

Aus der Klinik für Innere Medizin – Kardiologie des Deutschen Herzzentrums  
Berlin, Stiftung des Bürgerlichen Rechts  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung von Reverse Kardialen Remodeling nach  
Pulmonalvenenablation: 5-Jahres Follow-up

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tatjana Unruh

aus Duschanbe

Datum der Promotion: 17.09.2021

## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Charalampos Kriatselis, **Tatjana Unruh**, Jan Kaufmann, Jin-Hong Gerds-Li, Sebastian Kelle, Rolf Gebker, Cosima Jahnke, Ingo Paetsch, Burkert Pieske, *Long-term left atrial remodeling after ablation of persistent atrial fibrillation: 7 year follow-up by cardiovascular magnetic resonance imaging*, Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 06/2019.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>V</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Vorhofflimmern</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Definition und Klassifikation .....	2
1.1.3 Risikofaktoren und Ätiologie.....	3
1.1.4 Pathophysiologie und klinische Präsentation.....	5
1.1.5 Therapieoptionen.....	9
<b>1.2 Kardiales Remodeling durch Vorhofflimmern</b> .....	<b>26</b>
1.2.1 Elektrisches Remodeling.....	26
1.2.2 Strukturelles Remodeling .....	27
1.2.3 Autonomes Remodeling.....	30
<b>1.3 Reverses Remodeling nach Pulmonalvenenisolation</b> .....	<b>32</b>
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>33</b>
<b>2.1 Studienüberblick</b> .....	<b>33</b>
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	34
<b>2.2 Datenakquisition</b> .....	<b>35</b>
<b>2.3 Ablationsprozedur</b> .....	<b>35</b>
<b>2.4 Evaluation linksatrialer Dimensionen</b> .....	<b>39</b>
2.4.1 Kardiale Magnetresonanztomographie .....	39
<b>2.5 Follow-up</b> .....	<b>42</b>
<b>2.6 Statistische Analyse</b> .....	<b>44</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>45</b>
<b>3.1 Patientencharakteristika</b> .....	<b>45</b>
3.1.1 Kardiovaskuläre Komorbiditäten.....	45
3.1.2 Kardiovaskuläre Medikation .....	46
3.1.3 Energiemedium der Pulmonalvenenisolation .....	47
<b>3.2 Langzeit-Outcome nach Pulmonalvenenisolation</b> .....	<b>47</b>
3.2.1 PVI-Outcome in Abhängigkeit von patientenspezifischen Charakteristika .....	48
<b>3.3 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling</b> .....	<b>52</b>
3.3.1 Linksatriale Dimensionen zur Baseline .....	52
3.3.2 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling nach Vorhofflimmernrezidiv.....	52
3.3.3 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation .....	54
3.3.4 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit Adipositas und linksventrikulärer Hypertrophie..	55
3.3.5 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation bei Patienten ohne Adipositas und linksventrikuläre Hypertrophie.	56
3.3.6 Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion zwischen Baseline und Follow-up	59
3.3.7 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling in Abhängigkeit von weiteren Patientencharakteristika .....	60
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>61</b>
<b>4.1 Hauptergebnisse der Studie</b> .....	<b>61</b>
<b>4.2 Vergleich der Resultate mit anderen Studien</b> .....	<b>61</b>

4.2.1	Langzeit-Outcome nach Pulmonalvenenisolation.....	61
4.2.2	Reverses Remodeling nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation.....	63
4.2.3	Kardiales Remodeling bei einem Vorhofflimmernrezidiv .....	66
<b>4.3</b>	<b>Einflussfaktoren des reversen Remodelings.....</b>	<b>69</b>
4.3.1	Reverses Remodeling und PVI-Outcome.....	69
4.3.2	Reverses Remodeling und präinterventionelles linksatriales Volumen .....	69
4.3.3	Reverses Remodeling und Vorhofflimmernentität.....	69
4.3.4	Reverses Remodeling und Adipositas .....	70
4.3.5	Reverses Remodeling und linksventrikuläre Hypertrophie.....	71
4.3.6	Reverses Remodeling und Erkrankungsdauer .....	72
4.3.7	Reverses Remodeling und Geschlecht.....	72
4.3.8	Reverses Remodeling und Lebensalter.....	73
4.3.9	Reverses Remodeling und Fibrose.....	73
<b>4.4</b>	<b>Klinische Bedeutung des reversen linksatrialen Remodelings .....</b>	<b>75</b>
<b>4.5</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>77</b>
4.5.1	Ausblick .....	78
<b>4.6</b>	<b>Limitationen der eigenen Arbeit .....</b>	<b>80</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>VIII</b>
	<b>Anhang .....</b>	<b>XXX</b>
4.7	MRT-Studienprotokoll .....	XXX
	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>XXXIII</b>
	<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>XXXIV</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>XXXV</b>
	<b>Publikationsliste.....</b>	<b>XXXV</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>XXXVII</b>

## **Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1: Risikofaktoren des Vorhofflimmerns mit der jeweiligen Odds Ratio entsprechend der „Framingham Heart Study“
- Tabelle 2: EHRA-Score zur Evaluation der Symptomschwere bei Vorhofflimmern
- Tabelle 3: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score zur Stratifizierung des Thromboembolierisikos bei Vorhofflimmern
- Tabelle 4: Jährliches Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit vom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score
- Tabelle 5: Vergleich von verschiedenen Energiemedien der Pulmonalvenenisolation
- Tabelle 6: Strukturelle Remodelingveränderungen bei Vorhofflimmern
- Tabelle 7: Utah-Klassifikation zur Graduierung der interstitiellen atrialen Fibrose bei Vorhofflimmern
- Tabelle 8: Allgemeine Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung
- Tabelle 9: Erhobene Parameter in der kardialen Magnetresonanztomographie
- Tabelle 10: Patientencharakteristika zur Baseline
- Tabelle 11: Kardiale Medikation innerhalb des gesamten Studienzeitraumes
- Tabelle 12: Langzeit-Outcome der Pulmonalvenenisolation in Abhängigkeit von patientenspezifischen Charakteristika
- Tabelle 13: ROC-Analyse zur Vorhersage des langzeitigen PVI-Outcomes
- Tabelle 14: ROC-Koordinatentabelle zur Vorhersage des langzeitigen PVI-Outcomes in Abhängigkeit vom präinterventionellen enddiastolischen linksatrialen Volumen
- Tabelle 15: Präinterventionelle linksatriale Volumetrie

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Alters- und geschlechtsabhängige Prävalenz von Vorhofflimmern entsprechend der Gutenberg-Gesundheitsstudie
- Abbildung 2: Elektrokardiogramm bei Vorhofflimmern mit variierenden RR-Abständen und fehlenden p-Wellen
- Abbildung 3: Lokalisationen von fokalen Triggern bei Vorhofflimmern
- Abbildung 4: Elektrokardiographische Darstellung eines atrialen runs
- Abbildung 5: Krankheitsprogression bei Vorhofflimmern
- Abbildung 6: Übersicht der Behandlungsmöglichkeiten von Vorhofflimmern
- Abbildung 7: Rotationsangiographie des linken Vorhofes und der Pulmonalvenenostien in frontaler (A) und sagittaler (B) Projektion
- Abbildung 8: Farbkodiertes bipolares Aktivierungsmapping des linken Vorhofes in posterior-anterior Aufnahme vor (A) und nach (B) Pulmonalvenenisolation.
- Abbildung 9: Kardiales Remodeling bei Vorhofflimmern
- Abbildung 10: Betreuung der Studienpatienten während des Nachbeobachtungszeitraumes
- Abbildung 11: ROC-Kurve der Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage des langzeitigen PVI-Outcomes in Abhängigkeit vom präinterventionellen enddiastolischen linksatrialen Volumen
- Abbildung 12: Vergleich der linksatrialen enddiastolischen Volumina zwischen Baseline und Follow-up bei Patienten mit einem Vorhofflimmernrezidiv
- Abbildung 13: Vergleich der linksatrialen enddiastolischen Volumina zwischen Baseline und Follow-up bei Patienten mit einem erfolgreichen PVI-Outcome
- Abbildung 14: Vergleich der linksatrialen enddiastolischen Volumina zwischen Baseline und Follow-up bei Patienten mit einem erfolgreichen PVI-Outcome und einer Adipositas und/oder linksventrikulären Hypertrophie
- Abbildung 15: Vergleich der linksatrialen enddiastolischen Volumina zwischen Baseline und Follow-up bei Patienten mit einem erfolgreichen PVI-Outcome ohne eine Adipositas und/oder linksventrikuläre Hypertrophie
- Abbildung 16: Magnetresonanztomographische Darstellung des linksatrialen enddiastolischen Volumens zur Baseline und zum Follow-up
- Abbildung 17: Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion zwischen Baseline und Follow-up bei Patienten mit einem erfolgreichen PVI-Outcome ohne eine Adipositas und/oder linksventrikuläre Hypertrophie
- Abbildung 18: Effekte einer Adipositas auf das kardiale Remodeling bei Vorhofflimmern

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACT	Activated Clotting Time
AICD	Automatischer implantierbarer Cardioverter Defibrillator
AHT	Arterielle Hypertonie
APC	Atrial Premature Activity
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	Atrioventrikulär
BMI	Body Mass Index
bpm	beats per minute / Schläge pro Minute
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computertomographie
cvRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
EAM	Elektroanatomisches Mapping
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EKV	Elektrokardioversion
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
FDA	Food and Drug Administration
FU	Follow-up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRE	Gradient Echo, Echogradient
HF	Herzfrequenz
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Function
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
LA	Linkes Atrium / Linker Vorhof
LAA	Left atrial Appendage, linkes Vorhofohr
LAD	Linksatrialer Diameter
LA-EDD	Linksatrialer enddiastolischer Diameter
LASV	Linksatriales Schlagvolumen
LAV	Linksatriales Volumen
LAV_D	Diastolisches linksatriales Volumen

LAV_S	Systolisches linksatriales Volumen
LAEF	Linksatriale Ejektionsfraktion
LAO	Left Anterior Oblique Position
LV	Linker Ventrikel / Linke Herzkammer
LVAD	Left Ventricular Assist Device, Linksventrikuläres Unterstützungssystem
LV-EDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LV-EDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-ESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVSV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PV	Pulmonalvene(n)
PVAC	Pulmonary Vein Ablation Catheter
PVI	Pulmonalvenenisolation
RA	Rechtes Atrium
RA-EDD	Rechtsatrialer enddiastolischer Diameter
RAO	Right Anterior Oblique Position
RF	Radiofrequenz
RV	Rechter Ventrikel / Rechte Herzkammer
RV-EDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
SD	Standardabweichung
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TGF- $\beta$ 1	Transforming Growth Factor $\beta$ 1
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
VHF	Vorhofflimmern
2D	Zwei-Dimensional
3D	Drei-Dimensional

## Zusammenfassung

**Einleitung** Die Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus bei Patienten mit einem persistierenden Vorhofflimmern induziert reverse linksatriale Remodelingprozesse und trägt zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei. Die vorliegende Studie untersucht Langzeiteffekte einer Pulmonalvenenablation auf das kardiale Remodeling über ein fünfjähriges Follow-up.

**Methoden** Zur Evaluation der linksatrialen Dimensionen wurde bei allen Studienpatienten eine präinterventionelle kardiale Magnetresonanztomographie durchgeführt. Anschließend erfolgte bei allen Studienpatienten eine zirkumferentielle Katheter-basierte Pulmonalvenenisolation. Zum Abschluss des Follow-up wurde eine siebentägige EKG-Aufzeichnung zur Überprüfung des langzeitigen Ablationserfolges durchgeführt. Ebenso erfolgte eine Verlaufsbeurteilung der linksatrialen Dimensionen mittels einer erneuten kardialen Magnetresonanztomographie.

**Ergebnisse** Vierunddreißig Patienten mit einem persistierenden Vorhofflimmern und einem Durchschnittsalter von  $66 \pm 8$  Jahren wurden über ein Follow-up von  $81 \pm 11$  Monaten untersucht. 20 Studienpatienten präsentierten einen langzeitigen PVI-Erfolg, 14 Patienten entwickelten ein postinterventionelles Vorhofflimmernrezidiv. Patienten mit einem erfolgreichen PVI-Outcome zeigten eine Verbesserung der linksatrialen Ejektionsfraktion (LAEF) von  $35 \pm 11$  % auf  $41 \pm 10$  % im FU ( $p = 0.006$ ). Das linksatriale enddiastolisch Volumen (LAV\_D), das linksatriale Schlagvolumen (LASV) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Baseline und FU (LAV\_D  $99 \pm 16$  ml zur Baseline versus  $95 \pm 27$  ml zum FU,  $p = 0.39$ ; LASV  $65 \pm 17$  ml/Schlag zur Baseline versus  $57 \pm 23$  ml/Schlag zum FU,  $p = 0.08$ ; LVEF  $58 \pm 5$  % zur Baseline versus  $60 \pm 6$  % zum FU,  $p = 0.07$ ). Hingegen konnte bei einer Patientensubgruppe ohne eine Adipositas und/oder eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) eine linksatriale Volumenreduktion ( $95 \pm 17$  ml zur Baseline versus  $80 \pm 18$  ml zum FU,  $p = 0.01$ ) sowie eine Verbesserung der LVEF ( $57 \pm 6$  % zur Baseline versus  $64 \pm 6$  % zum FU,  $p = 0.004$ ) nachgewiesen werden. Patienten ( $n = 7$ ) mit einem  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  und/oder einer LVH zeigten eine progrediente linksatriale Dilatation mit Zunahme des LAV\_D von  $107 \pm 10$  ml auf  $122 \pm 19$  ml ( $p = 0.03$ ) sowie eine Abnahme der LVEF von  $58 \pm 4$  % auf  $49 \pm 3$  % im FU ( $p = 0.001$ ).

**Schlussfolgerung** Ein erfolgreiches PVI-Outcome induziert bei Patienten mit einem persistierenden VHF reverse linksatriale Remodelingprozesse und ist mit einer Verbesserung der linksatrialen und linksventrikulären Funktion assoziiert. Patienten mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> und/oder einer LVH zeigen jedoch ein progredientes linksatriales Remodeling im Sinne einer linksatrialen Dilatation und Abnahme der linksventrikulären Funktion trotz einer langzeitigen Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus.

## Abstract

**Purpose** Restoration of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation induces reverse structural left atrial remodeling and improvement of left ventricular function. We evaluated the effect of ablative treatment on cardiac remodeling after a long follow-up period of 7 years by cardiovascular magnetic resonance.

**Methods** Thirty-four patients with symptomatic persistent atrial fibrillation underwent cardiac imaging by cardiovascular magnetic resonance within 7 days prior to the ablation procedure. Left atrial and ventricular volumes were measured. All patients underwent circumferential pulmonary vein isolation. At the end of the follow-up (FU), a cardiovascular magnetic resonance and a 7-day-electrocardiogram registration were performed.

**Results** Thirty-four patients ( $66 \pm 8$  years) were included. After a FU of  $81 \pm 11$  months, 20 patients had a successful outcome. In these patients, left atrial ejection fraction (LAEF) improved from  $35 \pm 11\%$  to  $41 \pm 10\%$  ( $p = 0.006$ ), but left atrial enddiastolic volume (LAV\_D), left atrial stroke volume (LASV) and left ventricular ejection fraction (LVEF) remained unchanged (LAV\_D  $99 \pm 16$  ml to  $95 \pm 27$  ml,  $p = 0.39$ ; LASV  $65 \pm 17$  ml/beat to  $57 \pm 23$  ml/beat,  $p = 0.08$ ; LVEF  $58 \pm 5\%$  to  $60 \pm 6\%$ ,  $p = 0.07$ ). In patients with a BMI  $< 30$  and no left ventricular hypertrophy (LVH), LAV decreased ( $95 \pm 17$  ml to  $80 \pm 18$  ml,  $p = 0.01$ ) and LVEF improved ( $57 \pm 6\%$  to  $64 \pm 6\%$ ,  $p = 0.004$ ). In 7 patients with successful outcome and either BMI  $\geq 30$  or LVH, LAV\_D increased ( $107 \pm 10$  ml to  $122 \pm 19$  ml,  $p = 0.03$ ) and LVEF deteriorated ( $58 \pm 4\%$  to  $49 \pm 3\%$ ,  $p = 0.001$ ).

**Conclusions** Successful ablative treatment of atrial fibrillation is associated with reverse structural left atrial remodeling and improvement of left atrial and ventricular function. In patients with a BMI  $\geq 30$  or left ventricular hypertrophy, further left atrial enlargement and deterioration of left ventricular function occurs despite successful outcome.

# 1 Einleitung

## 1.1 Vorhofflimmern

### 1.1.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern (VHF) ist mit einer Prävalenz von 1–1,5 % die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung im medizinischen Alltag (1). Jeder sechste über 80-Jährige ist an VHF erkrankt (2). Der großen bevölkerungsbasierten epidemiologischen Rotterdam-Studie zufolge ist VHF eine Erkrankung insbesondere des höheren Lebensalters. In der Altersgruppe zwischen 55–59 Jahren liegt die Prävalenz lediglich bei 0,7 % und steigt bei über 85-Jährigen auf über 20 % an. Es besteht ein Risiko von 25 %, im Laufe des Lebens an VHF zu erkranken (3).

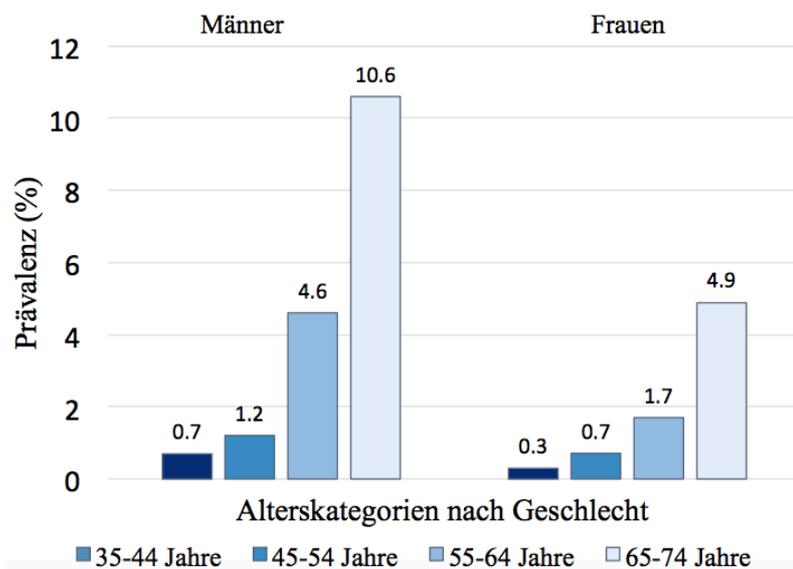


Abbildung 1: Alters- und geschlechtsabhängige Prävalenz von Vorhofflimmern entsprechend der Gutenberg-Gesundheitsstudie (4)

Nach aktuellen Schätzungen wird sich die Inzidenz von VHF zwischen 2010 und 2030 in den USA verdoppeln, auch in Europa ist eine gleichartige Entwicklung zu erwarten (5, 6). Dabei sollte berücksichtigt werden, dass VHF häufig asymptomatische Verläufe aufweist und unterdiagnostiziert bleibt, sodass dahingehend eine weitaus höhere Dunkelziffer angenommen werden kann (7). Nicht selten wird die Diagnose VHF erst nach einem thromboembolischen Ereignis gestellt. VHF ist mit einer hohen Hospitalisierungsrate verbunden. Keine andere

Herzrhythmusstörung weist vergleichbar hohe Hospitalisierungsraten auf (8). Im Hinblick auf die zuvor genannten Aspekte und den aktuellen demographischen Wandel wird VHF zu einer relevanten finanziellen und versorgungstechnischen Herausforderung für unser Gesundheitssystem werden (9). In Großbritannien belaufen sich durch VHF entstandene Gesundheitskosten auf bereits 1 % aller Gesundheitsausgaben (10).

### 1.1.2 Definition und Klassifikation

VHF ist eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung, die durch eine hochfrequente unkoordinierte Vorhoferregung mit Frequenzen zwischen 350–600 bpm charakterisiert ist (11). Durch die physiologische AV-Knotenfilterfunktion wird die Vorhoferregung unregelmäßig in die Ventrikel weitergeleitet, sodass eine sogenannte absolute Arrhythmie mit wechselnden Kammerfrequenzen bis zu 180 bpm entsteht (12). Nach Definition der „European Society of Cardiology“ sind die drei folgenden Kriterien für die Diagnose eines VHF erforderlich: Verlust der p-Wellen, variierende RR-Abstände sowie niederamplitudige Flimmerwellen mit einer Zykluslänge von < 200 Millisekunden (entsprechend > 300 bpm) in den Ableitungen V1, II, III und aVF eines 12-Kanal-EKGs (13). Diese sind allesamt Zeichen einer ungeordneten Vorhoferregung (14).

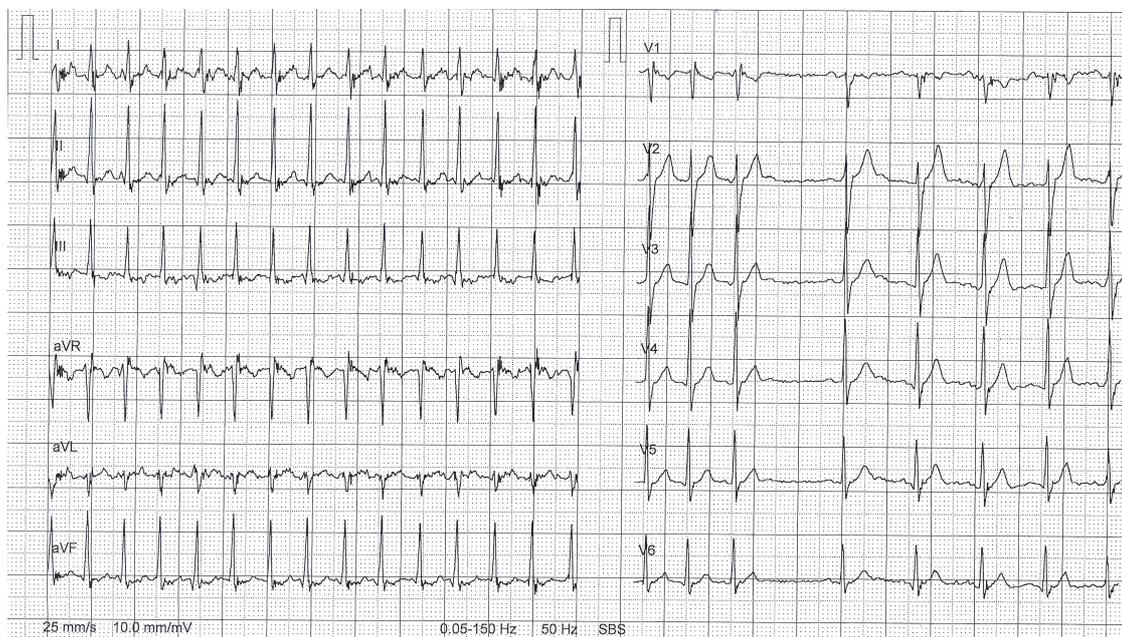


Abbildung 2: Elektrokardiogramm bei Vorhofflimmern mit variierenden RR-Abständen und fehlenden p-Wellen

Derzeit existieren verschiedene Klassifikationssysteme, mit denen VHF unterteilt werden kann. Im Hinblick auf das Thromboembolierisiko unterscheidet man zwischen valvulärem und nicht-valvulärem VHF (auch „lone atrial fibrillation“ genannt). Ersteres beschreibt das Auftreten von VHF in Zusammenhang mit einer Mitralklappenstenose oder einer künstlichen Mitralklappe (15). Nicht-valvuläres VHF umfasst hingegen alle anderen VHF-Formen, die nicht mit einer Mitralklappenstenose oder einer Mitralklappenprothese assoziiert sind. Diese Unterscheidung ist dahingehend sinnvoll, da eine Mitralklappenstenose zu einem verlangsamten linksatrialen Blutfluss führt und somit ein deutlich erhöhtes Thromboembolierisiko im Vergleich zu nicht-valvulärem VHF bedingt (16). Eine weitere klinisch sehr häufig angewandte Klassifikation betrachtet die Häufigkeit und Dauer von VHF-Episoden. Eine Episode hat definitionsgemäß eine Dauer von > 30 Sekunden und sollte mittels eines Oberflächen-EKG gesichert worden sein. So spricht man von einem paroxysmalen Verlauf, sofern eine VHF-Episode innerhalb von 7 Tagen spontan oder innerhalb von < 48 Stunden nach elektrischer oder medikamentöser Kardioversion terminiert. Persistierendes VHF hingegen hält typischerweise > 7 Tage an oder wird erst nach > 48 Stunden mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion beendet (17, 18). Weiter unterschieden wird das lang-persistierende VHF, welches länger als 12 Monate besteht und aufgrund progredienter struktureller Veränderungen mit einem geringeren Ablationserfolg einhergeht (19). Bei einem permanenten VHF gelingt es nicht, einen stabilen Sinusrhythmus wiederherzustellen, sodass ein dauerhaftes VHF akzeptiert wird. In diesem Fall distanziert man sich von dem Ziel eines stabilen Sinusrhythmus und verfolgt die Strategie einer suffizienten Frequenzkontrolle. Mit 35–66 % werden am häufigsten paroxysmale Verläufe beschrieben. Nicht selten kann im weiteren Krankheitsverlauf eine Progredienz eines paroxysmalen in ein persistierendes oder permanentes VHF beobachtet werden (20, 21).

