75	1,4-5,42	p=0,003
systol. LVEF ≤40%	0,27	0,11-0,62	p=0,002
RF-Ablation als prim. Methode	8,97	2,46-32,67	p<0,001
Ablationskatheter mit 4mm Spitze	4,46	2,15-9,26	p<0,001
3D-Mapping	0,32	0,23-0,45	p<0,001
High-volume center	0,34	0,22-0,51	p<0,001

Nicht signifikante Variablen (p>0,2): Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus, KHK, Zirkumferentielle PVI, Auftreten einer Zweitarrhythmie bis zur Entlassung; unvollständig dokumentiert: Hypertonie, pAVK

Tabelle 35: Determinanten für die zusätzlich durchgeführte Substratmodifikation

In der multivariaten Analyse wurde für selektierte Risikofaktoren adjustiert. Hier zeigte sich, dass ein Zustand nach Myokardinfarkt, Episoden >1x monatlich, RF-Ablation als primäre Ablationsmethode und die Nutzung eines Ablationskatheters mit einer 4mm Elektrode signifikant mit der zusätzlichen Substratmodifikation im vorliegenden Kollektiv assoziiert sind. Die Durchführung einer Substratmodifikation zusätzlich zur PVI als Ersteingriff bei persistierendem Vorhofflimmern war mit 3D-Mapping und durch ein High-volume Center (>200 eingeschlossene Untersuchungen in das Register) weniger wahrscheinlich.

6. Diskussion

Die Katheterablation hat sich als effektive Behandlungsmethode bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern und therapierefraktärer medikamentöser Therapie erwiesen (12). Die katheterbasierte Grundlage der heutigen Therapie des Vorhofflimmerns ist die bahnbrechende Entdeckung von Haissaguerre et al., dass Vorhofflimmern durch ektope Foci, überwiegend im ostialen Bereich der Pulmonalvenen lokalisiert, induziert und mittels Radiofrequenz-Ablation behandelt werden kann (38). Aktuell wird die Katheterablation auch zunehmend bei persistierendem und lang-persistierendem Vorhofflimmern eingesetzt und Daten kleinerer prospektiv, randomisierter Studien zeigen auch einen Vorteil gegenüber einem medikamentösen Therapiemanagement (111). Letztendlich demonstrieren allerdings Langzeitdaten, dass erstens mitunter mehr als eine Ablationsprozedur erfolgen muss und zweitens die alleinige Pulmonalvenenisolation nicht unbedingt ausreichend ist. Somit kann eventuell ein zusätzlicher Gewinn durch eine weitere linksatriale Substratmodifikation begleitend zur Pulmonalvenenisolation erzielt werden (113) (114). Allerdings sind auch hier die Langzeitergebnisse mit dem Erhalt eines Sinusrhythmus bei ausgiebiger linksatrialer Substratmodifikation nicht mit dem Ansatz bei paroxysmalem Vorhofflimmern zu vergleichen (112). Die Anlage eines validen Linienkonzeptes ist teils schwierig zu erreichen und birgt über verschiedene Mechanismen das Risiko neuer symptomatischer linksatrialer Tachykardien (115) (117) (118). Die Ergebnisse der Anlage von CFAE sind im Patientenkollektiv des persistierenden Vorhofflimmerns ebenfalls divergierend und das zu behandelnde Substrat variiert und ist nicht klar definiert (120) (121) (122).

Bisher ist es final unbeantwortet, ob für den elektrophysiologischen Primäreingriff bei persistierendem Vorhofflimmern eine alleinige PVI oder eine PVI mit zusätzlicher Substratmodifikation erforderlich ist.

6.1 Untersuchungskollektiv

Das Untersuchungskollektiv dieser Arbeit entstammt dem prospektiv, multizentrisch geführten Deutschen Ablations-Qualitätsregister, welches die Ablationsprozeduren von 55 teilnehmenden Zentren erfasst und dokumentiert. Die aus diesem Register

gewonnenen Daten spiegeln den klinischen Alltag in deutschen kardiologischen Abteilungen wieder und dienen der Qualitätssicherung, sowie Dokumentation klinischer Sicherheit und der Erfolgsraten.

Von März 2007 bis April 2012 wurden, inklusive der einjährigen Nachbeobachtungszeit, 909 Patienten, welche als Ersteingriff eine Pulmonalvenenisolation bei persistierendem Vorhofflimmern erhielten und kein relevantes Klappenvitium hatten, in das Register eingeschlossen. Diese Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe PVI - erhielt alleinig eine Pulmonalvenenisolation und die Gruppe PVI + eine Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation. Von der endgültigen Analyse ausgeschlossen wurden die im ursprünglichen Fragebogen erfassten Patienten mit kongenitalen bzw. erworbenen Klappenvitien. Dies geschah zur Vermeidung einer einseitigen statistischen Variierung, da in der Abfrage keine genaue Differenzierung der Vitien, sowie der Methode der Quantifizierung erfolgt ist, und die jeweilige Diskriminierung einer hohen Untersuchervariabilität unterliegen kann (123).

Die einzelnen demographischen Aspekte betrachtend, zeigen sich die Gruppen sehr homogen. In der Gruppe mit PVI und Substratmodifikation finden sich etwas mehr Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt bei insgesamt geringerer Anzahl und ohne signifikanten Unterschied in der Inzidenz einer KHK zwischen den beiden Kollektiven. Der Umstand der vermehrt stattgehabten Myokardinfarkte bei PVI + kann in einem multivariaten Modell auch als Determinante für die zusätzlich durchgeführte Substratmodifikation dargestellt werden und könnte ein Hinweis für strukturelle kardiale Veränderungen sein, welche einen komplexeren elektrophysiologischen Zustand bedingen. Morphologische Aspekte im Hinblick auf stattgehabte Myokardinfarkte sind im vorliegenden Patientenkollektiv nicht erfasst, sollten aber resultierend in kommenden Untersuchungen ebenfalls evaluiert werden.

In diesem Kontext kann auch dargestellt werden, dass der größere Anteil der Gruppe PVI + eine normale LV-Funktion im Vergleich zu der Gruppe PVI -, in der vergleichsweise mehr Patienten eine leichtgradig reduzierte systolische LV-Funktion aufweisen. Mit Blick auf die Gesamtheit der kardialen Grunderkrankungen besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,97$). Man könnte ein kardial gesünderes Kollektiv postulieren. Allerdings sind mögliche weitere pathophysiologische Ursachen, wie zum

Beispiel eine mögliche Tachymyopathie durch schnell übergeleitetes Vorhofflimmern, leider limitierenderweise nicht erfasst worden und bei möglichen untersucherabhängigen Variabilitäten, sowie verschiedenen Möglichkeiten der echokardiographischen Bestimmung der systolischen LV-Funktion wäre eine Vereinheitlichung der Methodik in kommenden Registern wünschenswert (124).

Die klinische Symptomatik der Arrhythmie betreffend, berichtet der überwiegende Anteil der Patienten über Herzrasen und Palpitationen. Weitere Symptomatik wird weniger häufig beschrieben. Gleich gewichtete Hinweise auf die klinische Symptomatik findet man auch in anderen Untersuchungen (125). Der überwiegende Anteil beider Gruppen berichtet über symptomatische Vorhofflimmerepisoden mindestens einmal monatlich, wobei dieser Anteil in PVI + signifikant überwiegt, wie auch die medikamentös antiarrhythmische Therapieresistenz im Vorfeld der Untersuchung.

6.2 Prozedur

Das Prozedurergebnis betrachtend, findet sich eine nahezu gleiche primäre Erfolgsrate in beiden Kollektiven (94,0% vs. 96,6%). Der hohe Anteil dieser spricht für den routinierten klinischen Einsatz der Methode in den teilnehmenden Zentren. Die Ablationsmethodik der beiden Gruppen unterscheidet sich signifikant im Einsatz der Cryoablation gegenüber der RF-Ablation (Cryoablation: PVI - 17,4% vs. PVI + 1,1%; RF-Ablation: PVI - 82,0% vs. PVI + 98,1%). Ursächlich für diesen Umstand ist die Wahl der primären Strategie, ob eine alleinige PVI bzw. PVI und Substratmodifikation durchgeführt werden soll. Die Anlage von linearen Läsionen bzw. CFAE ist mit einer ballonbasierten Methode nicht möglich. Der Einsatz beider Verfahren für einen Eingriff würde die Kosten deutlich erhöhen und die Prozedur methodisch erschweren. Hinsichtlich der Erfolgsraten zur Pulmonalvenenisolation sind die RF-Ablation und Cryoablation, größere Metanalysen betrachtend, vergleichbar (126) (107).