### 1.1.3 Risikofaktoren und Ätiologie

Anhand zahlreicher Studien konnte eine Reihe von prädisponierenden Risikofaktoren identifiziert werden, die das Auftreten eines VHF begünstigen. Dazu gehören unter anderem ein hohes Lebensalter und die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (22).

In der Framingham Studie aus dem Jahr 1994 wurde das Lebensalter als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines VHF beschrieben (23). Auch das Geschlecht scheint ätiologisch eine wichtige Rolle zu spielen, da Männer im Vergleich zu Frauen bis zu doppelt so häufig an VHF erkranken (24). Weitere Risikofaktoren sind eine arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie, koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien und Klappenvitien (insbesondere der Mitralklappe und Aortenklappe) (25, 26). Des Weiteren scheint ein

vermehrtes subepikardiales Fettgewebe sowie eine myokardiale Fettinfiltration bei adipösen Patienten das Risiko eines VHF deutlich zu erhöhen (27). Weiterführende Studien stellten einen ätiologischen Zusammenhang zwischen VHF und einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), chronischer Niereninsuffizienz, Hyperthyreose und Elektrolytentgleisungen her (28). Anhand des sogenannten Holiday-Heart-Syndroms wurde die Rolle eines exzessiven Alkoholkonsums bei der Entstehung eines Vorhofflimmerns verdeutlicht (29, 30). Namensgebend sind durch einen in der Urlaubszeit erhöhten Alkoholkonsum getriggerte reversible supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, darunter das paroxysmale VHF.

Ein weiterer relevanter Risikofaktor ist die linksatriale Dilatation. Mit zunehmender Größe des linken Vorhofes kann eine erhöhte Prädisposition für VHF beobachtet werden (31). Nach Untersuchungen von Debonnaire et al. ist ein Vorhofvolumen  $\geq 37 \text{ mL/m}^2$  mit einem erhöhten Auftreten von VHF assoziiert (32). Die Ursachen für eine linksatriale Dilatation sind vielseitig. Neben einer dilatativen Kardiomyopathie oder Mitralklappenvitien kommt Ausdauersport hierfür ursächlich in Frage (33). Komplexe leistungsinduzierte Anpassungsmechanismen tragen zu einer kompensatorischen kardialen Dilatation bei. So gelingt es durch eine Erhöhung des Schlagvolumens, ein kontinuierlich hohes Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten, ohne das Herz durch eine zu hohe Herzfrequenz zu belasten (34). Andererseits werden durch eine linksatriale Dilatation Leitungsverzögerungen begünstigt, die für eine Entstehung und Aufrechterhaltung kreisender Erregungen verantwortlich gemacht werden (Reentry-Mechanismus).

Neben den bereits genannten Risikofaktoren scheinen systemische inflammatorische Prozesse an der Pathogenese des VHF beteiligt zu sein. So wurde bei Patienten nach einem Myokardinfarkt, akuter Myoperikarditis, chronisch-rheumatischen Herzerkrankungen und nach kardiochirurgischen Eingriffen ein erhöhtes Auftreten von VHF beschrieben (35, 36). Folgende Tabelle zeigt beispielhaft, in welchem Ausmaß die genannten Risikofaktoren die Suszeptibilität für ein VHF erhöhen.

<b>Risikofaktor</b>	<b>Frauen (Odds Ratio)</b>	<b>Männer (Odds Ratio)</b>
Alter (/10 Jahre)	2,1 (1,8–2,5)	2,2 (1,9–2,6)
Diabetes mellitus	1,4 (1,0–2,0)	1,6 (1,1–2,2)
Hypertonie	1,5 (1,2–2,0)	1,4 (1,1–1,8)
Herzinsuffizienz	4,5 (3,1–6,6)	5,9 (4,2–8,4)
Klappenerkrankung	1,8 (1,2–2,5)	3,4 (2,5–4,5)

Tabelle 1: Risikofaktoren des Vorhofflimmerns mit der jeweiligen Odds Ratio entsprechend der „Framingham Heart Study“, modifiziert nach Schnabel et al. (37)

Zusammenfassend ist allen Risikofaktoren gemein, dass sie die strukturellen Eigenschaften der Vorhöfe – im Sinne einer linksatrialen Fibrose und/oder Dilatation – modulieren und somit ein arrhythmogenes Substrat erzeugen. Durch Einflussnahme auf das autonome Nervensystem kann die elektrische Automatie gesteigert und somit Herzrhythmusstörungen provoziert werden.

#### 1.1.4 Pathophysiologie und klinische Präsentation

In den letzten Jahrzehnten wurden unterschiedliche pathophysiologische Konzepte des VHF untersucht. Aufgrund seiner hohen Komplexität konnte der Pathomechanismus trotz intensiver Forschung bis heute noch nicht abschließend geklärt werden. Pathophysiologische Ansätze beinhalten unter anderem kardiale Strukturveränderungen sowie autonome und elektrische Regulationsstörungen. Im Folgenden sollen geläufige pathophysiologische Hypothesen des VHF vorgestellt werden. Es sei an dieser Stelle betont, dass bisher keine dieser Hypothesen die pathophysiologischen Zusammenhänge gänzlich abbilden kann und diese als Teilaspekte eines komplexen übergeordneten pathophysiologischen Modells dienen sollen. Die Pathophysiologie von Herzrhythmusstörungen basiert grundlegend auf dem Zusammenspiel dreier elektrophysiologischer Phänomene: einer *gesteigerten Automatie* der Vorhofmyokardzellen, einer *getriggerten Aktivität* und dem Wiedereintritt kreisender Erregungen, dem sogenannten *Reentry*. Zusätzlich bedarf es eines veränderten Vorhofmyokardsubstrates, welches die Leitung dieser kreisenden Erregungsfronten aufrechterhält (38, 39).

Die „Multiple-wavelet-Hypothese“ aus dem Jahr 1959 gilt als einer der ersten pathophysiologischen Erklärungsansätze des VHF. So postulierten Moe et al. multiple kreisende Erregungsfronten, sogenannte Mikro-Reentry, als Hauptmechanismus des VHF. Die Erregungsfronten würden dabei unabhängig voneinander in beiden Atria koexistieren und sich aufgrund ihrer chaotischen, überschneidenden Erregungsbahnen gegenseitig beeinflussen. Durch Kollision und/oder Fusion aufeinandertreffender Erregungsfronten entstünden Leitungsblockierungen sowie Wellenbrüche (sog. „wave breakups“), welche entweder zur Auslöschung oder zur Generierung neuer Erregungsfronten führten (40). Diese beiden Prozesse stünden in einem dynamischen Equilibrium zueinander. Eine Aufrechterhaltung kreisender Erregungen ist nur dann möglich, wenn neu entstandene Erregungsfronten ständig auf erregbares Myokard treffen. In Annahme dieser Hypothese wurde in den 1980er-Jahren die Cox-Maze-

Operation als chirurgischer Therapieansatz zur Behandlung des VHF etabliert. Mittels linearer Inzisionen im Bereich beider Atria sollte ein Narbenlabyrinth (Maze englisch für Labyrinth) erzeugt werden, welches unkoordinierte Erregungsfronten in geordnete Leitungsbahnen lenken und so die diffuse Ausbreitung beschriebener Erregungsfronten begrenzen sollte (41). Diese Methode wurde jedoch aufgrund einer hohen Invasivität bei einer gleichzeitig ambivalenten Studienlage hinsichtlich des Langzeiterfolges weitestgehend verlassen. Heutzutage wird sie lediglich im Rahmen von begleitenden kardiochirurgischen Eingriffen (z. B. Bypassoperation, operativer Herzklappenersatz) von ausgewählten Zentren durchgeführt (19).

Einen weiteren pathophysiologischen Erklärungsansatz bietet die „Rotoren-Hypothese“. Diese beschreibt eine Induktion von VHF aus periodischen, hochfrequenten, fokalen Entladungen aus beiden Vorhöfen, zumeist dem linken Vorhof. Durch ständige Aktivierung von sog. Rotoren werden komplexe Erregungsmuster erzeugt, die zu chaotischen Fibrillationen führen (42). Auf Grundlage ektooper fokaler atrialer Trigger wurde im Jahr 1998 die sog. „Trigger-Hypothese“ etabliert. So identifizierten Haissaguerre et al. fokale Depolarisationen aus den Pulmonalvenen (PV) als einen entscheidenden Trigger des VHF (43). Auf elektrozellulärer Ebene spielen dabei späte und seltener frühe Nachdepolarisationen, bedingt durch eine veränderte Membranpermeabilität für Kalzium- und Kaliumionen, eine entscheidende Rolle für die Entstehung einer getriggerten Aktivität in den PV (44, 45). Von allen vier PV seien insbesondere die beiden superioren PV, 2–4 cm distal der Pulmonalvenenostien, als Ort der stärksten fokalen Triggerinitiierung identifiziert worden. Seltener können elektrische Störsignale der Vena cava superior und/oder inferior, linksatrialen posterioren Wand, Crista terminalis, Fossa ovalis oder dem Koronarsinus entstammen (19, 46, 47). In den letzten Jahren traten vermehrt autonome Regulationsstrukturen, die sogenannten Ganglionplexus, als weiterer Ursprung des VHF in den Vordergrund (48).

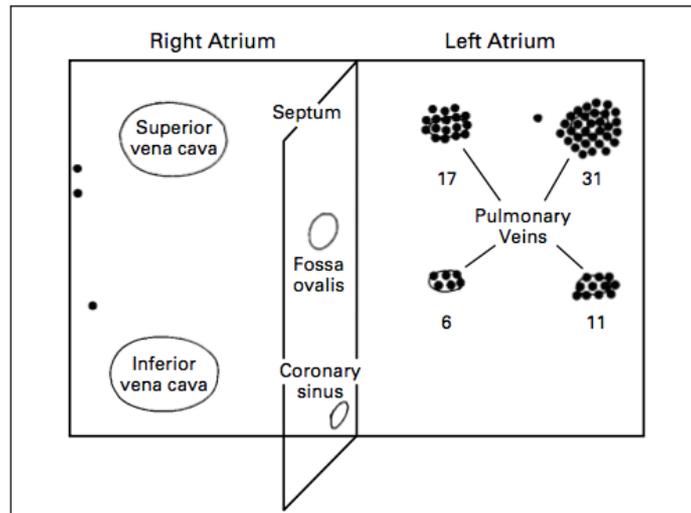


Abbildung 3: Lokalisationen von fokalen Triggern bei Vorhofflimmern, reproduziert unter freundlicher Genehmigung von Hassaguerre et al. 1998 „Copyright Medical Society“ (43)

Die Triggerung des VHF kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Bekannt ist, dass sympathovagale Entladungen des autonomen Nervensystems maßgeblich an der Modulation und Aufrechterhaltung des VHF beteiligt sind. So führt eine Überaktivität des kardialen autonomen Nervensystems zu einer gesteigerten Entladungsfrequenz in den PV (45). Ebenso kann ein sympathovagales Ungleichgewicht proarrhythmische Effekte erzeugen. Patienten mit einem postoperativen paroxysmalen VHF sowie nächtlichen paroxysmalen supraventrikulären Herzrhythmusstörungen zeigten einen im Vergleich zu Gesunden erhöhten Sympathikotonus. Bei Patienten mit „lone atrial fibrillation“ und Sportlern wird hingegen ein erhöhter Vagotonus mit Dominanz des Parasympathikus als Auslöser des VHF vermutet (49). Ursächlich hierfür sind eine durch vagale Stimulation induzierte Verkürzung der Aktionspotentialdauer und der absoluten Refraktärzeit in Kombination mit einer Abnahme der atrialen Leitungsgeschwindigkeit (50).

Aufgrund der Frequenzfilterfunktion des AV-Knotens werden unkoordinierte Vorhoferregungen nur unregelmäßig auf die Ventrikel übergeleitet, wodurch eine absolute Arrhythmie entsteht (HF > 100 bpm Tachyarrhythmia absoluta, HF < 60 bpm Bradyarrhythmia absoluta). Dies können Patienten je nach vorliegender Herzfrequenz als innere Unruhe, Palpitationen, Herzrasen oder Herzstolpern empfinden. Aufgrund unterschiedlicher diastolischer Füllungszeiten und daraus resultierender variabler Schlagvolumina können Zeichen einer zerebralen und myokardialen Minderperfusion auftreten. Dazu gehören Müdigkeit, Leistungsinsuffizienz, pectanginöse Beschwerden, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Schwindel und Synkopen (51). Infolge einer

fehlenden koordinierten Vorhofkontraktion und konsekutiv ineffektiven Herzarbeit können sich Zeichen einer systolischen Herzinsuffizienz entwickeln. Nicht selten löst eine VHF-Episode bei Patienten mit vorbestehend eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion akute kardiale Dekompensationserscheinungen aus (52). Trotz möglicher asymptomatischer Verläufe (bis zu 41 % aller Patienten mit persistierendem VHF) empfinden drei Viertel aller an VHF erkrankten Patienten eine deutliche Einschränkung ihrer Lebensqualität (53). Zur Einschätzung der individuellen Beschwerden und der Einschränkung der Alltagskompetenz entwickelte die „European Heart Rhythm Association“ (EHRA) ein stadiengerechtes Scoringssystem, welches zur Therapieplanung herangezogen werden kann.

<b>EHRA-Stadium</b>	<b>Schwere der Symptome</b>	<b>Alltagskompetenz</b>
EHRA I	Keine Beschwerden	Nicht eingeschränkt
EHRA IIa	Milde Beschwerden	
EHRA IIb	Moderate Beschwerden	
EHRA III	Schwere Beschwerden	Eingeschränkt
EHRA IV	Massive Beschwerden	Unmöglich

Tabelle 2: EHRA-Score zur Evaluation der Symptomschwere bei Vorhofflimmern (13)

VHF weist einen progressiven chronifizierenden Verlauf auf. Bereits vor Manifestation eines paroxysmalen VHF kann eine gesteigerte ektope atriale Aktivität im Sinne sog. atrialer prä-maturer Komplexe (APC) beobachtet werden. Im EKG zeigen sich diese als eine Häufung einzelner vorzeitiger Vorhofaktionen. Tushar et al. beschrieben, dass Patienten mit > 100 APC pro Tag ein 3-fach erhöhtes Risiko aufweisen, an einem manifesten VHF zu erkranken (54). Im weiteren Krankheitsverlauf fusionieren einzelne APC zu nicht anhaltenden (< 30 Sekunden) tachykarden Episoden, sog. „atrial runs“, die im EKG die gleichen Kriterien eines VHF erfüllen (Abbildung 4).

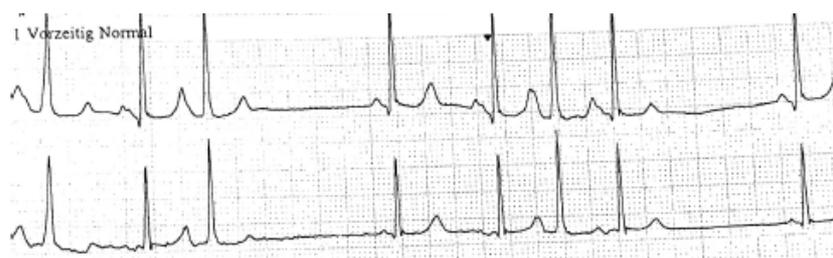


Abbildung 4: Elektrokardiographische Darstellung eines atrialen runs

Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von 2 Punkten steige das Thromboembolierisiko bereits bei Vorliegen von APC und atrialen runs vergleichbar mit VHF auf 2,4 % / Jahr an. Auf 1.000 Patientenjahre gerechnet erleiden 20 Patienten mit APC und atrialen Runs einen ischämischen Schlaganfall. Im Gegensatz dazu entwickeln lediglich 7 Patienten in Abwesenheit von APCs und atrialen Runs o. g. Komplikationen (55).

Persistieren atriale runs länger als 30 Sekunden, sind alle Kriterien für ein paroxysmales VHF erfüllt. Nach zehn Erkrankungsjahren kann bei 36,3 % aller Erkrankten eine Progredienz eines paroxysmalen in ein persistierendes VHF beobachtet werden (56). Über mehrere Dekaden betrachtet, verbleiben lediglich 2–3 % aller VHF-Patienten in einem paroxysmalen Krankheitsstadium (57).

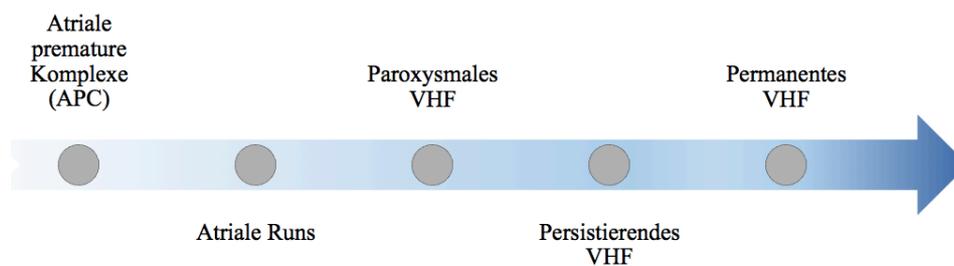


Abbildung 5: Krankheitsprogression bei Vorhofflimmern (VHF)

### 1.1.5 Therapieoptionen

Grundsätzliche Therapieziele der Behandlung des VHF sind die Symptomkontrolle und die Verringerung der krankheitsbezogenen Morbidität und Mortalität. Neben Behandlung der ätiologischen Faktoren sollte eine risikostratifizierte Thromboembolieprophylaxe zur Prävention von thromboembolischen Komplikationen erfolgen (58, 59). Ebenso spielt die Begrenzung tachykarder Kammerfrequenzen (sog. Frequenzkontrolle) im Hinblick auf die Entstehung einer Tachykardiomyopathie eine prognoserelevante Bedeutung (60). Von einer Wiederherstellung eines Sinusrhythmus (sog. Rhythmuskontrolle) profitieren insbesondere Patienten in frühen Krankheitsstadien sowie Patienten mit einem hohen Maß an Beschwerden (> EHRA IIa). Von allen rhythmisierenden Maßnahmen stellt die Pulmonalvenenisolation die einzige kurative Therapieoption dar. Die Auswahl der geeigneten Behandlungsstrategie unterliegt diversen patienten- und krankheitsspezifischen Charakteristika. Dazu gehören unter anderem die

Krankheitslast, begleitende kardiale sowie extrakardiale Komorbiditäten, der individuelle Leidensdruck ebenso wie der Patientenwunsch.

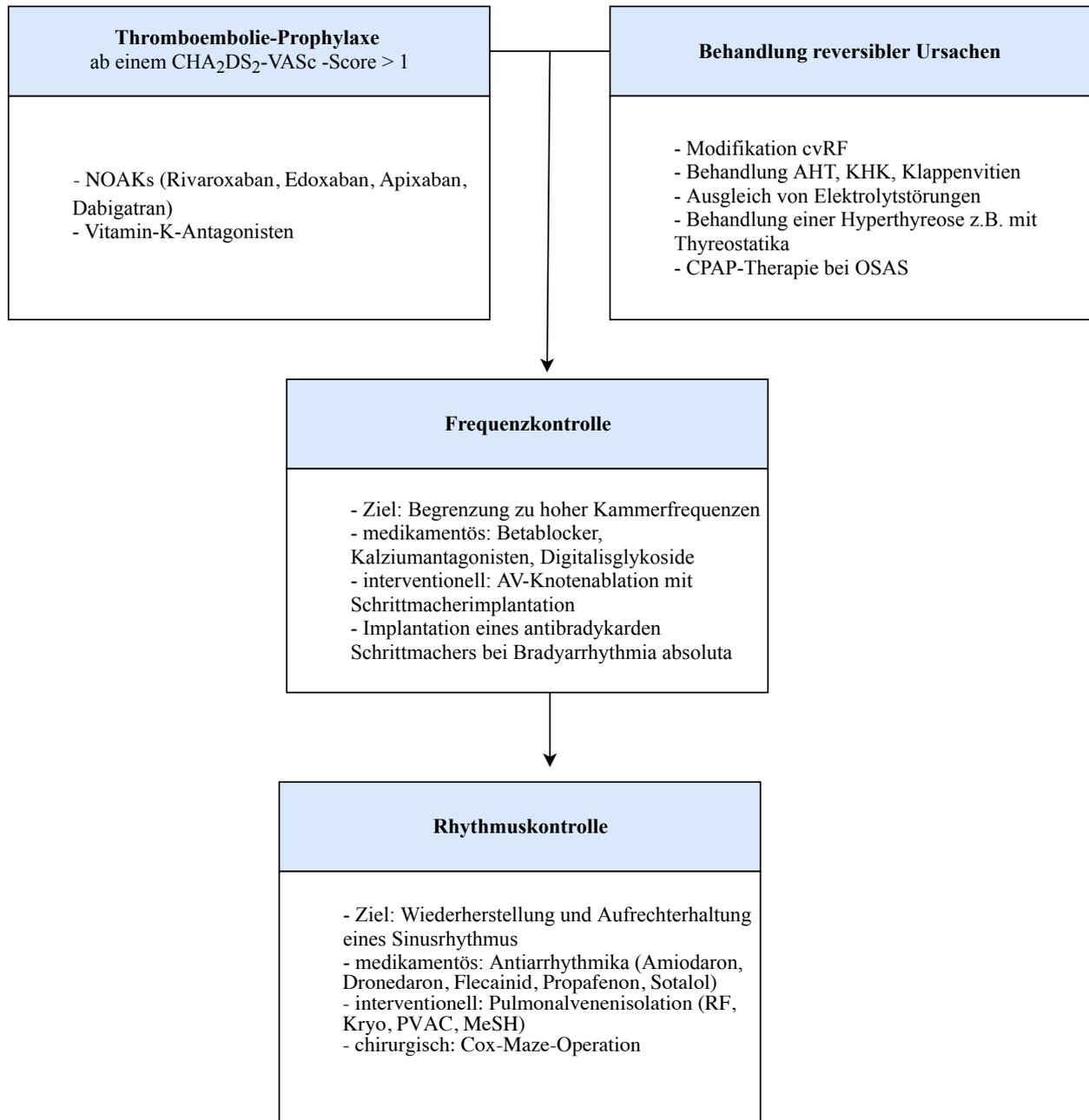


Abbildung 6: Übersicht der Behandlungsmöglichkeiten von Vorhofflimmern.

AHT = arterielle Hypertonie; AV = atrioventrikulär; CPAP = continuous positive airway pressure; cvRF = kardiovaskuläre Risikofaktoren; KHK = Koronare Herzkrankheit; NOAKs = neue orale Antikoagulantien; OSAS = obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, PVAC = Pulmonary Vein Ablation Catheter; RF = Radiofrequenz.

### 1.1.5.1 Thromboembolieprophylaxe

Vorhofflimmern ist mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert. Durch Abnahme der effektiven Vorhofkontraktilität wird eine atriale Stase erzeugt, die eine intrakardiale Thrombenbildung begünstigt. Dabei sind 91 % aller intrakardialen Thromben im linken Vorhof lokalisiert (61). Patienten mit „lone atrial fibrillation“ weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 5-fach erhöhtes Thromboembolierisiko auf. Bei valvulärem VHF beträgt es sogar das 17-Fache (62). Zu den häufigsten thromboembolischen Komplikationen gehören ischämische Schlaganfälle, akute arterielle Extremitätenverschlüsse und akute Mesenterialinfarkte. In 14–30 % aller ischämischen Schlaganfälle ist eine kardiale Emboliequelle für das ischämische Ereignis verantwortlich (63). Zudem weisen Schlaganfälle kardioembolischer Genese im Vergleich zu atherosklerotischen Schlaganfällen eine schlechtere Prognose auf. Die 30-Tages-Mortalität beträgt bei kardioembolischen Schlaganfällen 23 %, wohingegen sie bei atherosklerotischer Genese bei 10 % liegt (64). Angesichts des erhöhten Thromboembolierisikos ist VHF mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Beobachtungen der Framingham-Studie zufolge steige das individuelle Mortalitätsrisiko unter VHF um 50–90 % (59). Unter diesen Aspekten gewinnt die Früherkennung und zeitnahe Initiierung einer risikoadaptierten Thromboembolieprophylaxe einen hohen Stellenwert. Zur Risikostratifizierung thromboembolischer Komplikationen wird der sog. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score angewandt (Tabelle 3). Als Akronym für kardioembolische Risikofaktoren dient er ebenfalls zur Indikationsstellung einer langfristigen oralen Antikoagulation bei VHF-Patienten (13). Nach Empfehlungen der „European Society of Cardiology“ sollte ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score  $\geq 1$  Punkt bei Männern und  $\geq 2$  Punkten bei Frauen eine dauerhafte orale Antikoagulation initiiert werden. Das weibliche Geschlecht allein ohne zusätzliche Risikofaktoren gilt als keine Indikation für eine dauerhafte orale Antikoagulation.

Akronym	Risikofaktor	Punkte
<b>C</b>	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion (LVEF < 40 %)	1
<b>H</b>	Arterielle Hypertonie	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Alter > 75 Jahre	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Thromboembolisches Ereignis (Schlaganfall, TIA)	2
<b>V</b>	Vaskuläre Vorerkrankung (KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit)	1
<b>A</b>	Alter 65-74 Jahre	1
<b>Sc</b>	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 3: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score zur Stratifizierung des Thromboembolierisikos bei Vorhofflimmern (13)

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc-Score	Schlaganfallrisiko in % pro Jahr
0	0 %
1	1,3 %
2	2,2 %
3	3,2 %
4	4,0 %
5	6,7 %
6	9,8 %
7	9,6 %
8	6,7 %
9	15,2 %

Tabelle 4: Jährliches Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit vom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score, modifiziert nach Camm et al. 2010 (13)

Der Nutzen einer risikoadaptierten dauerhaften oralen Antikoagulation wurde durch zahlreiche Studien belegt. Eine Metaanalyse aus 28.044 Patienten zeigte auf, dass durch eine konsequente orale Antikoagulation mit Warfarin das individuelle ischämische Schlaganfallrisiko um 67 % gesenkt werden könnte (65). Unter einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Warfarin oder Phenprocoumon sollte der entsprechende INR-Zielbereich (INR, International Normalized Ratio) eingehalten werden. Dieser liegt bei Patienten mit einem nicht-valvulären VHF zwischen 2,0 – 3,0 und bei Patienten mit valvulärem VHF oder Trägern einer mechanischen Herzklappe zwischen 3,0 – 4,5 (13). Zur Aufrechterhaltung des jeweiligen INR-Zielbereiches sind regelmäßige INR-Kontrollen erforderlich. Nach Untersuchungen der IN-RANGE-Studie befinden sich lediglich 59,6 % der mit Warfarin antikoagulierten Patienten im INR-Zielbereich. Dabei lagen 25,8 % aller Patienten unterhalb und 14,6 % oberhalb des empfohlenen Zielbereiches (66).

Eine alleinige Thrombozytenaggregationshemmung erweist sich zur Thromboembolieprophylaxe bei VHF als nicht ausreichend. Mittels der BAFTA-Studie konnte eine Überlegenheit einer oralen Antikoagulation mit VKA gegenüber einer Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin 75 mg/Tag belegt werden. In der Warfaringruppe traten 52 % weniger thromboembolische Komplikationen wie ischämische Schlaganfälle und klinisch signifikante arterielle Embolien auf. Hingegen bestand in beiden Untersuchungsgruppen eine gleich hohe Rate an schweren Blutungskomplikationen (67). Überdies konnte in der WASPO-Studie eine höhere Rate an Blutungskomplikationen unter Aspirin- als unter Warfarineinnahme beobachtet werden (33 % versus 6 %,  $p < 0,001$ ) (68).

Neben älteren oralen Antikoagulanzen aus der Gruppe der VKA erschienen in den letzten Jahren immer mehr Wirkstoffe der sogenannten neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) auf dem Markt. Dazu gehören der direkte orale Thrombininhibitor Dabigatran sowie diverse Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban, Betrixaban). Im Gegensatz zu den VKA entfallen bei NOAK regelmäßige INR-Kontrollen und das Heparin-Bridging, was die Anwenderfreundlichkeit ungemein erhöht (69). Zahlreiche Studien, darunter die RE-LY-, ROCKET-AF- und die ARISTOLE-Studie, zeigten eine Überlegenheit der NOAK gegenüber einer oralen Antikoagulation mit Warfarin hinsichtlich der Risikoreduktion thromboembolischer Komplikationen bei zugleich geringerem Risiko für schwere Blutungskomplikationen wie intrazerebralen Blutungen (70-73). Die RE-LY-Studie verglich die Wirksamkeit von Dabigatran mit VKA hinsichtlich der Prävention von ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit VHF (71). Dabei zeigte Dabigatran in einer reduzierten Dosierung

von 110 mg 1x täglich keine Unterlegenheit hinsichtlich der Effektivität der Thromboembolieprophylaxe gegenüber VKA. Unter Einnahme von Dabigatran 150 mg erwies sich der direkte Thrombininhibitor mit einer 35 % geringeren jährlichen Thromboembolierate einer OAK mit Warfarin überlegen (1,11 % versus 1,71 %,  $p < 0,001$ ). Weiterhin zeigte sich in der Dabigatrangruppe eine geringere Rate an intrakraniellen Blutungen sowie anderweitigen Todesfällen (71).

Bei Kontraindikationen für eine orale Antikoagulationstherapie sowie bei rezidivierenden Blutungskomplikationen unter OAK sollte ein interventioneller Vorhofohrverschluss mit katheterbasierten Okklusionssystemen wie WATCHMAN oder Amplatzer Amulet in Betracht gezogen werden (74). Hinsichtlich der Thromboembolieprophylaxe zeigte sich der interventionelle Vorhofohrverschluss mit dem WATCHMAN-Okklusionssystem in der PROTECT-AF-Studie einer oralen Antikoagulation mit Warfarin ebenbürtig (75).

#### 1.1.5.2 Frequenz- und Rhythmuskontrolle

Neben der oralen Antikoagulationstherapie nehmen die Frequenz- und Rhythmuskontrolle einen hohen Stellenwert in der Behandlung des VHF ein.

Durch eine Frequenzkontrolle soll das VHF auf einen normofrequenten Herzfrequenzbereich begrenzt werden, ohne dass ein Sinusrhythmus besteht. Hierdurch können Tachykardie-assoziierte Komplikationen im Sinne einer Tachymyopathie reduziert werden (76). Zur Frequenzregulation eignen sich Substanzen mit negativ dromo- und negativ chronotropen Eigenschaften (77). Mittel der ersten Wahl sind Betablocker und Kalziumantagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ. Beide Substanzgruppen zeigten zusätzlich positive Effekte auf das kardiale Remodeling sowie die Langzeitprognose von VHF-Patienten. Aufgrund ihrer begleitenden negativ inotropen Effekte sollten Kalziumantagonisten nur mit äußerster Vorsicht bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion eingesetzt werden. Basierend auf Erkenntnissen der AFFIRM-Studie werden Digitalisglykoside aufgrund ihrer geringeren negativ-chronotropen Potenz bei gleichzeitig ungünstigem Nebenwirkungsprofil nur noch zurückhaltend angewandt. In der gleichen Studie zeigten Digoxin behandelte Patienten eine höhere Rate an kardiovaskulären und arrhythmogenen Ereignissen bei einer erhöhten Gesamtmortalität (78). Ist eine medikamentöse Frequenzkontrolle trotz einer Maximaltherapie ineffektiv, kann eine AV-Knotenablation mit einer Schrittmacherimplantation erwogen werden (79). Auch wenn derzeit keine einheitlichen HF-Zielbereiche bestehen, zeigte sich in den letzten Jahren ein Trend entgegen einer zu strengen Frequenzkontrolle. Im direkten Vergleich erwies sich eine strenge Frequenzlimitierung mit einer Ziel-Ruhe-HF  $< 80$  bpm gegenüber einer gelockerten

Frequenzkontrolle mit einer Ziel-Ruhe-HF  $< 110$  bpm hinsichtlich des Beschwerdemaßes, der Komplikationen und der Lebensqualität als nicht überlegen (80). Nachteilig an einer restriktiven Frequenzkontrolle imponierte eine höhere Rate an Bradykardie-bezogenen Nebenwirkungen und an höhergradigen AV-Blockierungen. Bei Patienten mit einem normofrequenten VHF und einem adäquaten Herzfrequenzverhalten unter körperlicher Belastung kann auf eine zusätzliche medikamentöse Frequenzkontrolle verzichtet werden. Dabei sollte jedoch beachtet werden, dass viele Patienten trotz normofrequenter Ruhfrequenzen weiterhin zu tachyarrhythmischen Episoden unter körperlicher Belastung neigen.

Im Gegensatz dazu verfolgt die Rhythmuskontrolle das Ziel einer Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus. Dies kann entweder elektrisch mittels einer externen oder intrakardialen Elektrokardioversion (EKV) oder medikamentös erfolgen. Ob eine rhythmisierende Strategie sinnvoll ist, entscheidet der klinische Zustand, das Beschwerdeausmaß, die Krankheitslast sowie der individuelle Leidensdruck des Patienten. Im Falle einer hämodynamischen Instabilität oder einer akuten kardialen Dekompensation sollte eine zeitnahe Elektrokardioversion durchgeführt werden. Besteht eine VHF-Episode  $> 48$  Stunden oder ist der Manifestationszeitpunkt des VHF unklar, muss ein präinterventioneller intrakardialer Thrombenausschluss mittels einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) erfolgen (81). Aufgrund progredienter atrialer Remodelingprozesse nimmt der Behandlungserfolg einer Elektrokardioversion mit zunehmender Erkrankungsdauer ab (82). In diesem Fall kann eine langfristige medikamentöse Rhythmuskontrolle erwogen werden. Am häufigsten verwendete Substanzen sind Klasse Ic (Flecainid, Propafenon), Klasse II (Sotalol) und Klasse III (Amiodaron, Dronedaron) Antiarrhythmika nach Vaughan Williams. Nicht zuletzt sollten bei der Auswahl eines geeigneten Antiarrhythmikums patientenspezifische Faktoren in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil der jeweiligen antiarrhythmischen Substanz berücksichtigt werden (83). Vagal-getriggertes VHF zeigt eine höhere Ansprechrate auf Flecainid und Verapamil, wohingegen Patienten mit einem sympathikotonen VHF besonders von Betablockern profitieren (84, 85).

Für ein ausgewähltes Patientenkollektiv mit einer geringen Krankheitslast eignet sich eine antiarrhythmische Therapie nach dem Pill-in-the-Pocket-Konzept. Hierbei handelt es sich um eine selbstständige bedarfsadaptierte Einnahme eines Klasse-Ic-Antiarrhythmikums, zumeist von Flecainid oder Propafenon, während eines symptomatischen VHF-Rezidives. Bevor eine ambulante Antiarrhythmikatherapie begonnen werden darf, sollte die individuelle Verträglichkeit und Wirksamkeit der jeweiligen antiarrhythmischen Substanz unter kardialen

Monitoring sichergestellt werden. Durch Behandlung nach dem Pill-in-the-Pocket-Konzept können 94 % aller VHF-Episoden innerhalb von  $113 \pm 84$  Minuten terminiert werden. Dementsprechend kann die Anzahl an notfallmäßigen Krankenhauseinweisungen gesenkt werden (86). Besteht eine hohe Krankheitslast, sollte eine langzeitige Antiarrhythmikatherapie mit einer der folgenden Substanzen evaluiert werden.

Amiodaron (Handelsname Codarex ©) gehört zu den Klasse-III-Antiarrhythmika und wirkt hauptsächlich über eine Hemmung der repolarisierenden Kaliumkanäle. Durch eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer und der Refraktärzeit trägt es zu einer Frequenz- und Rhythmusstabilisierung bei. Im Gegensatz zu anderen Antiarrhythmika besitzt Amiodaron die geringsten negativ-inotropen Effekte und ist aus diesem Grund Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (87). Darüber hinaus besteht unter Amiodaron nach Angaben der CTAF-Studie eine geringere Rezidivrate im Vergleich zu anderen antiarrhythmischen Substanzen (88). Aufgrund lipophiler Eigenschaften wird eine Wirkstoffakkumulation im Fettgewebe begünstigt, die für eine lange Halbwertszeit von 20–100 Tagen verantwortlich ist. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hepatopathie, Keratopathie und eine erhöhte Photosensibilität.

Als jodfreie Alternativsubstanz kam 2009 Dronedaron auf den Markt. Kurze Zeit nach der Marktzulassung belegte die DIONYSOS-Studie jedoch eine geringere Wirksamkeit von Dronedaron gegenüber Amiodaron (Rezidivrate 36,5 % versus 24,3 %,  $p < 0,001$ ) (89). Im Rahmen der PALLAS-Studie konnten vermehrt letale kardiovaskuläre Ereignisse bei Dronedaron behandelten Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion verzeichnet werden, sodass die Studie aus Sicherheitsgründen vorzeitig abgebrochen werden musste (90). Zusätzlich sprach die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA eine Anwendungsbeschränkung für Dronedaron aufgrund einer schweren Leberschädigung aus.

Flecainid und Propafenon sind Vertreter der Klasse-I-Antiarrhythmika. Sie entfalten ihre antiarrhythmische Wirkung über eine Blockade der Natrium- und in geringerem Maße der Kaliumkanäle. Während einer Therapie mit Klasse-I-Antiarrhythmika sollte eine additive negativ-dromotrope Therapie mit Betablockern erfolgen, da ansonsten die Gefahr eines Vorhofflatterns mit 1:1-Überleitung droht (91). Aufgrund ihrer begleitenden negativ-inotropen Effekte sind Klasse-I-Antiarrhythmika bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion, strukturellen Herzerkrankung und KHK kontraindiziert.

Anhand der CAST-Studie konnte ein Anstieg der arrhythmogenen und kardiovaskulären Mortalität unter Flecainid beobachtet werden, sodass nunmehr Klasse-Ic-Antiarrhythmika zurückhaltenden Einsatz bei einem gründlich selektierten Patientenkollektiv finden (92).

Im Vergleich der beiden Therapiestrategien konnte in der PIAF-Studie, AF-CHF-Studie und der STAF-Studie kein Überlebens- und Prognosevorteil einer Rhythmuskontrolle gegenüber einer suffizienten Frequenzkontrolle nachgewiesen werden (93-95). Darüber hinaus bestand in der AFFIRM- und RACE-Studie ein Anstieg der Hospitalisierungsrate und der Gesamtmortalität unter einer antiarrhythmischen Therapie (96, 97). Die erhöhte Gesamtmortalität resultiert unter anderem aus einem erhöhten Risiko für kritische Herzrhythmusstörungen wie Torsade-de-Pointes-Tachykardien und relevante Bradykardien. Ebenso konnte eine erhöhte Rate an pulmonalen und gastrointestinalen Ereignissen unter einer antiarrhythmischen Behandlung beobachtet werden.

#### 1.1.5.3 Pulmonalvenenisolation

Die Katheterablation stellt derzeit die einzige kurative Therapieoption des VHF dar. Dieses Verfahren wird insbesondere Patienten mit symptomatischen Rezidiven unter einer antiarrhythmischen Therapie empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A nach den ESC Leitlinien) (98). Voraussetzung für diese Empfehlung ist eine langjährige Expertise des Untersuchers für das jeweilige Behandlungsverfahren, die nachweislich mit höheren Erfolgs- und niedrigeren Komplikationszahlen assoziiert ist. Das Ziel einer PVI ist es, die Weiterleitung elektrischer Signale aus den PV zu unterbinden. Durch unterschiedliche Energiemedien wie die Radiofrequenz-, Kälte- oder Laserenergie werden in die PV einstrahlende myokardiale Faserbündel destruiert. Infolge einer Narbenbildung wird die linksatriale elektrische Aktivität vollständig isoliert, sodass Signale der PV nicht mehr fortgeleitet werden können.

Zu Beginn einer Ablationsprozedur wird der Patient analgosediert, und es wird ein intravasales Schleusensystem etabliert. Am häufigsten wird ein transfemoraler Zugangsweg verwendet. In selteneren Fällen erfolgt dieser transjugulär oder radial. Nach der arteriellen und venösen Punktion wird der Untersuchungskatheter über die Vena cava inferior in das rechte Atrium vorgeschoben. Anschließend erfolgt eine zweimalige transseptale Punktion mit einer röntgengestützten Installation eines transseptalen Schleusensystems. Vor der eigentlichen Isolation der PV wird eine detaillierte elektrophysiologische Untersuchung (EPU) mitsamt eines elektroanatomischen Mappings (EAM) durchgeführt. Basierend auf Impedanz-gesteuerten Strategien werden linksatriale elektromagnetische Potentiale abgeleitet, die eine individuelle 3D-

Darstellung des linken Atriums ermöglichen (99). Die anatomische Rekonstruktion des Herzens und seiner elektrischen Aktivität dient als Landmarke für die anschließende Ablationsprozedur (100-102). Periprozedural erfolgt eine activated-clotting-time-gesteuerte Antikoagulation (ACT > 300 Sekunden), um das Risiko einer Koagelbildung im Bereich der Katheterspitze zu reduzieren. Durch Verwendung flüssigkeitsgekühlter Katheter („irrigated-tip-Katheter“) soll das Clotting-Risiko weiter gesenkt und die Effektivität der Läsionen erhöht werden (103). Nach der sequentiellen Ablation der vier PV erfolgen elektrische und medikamentöse Stimulationsmanöver. Zeigt sich am Ende der Untersuchung das klassische Bild eines Entrance- und Exitblocks im Bereich aller vier PV, ist von einer vollständigen elektrischen Isolation auszugehen. Bei paroxysmalem VHF kann eine PVI-Erfolgsrate von 70–80 % beobachtet werden (104). In 20-30 % der Fälle kommt es aufgrund von Rekonnektionen im Bereich der PV zu einem VHF-Rezidiv. Infolge eines progredienten linksatrialen Remodelings werden bei persistierendem VHF deutlich niedrigere Erfolgsraten erzielt (98). Chao et al. beschrieben eine Rezidivrate von 71,6 % innerhalb der ersten 3 Jahre nach einer einmaligen PVI bei Patienten mit einem persistierenden VHF. Dabei konnten ein CHADS-Score > 3 Punkte sowie eine LA-Fläche > 44 mm als Prädiktoren für ein höheres Rezidivrisiko identifiziert werden (105).

#### 1.1.5.3.1 Linksatriale Bildgebung

Informationen über die individuelle LA- und PV-Anatomie sind für eine erfolgreiche Ablationsprozedur unabdingbar. Weit verbreitete anatomische Normvarianten wie akzessorische PV mit einem eigenständigen oder gemeinsamen Ostium und PV-Stenosen sollten bei der Ablationsplanung berücksichtigt werden. Ebenso wichtig ist die präinterventionelle Beurteilung der linksatrialen Dimensionen. Besteht eine LA-Dilatation, ist mit einer höheren Rezidivrate zu rechnen (106, 107). Mit Hilfe der Informationen über die LA- und PV-Anatomie lässt sich eine geeignete Ablationsstrategie festlegen, die zu einem höheren Ablationserfolg beiträgt.

Mehrere bildgebende Verfahren stehen für die prä- und periinterventionelle linksatriale Evaluation zur Verfügung. Präinterventionell können eine mehrdimensionale Echokardiographie, Multislice-Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie durchgeführt werden. In Anbetracht ihrer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung ermöglicht die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) eine sehr präzise zweidimensionale Darstellung kardialer Strukturen (108). Zu den periinterventionellen bildgebenden Verfahren gehören neben dem EAM die intrakardiale Echokardiographie, die Kontrastmittel-gestützte invasive Rotationsangiographie, die selektive Angiographie und die Fluoroskopie (109, 110). Ein großer Vorteil der elektrischen Kartographie gegenüber anderen periinterventionellen

Bildgebungsverfahren ist, dass sie ohne Einsatz von Röntgenstrahlung durchführbar ist. Zudem eignet sie sich zur Darstellung komplexer VHF-Formen mit ektopen Foci außerhalb der PV, wo keine offensichtlichen anatomischen Leitstrukturen erkennbar sind. Mittels komplexer 3D-Rekonstruktionsprogramme können präinterventionell erhobene Bilddatensätze gemeinsam mit Daten des EAM verarbeitet und in Echtzeit in die Ablationsprozedur integriert werden. Auf diese Weise kann die periprozedurale Strahlenbelastung sowohl für den Untersucher als auch für den Patienten deutlich reduziert werden (111). Weiterhin verhilft der Einsatz von elektroanatomischen 3D-Mappingsystemen zu einer signifikant kürzeren Prozedurdauer sowie einer höheren Sicherheit und Effektivität der PVI (112, 113).

#### 1.1.5.3.2 Ablationsstrategien

Erste interventionelle Ablationsansätze entstanden in Anlehnung an die chirurgische Cox-Maze-Prozedur. Zur revolutionären Weiterentwicklung der Ablationstechnik trugen die Erkenntnisse von Haissaguerre et al. bei, die den Stellenwert der PV bei der Triggerinitiierung des VHF betonten. Mit Hilfe der sogenannten fokalen Trigger-Ablation sollten fokale Potentiale aus den PV durch eine Radiofrequenzstromapplikation isoliert und an ihrer Ausbreitung gehindert werden (43). Dabei ist ein arrhythmogener Fokus durch eine hohe Entladungsfrequenz sowie eine kurze Zykluslänge  $< 200$  ms charakterisiert. Limitierend an dieser Methode gestalteten sich eine hohe Rate an postinterventionellen hochgradigen PV-Stenosen sowie eine intolerabel hohe Frührezidivrate von ca. 40 %, weshalb diese Strategie heutzutage weitestgehend verlassen wurde (114). Die hohe Rezidivrate resultiert aus folgendem Kausalzusammenhang: Nach der Ablation elektrisch aktiver Trigger werden temporäre Leitungsblockierungen ausgebildet, die eine intrakardiale Provokation von VHF erschweren (115). Durch Maskierung undichter Ablationslinien (sog. Gaps) besteht das Risiko einer unvollständigen elektrischen Isolation der PV mit Folgen eines VHF-Rezidives. In Weiterentwicklung der fokalen Trigger-Ablation wurden segmental-ostiale sowie zirkumferentielle Ablationsstrategien etabliert, die bis heute einen hohen Stellenwert in der Ablationstherapie des VHF einnehmen (116).

#### 1.1.5.3.3 Substratmodifikation

Aufgrund eines veränderten linksatrialen Substrates neigen VHF-Patienten dazu, linksatriale Makro-Reentry-Tachykardien zu entwickeln, sodass ergänzende Verfahren zur Substratmodifikation etabliert wurden. Derzeit existieren zahlreiche Möglichkeiten, myokardiale Substrateigenschaften zu modifizieren. Hierzu können z. B. zwei zusätzliche Ablationslinien in definierten anatomischen Bereichen gesetzt werden. Diese haben das Ziel, die Ausbreitung potentieller kreisender Erregungen wie atypisches Vorhofflattern zu unterbinden. Die erste

Ablationslinie befindet sich zwischen der linken und rechten oberen PV und wird als „Dachlinie“ bezeichnet. Die zweite, „Mitralisthmuslinie“ genannte Ablationslinie liegt zwischen der linken inferioren PV und dem Mitralklappenannulus (117, 118).