Hinsichtlich des prozeduralen Vorgehens der Pulmonalvenenisolation unterscheiden sich die beiden Kollektive gering in der Durchführung der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation (92,6% vs. 87,1%), während ein segmentaler Ansatz in gleichem Verhältnis durchgeführt wurde. Ob dieser prozedurale Unterschied einen

Einfluss auf das Ergebnis der langfristigen Pulmonalvenenisolation hat, kann durch die vorliegenden Daten nicht belegt werden. Insgesamt ist die Datenlage mit Blick auf die zirkumferentielle und segmentale Herangehensweise begrenzt und widersprüchlich. So zeigten Arentz et al. in einer kleinen prospektiv randomisierten Studie eine höhere Erfolgsrate des zirkumferentiellen Ansatzes gegenüber des segmentalen bei einer Follow-Up Zeit von ungefähr 15 Monaten (75) (6). In diesem Kontext ist allerdings letztendlich das Ziel der kompletten elektrischen Isolation der Pulmonalvenen wesentlich und diese wird auch im Expertenkonsensus gefordert (6).

Im Hinblick auf das prozedurale Vorgehen findet sich ein konventionelles Mapping in PVI + häufiger und die Anwendung eines 3D-Mappingsystemes in der PVI - Gruppe häufiger (jeweils $p < 0,0001$). In der multivariaten Analyse zeigte sich hinsichtlich des Effektes der zusätzlichen Substratmodifikation für das Auftreten eines Rezidivereignisses jeweils kein Effekt. Vor dem Hintergrund der zeitlichen Entwicklung und nun breiten Etablierung der 3D-Mappingsysteme müssen diese Daten im Rahmen des Fortschrittes in der elektrophysiologischen Therapie gesehen werden.

Die einzelnen Prozedurdaten betrachtend, zeigt sich bei alleiniger PVI eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich Untersuchungsdauer, Durchleuchtungszeit und dem Flächendosisprodukt, welche im Rahmen der zusätzlich zur PVI durchgeführten Ablationen interpretiert werden muss. Prozedurale Daten zur Pulmonalvenenisolation sind bisher vielfach veröffentlicht worden. Eine Metaanalyse randomisierter Studien von Piccini et al. wies eine Prozedurdauer von 81 ± 31 bis $357,4 \pm 47,6$ Minuten und eine durchschnittliche Durchleuchtungszeit von 64 ± 48 Minuten auf (127). Die prozeduralen Daten im Deutschen-Ablations-Qualitätsregister bei Pulmonalvenenisolation und zusätzlicher Substratmodifikation sind insgesamt niedriger als in vielen bisherigen Veröffentlichungen. Ursache für diese Differenz ist der routinemäßig zunehmende Einsatz der Pulmonalvenenisolation als wirkungsvolles Therapieverfahren mit deutlichem Erfahrungszuwachs der Untersucher, bewusstem Einsatz der Röntgenstrahlung und auch die standardmäßige Nutzung von 3D Mappingverfahren, welche Röntgen auf ein Minimum beschränken sollen (127) (128).

In der Inzidenz periprozeduraler Komplikationen graduiert in schwere, moderate und leichte nichttödliche Komplikationen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen und diese entsprechen auch bisherigen Publikationen (96) (95).

Die medikamentöse Therapie bei Entlassung betrachtend, fällt der signifikant höhere Einsatz von spezifischen Antiarrhythmika in der Gruppe Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation auf (69,3% vs. 57,9%). Hier insbesondere der Einsatz von Antiarrhythmika der Gruppe III, mit Amiodaron im Speziellen. Das Auftreten von Frührezidiven bis zur Entlassung, welche eine erweiterte Therapie benötigen, scheint hier keine Rolle zu spielen, da zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied besteht ($p=0,27$). Die Ursache wird in einer komplexeren elektrophysiologischen Situation zum Untersuchungszeitpunkt bzw. davor liegen und ist aus den vorliegenden Daten leider nicht sicher zu schließen. Bereits im Vorfeld der Intervention bestand ein Unterschied in der medikamentösen antiarrhythmischen Therapieresistenz zwischen den beiden Gruppen (85,4% vs. 94,3%, $p<0,001$).

6.3 Nachbeobachtung

Für beide Kollektive der Untersuchung zeigt sich eine ausgesprochen hohe Follow-Up Quote mit 98% bzw. 97% ($p=0,36$) nach einem Jahr, dies spricht für die Kohärenz der Daten.

Auch für den Nachbeobachtungszeitraum finden sich keine signifikanten Unterschiede in den Gesamtgruppen der schweren bzw. moderaten nichttödlichen Komplikation und speziellen ablationsbedingten Komplikationen. Die einzelnen Untergruppen betrachtet, fällt einzig der Umstand des vermehrten Vorhandenseins einer interventionsbedürftigen KHK im Follow-Up Zeitraum in der Gruppe PVI mit Substratmodifikation auf (3,3% vs. 0,8%; $p<0,05$).

Ein interessanter Aspekt der Nachbeobachtung nach einem Jahr ist die deutlich reduzierte Einnahme einer antiarrhythmischen Medikation. Sowohl in der Gruppe der alleinigen PVI, als auch bei PVI mit Substratmodifikation fand sich eine verminderte Einnahme (30% vs. 36,1%; $p=0,09$). Der zuvor bestehende signifikante Unterschied

zugunsten der Gruppe mit Substratmodifikation besteht nur noch als Tendenz. Im Detail betrachtet berichtet ein Großteil der Patienten mit klinischer Symptomatik dieser Untersuchung über eine Besserung ihrer klinischen Beschwerden und von diesen insbesondere ein signifikant höherer Anteil in der Gruppe mit PVI und Substratmodifikation (80,4% vs. 87,1%, $p < 0,05$). Eine verminderte Einnahme der Medikamente bei Besserung der klinischen Symptomatik nach Ablation ist somit sicherlich ursächlich.

Die Untergruppen betrachtend, findet sich korrespondierend eine verminderte Einnahme bei allen Antiarrhythmika, außer bei Dronedaron, welches zu einem geringen Prozentsatz vermehrt verordnet wurde. Dies ist ein Umstand der, den Zeitraum der Datenerhebung von 2007 bis 2012 betrachtend, nicht verwundert, da dieser zum Teil vor Veröffentlichung der PALLAS- bzw. ANDROMEDA-Studienergebnisse liegt. In diesen konnte Dronedaron ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil nachgewiesen werden (69) (129). Neben des sicherlich bestehenden klinischen Erfolges der Katheterintervention muss ursächlich für die insgesamt verminderte Einnahme der Antiarrhythmika auch die Abbruchrate dieser Therapie in Betracht gezogen werden. Kürzlich von LaPointe et al. veröffentlichte Daten zeigen eine deutlich reduzierte Compliance zu einer spezifischen antiarrhythmischen Therapie gerade nach einem Follow-Up-Zeitraum von einem Jahr (130).

Die Effektivität der durchgeführten Interventionen dieser Untersuchung bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern betrachtend, zeigt sich eine signifikante Überlegenheit der Gruppe mit alleinig durchgeführter Pulmonalvenenisolation. Die Patienten, welche PVI mit Substratmodifikation erhielten, wiesen in 59,1% ein Rezidiv im Follow-Up auf (Rezidiv im FU: alleinige PVI 43,2% vs. 59,1% PVI+Substratmodifikation; $p < 0,0001$). Es findet sich korrespondierend bei den Patienten, welche eine alleinige PVI erhielten, zudem ein signifikant höherer Anteil an Patienten ohne weitere medikamentös antiarrhythmische Therapie mit Klasse I bzw. Klasse III Antiarrhythmika im Follow-Up.

Nach Adjustierung bleibt in einem multivariaten Modell die deutliche Signifikanz des Effektes für ein vermehrtes Auftreten eines Rezidivs im 1-Jahres-Follow-Up bei Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation bestehen.

Mittels logistischer Modelle konnte kein Prädiktor für die Vorhofflimmerrezidive in diesem Kollektiv gefunden werden. Insgesamt muss man das Fehlen sicherer Prädiktoren für das Auftreten eines Rezidivs nach Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation im Sinne des Vorliegens einer komplexeren elektrophysiologischen Situation interpretieren. Unterstützt wird dies durch den erwähnten signifikant vermehrten Einsatz von spezifischen Antiarrhythmika in PVI +. Die alleinige Pulmonalvenenisolation stellt sich in dem vorliegenden Patientenkollektiv als erfolgreiche Therapie dar.

Letztendlich hat die Durchführung zusätzlicher Ablationen zur Pulmonalvenenisolation die Strahlendosis signifikant erhöht, die Interventionszeit verlängert und das Wiederauftreten von Vorhofflimmern vergleichsweise nicht reduziert. Die Durchführung zusätzlicher Substratmodifikationen birgt zudem das Risiko weiterer proarrhythmischer Effekte, welche auch eine intensivere klinische Symptomatik hervorrufen können (115).