Eine weitere Methode der Substratmodifikation ist die punktuelle Defragmentierung komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme („complex fractionated atrial electrograms“, CFAE). Durch ihre charakteristischen langsamen Leitungseigenschaften stellen CFAE einen relevanten Drehpunkt für kreisende Erregungen dar. Aus diesem Grund werden sie für eine erhöhte postinterventionelle Rezidivrate bei Patienten mit persistierendem VHF verantwortlich gemacht. Einhergehend mit einer Progredienz des linksatrialen Remodelings wird auch eine Zunahme der CFAE beobachtet. Diese entstehen vor allem im Bereich des interatrialen Septums, des linken posteroseptalen Mitralklappenannulus sowie am Koronarsinusostium. Nach Untersuchungen von Nademanee et al konnte durch eine elektroanatomische Identifikation und gezielte RF-Ablation von CFAE-Arealen in 95 % aller Interventionen ein stabiler Sinusrhythmus wiederhergestellt werden (119). Hingegen zeigten die CHASE-AF-Studie und die STAR-AF-II-Studie keine signifikanten Vorteile einer PVI-ergänzenden Substratmodifikation in Bezug auf die Rezidivfreiheit (120, 121). Zusätzliche Kritik erfuhr die Substratmodifikation aufgrund einer Verlängerung der Gesamtinterventionsdauer sowie einer höheren kumulativen periinterventionellen Strahlenbelastung (120).

In Bereichen komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme können fibrotische Areale mit einer erniedrigten Spannung nachgewiesen werden (122). Diese werden als low-voltage Areale bezeichnet. Low-voltage Areale entsprechen bipolaren Potentialen  $< 0,5$  mV, die im elektroanatomischen Voltage-Mapping und im MRT als ein „delayed enhancement“ nachgewiesen werden können. Nach Wang et al. seien 62,7 % aller Patienten mit einem paroxysmalen VHF von low-voltage Arealen betroffen. Risikofaktoren für ihre Entstehung seien das weibliche Geschlecht und eine LA-Dilatation. Patienten mit low-voltage Arealen besäßen ein doppelt erhöhtes Risiko für ein postinterventionelles VHF-Rezidiv (123). Wie andere Zielstrukturen sind low-voltage Areale einer Katheterablation zugänglich. Mit Hilfe des „Box-Isolation of Fibrotic Areas“ Konzeptes sollen periinterventionell identifizierte low-voltage Areale während einer PVI isoliert werden. Die bisherige Studienlage zeigt vielversprechende Ergebnisse dieser Ablationsstrategie mit höheren Erfolgszahlen im Vergleich zu einer alleinigen PVI (124, 125).

In den letzten Jahren traten sogenannte autonome epikardiale Ganglionplexi, als weitere Zielstruktur der VHF, in den Forschungsfokus (126). Autonome epikardiale Ganglionplexi gehören zum kardialen autonomen Nervensystem und sind überwiegend im Marshall-Ligament sowie im epikardialen Fettgewebe des linken Vorhofes lokalisiert (127). Sie besitzen ähnliche elektrophysiologische Eigenschaften wie Kardiomyozyten im Bereich der PV und erzeugen gleichermaßen eine fokale elektrische Aktivität (128). Nach Untersuchungen von Katritsis et al. könne durch eine ergänzende thorakoskopische linksatriale Ganglionablation der Ablationserfolg um 18 % erhöht werden ( $p = 0,004$ ) (129). Die AFACT-Studie hingegen konnte die Effektivität einer Ganglienablation nicht belegen (130, 131). Darüber hinaus sei die thorakoskopische Ganglienablation mit einer höheren Rate an periinterventionellen Komplikationen assoziiert. Hierzu gehören insbesondere schwere Blutungen und eine schrittmacherpflichtige Sinusknotendysfunktion. Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage sowie technischer Schwierigkeiten hinsichtlich der CT-graphischen Lokalisation und Ablation der entsprechenden Ganglionplexi fand die linksatriale Ganglionplexusablation bisher noch keine weite Anwendung im klinischen Alltag (132). Zur Klärung der Datenlage und Optimierung des Verfahrens sind weitere randomisierte multizentrische Studien notwendig.

#### 1.1.5.3.4 Vergleich unterschiedlicher Energiequellen

Für die Pulmonalvenenisolation stehen verschiedene Energiequellen zur Verfügung, die Radiofrequenz-, Kryo-, Mikrowellen-, Ultraschall- und Laserenergie.

Die Radiofrequenzablation (RF) gilt als ein weit verbreitetes Ablationsverfahren. Durch Anlage von Wechselstrom im Frequenzbereich zwischen 30 kHz bis 300 MHz wird Radiofrequenzenergie erzeugt. Für kardiale Katheterablationen werden bevorzugt Frequenzen zwischen 500 bis 1200 kHz verwendet (133). Unter Wechselstrom erfahren die im Gewebe befindlichen Ionen eine Beschleunigungskraft. Gleichzeitig werden sie durch eine wechselstrombedingte Widerstandserhöhung alternierend abgebremst. Durch diesen Vorgang entsteht Widerstandswärme, die im Temperaturbereich zwischen  $62 \pm 15^\circ\text{C}$  irreversible thermische Läsionen im Sinne einer Koagulationsnekrose der Myokardmuskulatur erzeugt (134). Haverkamp et al. beschrieben dabei eine direkte Abhängigkeit zwischen der Wärmeentwicklung im Bereich der Katheterspitze und der Größe entstehender thermischer Läsionen. Durch Ablation in Punkt-für-Punkt-Technik werden Hunderte punktförmiger Läsionen von einer Größe zwischen 5–8 mm und einer Tiefe von 4–6 mm um die elektrischen Foci im Bereich der PV gesetzt (135). Von Vorteil an der RF-Ablation ist die flexible Positionierbarkeit der Ablationskatheter, die insbesondere bei Patienten mit einer komplexen Vorhofgeometrie

notwendig wird. Gleichzeitig benötigt ein höheres Maß an Katheterflexibilität eine hohe Positionierungspräzision, welche im Vergleich zu anderen Ablationsverfahren einer längeren Interventionsdauer bedarf (136).

Die Effektivität der RF-Ablation konnte in vielzähligen Studien belegt werden. Die ThermoCool-Studie bot eine signifikante Überlegenheit einer Katheter-basierten Hochfrequenzstromablation gegenüber einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie bei der Behandlung des paroxysmalen VHF. Nach einem 9-monatigen Follow-up Zeitraum präsentierten 66 % der ablatierten Patienten versus 16 % der medikamentös antiarrhythmisch behandelten Patienten einen stabilen Sinusrhythmus ( $p < 0,01$ ). Darüber hinaus wurde in der Ablationsgruppe über eine höhere Lebensqualität und ein geringeres Auftreten behandlungsbezogener Nebenwirkungen berichtet (137). Genauso zeigten die TTOP-AF- und die RAAFT-2 Studie eine signifikante Überlegenheit der Radiofrequenzablation gegenüber einer Antiarrhythmikatherapie in Bezug auf die Rezidivrate und die Auftretenswahrscheinlichkeit anderweitiger atrialer Tachykardien (138, 139).

Ablationen mittels PVA-Katheter (Pulmonary Vein Ablation Catheter, PVAC ®) und MESH-Katheter stellen Varianten der RF-Ablation dar. Beide Katheter sind in der Lage, durch ihre Elektroden sowohl Spannung zu detektieren als auch RF-Energie freizusetzen. Dadurch kann die Interventions- und Fluoroskopiezeit signifikant verkürzt werden (140). Nachteilig daran gestaltet sich, dass während der RF-Abgabe keine PV-Potentiale abgeleitet und überwacht werden können (141). Nachdem unter Anwendung von PVA-Kathetern gehäuft silente Schlaganfälle und PV-Stenosen beobachtet wurden, ist die ungekühlte Hochfrequenzstromablation mittels PVA-Kathetern aufgrund von Sicherheitsbedenken weitestgehend verlassen worden (142, 143). Auch die MESH-Katheterablation ist nach den Ergebnissen der MACPAF-Studie aufgrund eines höheren Risikos für postinterventionelle Perikardtampnaden in Verruf geraten und kommt seither ebenfalls kaum mehr zur Anwendung (144).

Die Kryoablation, umgangssprachlich auch Vereisung oder Kälteablation genannt, basiert auf einem ähnlichen Prinzip wie die RF, nutzt jedoch eine durch lokale Dekompression von Distickstoffoxid ( $N_2O$ ) entstehende Kälte als Ablationsmedium. Ab Temperaturen von  $-70\text{ °C}$  entstehen irreversible zirkuläre Läsionen, die eine elektrische Isolation der PV bewirken. Zum Einsatz kommen ballonförmige Katheter. Diese werden im Antrumbereich der PV positioniert und können im Gegensatz zur RF-Ablation zirkuläre Läsionen (sog. „Single-Shot-Technik“) erzeugen. Durch Einsatz der „Single-Shot“-Technik kann die Prozedurdauer verkürzt werden.

Das einfache Handling der Ballonkatheter-Systeme trägt zu einer steileren untersucherbezogenen Lernkurve bei. Es liegen zahlreiche Studien vor, die eine Effektivität der Kryoablation belegen. So betonte die STOP-AF Studie eine Überlegenheit der Kryoablation gegenüber einer konventionellen Antiarrhythmikatherapie auch in Kliniken mit einer geringen Ablationserfahrung (145). Zuletzt zeigte die multizentrische randomisierte FIRE-AND-ICE Studie eine Nichtunterlegenheit der Kryoablation gegenüber einer elektroanatomisch-gesteuerten RF-Ablation im Hinblick auf die VHF-Rezidivrate (146, 147).

Zusammenfassend weisen die RF- und Kryoablation vergleichbare Zahlen bezüglich der Erfolgs- und Rezidivrate auf, sodass beide Verfahren als gleichwertig anzusehen sind (148). Ein weiterführender Vergleich der RF- und Kryoablation ist in Tabelle 5 dargestellt.

<b>Vergleichskriterien</b>	<b>Radiofrequenzablation</b>	<b>Kryoablation</b>
Läsionsart	Kolliquationsnekrose mit Endothelschaden	Intaktes Endothel
Manövrieren während der Ablation	3D-Mapping	Fluoroskopie
Transseptale Katheter	2 Katheter (1-2 Schleusen)	1 Katheter mit großem Lumen
Lernkurve des Ablateurs	1–2 Jahre	3–6 Monate
Möglichkeit zur Ablation zusätzlicher Arrhythmien	Ja	Nein
Ablationsfläche	Antrale Läsion, gezielte Mapping-gesteuerte Erweiterung	Ostiale Läsion, relativ große Fläche, v. a. posteriore Ausdehnung möglich
Informationen zum Vorhofzustand	Ja, detailliert	Kaum
Spezifische Komplikationen	Perikardtamponade	Phrenikusparese

Tabelle 5: Vergleich von verschiedenen Energiemedien der Pulmonalvenenisolation

Alternative Energiequellen wie die Mikrowellen-, Ultraschall- und Laserenergie spielen aufgrund einer geringen klinischen Erfahrung und einer uneindeutigen Studienlage auf dem Gebiet der VHF-Ablation derzeit eine untergeordnete Rolle (132).

#### 1.1.5.4 Komplikationen der Pulmonalvenenisolation

Aufgrund einer hohen Komplexität der Ablationsprozedur sind gewisse Komplikationen trotz technischer Fortschritte und einer langjährigen Ablationserfahrung unvermeidbar. Erschwerend gestaltet sich die Notwendigkeit einer periinterventionellen Antikoagulation ebenso wie Komorbiditäten des Patienten. Das weibliche Geschlecht stellt einen signifikanten Risikofaktor für periinterventionelle Blutungskomplikationen, Gefäßverletzungen und Perikardtamponaden dar (149). Die meisten Komplikationen entstehen als Folge thermischer Energieschäden und regenerativer Umbauprozesse. Durch Einwirken hoher Temperaturen oder mechanischer Kräfte auf das dünnwandige Vorhofmyokard kann eine Perforation insbesondere der LA-Hinterwand verursacht werden. Infolge eines konsekutiven Perikardergusses besteht das Risiko einer Perikardtamponade. Obwohl diese Komplikation in lediglich 1,2 % aller Fälle auftritt, ist sie maßgeblich für die PVI-bezogene Mortalität verantwortlich (150). Eine weitere Komplikation ist das sogenannte „Steam Popping“. Durch Erhitzung von Myokardgewebe auf über 100 °C wird eine Gasbildung mit Formation intramyokardialer Gasbläschen begünstigt. Bei Ruptur derselben können myokardiale Gewebeschädigungen bis hin zum Vollbild einer Myokardruptur auftreten (151, 152). Aufgrund der anatomischen Nähe des linken Atriums zum Ösophagus können thermische Läsionen im Bereich des Ösophagus mit Ausbildung atrioösophagealer Fisteln beobachtet werden. Durch striktes Temperaturmonitoring über Ösophagussonden und Einhaltung definierter Temperaturgrenzwerte soll das Risiko thermischer Ösophagusläsionen reduziert werden. Nach der derzeitigen Studienlage konnte jedoch kein eindeutiger Nutzen eines ösophagealen Temperaturmonitoring belegt werden (153). Eine weitere thermisch induzierte Komplikation der PVI ist die Bildung von PV-Stenosen durch regenerative Fibrosevorgänge. Insbesondere ostiumnahe Ablationen sowie hohe Energieintensitäten > 30 Watt korrelieren mit einem höheren Risiko für PV-Stenosen. Durch schonendere Ablationstechniken sowie Verlagerung der Isolationspunkte ins PV-Antrum konnte die Inzidenz von PV-Stenosen in den letzten Jahren gesenkt werden (154). Eine charakteristische Komplikation der Kryoablation (2-20 %) ist die rechtsseitige Schädigung des N. phrenicus mit Parese der betroffenen Zwerchfellmuskulatur. Meistens handelt es sich hierbei um temporäre Paresen, die sich innerhalb von Tagen bis Wochen zurückbilden (132).

Thromboembolische Komplikationen im Sinne einer transienten ischämischen Attacke oder eines ischämischen Schlaganfalls werden in bis zu 7 % aller Fälle beschrieben (132). Ursächlich hierfür sind unter anderem thrombogene Schleusen und Karbonisation im Bereich der Katheterspitze. Auch vorbestehende LA-Thromben und seltener Luftembolien kommen als Ursache einer zerebralen Ischämie in Frage. Obgleich die meisten thromboembolischen

Komplikationen innerhalb der ersten 24 Stunden nach PVI beschrieben werden, besteht aufgrund einer prokoagulatorischen Beschaffenheit der frischen Ablationsareale ein weiterhin erhöhtes Thromboembolierisiko in den ersten 3 Monaten nach Ablation (155). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer entsprechenden Thromboembolieprophylaxe, bis eine Endothelialisierung der Ablationsnarben stattgefunden hat. Trotz aller genannten Komplikationen ist die periprozedurale Komplikationsrate der PVI mit 3 % vergleichbar gering. Durch zunehmende Erfahrung sowie stetige technische Innovation im Hinblick auf die Ablationstechnik konnte die Inzidenz periprozeduraler Komplikationen in den letzten Jahren signifikant reduziert werden (156).

#### 1.1.5.5 Postinterventionelles Management

Um postinterventionelle Nachblutungen zu vermeiden, erfolgt die Anlage eines inguinalen Druckverbandes zur Kompression arterieller und venöser Punktionsstellen. Ebenso wird eine strikte Bettruhe für die ersten 6–8 Stunden nach PVI empfohlen. Am ersten postinterventionellen Tag erfolgt eine echokardiographische Kontrolle zum Ausschluss eines iatrogenen Perikardergusses. Nach Empfehlungen der ESC-Leitlinien 2016 soll eine orale Antikoagulation für mindestens 8 Wochen nach PVI belassen und anschließend abhängig vom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score fortgesetzt werden. Aus Gründen einer nicht zu unterschätzenden Gefahr für asymptotische Spätrezidive ist eine dauerhafte orale Antikoagulation nach der derzeitigen Studienlage weiterhin empfohlen (157). Bei präinterventionell bestehender antiarrhythmischer Therapie ist das Fortführen derselben für die ersten 8–12 Wochen nach PVI zur postinterventionellen Rhythmusstabilisierung indiziert. In dieser sogenannten Blanking-Periode besteht eine elektrische Instabilität („electric storm“) der Kardiomyozyten, die proarrhythmische Effekte begünstigen kann. Antiarrhythmische Episoden während dieser Zeitspanne sollten daher nicht als Frührezidiv interpretiert werden. Anhand der POWDER-AF Studie konnte die rezidivprophylaktische Wirkung einer postinterventionellen Antiarrhythmikatherapie belegt werden. Patienten mit einer fortgesetzten medikamentösen Rhythmuskontrolle zeigten 12 Monate nach PVI eine deutlich geringere Rate an atrialen Tachykardien und VHF-Rezidiven verglichen mit Patienten, bei denen die antiarrhythmische Therapie direkt nach der Ablation beendet wurde (2,7 % versus 21,9 %,  $p < 0,001$ ) (158). Ambulante Nachkontrollen werden initial nach 3 Monaten und anschließend halbjährlich durchgeführt. Diese beinhalten eine ausführliche Anamnese aktueller Beschwerden sowie Ruhe- und Langzeit-EKG-Untersuchungen.

## 1.2 Kardiales Remodeling durch Vorhofflimmern

Die Persistenz von VHF führt zu elektrischen, strukturellen und autonomen Umbauprozessen des Myokardes, die als sogenanntes kardiales Remodeling zusammengefasst werden. Remodelingprozesse spielen eine große Rolle im Hinblick auf die Krankheitsprogression und den Therapieerfolg des VHF. Durch Akkumulation von Remodeling-bedingten Veränderungen wird die proarrhythmische Situation mit einem fortschreitenden Krankheitsverlauf weitestgehend stabilisiert. Dieser Vorgang wird als „Domestizierung des VHF“ bezeichnet (159). Die klinische Krankheitsprogression korreliert eng mit einer Progredienz des atrialen Remodelings. Umgekehrt bedingen atriale Remodelingprozesse allenfalls eine Zunahme der Krankheitslast, sodass ein circulus vitiosus entsteht. Dieses Konzept der Selbstunterhaltung („Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation“) wurde als eines der Kerncharakteristika des VHF durch Allessie et al. beschrieben (160). Ferner ist eine Progredienz atrialer Remodelingprozesse mit einer höheren Rezidivrate nach Rhythmisierungsmaßnahmen wie Elektrokardioversion oder PVI assoziiert (161-164). Remodelingprozesse beginnen in einer unterschiedlichen zeitlichen Abfolge, laufen später jedoch simultan ab. Elektrische Veränderungen treten bereits nach wenigen Stunden bis Tagen nach Einsetzen einer antiarrhythmischen Episode auf. Strukturelle Umbauprozesse bedürfen mehrerer Wochen, Monate oder sogar Jahre. Für das Verständnis des kardialen Remodelings ist die Interaktion zwischen elektrischen, strukturellen und autonomen Anpassungsprozessen entscheidend (165).

### 1.2.1 Elektrisches Remodeling

Das Vorhofflimmern-induzierte elektrische Remodeling umfasst vielseitige komplexe Vorgänge. Die elektrischen Eigenschaften der Atria können grundsätzlich über die Dichte und die Aktivität von Ionenkanälen reguliert werden. Ebenso erfolgt eine Modifikation atrialer Leitungseigenschaften über eine Expression von Zell-Zell-Verbindungen. Die Folgen elektrischer Remodelingprozesse sind unter anderem ein Verlust der molekularen Frequenzadaptation sowie eine heterogene Tachykardie-induzierte Verkürzung der Aktionspotenzialdauer und der Refraktärzeit (166-168). Diese Effekte begünstigen das Auftreten verspäteter Nachdepolarisationen und einer getriggerten Aktivität, die wiederum VHF unterhalten können (169, 170). Weiterhin tragen Veränderungen der Kalziumsensitivität, -homöostase und des Kalziumsignalings maßgeblich zu einer Chronifizierung des VHF bei (171). Ein relevanter Mechanismus basiert hierbei auf einer frequenzabhängigen sukzessiven intrazellulären Kalziumüberladung (172). Hohe intrazelluläre Kalziumspiegel verfügen über toxische Eigenschaften und induzieren ohne ausreichende Gegenregulation die Apoptose von

Kardiomyozyten. Um diese toxischen Effekte zu kompensieren, wird die kardiomyozytäre Kalziumempfindlichkeit auf Rezeptorebene herabgesetzt (160, 173). Dies geschieht über eine kalziumgesteuerte Transkriptionssuppression und Aktivitätsmodulation folgender Kalziumionenkanäle: L-type voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  current,  $I_{\text{Ca,L}}$ , transient outward  $\text{K}^+$  current,  $I_{\text{to}}$ , ultrarapid delayed rectifier  $\text{K}^+$  current,  $I_{\text{Kur}}$  sowie an der Kalziumregulation beteiligter Proteine  $I_{\text{CaL}}$ , RyR2, SERCA (174). Die Forschungsgruppe von Bosch et al. beobachtete eine Expressionsreduktion der L-Typ-Kalziumkanälen  $I_{\text{Ca,L}}$  sowie des  $I_{\text{to}}$ -Kanals um 70 %. Hingegen würden die Kaliumkanäle  $I_{\text{K1}}$  sowie der  $I_{\text{KACH}}$  bei Hyperpolarisation überexprimiert werden (175). Um metabolische Folgeschäden zu reduzieren, wird das Stressprotein GRP94 (glucose-regulated protein) im Rahmen einer reversiblen Stressantwort auf den intrazellulären Kalziumoverload induziert. Die Hauptfunktion von GRP94 ist es, das intrazelluläre Kalzium mit hoher Affinität zu binden und so einer Kalziumakkumulation und damit verbundenen toxischen Effekten entgegenzuwirken (176). In Folge der kompensatorischen Abnahme des intrazellulären Kalziumspiegels kann eine Beeinträchtigung der atrialen Kontraktionsfähigkeit, sog. kontraktiles Remodeling, auftreten. Dieses manifestiert sich insbesondere in Form eines „atrial stunning“ nach Kardioversion (177, 178). Aufgrund einer temporären Abnahme der atrialen Kontraktilität besteht auch nach einer erfolgreichen Rhythmisierung ein für 4 Wochen erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (179, 180).

Ein weiterer Mechanismus des elektrischen Remodelings beinhaltet die Überexpression und Umverteilung von Connexinen, welche als Bestandteile von Gap-Junctions für die interzelluläre Kommunikation zwischen Kardiomyozyten verantwortlich sind. Durch eine vermehrte VHF-induzierte Expression sowie heterogene Verteilung von Connexin 40 und Connexin 43 wird die kardiale Leitungsgeschwindigkeit erhöht und somit die Stabilisierung kreisender Erregungen gefördert (181). Firouzi et al. machten bestimmte angeborene somatische Connexin-Missensemutationen und Promotorsequenzvariationen für eine erhöhte VHF-Vulnerabilität verantwortlich (182). Weitere pathophysiologische Konzepte des elektrischen Remodelings sind Gegenstand aktueller Forschung.

### 1.2.2 Strukturelles Remodeling

Die Persistenz VHF-induzierter hämodynamischer Eigenschaften begünstigt Umbauvorgänge der kardialen Gewebestruktur. Diese werden in ihrer Gesamtheit als strukturelles Remodeling bezeichnet. Grundlegende pathophysiologische Aspekte sind Inflammation, Myolyse, interstitielle Fibrose und Hypertrophie der Kardiomyozyten (Tabelle 6) (159).

Remodeling der extrazellulären Matrix
Entzündliche Veränderungen
Amyloidablagerungen
Interstitielle Fibrose
Myozytenabnormalitäten
Apoptose, Nekrose
Myolyse
Hypertrophie
Dedifferenzierung
Umverteilung von Gap-Junctions
Intrazelluläre Substratakkumulation (Glykogen)
Mikrovaskuläre Veränderungen
Endokardiales Remodeling (Endokardfibrose)

Tabelle 6: Strukturelle Remodelingveränderungen bei Vorhofflimmern, modifiziert nach den Leitlinien der „European Society of Cardiology“ 2010 (13)

#### 1.2.2.1 Atriale Fibrose

Durch eine atriale Dehnung werden profibrotische Signalwege unter Beteiligung von Angiotensin II, Aldosteron und TGF- $\beta$ 1 induziert, die einen strukturellen Umbau des Myokardes verursachen (183). Es konnte eine enge Korrelation zwischen einer erhöhten RAAS-Aktivität und fibrotischen Remodelingprozessen unter VHF hergestellt werden (184). Dabei vermittelt Angiotensin II eine überschießende Kollagenbildung in Myofibroblasten, die langfristig in einer progressiven interstitiellen Fibrose resultiert (185). Mit Hilfe des „Utah Staging Systems“ können fibrotische linksatriale Veränderungen magnetresonanztomographisch in 4 Schweregrade eingeteilt werden (Tabelle 7) (186). Über die Ausprägung des LGE-Signals (late gadolinium enhancement) wird indirekt auf das histologische Ausmaß der linksatrialen Fibrose geschlossen.

Auch strukturelle Remodelingprozesse besitzen die Eigenschaft, ihre eigene Progredienz zu unterhalten. Während VHF atriale Fibrosevorgänge induziert, stellt die Myokardfibrose selbst ein arrhythmogenes Substrat dar, welches maßgeblich an der Aufrechterhaltung kreisender Erregungen beteiligt ist. Fibroseveränderungen sind ferner eine häufige Ursache für eine diastolische Funktionsstörung, die zu einer weiteren Abnahme der ohnehin eingeschränkten atrialen Kontraktilität führt (187).

<b>Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Linksatriale Fibrose in % bezogen auf das linksatriale Wandvolumen</b>
1	Minimale Fibrose	<5
2	Milde Fibrose	5–20
3	Moderate Fibrose	20–35
4	Ausgedehnte Fibrose	>35

Tabelle 7: Utah-Klassifikation zur Graduierung der interstitiellen atrialen Fibrose bei Vorhofflimmern (188)

### 1.2.2.2 Atriale Myolyse

Ein weiterer zentraler Mechanismus des strukturellen Remodelings beinhaltet die Myolyse von Vorhofkardiomyozyten. Der Verlust funktioneller Myofibrillen wird initial durch eine Hypertrophie verbliebener Kardiomyozyten sowie durch eine perinukleäre Glykogenakkumulation kompensiert. Zu den späten Kompensationsmechanismen gehört die Proliferation dedifferenzierter Kardiomyozyten (189). Kennzeichnend für eine Dedifferenzierung atrialer Kardiomyozyten ist die Expression des embryonalen Strukturproteins  $\alpha$ -Aktin. Auch ein Desminverlust ist für einen Dedifferenzierungsprozess wegweisend. Weitere strukturelle Remodelingprozesse beschreiben eine Formadaptation der Mitochondrien, Fragmentierung des sarkoplasmatischen Retikulums sowie eine Homogenisierung der Chromatinverteilung (159, 167, 190). Meistens sind genannte strukturelle Remodelingveränderungen inhomogen, sodass eine hohe mikroskopische Gewebeanisotropie erzeugt wird (191).

### 1.2.2.3 Linksatriale Dilatation

Auf makroskopischer Ebene spielt die linksatriale Dilatation als Bestandteil des strukturellen Remodelings eine bedeutsame Rolle. Sowohl eine atriale Kontraktilitätsstörung als auch veränderte atriale hämodynamische Eigenschaften tragen zu einer Dilatation des linken Atriums bei. Klinisch ist die linksatriale Dilatation mit einem hohen Rezidivrisiko und mit schweren therapierefraktären Krankheitsverläufen assoziiert (192, 193).

### 1.2.3 Autonomes Remodeling

Neben elektrischen und strukturellen Veränderungen wurde eine Reihe weiterer VHF-induzierter Umbauprozesse im Bereich des vegetativen Nervensystems beschrieben (194). Durch ein autonomes Remodeling entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Sympathikotonus ( $\uparrow$ ) und Vagotonus ( $\downarrow$ ), was folglich zu einer autonomen Dysfunktion führt. Das autonome Nervensystem ist maßgeblich an der Kontrolle und Modulation der kardialen Erregung beteiligt. Durch eine sympathische Überaktivität wird die atriale Refraktärzeit weiter verkürzt, sodass die Suszeptibilität für kardiale arrhythmische Ereignisse weiter steigt (195). Eine adrenerge Aktivierung führt auf Rezeptorebene zu einer verstärkten Expression des Kalziumkanals  $I_{CaL}$ . Zudem wird die Öffnungswahrscheinlichkeit des Ryanodin-Rezeptors-2 erhöht und die Kalziumspeicherkapazität des sarkoplasmatischen Retikulums gesteigert. Diese drei Effekte begünstigen einen kardiomyozytären Kalziumoverload und verstärken die Kalzium-induzierte metabolische Stressreaktion (196). Alle autonomen, strukturellen und elektrischen Remodelingprozesse tragen in Summe zu einer Chronifizierung des VHF bei (Abbildung 9).

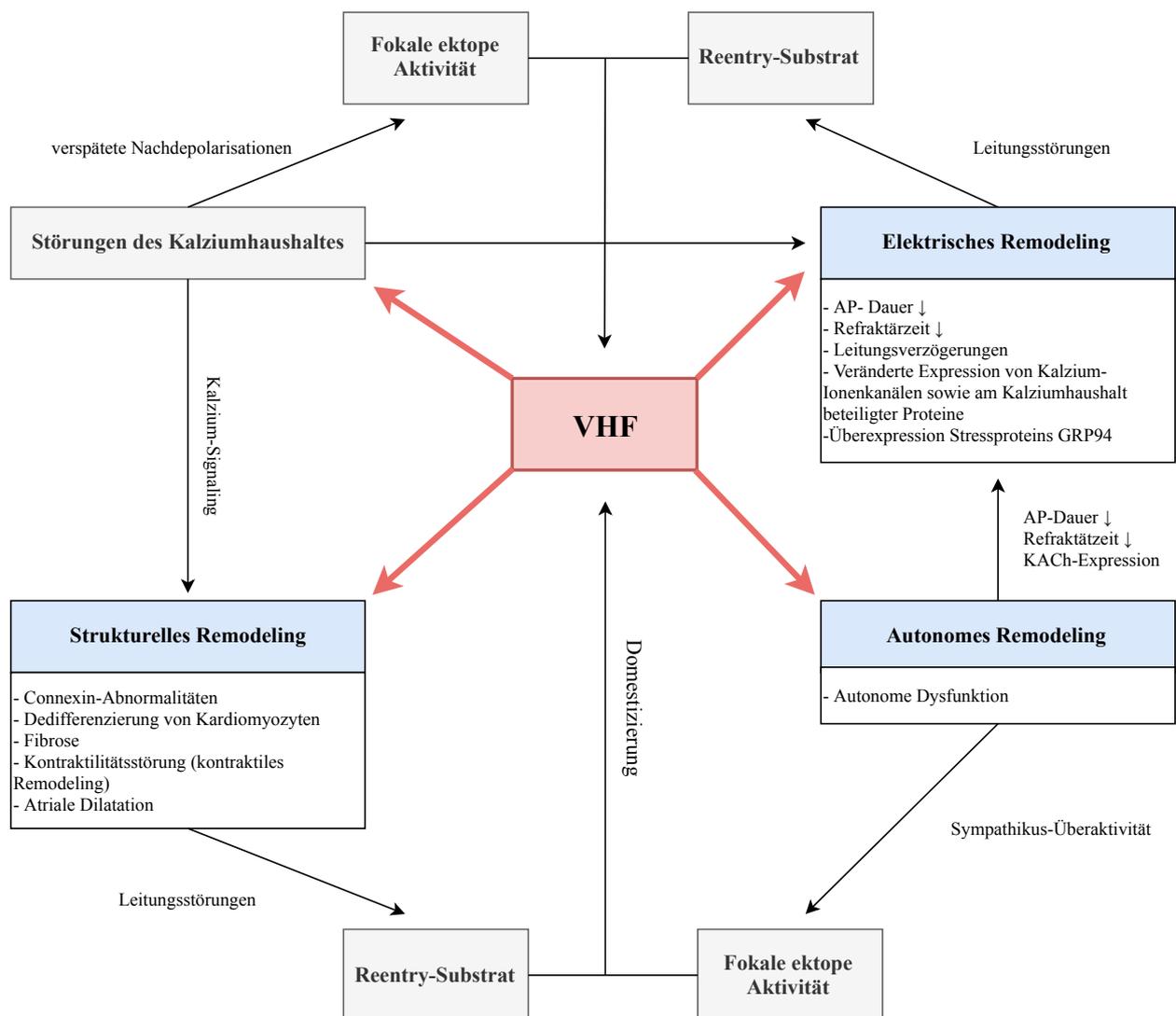


Abbildung 9: Kardiales Remodeling bei Vorhofflimmern. AP = Aktionspotential; GRP94 = Glucose-related protein 94; KACH = ACh-aktivierter Kaliumkanal; VHF = Vorhofflimmern.

### **1.3 Reverses Remodeling nach Pulmonalvenenisolation**

Die Reversibilität atrialer Remodelingprozesse wurde bereits anhand mehrerer Studien belegt (197-199). Erste Hinweise für eine Reversibilität lieferten Schotten et al., die atriale Remodelingveränderungen nach Induktion eines fünftägigen VHF untersuchten. Nach Konversion in den stabilen Sinusrhythmus zeigte sich eine vollständige Normalisierung der atrialen Kontraktilität sowie der Aktionspotential- und Refraktärdauer (177). Manning et al. hingegen konnten eine Rückbildung des kontraktiven Remodelings nach der Wiederherstellung eines Sinusrhythmus beobachten. Zudem wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und dem Regenerationspotential kontraktiver Remodelingveränderungen beschrieben. Mit einer zunehmenden Episodendauer bedurfte es einer umso längeren Rekonvaleszenzzeit bis zur vollständigen Erholung der atrialen Kontraktilität (200). Obwohl die Reversibilität VHF-induzierter atrialer Remodelingprozesse in mehreren Studien belegt wurde, liegen bisher keine Langzeituntersuchungen hinsichtlich eines reversen kardialen Remodelings vor. Das Ziel dieser Studie ist es, die Langzeiteffekte 5–7 Jahre nach einer Pulmonalvenenisolation in Bezug auf die Reversibilität struktureller und funktioneller VHF-induzierter Remodelingveränderungen zu evaluieren.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienüberblick

Die vorliegende Arbeit entspricht einer Follow-up Studie (prospektive, nicht-randomisierte klinische Studie). Das Patientenkollektiv umfasst 34 Patienten mit einem persistierenden Vorhofflimmern > EHRA Ib, die sich zwischen Februar 2007 und Dezember 2010 einer erstmaligen PVI am Deutschen Herzzentrum Berlin unterzogen. Die Ablationsindikation wurde gemäß Empfehlungen der aktuellen ESC-Leitlinien gestellt (Stand 2010). Alle Studienpatienten nahmen über einen Zeitraum von 5–7 Jahren nach Erstablation an regelmäßigen Nachuntersuchungen in einem sechsmonatigen Turnus teil. Die abschließende Follow-up-Untersuchung wurde zwischen November 2014 und Juni 2016 durchgeführt, wo eine Re-Evaluation der strukturellen und funktionellen Remodelingprozesse in Bezug auf das langzeitige PVI-Outcome erfolgte. Durch Datenakquisition aus der klinikinternen Datenbank wurden patientenbezogene Informationen vor Studienbeginn erhoben und im Hinblick auf Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüft. Alle geeigneten und gewillten Patienten wurden telefonisch zu einem FU-Termin eingeladen und haben nach einer persönlichen Aufklärung über den Untersuchungsablauf inklusive aller potentiellen Risiken ihr schriftliches Einverständnis für die Studienteilnahme erklärt. Während jeder FU-Untersuchung wurden aktuelle Beschwerden mittels eines Patientenfragebogens (siehe Anhang) erfasst. Zudem wurden regelmäßige 12-Kanal-Ruhe-EKGs zur Evaluation des Grundrhythmus erhoben. Im Sinusrhythmus befindliche Patienten erhielten zum abschließenden FU eine 7-tägige Event-Recorder-Untersuchung mit dem Ziel, ein postinterventionelles paroxysmales VHF-Rezidiv detektieren zu können. In den ersten drei Monaten nach PVI dokumentierte VHF-Episoden (Blanking-Periode) wurden nicht als Rezidiv gewertet (201, 202). Zur Beurteilung der strukturellen kardialen Remodelingveränderungen wurde eine kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) vor PVI und zum Zeitpunkt der letzten FU-Untersuchung durchgeführt. Ebenso erfolgten regelmäßige transthorakale Echokardiographien (TTE), die jedoch nicht Bestandteil dieser Arbeit sind.

Nach Prüfung des Studienablaufes wurde die vorliegende Studie von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt und es wurde ein Votum erteilt. Die Studiendurchführung wird den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki von 1964 gerecht. Ebenso wurde während der gesamten Studiendurchführung die Satzung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis der Charité Universitätsmedizin befolgt und alle gesetzlichen Richtlinien und Bestimmungen, einschließlich der gültigen Datenschutzbedingungen, eingehalten.

### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien galten ein persistierendes VHF > EHRA IIb sowie eine erstmalige PVI am deutschen Herzzentrum Berlin zwischen 2007 und 2010. Eine weitere Voraussetzung für die Studienteilnahme war ein präinterventionelles kardiales MRT in guter Bildqualität, welches innerhalb der letzten 7 Tage vor der Ablationsprozedur durchgeführt wurde. Zur Reduktion von Flimmerartefakten wurden im VHF befindliche Patienten 2 Wochen vor dem geplanten abschließenden cMRT-Termin elektrisch kardiovertiert, um eine höhere Bildqualität zu erzielen. Ausschlusskriterien dieser Studie waren unter anderem allgemeine Kontraindikationen für eine kardiale MRT (Tabelle 8). Ferner mussten Patienten mit Komorbiditäten, die eine LA-Dilatation begünstigen, ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen werden. Dazu gehörten eine dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie, Klappenvitien (moderate bis schwere Aortenklappenstenose/-insuffizienz, moderate bis schwere Mitralklappenstenose/-insuffizienz), eine therapierefraktäre arterielle Hypertonie sowie eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 50 %.

<b>Allgemeine Kontraindikationen für eine cMRT</b>
MRT-inkompatibler implantierter Pacemaker, AICD, LVAD-Systeme
Cochlea-Implantate, implantierte Insulinpumpen, Neurostimulatoren, Schwellkörperimplantate, Blasenschrittmacher
Ferromagnetische Metallclips
Gefäßstents, deren Implantation < 72 Stunden zurückliegt
Metallsplitter, metallische Fremdkörper
Gelenkprothesen, Metallimplantate zur Knochenstabilisierung, wenn deren Implantation weniger als 6 Wochen zurückliegt
Großflächige Tätowierungen aus metallischen Farbstoffen, metallische trans- oder subdermale Schmuckimplantate
Gewicht > 130 kg
Klaustrophobie
Schwangerschaft
Bekannte Allergie auf Gadolinium-basiertes Kontrastmittel
Stark eingeschränkte Nierenfunktion mit GFR < 30 ml/min/kgKG bzw. Dialysepflichtigkeit

Tabelle 8: Kontraindikationen für kardiale magnetresonanztomographische Untersuchung.

AICD = automatischer interner cardioverter Defibrillator; cMRT = kardiale Magnetresonanztomographie; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; kg = kilogramm; KG = Körpergewicht; LVAD = linksventrikuläres Assistdevice.

## **2.2 Datenakquisition**

Die elektronische Datenerhebung erfolgte aus der klinikinternen Datenbank CARDIS ©. Patientenspezifische Informationen wurden aus stationären Arztbriefen, Operationsberichten, Verlaufsberichten der ambulanten Sprechstunden sowie radiologischen Befunden erhoben. Zum Zeitpunkt des ersten persönlichen Patientenkontaktes wurden die elektronisch gesammelten Angaben in einem ausführlichen Arztgespräch mit dem Patienten überprüft und aktualisiert.

Neben Basisdaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Ablationsdatum) wurden individuelle kardiovaskuläre Risikofaktoren (Adipositas, Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen) und die VHF-Entität (paroxysmal versus persistierend) erfasst. Ferner wurden kardiale Komorbiditäten und operative Eingriffe mit Einfluss auf die Vorhofdimensionen erfragt. Dazu gehören die koronare Herzerkrankung (KHK), ischämische/hypertrophe/dilatative Kardiomyopathien, ein operativer/interventioneller Klappenersatz sowie Bypass-Operationen.

Ebenso wurde bei jedem FU-Termin die kardiovaskuläre Medikation (Antiarrhythmika Klasse I/III, Herzglykoside, Kalziumantagonisten, Betablocker, Nitrate, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Nitrate, Diuretika, orale Antikoagulation, ASS, Clopidogrel) dokumentiert. Aus dem Operationsbericht wurden Angaben zur Ablationsstrategie, Energiequelle (RF, PVAC, Mesh, Kryo), Ablationsdauer und Anzahl/Anatomie der PV entnommen.

## **2.3 Ablationsprozedur**

Im Rahmen der präinterventionellen Vorbereitung wurde die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon sieben Tage vor dem geplanten Eingriff pausiert. Ab INR-Werten unter 1,8 wurde eine gewichtsadaptierte Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin initiiert. Diese wurde bis zum Tag vor der Ablationsprozedur fortgesetzt. Ebenso wurden alle antiarrhythmischen Medikamente präinterventionell pausiert. Dabei betrug das antiarrhythmikafreie Intervall mindestens 5 Halbwertszeiten der jeweiligen antiarrhythmischen Substanz. Innerhalb der letzten 24 Stunden vor PVI erfolgte eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss linksatrialer Thromben.

Die Selektion des jeweiligen Ablationsverfahrens unterlag der Präferenz und Erfahrung des Elektrophysiologen sowie den klinikinternen EPU-Standards. Die Ablationsprozedur wurde

unter intravenöser Sedierung mit Propofol durchgeführt. Nach Installation eines intravasalen Zugangs in die Vena femoralis wurde ein vierpoliger Katheter (Typ Josephson, Bard, Lowell, MA, USA) im rechten Ventrikelapex positioniert. Ein weiterer diagnostischer Katheter (Typ Inquiry, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) wurde über die linke Femoralvene in den Koronarsinus eingelegt. Um den Zugangsweg zum linken Atrium sicherzustellen, erfolgte nach einer doppelten transseptalen Punktion die Anlage zweier SL1-Katheterschleusen (St. Jude Medical). Zur Reduktion periinterventioneller thromboembolischer Komplikationen durch Thrombosierung im Bereich der Katheterspitze und an den Schleusensystemen wurde eine intravenöse ACT-gesteuerte Heparinisierung durchgeführt. Dabei wurde eine Activated Clotting Time (ACT) zwischen 250 bis 350 Sekunden angestrebt. Zur periinterventionellen anatomischen Beurteilung des linken Vorhofes erfolgte eine Rotationsangiographie unter Adenosin-induzierter Asystolie (Abbildung 7).

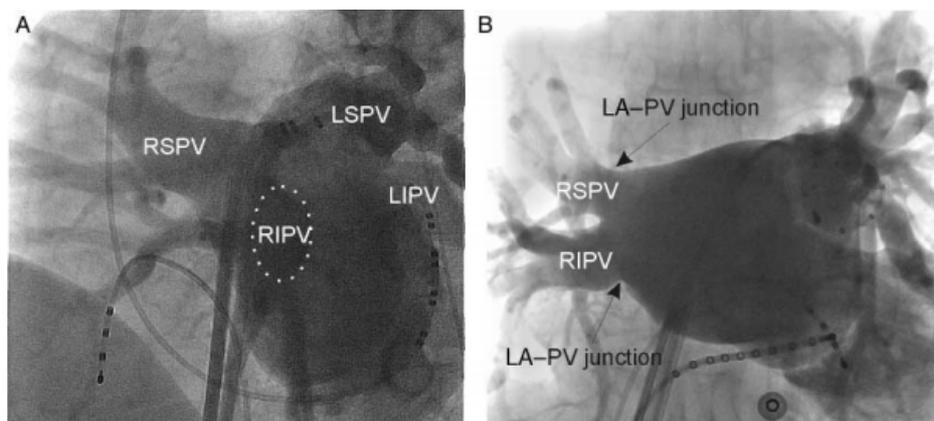


Abbildung 7: Rotationsangiographie des linken Vorhofes und der Pulmonalvenenostien in frontaler (A) und sagittaler (B) Projektion.

LA = linkes Atrium; LIPV = linke inferiore Pulmonalvene; LSPV = linke superiore Pulmonalvene; PV = Pulmonalvene; RIPV = rechts inferiore Pulmonalvene; RSPV = rechte superiore Pulmonalvene. Reproduziert mit freundlicher Genehmigung von Kriatselis et. al (203)

Ergänzend dazu wurde eine 3D-elektroanatomische Darstellung des linken Vorhofes mit Hilfe des Mappingsystems CARTO3 (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA) erhoben. Über einen Mappingkatheter wurden Aktivierungs- und Spannungspotentiale im Bereich des linken Vorhofes, des Mitralklappenanus sowie der Pulmonalvenenostien abgeleitet und farblich kodiert (Abbildung 8).

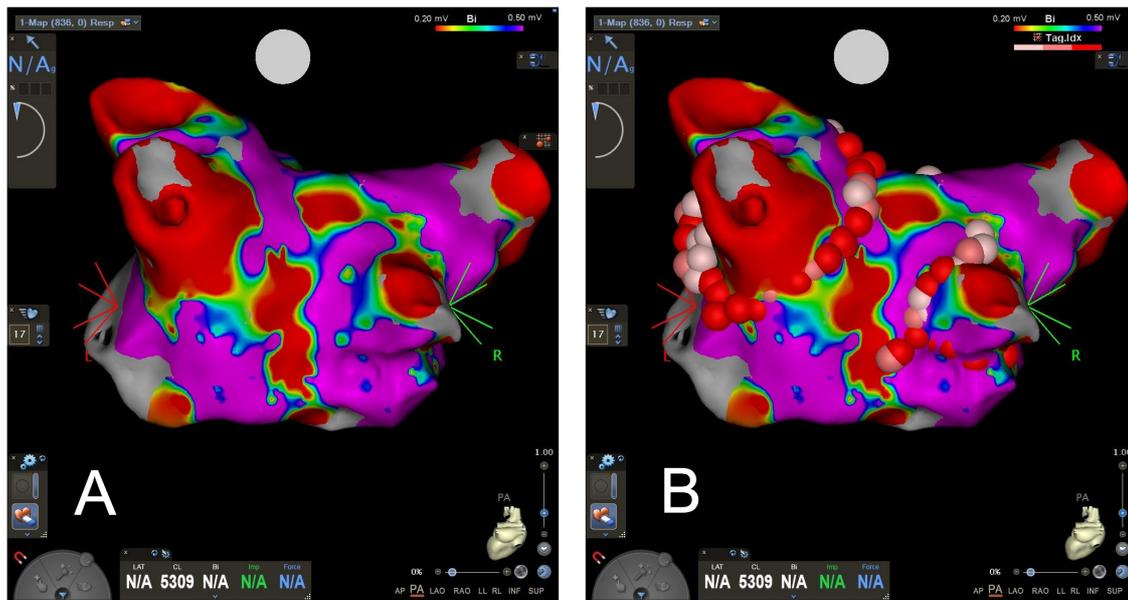


Abbildung 8: Farbkodiertes bipolares Aktivierungsmapping des linken Vorhofes in posterior-anterior Aufnahme vor (A) und nach (B) Pulmonalvenenisolation.

Durch Integration verschiedener Projektionsebenen der Rotationsangiographie in den elektronatomischen Mappingvorgang konnten die PV-Ostien und der LA-PV-Übergang mit hoher Präzision lokalisiert werden. Ihre Markierung dient der Planung der Ablationslinien für die Pulmonalvenenisolation. Die abgeleiteten bipolaren Elektrogramme wurden unter einer Bandpasseinstellung zwischen 30 bis 500 Hz gefiltert und anschließend digital aufgezeichnet (EP MedSystems, Inc., West Berlin, NJ, USA). Nach Vervollständigung der elektrophysiologischen Untersuchung wurde eine antrale Isolation aller vier Pulmonalvenen mittels RF-Ablation oder eine ostiale Ablation mit dem Kryoballon durchgeführt. Für die RF-Ablation wurde dabei ein flexibler, zehnpoliger Lasso-Katheter mit einer distalen ringförmigen Konfiguration verwendet (Biosense Webster). Nach möglichst ostiumnaher Positionierung des Katheters erfolgte die paarweise zirkuläre antrale RF-Isolation der beiden rechten und anschließend der beiden linken PV im Abstand von 5–10 mm zu den jeweiligen Ostien. Für die RF-Ablation wurde ein 3,5 mm dicker, wassergekühlter Ablationskatheter mit einem Fluss von 17 ml/Minute und einer Leistung von 25–30 Watt sowie einem Temperaturlimit von 43 °C (NaviStar Thermocool, 7.5 Fr., D-curve, Biosense Webster) verwendet (204). Die Energieapplikation erfolgte solange, bis ein Verlust oder eine vollständige Dissoziation der bipolaren PV-Potentiale beobachtet werden konnte. Dies entspricht einer Amplitude  $< 0,1$  mV oder einer Amplitudenreduktion um  $> 85\%$  im bipolaren Elektrogramm. Zur Sicherstellung eines

Isolationserfolges wurde jede PV nach einem > 30-minütigen Intervall elektrisch auf eine Rekonduktion überprüft. Im Falle einer unvollständigen Isolation wurden die Gaps unmittelbar entlang der initialen Ablationslinie nachisoliert, bis ein vollständiger Entrance- und Exitblock im Bereich aller PV nachgewiesen werden konnte. Es wurde zu keiner Zeit eine ergänzende Substratmodifikation (additive Ablationslinien oder CFAE-Ablation) durchgeführt. Eine Ausnahme stellt das typische Vorhofflattern dar, welches nach Dokumentation mittels einer cavotrikuspidalen Isthmusablation versorgt wurde (205).