Kürzlich vorgestellte Daten der prospektiv randomisierten STAR-AF-2 Studie unterstützen diese Aussagen. In der Studie wurden Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern in Gruppen mit einer alleinigen PVI, PVI und CFAE und PVI mit einem Linienkonzept (linksatriale Dachlinie und Mitralisthmuslinie) eingeteilt. Der primäre Endpunkt des Vorhofflimmerrezidivs mit oder ohne antiarrhythmischer Therapie zeigte sich ohne signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Weiterhin konnte auch nach zwei stattgehabten Interventionen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit oder ohne antiarrhythmischer Therapie festgestellt werden (131).

Die vorliegende Untersuchung aus dem Deutschen Ablations-Qualitätsregister hat viele der bekannten Prädiktoren erfasst. Durch neuere Studiendaten sind eine Vielzahl neuer Einflußfaktoren belegt worden, welche eine individualisierte Herangehensweise nach erfolgter Pulmonalvenenisolation als Basis des Primärkonzeptes nahelegen. Durch McGann et al. ist die Beziehung des Ausmaßes des fibrotischen Umbaus zum Ablationserfolg belegt. Dieser wurde in präinterventionellen MRT-Untersuchungen erfasst (105). Die Rolle der Größe des linken Vorhofes ist hingegen umstritten. Während bei McGann et al. das erhöhte Vorhofvolumen kein signifikanter Prädiktor war, demonstrieren andere Studien das

erhöhte Vorhofflimmerrezidivrisiko nach der ersten PVI bei dilatiertem Vorhof (132). Interessanterweise kann trotz deutlicher Dilatation nach elektrophysiologischer Intervention ein „Reverse Remodeling“ erreicht werden und sich folgend auch die systolische LV-Funktion verbessern (133). Weiterhin scheint der vorherrschende Rhythmus im Vorfeld und während der Ablation wichtig zu sein. So zeigten Rivard et al., dass ein Erhalt des Sinusrhythmus vor Katheterablation das notwendige Ausmaß der Ablation bei gleicher klinischer Effektivität reduziert (134). Ein weiterer Ansatz ist die Evaluation der Rolle der Pulmonalvenen beim Vorhofflimmererhalt mittels Analyse der dominanten Frequenz (DF – dominant frequency). So konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmern häufiger während PVI terminiert, wenn die Pulmonalvene mit der höchsten DF isoliert wird (135).

Somit stellt sich die Frage nach der richtigen Interventionsstrategie für den elektrophysiologischen Eingriff bei persistierendem Vorhofflimmern. Essentiell für den Erfolg sind sicherlich die Identifikation der wesentlichen Prädiktoren und die Kenntnis um das zugrunde liegende Substrat, um einen dauerhaften Erfolg zu erreichen. Ungleich der Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmern ist die ungezielte empirische Applikation von zusätzlichen interventionellen Konzepten in Form von Linien und CFAEs, mit einem unzureichenden Erfolg behaftet, wie uns die vorliegenden Daten demonstrieren.

Heißt dies, dass keine weitere Ablation zusätzlich zur PVI notwendig ist?

Aktuell wird eine Vielzahl von neuen Ansätzen entwickelt, um zu sehen, ob bessere Langzeitergebnisse möglich sind. Ziel der Entwicklung neuer Therapieansätze ist eine individualisierte Therapie mit besonderer Berücksichtigung des patientenspezifischen elektrischen und anatomischen Substrates, unter Vermeidung empirischer Läsionen. So stellten Kottkamp et al. in einem substratbasierten Ansatz fibrotische Areale im linken Vorhof im Sinusrhythmus über ein elektroanatomisches „voltage map“ dar. Diese Areale wurden zirkumferentiell isoliert und mit bestehenden Pulmonalvenenisolationslinien zur Vermeidung von Sekundärrhythmen verbunden (BIFA – box isolation fibrotic areas) (136). Vorteil dieses Ansatzes ist neben der einfachen Durchführbarkeit ohne zusätzliches Aktivationsmapping sicherlich die Idee des Erhalts gesunden Vorhofgewebes. Nicht definiert hingegen sind Grenzwerte für das „voltage map“, der sichere Vergleich der niedrigamplitudigen Areale mit MRT-

Untersuchungen und wie genau mit den niedrigamplitudigen Arealen verfahren werden soll – ob nur einfache Durchführung zirkumferentieller oder linearer Ablation durch die Region, oder auch einfache Homogenisierung des Areals. Eine weitere durch Narayan et al. vorgestellte und bereits eingangs erwähnte Herangehensweise basiert auf der Idee der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns durch „localized sources“, deren direkte Ablation und Terminierung zu guten Ergebnissen führen kann (49). Eine auf dieser FIRM – Methode unter Nutzung eines 64-poligen Katheters (focal impulse and rotor modulation) basierende weiterführende Studie zeigte eine Überlegenheit gegenüber der konventionellen Herangehensweise mit Triggerelimination (137). Für diese Methode der Rotorenablation sprechen die pathophysiologische Nachvollziehbarkeit, in kleineren Studien belegte Effektivität und auch räumliche Stabilität auf anatomische Strukturen bezogen. Nachteilig sind unter anderem die Qualität der Signale (in Abhängigkeit von dem Wandkontakt des Mappingkatheters) und auch die zeitliche Unbeständigkeit mit Auftreten unbeständiger, aber auch stabiler Rotoren deren Mechanismus derzeit nicht erklärt werden kann.

Letztendlich sind auch die Endpunkte der verschiedenen Vorgehensweisen nicht klar definiert. Ist es das Ziel nur das jeweilige Substrat zu modifizieren (z.B. valide Anlage von Pulmonalvenenisolationslinien), muss Vorhofflimmern in der Prozedur durch Ablation terminiert und ein Sinusrhythmus erreicht werden? In der STAR-AF-2 Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Terminierung des Vorhofflimmerns in den einzelnen Gruppen (PVI: 8%, PVI+CFAE: 45%, PVI+Linien: 22%; $p < 0,001$) bei insgesamt allerdings dann fehlendem Unterschied hinsichtlich des primären Endpunktes des Vorhofflimmerrezidives (131). Eine Frage, welche es noch zu beantworten gilt, wie auch ob es von Vorteil ist einen Sinusrhythmus während der Prozedur zu haben? So könnten prozedurale Endpunkte, wie zum Beispiel eine Pulmonalvenenisolation besser im Sinusrhythmus evaluiert werden. In der vorliegenden Arbeit bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen der PVI – und PVI + hinsichtlich Ablation in Sinusrhythmus oder bei Vorhofflimmern. In Abhängigkeit der jeweiligen genutzten Therapiemethodik und entsprechenden primären Endpunktdefinition variieren die oben genannten Punkte unverkennbar.

Sicherlich wichtig ist weiterhin auch die Identifikation und Behandlung von Begleiterkrankungen, wie dem Schlaf-Apnoe-Syndrom, dessen Behandlung die Arrhythmie-freie-Zeit deutlich verbessert (103).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Durchführung einer PVI mit CFAEs und/oder Linien als Ersteingriff bei persistierendem Vorhofflimmern, ohne individuelle Identifikation und Therapie des zugrunde liegenden Substrates, mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit einhergeht.

6.4 Limitationen

Da das vorliegende Datenkollektiv einem Register entnommen ist, unterliegt die Datenerfassung und Einheitlichkeit einem gewissen subjektiven Einfluss der beteiligten Personen. Dies betrifft die Beurteilung des Ablationserfolges durch den Untersucher, die telefonische Erfassung im Follow-Up durch abfragendes Zentrum und Patient, als auch die teilnehmenden Zentren insgesamt. Therapeutische Strategien und interventionelle Fähigkeiten sind sicherlich mit gewissen Verzerrungseffekten belegt. Weiterhin könnten Zentren mit geringer interventioneller Erfahrung und erhöhten Komplikationsraten eher ein Register meiden.

Während periinterventionelle Daten zur Prozedur gut im Ablationsregister erfasst sind, fehlen standardisierte Informationen zu Indikation, bekannter Bestand der Vorhofflimmerdiagnose und wie oben bereits angeführt die Identifikation erweiterter Prädiktoren. Die Vorhofgröße, als auch anatomische Abweichungen, sind Faktoren, die mitunter eine Intervention erschweren bzw. scheitern lassen können. Ebenso ist die Analyse der Komplikationsraten gerade im postinterventionellen Verlauf schwierig. Bei einer telefonischen Nachsorge ist die Möglichkeit der objektiven Erfassung, zum Beispiel von Pulmonalvenenstenose, nur eingeschränkt möglich. Leider nur in geringem Maße erfasst sind weiterhin mögliche Rezidive. Eine objektivere Methode mit festen LZ-EKG Intervallen, wie in vielen Zentren üblich, könnte eine objektivere Erfassung und Differenzierung der Rezidivform möglich machen.

6.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die alleinige Pulmonalvenenisolation als Ersteingriff bei persistierendem Vorhofflimmern kann zu einem guten Langzeitergebnis führen. Diese Daten zeigen, dass obwohl die Leitlinien die Durchführung zusätzlicher Ablationen empfehlen, die Erfolgsrate hierdurch nach einem Jahr nicht gesteigert wird, sondern sich tendenziell verschlechtert. Dies erfolgt zudem unter Inkaufnahme einer längeren Untersuchungsdauer, einer höheren Strahlenbelastung für Patient und Untersucher und höheren Proarrhythmiewahrscheinlichkeit. Die Daten neuerer randomisierter Studien unterstützen dieses Ergebnis (131). In Anbetracht dieser Konstellation sollte, wie auch in vielen Zentren heute üblich, zunächst ein „step-wise-approach“ bei persistierendem Vorhofflimmern in Betracht gezogen werden. Zusammenfassend heißt dies, primäre Isolation der Pulmonalvenen und erst bei Auftreten eines Rezidivs im Verlauf sollte, bei bestehender Isolation der Pulmonalvenen, die zusätzliche Substratmodifikation in Erwägung gezogen werden. Die Ablation von CFAE und empirische Anlage eines Linienkonzeptes scheinen nicht die Lösung bei persistierendem Vorhofflimmern zu sein.

Letztlich fehlt zum aktuellen Zeitpunkt das tiefgreifende Verständnis des Substrates des persistierenden Vorhofflimmerns. Die passende Selektion von Patienten mit Identifikation und Therapie aller das Vorhofflimmern auslösender und unterhaltender Faktoren spielt hier eine entscheidende Rolle. Sicherlich wird durch Entwicklung neuer Technologien ein tieferer Einblick in den Mechanismus der Rhythmusstörung möglich sein und der Weg wird in Richtung einer individuelleren Therapiemethode gehen. Aktuell wird eine Vielzahl von Therapieoptionen evaluiert und jede hat ihre Vor- und Nachteile.

Entwicklungen in dieser Richtung stellten Haissaguerre et al. kürzlich vor. Mittels einer „noninvasive panoramic mapping“-Methode wurden aktive Foci und Mechanismen bei persistierendem Vorhofflimmern identifiziert und gezielt behandelt (138). Große prospektiv randomisierte Studien und nachhaltige Reproduzierbarkeit in anderen Zentren stehen aktuell noch aus. In die gleiche Richtung mittels anderer Hilfsmittel zielt die Untersuchung von Jadidi et al., welche durch MRT-Untersuchungen die Relation von Fibrosearealen zu atrialen fraktionierten

Potentialen herstellen konnten. Somit ist eine mehr substrat-basierte Herangehensweise bei persistierendem Vorhofflimmern denkbar (139). Die MRT basierte Annäherung verlangt jedoch viel entsprechende Erfahrung und mitunter bestehen Probleme in der Reproduzierbarkeit der Daten durch andere Arbeitsgruppen (136). Auch die Technik der Pulmonalvenenisolation wird mittels technischer Neuerungen verbessert. So konnten in der SMART-AF-Studie durch „Contact-force“-Katheter gute Ergebnisse durch verbesserten Wandkontakt und konsekutiv tiefere transmurale Läsionen erzielt werden (140).

Eine kürzlich publizierte kleine randomisierte Studie aus China zeigte gute Resultate in Freiheit von Vorhofflimmern durch gezielte Homogenisierung und Elimination von atrialen Niedervoltagearealen und CFAE im Sinusrhythmus nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation im Vergleich zu einem konventionellen „step-wise-approach“ (141). Daten aus größeren Patientenkollektiven diese Herangehensweise betrachtend mit ausreichendem Follow-Up stehen aktuell aus.

Eine weitere essentielle Fragestellung, welche bisher unbeantwortet bleibt, ist der Einfluss der Katheterablation von Vorhofflimmern auf das Gesamtüberleben und die Schlaganfallsrate. Bei unter Vorhofflimmern in demographischen Studien dargestellter erhöhter Morbidität und Mortalität wäre diese Erkenntnis wegweisend (14). Dies wird unter anderem in der EAST Studie untersucht, welche vergleicht ob eine frühzeitige Wiederherstellung des Sinusrhythmus zusätzlich zur Gerinnungshemmung Komplikationen besser verhindert als eine Therapie gemäß den aktuellen Empfehlungen der ESC (60).

Erste positive Hinweise in diese Richtung liefern die Ergebnisse der CASTLE-AF Studie, welche die Effektivität der Katheterablation bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz in einem späten Stadium der Vorhofflimmeranamnese der Patienten darstellt. Hier konnte erstmalig gezeigt werden, dass die Reduktion der Vorhofflimmerlast durch Katheterablation im Vergleich zu einer konventionellen medikamentösen Therapie zu einer Mortalitätsreduktion führt (142). Bei inhomogener primärer Ablationsstrategie und langem Einschlusszeitraum müssen weitere Studien zur Definierung einer initialen Ablationsstrategie erfolgen.

7. Zusammenfassung

Während sich die Pulmonalvenenisolation in der Behandlung des paroxysmalen Vorhofflimmerns fest etabliert hat, sind die Ergebnisse in der Therapie des persistierenden Vorhofflimmerns bisher nicht in gleicher Weise überzeugend. Die Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern wird heute in vielen Zentren durchgeführt, allerdings ist optimale Herangehensweise noch unklar. Eine Überlegenheit hinsichtlich der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie konnte dargestellt werden. Hingegen zeigen aber Langzeitdaten verschiedener Untersuchungen widersprüchliche Hinweise auf das optimale Therapiekonzept beim Ersteingriff mit Blick auf die alleinige Pulmonalvenenisolation oder zusätzlich durchgeführter Substratmodifikationen. Die empirische Anlage valider linearer Läsionen zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation, als Goldstandard, kann schwierig zu erreichen sein und birgt genauso, wie die Ablation von CFAE, das Risiko neuer symptomatischer linksatrialer Tachykardien.

In der vorliegenden Studie aus dem prospektiv geführten Deutschen Ablations-Qualitätsregister wurden 909 Patienten untersucht bei denen eine Pulmonalvenenisolation als Ersteingriff bei persistierendem Vorhofflimmern durchgeführt wurde. 645 Patienten (71,0%) erhielten eine alleinige Pulmonalvenenisolation (PVI -). 264 Patienten (29,0%) wurden mit einer Pulmonalvenenisolation und zusätzlichen Substratmodifikation in Form von linearen Läsionen, CFAEs oder beidem behandelt (PVI +). Hinsichtlich demographischer Faktoren waren beide Gruppen vergleichbar. Unterschiede bestanden in einzelnen Variablen der kardialen Grunderkrankungen, wobei die Gruppe mit PVI und Substratmodifikation mehr Patienten mit einer KHK bei allerdings insgesamt besserer systolischer LV-Funktion beinhaltet. In der Gruppe PVI - finden sich mehr Patienten mit einer leichtgradig reduzierten systolischen LV-Funktion. In PVI + findet sich zudem eine höhere medikamentöse Therapieresistenz (85,4% PVI - vs. 94,3% PVI +, $p < 0,001$) mit bei zum Entlassungszeitpunkt vermehrtem Einsatz spezifischer Antiarrhythmika.

Die Prozeduren betrachtet, war die primäre Erfolgsrate in beiden Kollektiven vergleichbar hoch (94% vs. 96,6%), allerdings sind Konzeptbedingt

Untersuchungsdauer, Durchleuchtungsdauer und Flächendosisprodukt in PVI + signifikant höher. Die hospitalen Komplikationen waren vergleichbar. Ein Patient der PVI - Gruppe verstarb an kardialer Ursache während des stationären Aufenthaltes, ansonsten besteht in den Gesamtgruppen schwerer, moderater und leichter hospitaler Komplikationen kein signifikanter Unterschied.

Bei 887 Patienten konnte nach einem Jahr ein lückenloses, standardisiertes telefonisches Follow-Up erfolgen. In diesem konnte eine signifikant höhere Rezidivrate in der Gruppe mit Pulmonalvenenisolation und Substratmodifikation gezeigt werden (PVI - 43,2% vs. PVI + 59,1%, $p < 0,001$). Patienten ohne Rezidiv und ohne bestehende antiarrhythmische Therapie überwogen signifikant in der PVI - Gruppe. Die erweiterte statistische Analyse mittels logistischer Modelle konnte keinen Prädiktor für die Rezidive in der Gruppe mit PVI und zusätzlicher Substratmodifikation aus dem bestehenden Datensatz schließen. Insgesamt muss man das Fehlen sicherer Prädiktoren für das Auftreten eines Rezidivs nach Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation im Sinne des Vorliegens einer komplexeren elektrophysiologischen Situation interpretieren.