Für die Kryoablation wurde das Arctic Front Cardiac Cryoablation Kathetersystem der Firma Medtronic (Minneapolis, USA) verwendet. Dieses besteht aus einer Kryokonsole (CryoConsole), einer steuerbaren Schleuse (FlexCath Advance Steerable Sheath), einem Kryoablationsballon (28 mm Arctic Front and Arctic Front Advance) und einem Mappingkatheter (Achieve), welcher der Ableitung von Pulmonalvenenpotentialen dient. Zusätzlich wurde ein dekapolarer 7-French-Diagnostikkatheter im Koronarvenensinus positioniert, mittels dessen Potentiale aus der linken PV aufgezeichnet und besser differenziert werden konnten (Inquiry, Fa St. Jude, Minnesota, USA). Über den unidirektionalen Mappingkatheter erfolgte die kontinuierliche Ableitung und Überwachung uni- und bipolarer intrakardialer Elektrogramme. Alle Patienten mit einem periinterventionell bestehenden Vorhofflimmern wurden mittels einer internen oder externen Elektrokardioversion in den Sinusrhythmus konvertiert. Nach bereits beschriebener Punktion und Anlage einer SL1-Schleuse (St. Jude Medical, Inc. Little Canada, MN, USA) erfolgte der Wechsel auf das Kryo-Schleusensystem. Nach der transseptalen Punktion in Right Anterior Oblique 25° (RAO 25°) und Left Anterior Oblique Position 40° (LAO 40°) wurde eine intravenöse Bolusgabe von unfraktioniertem Heparin mit einer anschließenden kontinuierlichen Heparinisierung (Ziel-ACT 300-350 s) durchgeführt. Mit Hilfe einer linksatrialen Angiographie wurden der linke Vorhof und die Pulmonalvenen unter schneller ventrikulärer Stimulation (wie bei der RF-Ablation beschrieben) mit Kontrastmittel dargestellt. Nach ostialer Positionierung des Kryoballons erfolgte eine fluoroskopische Lage- und Okklusionskontrolle des Kathetersystems. Durch Insufflation von flüssigem Stickstoff wurde anschließend der Ballonkatheter für 180 bis 240 Sekunden auf eine Temperatur von -30 bis -60 °C runtergekühlt, wodurch zirkuläre ostiale Läsionen im Bereich der PV induziert wurden. Der Gefriervorgang wurde in gleicher Weise zwei Mal an jeder PV durchgeführt. Falls notwendig, erfolgten darüber hinaus ergänzende Gefrierzyklen. Während des gesamten Ablationsvorganges wurden die Temperatur sowie der Kühlmitteldruck überwacht. Über einen Katheter in der Vena cava superior erfolgte ein Phrenikusmonitoring während der Ablation der RSPV, um das Risiko einer Phrenikusläsion und einer Zwerchfellparese zu reduzieren. Am Ende der Prozedur wurde die Heparinwirkung mittels

einer intravenösen Protamingabe antagonisiert. Bestand am Ende der Prozedur ein Vorhofflimmern, so wurde abschließend eine elektrische Kardioversion in den Sinusrhythmus (synchronisiert mit 150 bis 300 Joule in intravenöser Kurznarkose mit Propofol) durchgeführt.

## **2.4 Evaluation linksatrialer Dimensionen**

### 2.4.1 Kardiale Magnetresonanztomographie

Vor Durchführung der kardialen MRT wurden alle Studienpatienten über den Untersuchungsablauf sowie über potentielle Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt. Ebenso wurden alle Studienteilnehmer auf MRT-Kontraindikationen untersucht und über die entsprechenden Atemmanöver instruiert. Alle Patienten erteilten ihr schriftliches Einverständnis für die Untersuchung. Vor Untersuchungsbeginn wurde ein peripherer-venöser Zugang zur Kontrastmittelapplikation etabliert. Die cMRT-Untersuchung wurde an einem 1,5 Tesla-Magnetresonanztomographen (Modell Philips Intera CV; Best, Niederlande) mit einer eingebauten kardiospezifischen 5-teiligen Synergiespule durchgeführt. Weitere Informationen bezüglich des detaillierten Untersuchungsablaufes, einschließlich weiterer Sequenzparameter, sind dem MRT-Studienprotokoll im Anhang zu entnehmen. Die Aufnahmen erfolgten in Rückenlage sowie unter einem ausreichenden Gehörschutz mittels MRT-kompatibler Kopfhörer. Über eine eingebaute Freisprechanlage bestand stets die Möglichkeit, eine Kommunikation zwischen Untersucher und Patient aufzubauen. Zur Reduktion herzs Schlag- und atemabhängiger Bewegungsartefakte wurde eine kardiopulmonale Bildsynchronisation verwendet. Mit Hilfe eines zweidimensionalen Vektor-EKGs wurden die Schichtaufnahmen R-Zacken-getriggert initiiert und so Herzschlagartefakte eliminiert. Atemartefakte konnten mittels spezieller Atemmanöver im Sinne einer expiratorischen Apnoe minimiert werden. Über einen Atemgurt wurde eine kontinuierliche Atemkurve abgeleitet, die dem Monitoring der Atemtechnik diene.

Initial wurden Planungsaufnahmen (sog. Survey) in den drei Standardebenen (transversal, sagittal, koronal) erhoben. Diese dienten einer Lokalisationsübersicht des Herzens. Zur Ermittlung und Optimierung der Spulensensitivitäten wurde im nächsten Schritt ein Reference-Scan akquiriert. Hierfür wurde eine „steady state free precession, SSFP“ Sequenz mit folgenden technischen Parametern verwendet: Repetitionszeit: 3,3 ms, Echozeit: 1,6 ms, Flipwinkel: 60°, räumliche Auflösung: 1,8 x 1,8 x 8 mm. Nach einer softwaregestützten Markierung der kardialen Orientierungspunkte/-ebenen sowie nach entsprechender Winkelfehlerkorrektur durch geschultes medizinisch-technisches Personal wurden hochauflösende Aufnahmen im Cine-mode-Verfahren erhoben. Dabei wurden einfach-angulierte Einzelschicht-Aufnahmen des linken Ventrikels in der

Transversalebene durchgeführt, gefolgt von einer senkrecht dazu verlaufenden doppelt-angulierten Bildreihe. Für die Berechnung der LVEF wurde der linke Ventrikel in 10–14 Einzelschichtaufnahmen (Cine-Sequenz, Kurzachse) unter Vermeidung von „interslice gaps“ erfasst. Entsprechend dazu erfolgte die Schichtung des gesamten linken Atriums mit Hilfe von 6–8 lückenfreien Cine-Sequenzen im 4-Kammerblick.

Weiterführend wurden kontrastmittelgestützte MR-angiographische Aufnahmen zur Evaluation der LA-Geometrie sowie der individuellen PV-Anatomie durchgeführt. Die PV wurden auf Anzahl, Größe, Diameter und Stenosen untersucht. Die selektive MR-angiographische Darstellung der vaskulären und kardialen Strukturen basiert auf einem Subtraktionsprinzip. Hierbei werden angiographische Datensätzen und Nativbilder subtrahiert. Zur Kontrastverstärkung wurde das Gadolinium-haltige Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Vital, Leverkusen, Germany) mit einer Gesamtdosis von 0,15 mmol/kgKG appliziert. Dieses wurde intravenös über ein elektrisch-gesteuertes Pumpensystem (Medrad®, Germany) verabreicht. Die KM-Gabe erfolgte nach dem Prinzip der Bolustriggerung („Bolus-Tracking“). Nach einem Testbolus von 0,1 mmol/kgKG erfolgte eine weitere synchronisierte Kontrastmittelgabe von 0,5 mmol/kgKG unter Echtzeitkontrolle durch zweidimensionale GRE-Aufnahmen. Erst zum Zeitpunkt der maximalen atrialen KM-Anflutung wurde die definitive dreidimensionale MR-Angiographie getriggert. Zum Abschluss der Untersuchung wurden Flussmessungen in den PV sowie mDixon-Sequenzen zur Evaluation von Myokardnarben erhoben. Anhand eines late gadolinium enhancements (LGE) sowie des post-contrast T1 mappings konnte Rückschluss auf eine Fibrose im Sinne eines strukturellen Remodelings gezogen werden.

#### 2.4.1.1 Bildauswertung

Erhobene cMRT-Daten wurden zur weiteren Auswertung auf die Philips Workstation (Extended MR Workspace Release 2.6.1, Philips Medical System Best, Niederlande) transferiert. Die Messungen erfolgten offline durch erfahrene Untersucher, die bezüglich des PVI-Erfolges sowie der klinischen FU-Daten verblindet waren.

Zu untersuchende Parameter waren unter anderem linksatriale (LAV\_D, LAV\_S, LASV) und linksventrikuläre Volumina (LV-EDV, LV-ESV, LVSV), die atrialen und ventrikulären Durchmesser (LA-EDD, RA-EDD, LV-EDD, RV-EDD), die rechts- und linksatrialen Flächen sowie die linksventrikuläre (LVEF) sowie die linksatriale (LAEF) Ejektionsfraktion (Tabelle 9).

Parameter	Berechnung/Beschreibung
LAV_D (ml)	maximales linksatriales Volumen
LAV_S (ml)	minimales linksatriales Volumen
LASV (ml)	LAV_D – LAV_S
LAEF ( %)	LASV/LAV_D x 100
LAV_S Index (ml/m <sup>2</sup> )	LAV_S pro m <sup>2</sup> der Körperoberfläche
LAV_D Index (ml/m <sup>2</sup> )	LAV_D pro m <sup>2</sup> der Körperoberfläche
LASV Index (ml/m <sup>2</sup> )	LASV pro m <sup>2</sup> der Körperoberfläche
LVEF ( %)	LVSV/LVEDV x 100
Ventrikelseptumdicke (mm)	> 14 mm Hinweis auf linksventrikuläre Hypertrophie
Posteriore Ventrikelwanddicke (mm)	

Tabelle 9: Erhobene Parameter in der kardialen Magnetresonanztomographie.

LAEF = linksatriale Ejektionsfraktion; LASV = linksatriales Schlagvolumen; LAV\_D = linksatriales diastolisches Volumen; LAV\_S = linksatriales systolisches Volumen; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mm = Millimeter.

Zur Ermittlung der LVEF wurde die sogenannte Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson verwendet. Dafür wurden zunächst einzelne Schichtvolumina errechnet, die im folgenden Schritt zu einem Gesamtvolumen summiert wurden. Die Bestimmung der Einzelschichtvolumina erfolgte durch eine semi-manuelle Markierung der endsystolischen und der enddiastolischen linksventrikulären Endokardkontur in Cine-Aufnahmen (Kurzachse, 2-Kammerblick). Durch Summation der einzelnen Schichtvolumina konnte unter Berücksichtigung der Schichtdicke Rückschluss auf das endsystolische und das enddiastolische LV-Volumen gezogen werden. Anschließend konnte die LVEF nach oben genannter Formel berechnet werden (206). Eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) wurde als eine linksventrikuläre Masse von > 81 g/m<sup>2</sup> bei Männern und > 62 g/m<sup>2</sup> bei Frauen definiert (207).

Der anterior-posteriore Durchmesser des linken Atriums wurde ähnlich den echokardiographischen Richtlinien enddiastolisch zwischen dem interatrialen Septum und der lateralen LA-Wand im 3-Kammerblick bestimmt. Die Vermessung der LA-Fläche erfolgte mittels einer direkten Planimetrie in Cine-Aufnahmen (Langachse, 4-Kammerblick) zum Zeitpunkt der Vorhofdiastole. Ähnlich der LVEF-Bestimmung wurden mit Hilfe der bipanen Scheibchen-Summationsmethode die LA-Fläche, das endsystolische und das enddiastolische

LA-Volumen sowie die LAEF ermittelt. Dafür wurde die linksatriale Endokontur zum Zeitpunkt der maximalen Vorhofausdehnung markiert und mittels einer semiautomatischen Konturdetektionssoftware auf alle weiteren Phasenbilder des Herzzyklus übertragen und anschließend manuell nachkorrigiert. Dabei wurden der Vorhofappendix sowie die Pulmonalvenen von den linksatrialen volumetrischen und Flächenmessungen ausgeschlossen. Anhand der entstandenen Volumen-Zeit-Kurve des linken Vorhofes konnten das linksatriale diastolische Volumen (LAV\_D) sowie das linksatriale systolische Volumen (LAV\_S) errechnet werden (Tabelle 9). Die Berechnung der linksatrialen Ejektionsfraktion in % basiert auf der Formel  $LAEF = (LAV_{max} - LAV_{min}) / LAV_{max}$  (208). Für die Berechnung des LAV-D Index wurde die Mosteller-Formel verwendet (209).

## 2.5 Follow-up

Alle Studienpatienten erhielten eine antiarrhythmische Therapie zur postinterventionellen Rhythmusstabilisierung. Diese wurde am ersten Tag nach der Ablation begonnen und für insgesamt 3 Monate fortgeführt. Aufgrund eines postinterventionellen Risikos für atrioösophageale Fisteln erfolgte ebenfalls eine vierwöchige Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren. Eine orale Antikoagulation wurde abhängig vom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score fortgesetzt. Es wurden regelmäßige Nachkontrollen am Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt (Abbildung 10). Darüber hinaus wurden alle Patienten instruiert, sich bei Neu- oder Wiederauftreten von kardialen Beschwerden unverzüglich entweder bei ihrem Hausarzt oder in unserer ambulanten Sprechstunde zur EKG-Evaluation vorzustellen. Traten supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen innerhalb der ersten 3 Monate (Blanking Periode) nach PVI auf, so wurden diese mittels einer Elektrokardioversion behandelt und nicht als ein Frührezidiv interpretiert. Im Falle eines Auftretens dokumentierter VHF-Episoden > 3 Monate post PVI wurden betroffene Studienpatienten aufgrund eines VHF-Rezidivs zu einer zweiten Ablationsprozedur aufgeboten. Im Anschluss an die zweite Intervention erfolgte die gleiche medikamentöse Nachbehandlung und Nachbetreuung wie nach der ersten Ablationsprozedur. Sollte ein Patient die Reablation abgelehnt haben, so wurde die antiarrhythmische Therapie über drei Monate hinaus fortgesetzt. Zum abschließenden FU wurde eine 7-tägige EKG-Aufzeichnung über einen externen-Loop-Recorder zur Validierung des PVI-Erfolges vorgenommen. Ein PVI-Erfolg wurde definiert als eine subjektive Beschwerdefreiheit sowie eine Abwesenheit anhaltender atrialer Arrhythmien (> 30 Sekunden), ausgenommen typisches Vorhofflattern, in den repetitiven Langzeit-EKG-Aufzeichnungen.

Die Abschlussuntersuchung aller Studienpatienten erfolgte 5 bis 7 Jahre nach der ersten Ablationsprozedur. Diese beinhaltet neben einer ausführlichen kardiologischen Aktualanamnese und einer Ruhe-EKG-Aufzeichnung eine 7-Tages-EKG-Aufzeichnung sowie eine kardiale Bildgebung mittels TTE und cMRT nach präinterventionellem Protokoll. Anhand eines standardisierten Patientenfragebogens wurden kardiale Beschwerden, die Notwendigkeit zwischenzeitlicher elektrophysiologischer Interventionen wie Elektrokardioversionen und Reablationen sowie die Einnahme antiarrhythmischer Medikamente während des gesamten Studienzeitraumes erfragt.

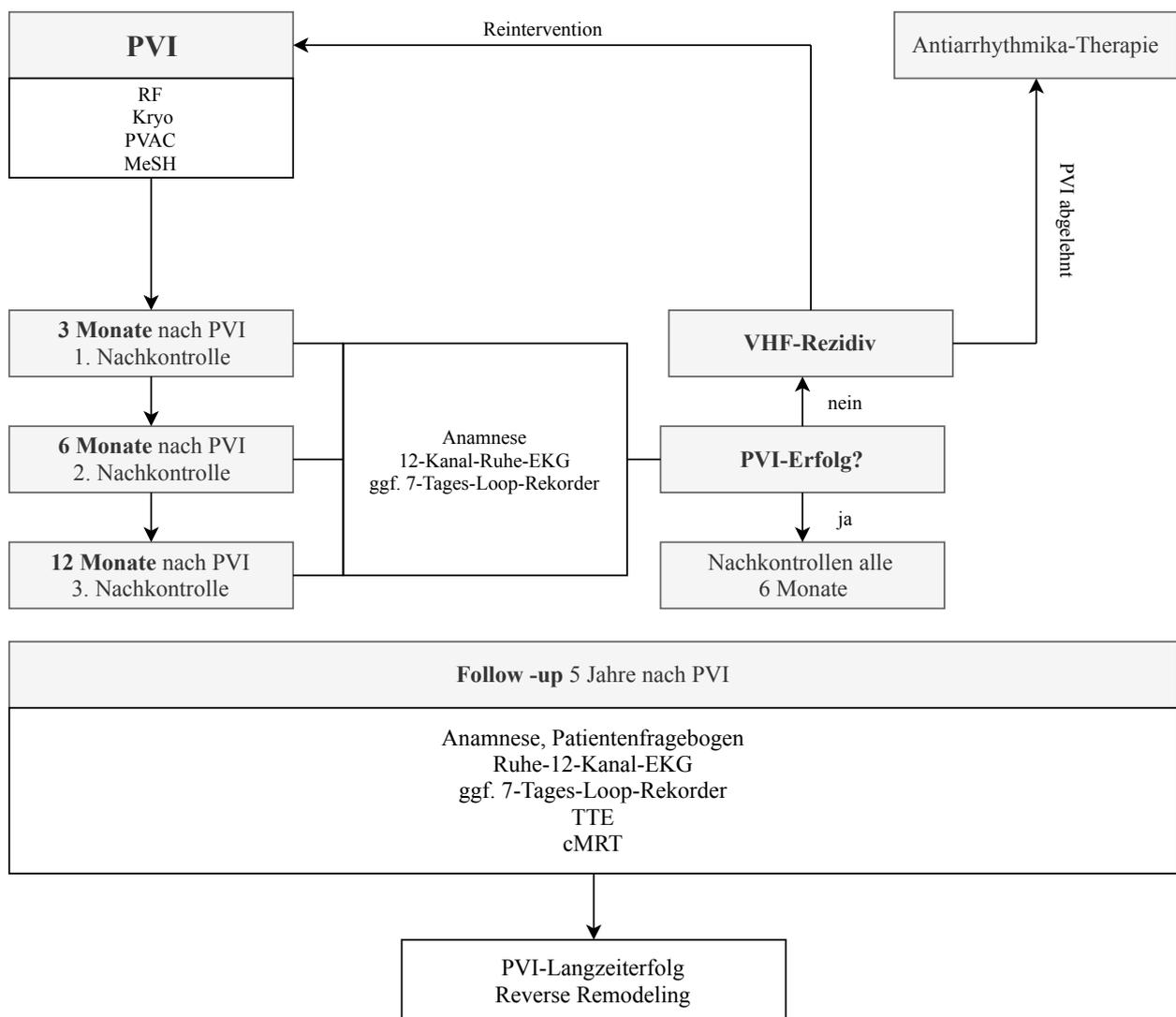


Abbildung 10: Betreuung der Studienpatienten während des Nachbeobachtungszeitraumes.

cMRT = kardiale Magnetresonanztomographie; EKG = Elektrokardiogramm; PVAC = Pulmonary Vein Ablation Catheter; PVI = Pulmonalvenenisolation; RF = Radiofrequenz; TTE = transthorakale Echokardiographie; VHF = Vorhofflimmern.

## 2.6 Statistische Analyse

Die Archivierung aller Daten erfolgte den gültigen Datenschutzrichtlinien entsprechend mit Hilfe des Programms Excel 2004 (Microsoft, Redmond, Washington). Zur statistischen Analyse wurde das Programm IBM SPSS Statistics 17.0 (Chicago, IL, USA) verwendet. Die Normalverteilung der Patientenstichprobe ( $n = 34$ ) wurde initial visuell durch einen einfachen Sichtvergleich der Stichprobendaten in einem Histogramm mit der Normalverteilungskurve überprüft und bestätigt. Für alle metrischen Werte wurden der Mittelwert, die Standardabweichung (SD) und die Signifikanz (p-Wert) angegeben. Unter Akzeptanz eines maximalen Fehler von 5 % wurde die statistische Signifikanz als ein zweiseitiger p-Wert  $< 0,05$  definiert. Zur Varianzanalyse wurde der ungepaarte Student-t-Test verwendet, um kontinuierliche Variablen unterschiedlicher Populationen miteinander zu vergleichen (dargestellt als Mittelwert  $\pm$  SD mit 95 % -Konfidenzintervallen). Zur Validierung des ungepaarten Student-t-Tests für die Varianzanalyse nichtparametrischer Faktoren wurden der Mann-Whitney-Test (engl. Rank-Sum-Test) sowie der Kolmogorov-Smirnov-Z-Test durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test wurde zum Vergleich kategorialer Variablen verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden abhängig von der Datennormalität mittels eines unabhängigen parametrischen (ungepaarter Student-t-Test) oder eines nicht-parametrischen Tests (Mann-Whitney-Test) miteinander verglichen. Zur Voraussage des Langzeit-PVI-Outcomes wurde eine ROC-Analyse durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Unter den n = 34 eingeschlossenen Studienpatienten mit symptomatischem, persistierendem VHF befanden sich n = 12 Frauen (35 %) und n = 22 Männer (65 %); der Altersdurchschnitt bei Einschluss entsprach  $66 \pm 8$  Jahre. Weitere patientenspezifische Charakteristika sowie relevante kardiovaskuläre Komorbiditäten sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Parameter	Quantität
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$28 \pm 4$
Arterielle Hypertonie	n = 24 (71 %)
Diabetes mellitus (n, %)	n = 4 (12 %)
Hyperlipoproteinämie (n, %)	n = 13 (38 %)
Nikotinabusus (n, %)	n = 3 (9 %)
Koronare Herzkrankheit (n, %)	n = 8 (24 %)
Linksventrikuläre Hypertrophie (n, %)	n = 5 (15 %)
Krankheitsdauer in Monaten (Mittelwert $\pm$ SD, Spannweite)	$7 \pm 6$ , 1-26
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	$2.3 \pm 1.3$

Tabelle 10: Patientencharakteristika zur Baseline. BMI = Body Mass Index; kg = Kilogramm.

#### 3.1.1 Kardiovaskuläre Komorbiditäten

Bis auf eine arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie und eine koronare Herzerkrankung konnten innerhalb der Studienpopulation keine weiteren kardialen Komorbiditäten beobachtet werden (Tabelle 10). Insbesondere bestanden keine strukturellen Herzerkrankungen im Sinne einer ischämischen, hypertrophen oder einer hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie. Ebenso lagen keine mittel- bis höhergradigen Klappenvitien vor. Des Weiteren unterlag keiner der eingeschlossenen Studienpatienten einer operativen Bypass- oder Herzklappenoperation.

##### 3.1.1.1 Linksventrikuläre Hypertrophie

In detaillierter Betrachtung der Patientencharakteristika zeigten n = 4 Patienten Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) während des gesamten Studienzeitraumes. Eine LVH ist als eine linksventrikuläre Masse  $> 81 \text{ g}/\text{m}^2$  bei Männern und  $> 62 \text{ g}/\text{m}^2$  bei Frauen in der cMRT-

Messung definiert. Drei weitere Patienten ohne eine initiale LVH entwickelten Zeichen einer LVH zum letzten FU. Zudem präsentierte ein weiterer Patient (n = 1) präinterventionell MR-tomographische Hinweise für eine LVH, welche zum Zeitpunkt der abschließenden Follow-up-Untersuchung nicht mehr nachweisbar waren.

### 3.1.1.2 Adipositas

Bei Studieneinschluss besaßen 8 Patienten eine Adipositas. Diese ist definiert als ein BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Während des Studienzeitraumes erfuhren zwei weitere Patienten eine deutliche Gewichtszunahme. Hingegen verlor ein bei Einschluss adipöser Patient im FU signifikant an Gewicht, sodass zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung n = 9 Patienten eine Adipositas präsentierten.

### 3.1.2 Kardiovaskuläre Medikation

In Tabelle 11 ist die kardiovaskuläre Medikation der Studienpopulation über den gesamten Studienzeitraum dargestellt. Zum Zeitpunkt der letzten Nachkontrolluntersuchung befanden sich n = 3 Patienten unter einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie. Hierfür lagen folgende Indikationen vor: Ablehnung einer empfohlenen Reablation bei einem VHF-Rezidiv (n = 1) sowie prolongierte Antiarrhythmikatherapie aufgrund eines VHF-Rezidives außerhalb der Blanking-Periode (n = 2). Vor einer prolongierten Antiarrhythmikatherapie erfolgte initial eine Rhythmisierung mittels einer Elektrokardioversion.

<b>Wirkstoff/-gruppe</b> n = 34	<b>Baseline vor</b> <b>PVI</b>	<b>3 Monate post</b> <b>PVI</b>	<b>12 Monate</b> <b>post PVI</b>	<b>5 - 7 Jahre</b> <b>post PVI</b>
Klasse-I- Antiarrhythmika (n, %)	3 (9 %)	16 (47 %)	1 (3 %)	2 (6 %)
Klasse-III- Antiarrhythmika (n, %)	4 (12 %)	11 (32 %)	3 (6 %)	1 (3 %)
Betablocker (n, %)	24 (71 %)	26 (76%)	29 (86 %)	25 (74%)
Kalziumantagonisten (n, %)	4 (12 %)	3 (9 %)	3 (9 %)	4 (12 %)
Digitalisglykoside (n, %)	2 (6 %)	0	0	0

ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptor-Antagonisten (n, %)	18 (53 %)	18 (53 %)	18 (53 %)	25 (74 %)
Diuretika (n, %)	6 (18 %)	8 (24 %)	4 (10 %)	5 (15 %)
OAK (n, %)	24 (71 %)	34 (100 %)	29 (85 %)	26 (77 %)

Tabelle 11: Kardiale Medikation innerhalb des gesamten Studienzeitraumes. ACE = angiotensin converting enzyme; AT = Angiotensin; OAK = orale Antikoagulation; PVI = Pulmonalvenenisolation.

### 3.1.3 Energiemedium der Pulmonalvenenisolation

Hinsichtlich des ablativen Energiemediums erhielten n = 32 (94 %) der n = 34 eingeschlossenen Studienpatienten eine Ablation mittels Radiofrequenzenergie. Bei n = 1 (3 %) Studienpatienten erfolgte eine MeSH-Katheter-Hochfrequenzstromablation. Lediglich n = 1 Patient (3 %) unterzog sich einer Kryoablation. 15 Patienten (44 %) unterzogen sich einer zweiten und zwei Patienten (6 %) einer dritten Ablationsprozedur.

## 3.2 Langzeit-Outcome nach Pulmonalvenenisolation

Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum nach der letzten Ablationsintervention betrug  $81 \pm 11$  Monate. Die Gesamtzahl aller Studienteilnehmer (n = 34) ist zu > 70 % aller Nachkontrolltermine erschienen, wobei n = 32 Studienpatienten > 90% aller Follow-up Untersuchungen (FU) wahrnahmen. Alle Studienpatienten nahmen an der letzten Follow-up-Untersuchung fünf bis sieben Jahre nach der ersten Katheterablation teil und erhielten eine abschließende kardiale Bildgebung mittels einer kardialen Magnetresonanztomographie. Zudem wurde bei allen Studienpatienten eine abschließende 7-Tages-EKG-Aufzeichnung durch einen externen Loop-Recorder zur Evaluation des langzeitigen PVI-Outcomes durchgeführt.

In Auswertung der vorliegenden Studie konnte eine Langzeit-PVI-Erfolgsrate von 59 % (n = 20) fünf bis sieben Jahre nach erstmaliger PVI beobachtet werden. Die Rezidivrate betrug 41 %. Unter den n = 20 rezidivfreien Studienpatienten befanden sich n = 3 unter einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie. Vierzehn Studienpatienten entwickelten innerhalb von  $12 \pm 4$  Monaten nach der ersten Ablation ein postinterventionelles VHF-Rezidiv. Dieses manifestierte sich in Form eines persistierenden VHF. Sieben Rezidivpatienten (n = 7) unterzogen sich einer

PVI, sechs Patienten (n = 6) einer zweiten und einer (n = 1) einer dritten Ablationsprozedur. Dokumentierte VHF-Episoden während der Blanking-Periode wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Fünfzehn Rezidivpatienten unterzogen sich einer Reablationsintervention, wovon zwei Studienpatienten ein erneutes postinterventionelles VHF-Rezidiv innerhalb von  $6 \pm 4$  Monaten erlitten und eine zweite Reablationsprozedur benötigten. Weitere n = 4 Patienten (12 %) entwickelten postinterventionell ein typisches Vorhofflattern, welches erfolgreich durch eine Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus behandelt wurde.

### 3.2.1 PVI-Outcome in Abhängigkeit von patientenspezifischen Charakteristika

Folgende Tabelle präzisiert das PVI-Outcome bei Patienten mit einem persistierenden VHF in Abhängigkeit von patientenspezifischen Charakteristika (Tabelle 12). Keines der untersuchten Patientencharakteristika scheint einen signifikanten Einfluss auf das Langzeit-PVI-Outcome auszuüben. Eine mögliche Ursache für die fehlende Signifikanz ist die geringe Größe der Studienpopulation. Betrachtet man jedoch die tendenzielle Rezidivneigung der vorliegenden Studienpopulation, so scheinen ein männliches Geschlecht, ein höheres Lebensalter und eine koronare Herzerkrankung postinterventionelle VHF-Rezidive zu begünstigen.

<b>Patientencharakteristika</b> Mittelwert $\pm$ SD oder n (%)	<b>Alle Studienpatienten</b> n = 34	<b>Kein Rezidiv</b> n = 20	<b>Rezidiv</b> n = 14	<b>p-Wert</b>
Geschlecht weiblich (n, %)	n = 12 (35 %)	n = 9 ( 26 %)	n = 3 ( 13 %)	0,28
Alter [Jahre]	$66 \pm 8$	$65 \pm 9$	$68 \pm 5$	0,34
Body Mass Index [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]	$28 \pm 4$	$27 \pm 4$	$28 \pm 4$	0,56
Arterielle Hypertonie (n, %)	n = 24 (71 %)	n = 12 ( 35 %)	n = 12 (35 %)	0, 14
KHK (n, %)	n = 8 (24 %)	n = 3 (9 %)	n = 5 (15 %)	0,16
Diabetes mellitus (n, %)	n = 4 (12 %)	n = 2 (6 %)	n = 3 (9 %)	0,55

Tabelle 12: Langzeit-Outcome der Pulmonalvenenisolation in Abhängigkeit von patientenspezifischen Charakteristika. KHK = Koronare Herzkrankheit, SD = Standardabweichung.

### 3.2.1.1 PVI-Outcome in Abhängigkeit vom präinterventionellen linksatrialen Volumen

Anhand der Daten der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem hohen präinterventionellen linksatrialen Volumen häufiger zu postinterventionellen VHF-Rezidiven außerhalb der Blanking-Periode neigen. Patienten mit einem postinterventionellen VHF-Rezidiv (n = 14) wiesen ein durchschnittliches präinterventionelles enddiastolisches LA-Volumen von  $110 \pm 14$  ml auf. Im Vergleich dazu betrug das durchschnittliche präinterventionelle enddiastolische LA-Volumen bei Patienten mit einem Langzeit-PVI-Erfolg  $99 \pm 16$  ml (p = 0.04).

### 3.2.1.2 ROC-Analyse zur Voraussage des Langzeit-PVI-Outcomes

Zur Abschätzung des langzeitigen PVI-Outcomes in Abhängigkeit vom präinterventionellen enddiastolischen LA-Volumen wurden ROC-Analysen zur Ermittlung eines konkreten Cut-off-Wertes durchgeführt. Hierfür wurde die Studienpopulation unter Berücksichtigung des langzeitigen PVI-Outcome in eine Erfolgs- und eine Rezidivgruppe unterteilt. Anschließend wurden die in der cMRT (Cine-mode-Verfahren) gemessenen präinterventionellen enddiastolischen LA-Volumina beider Subgruppen miteinander verglichen.

Area under the curve (AUC)				
Variable für Testergebnis: Präinterventionelles enddiastolisches LA-Volumen				
AUC	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95 % Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
0,675	0,094	0,086	0,491	0,859

Tabelle 13: ROC-Analyse zur Vorhersage des langzeitigen PVI-Outcomes. a = Unter der nichtparametrischen Annahme, b= Nullhypothese mit Wahrheitsfläche = 0,5, AUC = Area under the curve, LA = linksatrial, PVI = Pulmonalvenenisolation, VHF = Vorhofflimmern.

Bei der Variable präinterventionelles linksatriales Volumen liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe (PVI-Erfolg) und der negativen Ist-Zustandsgruppe (VHF-Rezidiv) vor. Mit einer „Area under the curve“ (AUC) von 0,675 imponiert das präinterventionelle enddiastolische linksatriale Volumen mäßig prädiktiv für das langzeitige PVI-Outcome (Tabelle 13). Die lediglich mäßige Performance des präinterventionellen enddiastolischen LA-Volumens als alleiniger PVI-Outcome-Prädiktor ist womöglich dadurch zu erklären, dass weitere relevante Kofaktoren vorliegen, die ebenfalls das langzeitige PVI-

Outcome beeinflussen. Als Kofaktoren kommen eine linksventrikuläre Hypertrophie, ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, ein Alkoholkonsum und eine Adipositas in Frage.

<b>Koordinaten der Kurve</b>		
Variable(n) für Testergebnis: Präinterventionelles enddiastolisches linksatriales Volumen in ml		
Positiv, wenn kleiner als <sup>a</sup>	Sensitivität	1 - Spezifität
66,00 ml	0,000	0,000
68,50 ml	0,50	0,000
71,50 ml	0,100	0,000
75,50 ml	0,150	0,000
84,50 ml	0,200	0,000
92,50 ml	0,200	0,071
96,00 ml	0,299	0,143
98,50 ml	0,350	0,143
99,50 ml	0,450	0,143
100,50 ml	0,450	0,214
101,50 ml	0,450	0,286
102,50 ml	0,500	0,286
103,50 ml	0,650	0,429
104,50 ml	0,650	0,500
105,50 ml	0,750	0,500
108,00 ml	0,800	0,500
112,50 ml	0,850	0,643
116,50 ml	0,850	0,714
119,00 ml	0,850	0,786
120,50 ml	0,950	0,786
121,50 ml	1,000	0,786
132,50 ml	1,000	0,929
144,00 ml	1,000	1,000
126,50 ml	0,263	0,043
131,50 ml	0,211	0,043
133,50 ml	0,158	0,043
139,50 ml	0,105	0,000
150,00 ml	0,053	0,000
156,00 ml	0,000	0,000

Tabelle 14: ROC-Koordinatentabelle zur Vorhersage des langzeitigen PVI-Outcomes in Abhängigkeit vom präinterventionellen enddiastolischen linksatrialen Volumen. PVI = Pulmonalvenenisolation, VHF = Vorhofflimmern.

Bei der Variable(n) präinterventionelles enddiastolisches linksatriales Volumen liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven (erfolgreiches PVI-Outcome) und der negativen Ist-Zustandsgruppe (VHF-Rezidiv) vor. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

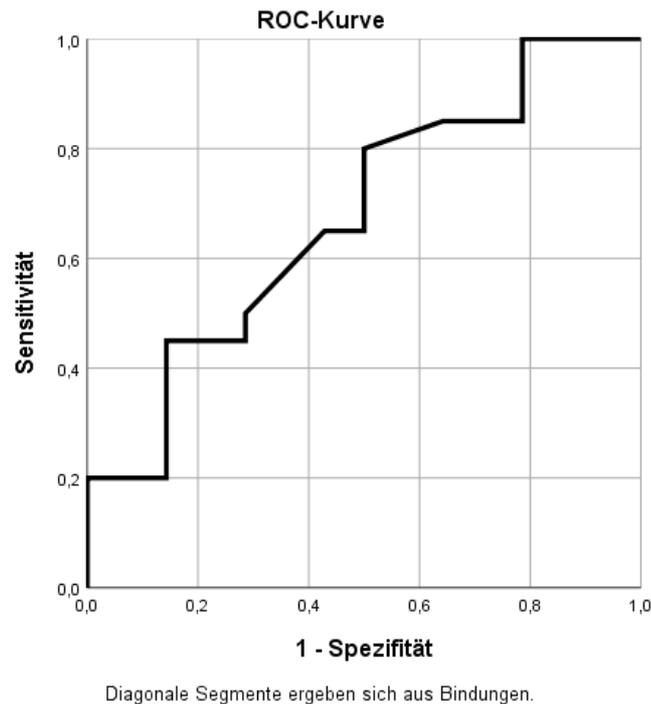


Abbildung 11: ROC-Kurve der Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage des langzeitigen PVI-Outcomes in Abhängigkeit vom präinterventionellen enddiastolischen linksatrialen Volumen. PVI = Pulmonalvenenisolation.

In Anbetracht womöglich weiterer Einflussfaktoren auf das langzeitige PVI-Outcome konnte anhand der ROC-Kurvenanalyse (Abbildung 11, Tabelle 14) kein eindeutiger Cut-off-Wert des präinterventionellen enddiastolischen LA-Volumens für ein langzeitiges erfolgreiches PVI-Outcome definiert werden.

### 3.3 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling

#### 3.3.1 Linksatriale Dimensionen zur Baseline

Die kardiale Bildgebung konnte bei allen Studienpatienten (n = 34) komplikationslos und vollständig durchgeführt werden. Während der präinterventionellen cMRT-Aufnahmen befanden sich n = 32 Patienten (94 %) im Sinusrhythmus, während n = 2 Patienten (6 %) ein normofrequentes VHF aufwiesen. Alle Studienteilnehmer verfügten über eine regelrechte PV-Anatomie mit vier eigenständigen PV ohne akzessorische Äste, Stenosen oder fusionierte Ostien.

Zur Baseline betrug das enddiastolische linksatriale Volumen im Durchschnitt  $103 \pm 16$  ml und das endsystolische LA-Volumen  $63 \pm 17$  ml. Mit einer durchschnittlichen linksventrikulären Ejektionsfraktion von  $58 \pm 5$  % wiesen alle untersuchten Studienpatienten eine normwertige linksventrikuläre Pumpfunktion auf. Weitere zur Baseline erhobene präinterventionelle linksatriale Dimensionen sind in Tabelle 15 dargestellt.

Parameter cMRT	SD
LAV_D (ml)	$103 \pm 16$
LAV_D Index ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )	$53 \pm 9$
LAV_S (ml)	$63 \pm 17$
LAV_S Index ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )	$32 \pm 9$
LASV (ml/Schlag)	$41 \pm 14$
LVEF (%)	$58 \pm 5$

Tabelle 15: Präinterventionelle linksatriale Volumetrie.

cMRT = kardiale Magnetresonanztomographie, LAV\_D = Linksatriales diastolisches Volumen, LAV\_S = Linksatriales systolisches Volumen, LASV = Linksatrialer Schlagvolumen, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SD = Standardabweichung.

#### 3.3.2 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling nach Vorhofflimmernrezidiv

Patienten mit einem postinterventionellen VHF-Rezidiv präsentierten eine signifikante Progredienz der linksatrialen Dilatation im Sinne eines strukturellen linksatrialen Remodelings während der Nachbeobachtungsperiode (Abbildung 12). Das enddiastolische linksatriale Volumen (LAV\_D) wies eine signifikante Größenzunahme von  $110 \pm 14$  ml zur Baseline auf durchschnittlich  $128 \pm 21$  ml zum Follow-up auf ( $p < 0.001$ ). Ebenso vergrößerte sich das

endsystolische linksatriale Volumen (LAV\_S) von  $59 \pm 17$  ml zur Baseline auf  $100 \pm 15$  ml zum Follow-up ( $p < 0.001$ ). Vergleichbar dazu stiegen auch die endsystolischen und enddiastolischen linksatrialen Volumenindices zwischen Baseline und Follow-up an (LAV\_D Index zur Baseline  $55 \pm 9$  ml/m<sup>2</sup> und  $64 \pm 11$  ml/m<sup>2</sup> zum Follow-up,  $p < 0.001$ ; LAV\_S Index zur Baseline  $29 \pm 8$  ml/m<sup>2</sup> und  $50 \pm 8$  ml/m<sup>2</sup> zum Follow up,  $p < 0.001$ ).

Zwischen Baseline und Follow-up zeigte sich eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion ( $58 \pm 4$  % versus  $49 \pm 3$  %,  $p = 0.001$ ). Patienten mit einem VHF-Frührezidiv während der Blanking-Periode wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

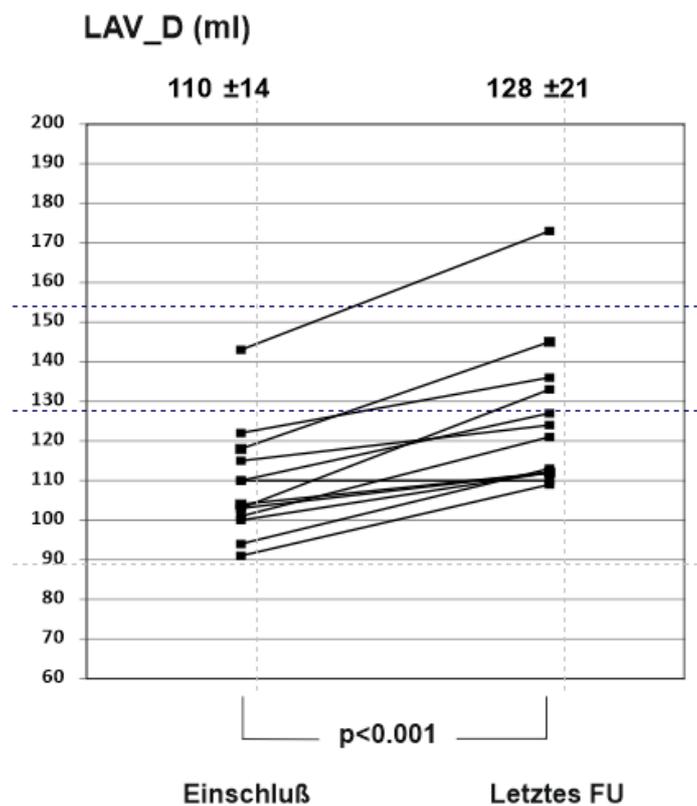


Abbildung 12: Vergleich der linksatrialen enddiastolischen Volumina zwischen Baseline und Follow-up bei Patienten mit einem Vorhofflimmernrezidiv. LAV\_D = linksatriales enddiastolisches Volumen, FU = Follow-up.

### 3.3.3 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation

Die präinterventionelle Streubreite aller enddiastolischen und endsystolischen LA-Volumina lag zur Baseline jeweils zwischen 67 und 143 ml sowie zwischen 35 und 97 ml. Während des Nachbeobachtungszeitraumes von fünf bis sieben Jahren konnte in Gesamtheit aller erfolgreich abladierten Studienpatienten keine signifikante Volumenreduktion der linksatrialen Dimensionen beobachtet werden (Abbildung 13).

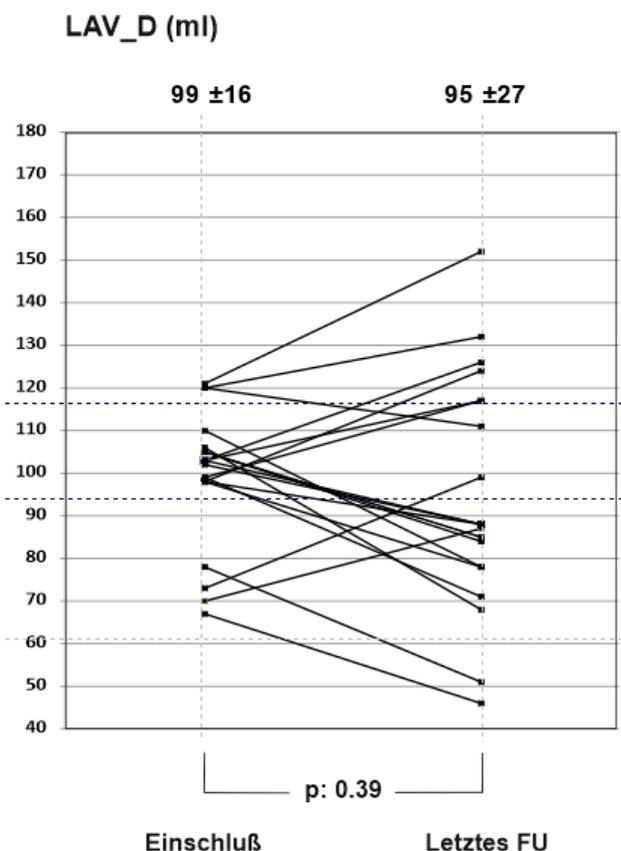


Abbildung 13: Vergleich der linksatrialen enddiastolischen Volumina zwischen Baseline und Follow-up bei Patienten mit einem erfolgreichen PVI-Outcome. LAV\_D = linksatriales enddiastolisches Volumen, FU = Follow-up.

Während des Nachbeobachtungszeitraumes verringerte sich das enddiastolische linksatriale Volumen (LAV\_D) im Durchschnitt von  $99 \pm 16$  ml zur Baseline auf  $95 \pm 27$  ml zum Follow-up ( $p = 0.39$ ). Das endsystolische linksatriale Volumen (LAV\_S) zeigte ebenfalls eine abnehmende,

jedoch nicht signifikante Tendenz. Zur Baseline betrug das LAV\_S durchschnittlich  $65 \pm 17$  ml und nahm zum Follow-up auf  $57 \pm 23$  ml ab ( $p = 0.08$ ).

Ähnlich verhielten sich der LAV\_D Index und LAV\_S Index. Beide Indices zeigten während des Nachbeobachtungszeitraumes ebenfalls keine signifikante Abnahme zwischen Baseline und Follow-up (LAV\_D Index  $51 \pm 9$  ml/m<sup>2</sup> zur Baseline versus  $48 \pm 11$  ml/m<sup>2</sup> zum Follow-up,  $p = 0.27$ ; LAV\_S Index  $34 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup> zur Baseline versus  $29 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup> zum Follow-up,  $p = 0.27$ ). Das linksatriale Schlagvolumen zeigte sich im Verlauf ebenfalls unverändert und betrug zur Baseline  $34 \pm 11$  ml/Herzschlag sowie  $38 \pm 11$  ml/Herzschlag zum Follow-up ( $p = 0.12$ ). Hingegen konnte eine signifikante Verbesserung der linksatrialen Funktion fünf bis sieben Jahre nach einer erfolgreichen PVI beobachtet werden (LAEF zu Baseline  $35 \pm 11\%$  versus LAEF zum FU  $41 \pm 10\%$ ,  $p = 0.006$ ).

### 3.3.4 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling nach erfolgreicher

#### Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit Adipositas und linksventrikulärer Hypertrophie

In einer weiteren Subgruppenanalyse zeigten interessanterweise diejenigen Studienpatienten ( $n = 7$ ) mit einem erfolgreichen PVI-Outcome und einer linksventrikulären Hypertrophie ( $n = 3$ ) und/oder Adipositas ( $n = 5$ , darunter ein Patient mit LVH und Adipositas) ein signifikant progredientes strukturelles Remodeling des linken Vorhofes trotz einer langzeitigen Wiederherstellung eines Sinusrhythmus (Abbildung 14). Die Progredienz des strukturellen linksatrialen Remodelings imponierte als eine deutliche Zunahme der linksatrialen Dilatation zwischen Baseline und Follow-up. Dabei konnte eine signifikante Zunahme des LAV\_D von  $107 \pm 10$  ml auf  $122 \pm 19$  ml beobachtet werden ( $p = 0.03$ ). Das LAV\_S zeigte ebenfalls eine vergleichbare Anstiegstendenz von  $68 \pm 16$  ml auf  $78 \pm 24$  ml ( $p = 0.14$ ).