Die Ergebnisse dieser klinischen Registerstudie zeigen, dass eine Substratmodifikation zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation bei Ersteinriffen zwar sicher durchgeführt werden kann. Allerdings muss konstatiert werden, dass ohne Identifikation des individuellen zugrunde liegenden Substrates, eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit besteht. Ziel muss eine kürzere Prozedur mit weniger Ablationen sein. Bis zum völligen Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen und durch die Entwicklung neuer Technologien ist, mit Blick auf die guten Ergebnisse der alleinigen Pulmonalvenenisolation, „weniger mehr“, damit durch zusätzliche Ablationen beim Ersteinriff nicht das Substrat für neue symptomatische Rhythmusstörungen geschaffen wird. Das Forschungsfeld wird durch weitere prospektiv randomisierte Studien ergänzt werden müssen.

8. Literaturverzeichnis

1. **Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG.** Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Med.* 1995 Mar 13;155(5):469-73.
2. **Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ.** Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86, 516-21.
3. **Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D.** Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10): 946-952.
4. **Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ.** Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050–3056.
5. **Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ.** Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 371–378.
6. **Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D; Heart Rhythm Society Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation.** 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. *Heart Rhythm.* 2012 Apr;9(4):632-696.e21.

7. **Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktürk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH.** Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010 Dec 7;122(23):2368-77.
8. **Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Cha YM, Shen WK, Brady PA, Bluhm CM, Haroldson JM, Hammill SC, Packer DL.** Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Oct 2010;21(10):1071–1078.I.
9. **Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clémenty J, Jaïs P.** Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(11):1125–37.
10. **Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T.** A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2044 –53.
11. **Fröhlig G, Carlsson J, Jung J, Koglek W, Lemke B, Markewitz A, Neuzner J.** *Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie*. Stuttgart New York : Georg Thieme Verlag, 2013: 33-37.
12. **Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, ESC Scientific Document Group.** 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962.
13. **Kirchhof P, Goette A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH.** Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Der Kardiologe* 2012;6: 12-27.
14. **Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A,**

Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803 – 2817.

15. **Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC.** Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–953.

16. **Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE.** 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* 2001; 285:2370–2375.

17. **Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA.** Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994 Mar 16;271(11):840-844.

18. **Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Lévy S, Crijns HJ, European Heart Survey Investigators.** Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005 Nov;26(22):2422-34.

19. **Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, EUROASPIRE Study Group.** EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009 Apr;16(2):121-137.

20. **Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ.** Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006 May 27;367(9524):1747-57.

21. **Lip, GY.** Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2011 Jul;9 Suppl 1:344-51.

22. **Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE.** Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–1026.
23. **Lip GY, Lim HS.** Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2007 Nov;6(11):981-93.
24. **Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL.** Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jan;35(1):183-7.
25. **Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, Mickel M, Barrell P, AFFIRM Investigators.** Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005 Apr;149(4):657-63.
26. **Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY.** A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: The Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 12;168(5):4744-9.
27. **Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P und Guidelines-CPG, ESC Committee for Practice Guidelines, Document Reviewers.** 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. *Europace.* 2012 Oct;14(10):1385-413.
28. **Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborisky M, Kuck KH, Lebedev D, Rieger G, Pürerfellner H, XPECT Trial Investigators.** Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Apr;3(2):141-7.
29. **Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D.** Progression to chronic atrial fibrillation after the

initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 2005 Mar;149(3):489-96.

30. **Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu LT.** Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J.* 2004 Jun;68(6):568-72.

31. **Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA.** Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995 Oct 1;92(7):1954-68.

32. **Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G.** The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace.* 2009 Apr;11(4):423-34.

33. **Osman F, Franklyn JA, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD.** Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jan 2;49(1):71-81.

34. **Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A.** Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011 Jan;91(1):265-325.

35. **Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F.** Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation.* 1996 Oct 1;94(7):1600-6.

36. **J., Jalife.** Déjà vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. *Cardiovasc Res.* 2011 Mar 1;89(4):766-75.

37. **Rothberger CJ, Winterberg H.** Vorhofflimmern und Arrhythmia perpetua. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1909;22:839–844.

38. **Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J.** Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–666.

39. **Moe, GK.** Cardiac arrhythmias: introductory remarks. *Ann N Y Acad Sci* 1956;64: 540-542.
40. **Moe GK, Abildskov JA.** Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent. . *Am Heart J* 1959;58:59–70.
41. **Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM.** Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias. Orlando: Grune & Stratton; 1985. p265–275.*
42. **Vaquero M, Calvo D, Jalife J.** Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm.* 2008 Jun;5(6):872-9.
43. **Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, Khrestian CM, Stewart RW, Markowitz AH, Waldo AL.** Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation.* 2004 Nov 23;110(21):3293-9.
44. **Narayan SM, Krummen DE, Rappel WJ.** Clinical mapping approach to diagnose electrical rotors and focal impulse sources for human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 May;23(5):447-54.
45. **Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP.** Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2004 Nov 16;110(20):3181-6.
46. **Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, Chen J, Samie FH, Jalife J.** Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 2001 May 29;103(21):2631-6.
47. **Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jaïs P, Vaidyanathan R, Hsu LF, Garrigue S, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Scavée C, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Haïssaguerre M.** Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2005 Aug 9;112(6):789-97.
48. **Voigt N, Trausch A, Knaut M, Matschke K, Varró A, Van Wagoner DR, Nattel S, Ravens U, Dobrev D.** Left-to-right atrial inward rectifier potassium current

gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Oct;3(5):472-80.

49. **Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM.** 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.* 2012 Aug 14;60(7):628-36.

50. **Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Burk C.** Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011 Feb;4(1):15-25.

51. **Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P.** Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Europace.* 2014 Jan 26. [Epub ahead of print].

52. **Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI.** Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67.

53. **Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM.** Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* 2009 May;124(1):37-41.

54. **Ahrens I, Lip GY, Peter K.** New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2010 Jul;104(1):49-60.

55. **van Geest-Daalderop JH, Péquériaux NC, van den Besselaar AM.** Variability of INR in patients on stable long-term treatment with phenprocoumon and acenocoumarol and implications for analytical quality requirements. *Thromb Haemost.* 2009 Sep;102(3):588-92.

56. **Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, van Staa TP.** Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the

appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost.* 2008 Sep;6(9):1500-6.

57. **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators.** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92.

58. **Van Gelder IC¹, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002 Dec 5;347(23):1834-40.

59. **Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Crijns HJ, Van Gelder IC, RACE Study Group.** Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jan 21;43(2):241-7.

60. **Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K.** Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J.* 2013 Sep;166(3):442-8.

61. **Van Gelder IC¹, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators.** Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15;362(15):1363-73.

62. **Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H,**

Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin--analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J.* 2013 May;34(20):1481-8.

63. **Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M.** Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace.* 2011 Mar;13(3):329-45.

64. **Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF.** Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006 Apr 10;166(7):719-28.

65. **Sohns C, Zabel M.** Current role of amiodarone in antiarrhythmic therapy. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2010 Dec;21(4):239-43.

66. **Su VY, Hu YW, Chou KT, Ou SM, Lee YC, Lin EY, Chen TJ, Tzeng CH, Liu CJ.** Amiodarone and the risk of cancer: a nationwide population-based study. *Cancer.* 2013 May 1;119(9):1699-705.

67. **Taylor R, Gandhi MM, Lloyd G.** Tachycardia due to atrial flutter with rapid 1:1 conduction following treatment of atrial fibrillation with flecainide. *BMJ.* 2010 Mar 10;340:b4684.

68. **Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ, ATHENA Investigators.** Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Feb 12;360(7):668-78.

69. **Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacrétaiz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P,**

Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2268-76.

70. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012 Jul 21;380(9838):238-46.

71. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G, AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 18;57(3):313-21.

72. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012 Apr;26(2):167-79.

73. Haïssaguerre M1, Jaïs P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Métayer P, Roudaut R, Clémenty J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996 Dec;7(12):1132-44.

74. Latchamsetty R, Morady F. Long-term benefits following catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77(5):1091-6.

75. Arentz T, Weber R, Bürkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, Minners J, Neumann FJ, Kalusche D. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation*. 2007 Jun 19;115(24):3057-63.

76. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, Gillinov AM, Klein A, Bhargava M, Saad E, Bash D, Yamada H, Jaber W, Schweikert R, Tchou P, Abdul-Karim A, Saliba

W, Natale A. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation*. 2003 Jun 3;107(21):2710-6.

77. **Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, Kay GN.** Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 1998 Oct 27;98(17):1769-75.

78. **Chao TF, Tsao HM, Lin YJ, Tsai CF, Lin WS, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Suenari K, Li CH, Hartono B, Chang HY, Ambrose K, Wu TJ, Chen SA.** Clinical outcome of catheter ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation: results of 3-year follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Jun 1;5(3):514-20.

79. **O'Neill MD, Wright M, Knecht S, Jaïs P, Hocini M, Takahashi Y, Jönsson A, Sacher F, Matsuo S, Lim KT, Arantes L, Derval N, Lellouche N, Nault I, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M.** Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J*. 2009 May;30(9):1105-12.

80. **Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM.** Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun 7;45(11):1878-86.

81. **Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, Wu R, Po S.** Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Sep;18(10):1067-75.

82. **Lemery R, Birnie D, Tang AS, Green M, Gollob M.** Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006 Apr;3(4):387-96.

83. **Kottkamp H, Hindricks G, Eitel C, Müller K, Siedziako A, Koch J, Anastasiou-Nana M, Varounis C, Arya A, Sommer P, Gaspar T, Piorkowski C, Dagues N.** Deep sedation for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study in 650 consecutive patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Dec;22(12):1339-43.

84. **Morgan JM, Roberts PR, Allen S, Gallagher PJ, Gibson C, Cunningham AD.** Catheter mounted coaxially moveable ablation electrode for the creation of linear transmural endocardial lesions. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999 Apr;10(4):566-73.
85. **Dorwarth U, Fiek M, Remp T, Reithmann C, Dugas M, Steinbeck G, Hoffmann E.** Radiofrequency catheter ablation: different cooled and noncooled electrode systems induce specific lesion geometries and adverse effects profiles. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jul;26(7 Pt 1):1438-45.
86. **Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans D, Rho R, Rajawat Y, Zado E, Marchlinski FE.** Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002 Oct;13(10):971-9.
87. **Eitel C, Hindricks G, Sommer P, Gaspar T, Kircher S, Wetzel U, Dagues N, Esato M, Bollmann A, Husser D, Hilbert S, Zaker-Shahrak R, Arya A, Piorkowski C.** Circumferential pulmonary vein isolation and linear left atrial ablation as a single-catheter technique to achieve bidirectional conduction block: the pace-and-ablate approach. *Heart Rhythm.* 2010;7(2):157-64.
88. **Metzner A, Wissner E, Schoonderwoerd B, Burchard A, Tilz R, Fürnkranz A, Rillig A, Mathew S, Ouyang F, Kuck KH.** The Influence of Varying Energy Settings on Efficacy and Safety of Endoscopic Pulmonary Vein Isolation. *Heart Rhythm.* 2012 Sep;9(9):1380-5.
89. **Šedivá L, Petrů J, Škoda J, Janotka M, Chovanec M, Reddy V, Neužil P.** Visually guided laser ablation: a single-centre long-term experience. *Europace.* 2014 Jul 16. pii: euu168. [Epub ahead of print].
90. **Fürnkranz a, Chun J, Schmidt B, Ouyang F, Kuck KH.** Kryoballon-Pulmonalvenenisolation zur Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern. *J Kardiol* 2010; 17: 154–6.
91. **Chun KR, Schmidt B, Metzner A, Tilz R, Zerm T, Köster I, Fürnkranz A, Koektuerk B, Konstantinidou M, Antz M, Ouyang F, Kuck KH.** The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal

atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J.* 2009 Mar;30(6):699-709.

92. **Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, Urban V, Bode F, Nowak B, Chun JK.** Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013 May;24(5):492-7.

93. **Fürnkranz A, Chun KR, Nuyens D, Metzner A, Köster I, Schmidt B, Ouyang F, Kuck KH.** Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the "single big cryoballoon" technique. *Heart Rhythm.* 2010;7(2):184-90.

94. **Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C.** Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009 Sep;20(9):1014-9.

95. **Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Brooks AG, Sanders P.** Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013 Dec;6(6):1082-8.

96. **Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A.** Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation.* 2005 Mar;111(9):1100-5.

97. **Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E.** Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Feb;3(1):32-8.

98. **Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM.** Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Feb;22(2):163-8.

99. **Chierchia GB, Capulzini L, Droogmans S, Sorgente A, Sarkozy A, Müller-Burri A, Paparella G, de Asmundis C, Yazaki Y, Kerkhove D, Van Camp G, Brugada P.** Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace*. 2010 Mar;12(3):337-41.
100. **Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Terasawa T, Chung M, Ip S.** Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Nov;21(11):1208-16.
101. **Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Méndez F, Matiello M, Molina I, Brugada J.** Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007 Apr;28(7):836-41.
102. **McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW.** Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2011 Mar;13(3):355-61.
103. **Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephson ME, Anter E.** Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 23;62(4):300-5.
104. **McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, Wilson B, Cates J, Harrison A, Ranjan R, Burgon NS, Greene T, Kim D, Dibella EV, Parker D, Macleod RS, Marrouche NF.** Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Feb;7(1):23-30.
105. **Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A, RAAFT-2 Investigators.** Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014 Feb 19;311(7):692-700.
106. **Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen**

LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2012 Oct 25;367(17):1587-95.

107. **Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I.** Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Aug;2(4):349-61.

108. **Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME.** Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 24;168(6):581-6.

109. **Medi C, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Halloran K, Rosso R, Vohra JK, Kumar S, Kalman JM.** Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Feb;22(2):137-41.

110. **Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GC, Po SS, Camm AJ, Ioannidis JP.** Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 17;62(24):2318-25.

111. **Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F, Giudici M, Dan D, Tschopp D, Calkins H, Boersma L, TTOP-AF Investigators.** Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014 Feb;11(2):202-9.

112. **Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, Mathew S, Yoshiga Y, Wissner E, Kuck KH, Ouyang F.** Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov 6;60(19):1921-9.

113. **Sorgente A, Tung P, Wylie J, Josephson ME.** Six year follow-up after catheter ablation of atrial fibrillation: a palliation more than a true cure. *Am J Cardiol.* 2012 Apr 15;109(8):1179-86.

114. **Willems S, Klemm H, Rostock T, Brandstrup B, Ventura R, Steven D, Risius T, Lutomsky B, Meinertz T.** Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur Heart J.* 2006 Dec;27(23):2871-8.
115. **Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clémenty J, Jaïs P.** Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005 Nov;16(11):1138-47.
116. **Satomi, K.** Electrophysiological characteristics of atrial tachycardia after pulmonary vein isolation of atrial fibrillation. *Circ J.* 2010 Jun;74(6):1051-8.
117. **Chugh A, Oral H, Lemola K, Hall B, Cheung P, Good E, Tamirisa K, Han J, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F.** Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2005 May;2(5):464-71.
118. **Chae S, Oral H, Good E, Dey S, Wimmer A, Crawford T, Wells D, Sarrazin JF, Chalfoun N, Kuhne M, Fortino J, Huether E, Lemerand T, Pelosi F, Bogun F, Morady F, Chugh A.** Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Oct 30;50(18):1781-7.
119. **Bender R, Ziegler A, Lange S.** Logistic regression. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132 Suppl 1:e33-5.
120. **Oral H, Chugh A, Yoshida K, Sarrazin JF, Kuhne M, Crawford T, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Veerareddy S, Billakanty S, Wong WS, Good E, Jongnarangsin K, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F.** A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Mar 3;53(9):782-9.

121. **Jadidi AS, Duncan E, Miyazaki S, Lellouche N, Shah AJ, Forclaz A, Nault I, Wright M, Rivard L, Liu X, Scherr D, Wilton SB, Sacher F, Derval N, Knecht S, Kim SJ, Hocini M, Narayan S, Haïssaguerre M, Jaïs P.** Functional nature of electrogram fractionation demonstrated by left atrial high-density mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Feb;5(1):32-42.
122. **Estner HL, Hessling G, Ndrepepa G, Wu J, Reents T, Fichtner S, Schmitt C, Bary CV, Kolb C, Karch M, Zrenner B, Deisenhofer I.** Electrogram-guided substrate ablation with or without pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2008 Nov;10(11):1281-7.
123. **Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Rodriguez L, Jaber WA.** Assessment of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: intra-core laboratory variability. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Apr;28(4):415-22.
124. **De Geer L, Oscarsson A, Engvall J.** Variability in echocardiographic measurements of left ventricular function in septic shock patients. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015 Apr 15;13:19.
125. **Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A.** Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation.* 1999 Jun 15;99(23):3028-35.
126. **Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, Thibault B, Talajic M, Roy D, Dubuc M.** Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm.* 2011 Sep;8(9):1444-51.
127. **Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM.** Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Dec;2(6):626-33.

128. **Schneider R, Lauschke J, Schneider C, Tischer T, Glass A, Bänsch D.** Reduction of radiation exposure during ablation of atrial fibrillation. *Herz*. 2015 Sep;40(6):883-91.
129. **Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedarone Study Group.** Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2678-87.
130. **Allen LaPointe NM, Dai D, Thomas L, Piccini JP, Peterson ED, Al-Khatib SM.** Antiarrhythmic Drug Use in Patients <65 Years With Atrial Fibrillation and Without Structural Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2015 Feb 1;115(3):316-22.
131. **Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P, STAR AF II Investigators.** Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1812-22.
132. **Zhuang J, Wang Y, Tang K, Li X, Peng W, Liang C, Xu Y.** Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2012 May;14(5):638-45.
133. **Pump A, Di Biase L, Price J, Mohanty P, Bai R, Santangeli P, Mohanty S, Trivedi C, Yan RX, Horton R, Sanchez JE, Zagrodzky J, Bailey S, Gallingshouse GJ, Burkhardt JD, Natale A.** Efficacy of catheter ablation in nonparoxysmal atrial fibrillation patients with severe enlarged left atrium and its impact on left atrial structural remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Nov;24(11):1224-31.
134. **Rivard L, Hocini M, Rostock T, Cauchemez B, Forclaz A, Jadidi AS, Linton N, Nault I, Miyazaki S, Liu X, Xhaet O, Shah A, Sacher F, Derval N, Jaïs P, Khairy P, Macle L, Nattel S, Willems S, Haïssaguerre M.** Improved outcome following restoration of sinus rhythm prior to catheter ablation of persistent atrial fibrillation: a comparative multicenter study. *Heart Rhythm*. 2012 Jul;9(7):1025-30.

135. **Matsuo S, Yamane T, Date T, Tokutake K, Hioki M, Ito K, Narui R, Tanigawa S, Tokuda M, Yamashita S, Inada K, Minai K, Komukai K, Sugimoto K, Yoshimura M.** Real-time dominant frequency analysis of the pulmonary vein in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012 Jan;35(1):28-37.
136. **Kottkamp H, Bender R, Berg J.** Catheter ablation of atrial fibrillation: how to modify the substrate? *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jan 20;65(2):196-206.
137. **Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, Schricker A, Lalani GG, Krummen DE, Shivkumar K, Miller JM.** Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014 May 6;63(17):1761-8.
138. **Haissaguerre M, Hocini M, Shah AJ, Derval N, Sacher F, Jais P, Dubois R.** Noninvasive panoramic mapping of human atrial fibrillation mechanisms: a feasibility report. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013 Jun;24(6):711-7.
139. **Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, Kim SJ, Duncan E, Miyazaki S, Sermesant M, Lehrmann H, Lederlin M, Linton N, Forclaz A, Nault I, Rivard L, Wright M, Liu X, Scherr D, Wilton SB, Roten L, Pascale P, Derval N, Sacher F, Knecht S, Laurent F, Haïssaguerre M, Jaïs.** Inverse relationship between fractionated electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation: combined magnetic resonance imaging and high-density mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 27;62(9):802-12.
140. **Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, Kantipudi C, Mansour MC, Melby DP, Packer DL, Nakagawa H, Zhang B, Stagg RB, Boo LM, Marchlinski FE.** Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Aug 19;64(7):647-56.
141. **Yang B, Jiang C, Lin Y, Yang G, Chu H, Cai H, Lu F, Zhan X, Xu J, Wang X, Ching CK, Singh B, Kim YH, Chen M, STABLE-SR Investigators.** STABLE-SR (Electrophysiological Substrate Ablation in the Left Atrium During Sinus Rhythm) for

the Treatment of Nonparoxysmal Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Randomized Clinical Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Nov;10(11).

142. **Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D, CASTLE-AF Investigators.** Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Feb 1;378(5):417-427.

143. **Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T.** A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 2;43(11):2044-53.

144. **Arentz T, Weber R, Bürkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, Minners J, Neumann FJ, Kalusche D.** Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation.* 2007 Jun 19;115(24):3057-63.

Anlagen

(Die folgenden Fragebögen des IHF wurden während der Registerstudie mehrfach verändert und entsprechen, in der vorliegenden Form, dem zuletzt verfügbaren Inhalt.)

- Anlage 1: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Patientendaten, Vorgeschichte/aktuelle kardiale Anamnese, Arrhythmieanamnese und Dokumentation
- Anlage 2: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Untersuchung
- Anlage 3: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Ablationsmethode und Ergebnis
- Anlage 4: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Klinikverlauf und Nichttödliche hospitale Komplikationen
- Anlage 5: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Therapie bei Entlassung
- Anlage 6: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Follow-Up: 1 Jahr und Interventionsbedingte Komplikationen
- Anlage 7: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Follow-Up: sonstige nichttödliche Ereignisse und Gesundheitsökonomie
- Anlage 8: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Follow-Up: Therapie

Patientendaten			
Aufnahmedatum	<input type="text"/>	tt.mm.jjjj	▶
Geburtsdatum	<input type="text"/>	tt.mm.jjjj	▶
Geschlecht	<input type="radio"/> Männlich	<input type="radio"/> Weiblich	▶
Vorgeschichte/aktuelle kardiale Anamnese			
Kardiale Grunderkrankung	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> früherer Myokardinfarkt	
	<input checked="" type="checkbox"/> KHK	<input type="checkbox"/> Erworben	<input type="checkbox"/> Z.n. Herz-OP ▶
	<input checked="" type="checkbox"/> Vitium	<input type="checkbox"/> Kongenitale Vitien	
	<input checked="" type="checkbox"/> Kardiomyopathie	<input type="checkbox"/> DCM	<input type="checkbox"/> HCM ▶
	<input type="checkbox"/> Hypertensive HK	<input type="checkbox"/> Brugada-S	<input type="checkbox"/> Long QT
	<input checked="" type="checkbox"/> Primär elektrische HK	<input type="checkbox"/> ARVD	
Herzinsuffizienz	<input type="radio"/> NYHA 1	<input type="radio"/> NYHA 2	▶
		<input type="radio"/> NYHA 3	
		<input type="radio"/> NYHA 4	
LV-Funktion	<input type="radio"/> Normal (>50%)	<input type="radio"/> leicht reduziert (41-50%)	<input type="radio"/> nicht erhoben ▶
		<input type="radio"/> mittelschwer reduziert (31-40%)	
		<input type="radio"/> schwer reduziert (<=30%)	
Diabetes mellitus	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	
Insulinpflichtig	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
Z.n. Implantation	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> SM <input type="checkbox"/> ICD <input type="checkbox"/> CRT	▶
Arrhythmieanamnese und Dokumentation			
Symptomatik	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Herzrasen/Palpitation	<input type="checkbox"/> Präsynkope ▶
		<input type="checkbox"/> Synkope	<input type="checkbox"/> Reanimation
Häufigkeit der Episode	<input type="radio"/> Mind. 1x pro Monat	<input type="radio"/> Mind. 1x pro Jahr	<input type="radio"/> seltener ▶
Arrhythmie dokumentiert	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
Antiarrhythmische Vorbehandlung	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶

Anlage 1: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Patientendaten, Vorgeschichte/aktuelle kardiale Anamnese, Arrhythmieanamnese und Dokumentation

Untersuchung

Wieviele Ablation?

Erstablation

Rezidivablation Anzahl

Ort eigenes Zentrum fremdes Zentrum

Arrhythmie

AV-Knoten-Reentry~tachykardie

AV-Reentry~tachykardie/WPW

AFlutt/Atriale Makro-Reentry~tachykardie

Fokale Atriale Tachykardie

Vorhof~flimmern

Ventrikuläre Extra~systolie

Ventrikuläre Tachykardie

Typ

paroxysmal persistierend permanent

Ablation bei

SR VHF

AV Knotenablation

nein ja

Segmentale PV-Isolation

nein ja

Lokalisation

LSPV RSPV

LIPV RIPV

Circumferentielle PV-Ablation

nein ja

Lokalisation

LSPV RSPV

LIPV RIPV

Lineare Läsion

nein ja

Lokalisation

LA RA

RA-Isthmus

nein ja

fraktionierte Potentiale

nein ja

rechtsatr. septal

linksatr. peri-LAA

Coronarsinus LA-Dach

Anlage 2: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Untersuchung

Ablationsmethode

Zugang	<input type="checkbox"/> Arteriell <input type="checkbox"/> Venös <input type="checkbox"/> Transseptal <input type="checkbox"/> Epikardial	Anzahl <input style="width: 40px;" type="text"/> Anzahl <input style="width: 40px;" type="text"/> Anzahl <input style="width: 40px;" type="text"/> Anzahl <input style="width: 40px;" type="text"/>	▶	
Anzahl Katheter	Arteriell <input style="width: 40px;" type="text"/>	Venös <input style="width: 40px;" type="text"/>	▶	
Mapping	<input type="radio"/> Konventionelles Mapping <input checked="" type="radio"/> 3D-Mapping	<input type="checkbox"/> Entrainment <input type="checkbox"/> CARTO <input type="checkbox"/> Loca-lisa <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/> ENSITE <input type="checkbox"/> NavX <input type="checkbox"/> MRT <input type="checkbox"/> Ultraschall (ICE)	▶
Bildgebung	<input checked="" type="checkbox"/> Bildgebung		▶	
Kathetersteuerungssystem	<input type="radio"/> manuell	<input type="radio"/> Hansen <input type="radio"/> Stereotaxis	<input type="radio"/> unbekannt	▶
Sedierung	<input type="radio"/> Keine	<input type="radio"/> Analgosedierung <input type="radio"/> Intubationsnarkose	<input type="radio"/> Andere	▶
Erste Ablationsmethode	<input type="radio"/> RF-Ablation <input type="radio"/> Kryoablation <input checked="" type="radio"/> Sonstige	<input checked="" type="checkbox"/> weitere Methode	▶	
Zweite Ablationsmethode	<input type="radio"/> RF-Ablation <input type="radio"/> Kryoablation <input type="radio"/> Sonstige	<input checked="" type="checkbox"/> weitere Methode	▶	
Dritte Ablationsmethode	<input type="radio"/> RF-Ablation <input type="radio"/> Kryoablation <input type="radio"/> Sonstige		▶	
Ablationskatheter (Tip-Elektrode)	<input type="checkbox"/> 4mm <input checked="" type="radio"/> Neu <input type="radio"/> Resterilisiert	<input checked="" type="checkbox"/> 8mm <input checked="" type="checkbox"/> Irrigated Tip	<input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> Andere	▶

Ergebnis

Erfolg	<input type="radio"/> Erfolg <input type="radio"/> Teilerfolg (nicht alle Morphologien) <input type="radio"/> kein Erfolg	▶		
Maximale RF Leistung	<input style="width: 40px;" type="text"/> Watt	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	▶	
Gesamtdauer aller Applikationen	<input style="width: 40px;" type="text"/> sec	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	▶	
Durchleuchtungsdauer	<input style="width: 40px;" type="text"/> min	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	▶	
Flächendosisprodukt	<input style="width: 40px;" type="text"/> (cGy)*cm ²	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	▶	
Dauer der Untersuchung	<input style="width: 40px;" type="text"/> min		▶	
Antikoagulation während der Ablation	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> UFH <input type="checkbox"/> ACT-gesteuert	<input type="checkbox"/> LMWH	▶

Anlage 3: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Ablationsmethode und Ergebnis

Klinikverlauf			
Entlassung	<input type="radio"/> Lebend entlassen	<input checked="" type="radio"/> Tod	
Entlassungs/Todesdatum	<input type="text"/> (tt.mm.jjjj)		
Todesursache	<input type="radio"/> Kardial	<input type="radio"/> nicht Kardial	<input type="radio"/> Unbekannt
Plötzlicher Tod	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
Verlauf	<input type="checkbox"/> Rezidiv bis zur Entlassung <input type="checkbox"/> Zweitarrhythmie <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Schrittmacherimplantation <input type="checkbox"/> interventionsbedingt <input type="checkbox"/> ICD-Implantation <input type="checkbox"/> CRT-Implantation		
Nichttödliche hospitale Komplikationen			
Myokardinfarkt	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Schlaganfall/Stroke	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
TIA	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Reanimation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Major Blutung (mit ärztlicher Intervention)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Minor Blutung (ohne ärztlicher Intervention)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Sonstiges	<input type="radio"/> nein	<input checked="" type="radio"/> ja	
	<input type="checkbox"/> Aneurysma spurium <input type="checkbox"/> AV-Fistel <input type="checkbox"/> Infektion der Kathetereinstichstelle <input type="checkbox"/> relevanter Perikarderguss <input type="checkbox"/> AV-Block passager/persistierend <input type="checkbox"/> AV-Block I <input type="checkbox"/> AV-Block II <input type="checkbox"/> AV-Block III <input type="checkbox"/> RSB <input type="checkbox"/> LSB <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Endokarditis <input type="checkbox"/> Lungenembolie <input type="checkbox"/> Pneumothorax <input type="checkbox"/> Hämatothorax <input type="checkbox"/> PV- Stenose <input type="text"/> % <input type="checkbox"/> atrio-ösophageale Fistel <input type="checkbox"/> Not-OP (Herzchirurgisch) <input type="checkbox"/> Andere <input type="text"/>		

Anlage 4: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Klinikverlauf und Nichttödliche hospitale Komplikationen

Therapie bei Entlassung			
Keine Therapie	<input type="checkbox"/> Keine Therapie		
Antiarrhythmika Klasse I	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
Betablocker	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
Antiarrhythmika Klasse III	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	
	<input type="checkbox"/> Sotalol		▶
	<input type="checkbox"/> Amiodarone		
	<input type="checkbox"/> Neue Klasse III		<input type="text"/>
	AA		
Antiarrhythmika Klasse IV	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
Digitalis	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
Diuretika	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
Statine	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
ACE-Hemmer/ARB	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
ASS	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
Clopidogrel	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
orale Antikoagulantien ?	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
Heparin (UFH)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
Heparin (LMWH)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶

Anlage 5: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Therapie bei Entlassung

Follow-Up Verlauf: 1 Jahr			
Follow-Up Datum	<input type="text"/>	tt.mm.jjjj	▶
Tod	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt ▶
Todesdatum	<input type="text"/>	tt.mm.jjjj	
Todesursache	<input type="radio"/> Kardial	<input type="radio"/> nicht Kardial	<input type="radio"/> nicht zu ermitteln
Plötzlicher Tod	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> nicht zu ermitteln
Rezidiv	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
Dokumentation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	▶
Erneute Ablation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt ▶
	Datum	<input type="text"/>	tt.mm.jjjj
Implantation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt ▶
	Datum	<input type="text"/>	tt.mm.jjjj
	<input type="checkbox"/> SM	<input type="checkbox"/> ICD	<input type="checkbox"/> CRT
CCS (Angina)	<input type="radio"/> keine/CCS 0	<input type="radio"/> CCS 1 <input type="radio"/> CCS 2 <input type="radio"/> CCS 3 <input type="radio"/> CCS 4	<input type="radio"/> unbekannt ▶
NYHA (Angina)	<input type="radio"/> keine/NYHA I	<input type="radio"/> NYHA II <input type="radio"/> NYHA III <input type="radio"/> NYHA IV	<input type="radio"/> unbekannt ▶
NYHA (Dyspnoe)	<input type="radio"/> keine/NYHA I	<input type="radio"/> NYHA II <input type="radio"/> NYHA III <input type="radio"/> NYHA IV	<input type="radio"/> unbekannt ▶
Interventionsbedingte Komplikationen			
PV-Stenose Atemnot, Bluthusten	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja <input type="text"/> %	<input type="radio"/> Unbekannt
			Intervention <input type="radio"/> Nein ▶ <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> unbekannt ▶
Phrenicus-parese Atemnot, Leistungsknick	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt ▶
atrio-ösophageale Fistel Schluckstörungen, Magen/Darmspiegelung, Antibiotika neu	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt ▶
Leistenprobleme	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt ▶

Anlage 6: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Follow-Up: 1 Jahr und Interventionsbedingte Komplikationen

Sonstige nichttödliche Ereignisse			
Keine	<input type="checkbox"/> Keine		
Myokardinfarkt	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
	Datum	<input type="text"/>	(tt.mm.jjjj) ▶
Apoplex	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
	Datum	<input type="text"/>	(tt.mm.jjjj) ▶
TIA/Systemische Embolie	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
	Datum	<input type="text"/>	(tt.mm.jjjj) ▶
Reanimation	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
	Datum	<input type="text"/>	(tt.mm.jjjj) ▶
Major Blutung (mit ärztlicher Intervention)	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
	Datum	<input type="text"/>	(tt.mm.jjjj) ▶
Revaskularisation	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
	Typ	<input type="radio"/> PCI	<input type="radio"/> Unbekannt
		<input type="radio"/> ACB	
	Datum	<input type="text"/>	(tt.mm.jjjj) ▶
Gesundheitsökonomie			
Symptomatik	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> gebessert	<input type="radio"/> unbekannt ▶
		<input type="radio"/> unverändert	
		<input type="radio"/> verschlechtert	
Rehospitalisierung	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
Ursache	<input type="radio"/> Kardial	<input type="radio"/> nicht Kardial	<input type="radio"/> unbekannt ▶
Erste Rehospitalisierung	<input type="text"/>	(tt.mm.jjjj)	▶
Anzahl	<input type="text"/>		▶
Gesamtdauer	<input type="text"/>	Tage	▶

Anlage 7: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Follow-Up: sonstige nichttödliche Ereignisse und Gesundheitsökonomie

Follow-Up: Therapie			
Antiarrhythmika Klasse I	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
Betablocker	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
Antiarrhythmika Klasse III	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
	<input type="checkbox"/> Sotalol		
	<input type="checkbox"/> Amiodarone		
	<input type="checkbox"/> Neue Klasse III AA	<input type="text"/>	
Antiarrhythmika Klasse IV	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
Digitalis	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
Diuretika	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
Statine	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
ACE-Hemmer/ARB	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
ASS	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
Clopidogrel	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
orale Antikoagulantien ?	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
Heparin (UFH)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 
Heparin (LMWH)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt 

Anlage 8: Datenerhebungsbogen Deutsches Ablations-Qualitätsregister, IHF: Follow-Up: Therapie

Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Christopher Mast, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ist die Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation der alleinigen Pulmonalvenenisolation überlegen?“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Dietrich Andresen für das Stellen des Themas und seine zuverlässige Unterstützung bei der Verfassung dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. J. Senges und Herrn Dr. Hochadel aus dem Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen für die stete Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie, insbesondere meiner Lebensgefährtin Anja, für die Geduld und Förderung, die diese Arbeit erst möglich gemacht haben.