Das linksatriale Schlagvolumen nahm in dieser Subgruppe signifikant zu (LASV  $38 \pm 12$  ml/Herzschlag zur Baseline versus  $44 \pm 13$  ml/Herzschlag zum Follow-up,  $p = 0.003$ ), während sich die linksatriale Ejektionsfraktion nicht veränderte (LAEF  $36 \pm 12\%$  zur Baseline versus  $37 \pm 13\%$  zum Follow-up,  $p = 0.61$ ).

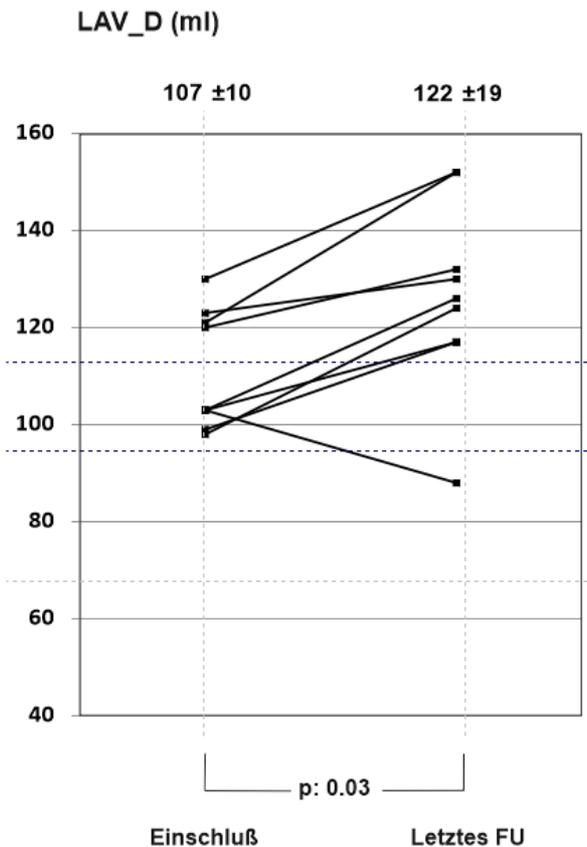


Abbildung 14: Vergleich der linksatrialen enddiastolischen Volumina zwischen Baseline und Follow-up bei Patienten mit einem erfolgreichen PVI-Outcome und einer Adipositas und/oder linksventrikulären Hypertrophie. LAV\_D = linksatriales enddiastolisches Volumen, FU = Follow-up.

### 3.3.5 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation bei Patienten ohne Adipositas und linksventrikuläre Hypertrophie

Anhand von weiterführenden Subgruppenanalysen konnte bei Patienten mit einem erfolgreichen PVI-Outcome ohne eine Adipositas oder linksventrikuläre Hypertrophie ( $n = 13$ ) eine signifikante postinterventionelle linksatriale Volumenreduktion identifiziert werden (Abbildung 15). Erfolgreich abladierte Patienten mit einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  und/oder einer linksventrikulären Masse von  $< 81 \text{ g/m}^2$  bei Männern und  $< 62 \text{ g/m}^2$  bei Frauen zeigten ein deutliches reverses strukturelles Remodeling des linken Vorhofes. Dabei sank das enddiastolische linksatriale Volumen (LAV\_D) von  $95 \pm 17 \text{ ml}$  zur Baseline auf  $80 \pm 18 \text{ ml}$  zum

Follow-up ( $p = 0.01$ ). Entsprechend konnte eine Reduktion des endsystolischen linksatrialen Volumens (LAV\_S) von  $63 \pm 27$  ml auf  $45 \pm 12$  ml beobachtet werden ( $p = 0.001$ ).

Das linksatriale Schlagvolumen zeigte keine Änderung während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes ( $32 \pm 10$  ml/Herzschlag zur Baseline versus  $34 \pm 9$  ml/Herzschlag zum Follow-up,  $p = 0.5$ ). Hingegen verbesserte sich die linksatriale Ejektionsfraktion signifikant um 26 % (LAEF  $34 \pm 11$  % zur Baseline versus  $43 \pm 7$  % zum Follow-up,  $p = 0.006$ ).

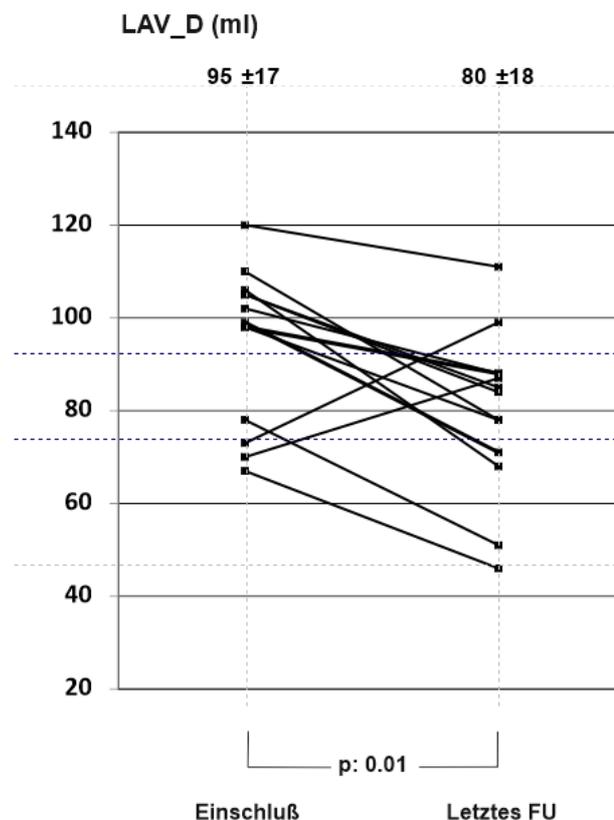


Abbildung 15: Vergleich der linksatrialen enddiastolischen Volumina zwischen Baseline und Follow-up bei Patienten mit einem erfolgreichen PVI-Outcome ohne eine Adipositas und/oder linksventrikuläre Hypertrophie. LAV\_D = linksatriales enddiastolisches Volumen, FU = Follow-up.

Folgende Abbildung zeigt die linksatrialen Dimensionen anhand von c-MRT-Aufnahmen im Cine-mode-Verfahren zwischen Baseline und Follow-up (Abbildung 16). Studienpatienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie und/oder Adipositas präsentierten eine deutliche

Progredienz der linksatrialen Dilatation trotz eines erfolgreichen PVI-Outcomes. Hingegen zeigten Patienten ohne eine begleitende linksventrikuläre Hypertrophie oder Adipositas ein signifikantes reverses strukturelles Remodeling im Sinne einer Abnahme der linksatrialen Dilatation zum FU.

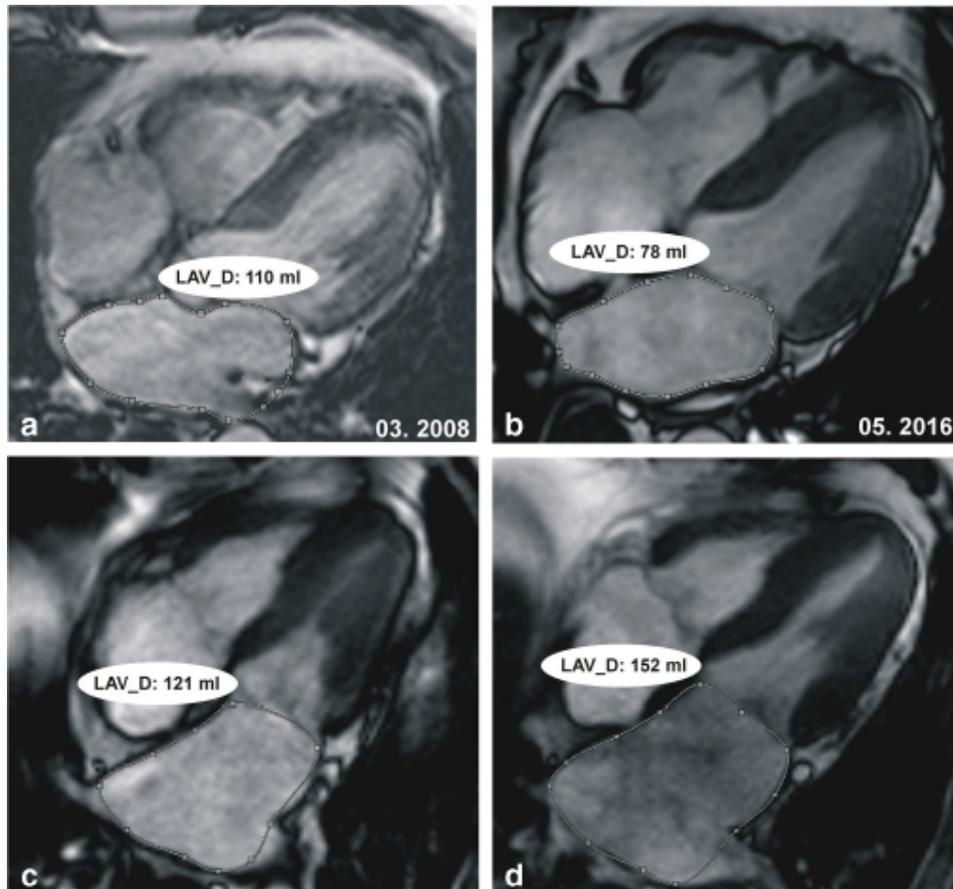


Abbildung 16: Magnetresonanztomographische Darstellung des linksatrialen enddiastolischen Volumens (LAV\_D in ml) zur Baseline und zum Follow-up. Dargestellt sind cMRT-Aufnahmen zweier Studienpatienten mit einem erfolgreichen PVI-Outcome (a-d) jeweils zur Baseline (a, c) und zum Follow-up (b, d). Der erste Patient (a, b) besaß einen BMI von von 24 kg/m<sup>2</sup>. Der zweite Patient (c, d) besaß einen BMI von 33 kg/m<sup>2</sup>. Beide Patienten präsentierten keine Zeichen einer LVH. cMRT = kardiale Magnetresonanztomographie, BMI = body mass index, LAV\_D = linksatriales enddiastolisches Volumen, PVI = Pulmonalvenenisolation.

3.3.6 Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion zwischen Baseline und Follow-up

Patienten mit einem VHF-Rezidiv präsentierten eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zwischen Baseline und Follow-up (LVEF  $58 \pm 4\%$  zur Baseline versus  $49 \pm 3\%$  zum Follow-up,  $p = 0.001$ ). Alle Studienpatienten mit einem erfolgreichen PVI-Outcome zeigten eine Zunahmetendenz der LVEF von  $58 \pm 5\%$  vor Ablation auf  $60 \pm 6\%$  zum Follow-up ( $p = 0.07$ ). Die Subgruppe von Patienten mit einer LVH oder Adipositas ( $n = 7$ ) zeigten eine signifikante Zunahme der LVEF während des Nachbeobachtungszeitraumes (LVEF  $57 \pm 6\%$  zur Baseline,  $64 \pm 4\%$  zum Follow-up,  $p = 0.004$ ).

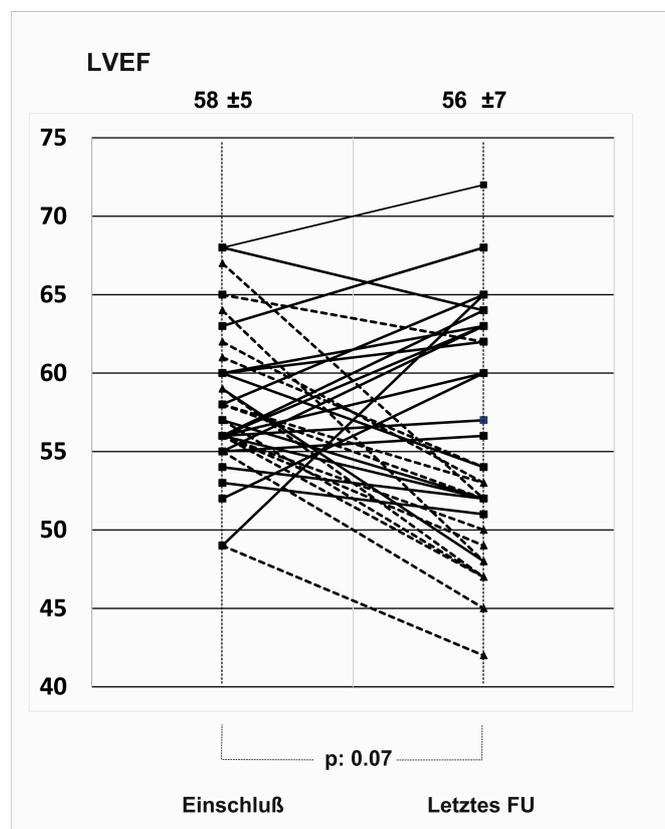


Abbildung 17: Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion aller Studienpatienten zwischen Baseline und Follow-up. Kontinuierliche Linien entsprechen einem PVI-Erfolg, gepunktete Linien einem Vorhofflimmernrezidiv. Der angegebene p-Wert bezieht sich auf die gesamte Studienpopulation. LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, FU = Follow-up.

### 3.3.7 Reverses strukturelles linksatriales Remodeling in Abhängigkeit von weiteren Patientencharakteristika

Anhand zuvor präsentierter Untersuchungsergebnisse konnte eine Abhängigkeit zwischen patientenspezifischen Charakteristika und reversen strukturellen linksatrialen Remodelingveränderungen nachgewiesen werden. Im Folgenden wurde die Einflussnahme weiterer patientenspezifischer Charakteristika auf die linksatriale Volumenreduktion untersucht. Hierfür wurden alle erfolgreich abladierten Studienpatienten (n = 20) in zwei Subgruppen unterteilt – Patienten mit einer signifikanten linksatrialen Volumenreduktion (n = 12) versus Patienten mit einer progressiven linksatrialen Dilatation (n = 8). Anschließend wurden folgende patientenspezifische Charakteristika der beiden Subgruppen evaluiert und miteinander verglichen. So zeigten sich bezüglich des Alters, des biologischen Geschlechtes (männlich / weiblich: 6/6 versus 5/3, p = 0.6), der Krankheitsdauer ( $\leq$  12 Monate 7/6 versus  $>$  12 Monate 7/7, p = 0.8) ebenso wie einer begleitenden arteriellen Hypertonie (3/5 versus 5/7, p = 0,46) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen. Zusammenfassend scheinen weder eine arterielle Hypertonie noch weitere Faktoren wie das biologische Geschlecht und die Dauer des Vorhofflimmerns das linksatriale reverse Remodeling zu beeinflussen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Hauptergebnisse der Studie

Mit Hilfe der vorliegenden Studie konnten relevante Erkenntnisse im Hinblick auf das reverse kardiale Remodeling nach ablativer Therapie gewonnen werden. Patienten mit einem persistierenden VHF und einer erhaltenen linksventrikulären Pumpfunktion zeigten ein reverses linksatriales Remodeling nach einer langzeitigen Rhythmisierung mittels PVI. Das reverse Remodeling imponierte als eine Reduktion der linksatrialen Dilatation sowie als eine Verbesserung der linksatrialen und der linksventrikulären Pumpfunktion im 7-Jahres-FU. In einer Subgruppenanalyse zeigten erfolgreich abladierte Patienten mit einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> sowie ohne Zeichen einer LVH ein höheres Maß an reversen linksatrialem Remodeling als diejenige Subgruppe mit einem lediglich erfolgreichen PVI-Outcome. Umgekehrt präsentierten Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> und/oder Zeichen einer LVH ein progredientes linksatriales Remodeling im Sinne einer weiteren Zunahme der linksatrialen Dilatation trotz eines langzeitigen PVI-Erfolges. Auch Patienten mit einem postinterventionellen VHF-Rezidiv zeigten eine vergleichbar progrediente linksatriale Dilatation mit Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion.

### 4.2 Vergleich der Resultate mit anderen Studien

#### 4.2.1 Langzeit-Outcome nach Pulmonalvenenisolation

Die Pulmonalvenenisolation hat sich als eine effektive kurative Therapieoption bei Patienten mit einem symptomatischen VHF und einer unzureichenden medikamentösen Rhythmuskontrolle erwiesen (18). Obwohl sich die PVI seit Jahrzehnten als ein Therapiebaustein in der Behandlung des VHF etabliert hat, liegen derzeit nur wenige Zahlen bezüglich der langzeitigen Erfolgs- und Rezidivraten nach einer Katheterablation vor. Aufgrund einer fehlenden einheitlichen Definition eines Ablationserfolges gestaltet sich ein Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien schwierig. Bei der Interpretation des PVI-Outcomes sollten daher die divergierenden Definitionen mitberücksichtigt werden. Einige Studien definierten einen Ablationserfolg als eine Symptomverbesserung im EHRA-Score, andere Studien hingegen sahen eine PVI lediglich nach mehrmalig dokumentiertem Sinusrhythmus als erfolgreich an. Aus diesem Grund ist die in der Literatur angegebene große Spannweite der PVI-Erfolgsraten zwischen 29 und 90 % nicht weiter verwunderlich (210).

Als ein Rezidiv wurden dokumentierte VHF-Episoden > 3 Monate post ablationem gewertet. In den ersten drei postinterventionellen Monaten besteht ein temporär erhöhtes Risiko für

arrhythmische Ereignisse, welche auf lokale inflammatorischer Prozesse, eine erhöhte adrenerge Aktivität sowie auf Flüssigkeits- und Elektrolytumverteilungen im Bereich der frischen Ablationsnarbe zurückzuführen sind. Innerhalb dieser sogenannten Blanking-Periode entwickeln 35-65 % der Patienten atriale Tachykardien, wohingegen nur die Hälfte derselben im weiteren Verlauf ein tatsächliches VHF-Rezidiv erleidet (211). Aufgrund dessen werden Arrhythmien in den ersten drei Monaten nach PVI nicht als ein VHF-Rezidiv gewertet. Nicht weniger relevant für die Interpretation der variierenden Rezidivraten scheint eine verminderte postinterventionelle Wahrnehmung tachyarrhythmischer Episoden zu sein. Untersuchungen von Hindricks et al. zufolge verlaufen 95 % aller präablativen VHF-Episoden symptomatisch, hingegen beklagen postinterventionell lediglich 78 % aller Patienten arrhythmietypische Beschwerden während eines dokumentierten Rezidivs (212). Durch die postinterventionell erhöhte Rate an silenten Episoden wird die Detektion eines VHF-Rezidivs erschwert, sodass die Rezidivrate womöglich unterschätzt wird. Dahingehend sind intensive Nachkontrollen im Rahmen der postinterventionellen Nachbetreuung notwendig.

In der vorliegenden Studie konnte eine Rezidivrate von 41 % fünf bis sieben Jahre nach PVI beobachtet werden. Dabei fand die Rezidivmanifestation innerhalb der ersten  $12 \pm 4$  Monate nach der letzten Ablation statt. In 59 % lag ein erfolgreiches PVI-Outcome vor, welches als eine langzeitige Wiederherstellung des Sinusrhythmus in An- oder Abwesenheit einer antiarrhythmischen Therapie im Follow-up definiert wurde. Im Vergleich der unterschiedlichen Energiequellen zeigten die Kryo- und Radiofrequenz-basierten Ablationsverfahren hinsichtlich der Erfolgs- und Rezidivraten keinen signifikanten Unterschied. Damit entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den Beobachtungen der FIRE-AND-ICE Studie sowie weiteren multizentrischen Metaanalysen (146, 213).

In einem kurzfristigen Follow-up von 10 Monaten beschrieben Pappone et al. eine PVI-Erfolgsrate von 68 %. Die untersuchte Studienpopulation bestand aus Patienten mit einem persistierenden VHF, die sich einer einmaligen Katheterablation unterzogen. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Forschungsgruppe von Oral et al. mit einer Erfolgsquote von 74 % zwölf Monate nach Ablation (102, 214). Eine Übersichtsarbeit der Michigan Universität zeigte Rezidivraten zwischen 40–50 % in einem fünfjährigen FU (215). Ein weiteres systematisches Review zeigte eine Rezidivrate von 37,7 % fünf Jahre nach PVI. Steinberg et al. führten Untersuchungen des PVI-Outcomes über zehn Jahre durch, wo sie eine Rezidivrate von 62 % beobachteten (216). In der derzeit längsten Nachbeobachtungsuntersuchung von Bertaglia et al. präsentierten sich lediglich 27,9 % aller VHF-Patienten 12 Jahre nach Katheterablation rezidivfrei (217).

In weiteren Untersuchungen der Rezidivgruppe neigten Patienten mit einem präinterventionell erhöhten linksatrialen Volumen häufiger zu postablativen VHF-Rezidiven als diejenigen mit einer normwertigen linksatrialen Volumetrie. Das Risiko für ein postinterventionelles VHF-Rezidiv stieg mit einer zunehmenden linksatrialen Dilatation an. Auch Zhuang et al. konnten eine ähnliche Assoziation zwischen der linksatrialen Größe und einem erhöhten Rezidivrisiko nach Ablation eines persistierenden VHF beobachten (31).

Hinsichtlich weiterer patientenspezifischer Charakteristika zeigte sich kein signifikanter Einfluss der untersuchten Faktoren (Geschlecht, Alter, BMI, arterielle Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus Typ 2) auf das langzeitige PVI-Outcome (218).

#### 4.2.2 Reverses Remodeling nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation

Vorhofflimmern ist eine komplexe Erkrankung mit einer Beeinträchtigung der elektrischen, strukturellen und kontraktilen Eigenschaften der Vorhöfe. Als Folge adaptiver Prozesse werden kardiale Remodelingprozesse induziert, die sich in Form einer progredienten linksatrialen Dilatation und einer Abnahme der linksatrialen und linksventrikulären Funktion manifestieren. Das linksatriale Volumen gilt daher als Maß für ein linksatriales strukturelles Remodeling (159). Die Reversibilität kardialer Remodelingprozesse befindet sich seit Jahren im Fokus aktueller Forschung. Eine Vielzahl von Studien zeigt erste Hinweise dafür, dass eine konsequente Wiederherstellung eines Sinusrhythmus zu einem reversen linksatrialen Remodeling bei Patienten mit einer erhaltenen linksventrikulären Funktion beitrage (197, 198, 219-221). Jedoch ist das postablativ kardiale reverse Remodeling noch nicht ausreichend im Langzeitverlauf untersucht. So ist der Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie dahingehend limitiert, dass bisher keine andere Forschungsgruppe die Reversibilität struktureller linksatrialer Remodelingveränderungen über einen vergleichbar langen Nachbeobachtungszeitraum untersuchte. Ebenso sollte berücksichtigt werden, dass eine in Vergleichsstudien angewandte transthorakale Echokardiographie der kardialen Magnetresonanztomographie in der Beurteilung der linksatrialen Dimensionen unterlegen ist. Aufgrund der lediglich ein- bis zweidimensionalen Darstellung ist die echokardiographische Beurteilung der linksatrialen Volumetrie insbesondere bei Patienten mit einer asymmetrischen LA-Dilatation mit einer höheren Messungengenauigkeit vergesellschaftet.

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikantes reverses Remodeling fünf bis sieben Jahre nach einer erfolgreichen PVI nachgewiesen werden. Dieses zeigte sich in einer Reduktion der linksatrialen Dilatation und einer Verbesserung der linksatrialen und linksventrikulären

Pumpfunktion. Das größte Reversibilitätspotential der kardialen Remodelingveränderungen besaßen normalgewichtige Studienpatienten ohne Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie. So konnte in dieser Subgruppe eine Reduktion des enddiastolischen LA-Volumens um 8,4 % sowie des endsystolischen LA-Volumens um 7,1 % zwischen Baseline und Follow-up beobachtet werden ( $p < 0,05$ ). Entsprechend eines reversen kontraktiven Remodelings imponierte eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion um 7 % sowie der linksatrialen Ejektionsfraktion um 26 % ( $p < 0,05$ ). Ferner zeigte sich eine signifikante Zunahme des linksatrialen Schlagvolumens während eines fünf- bis siebenjährigen FU.

Zahlreiche andere Studien konnten ein reverses Remodeling nach einer erfolgreichen PVI aufzeigen (102, 222-227). So beschrieben Tops et al. bereits drei Monate nach einer erfolgreichen Katheterablation erste Hinweise für reversible strukturelle Remodelingprozesse. Diese zeigten sich ebenfalls als eine Abnahme der endsystolischen und enddiastolischen LA-Volumina sowie des linksatrialen Diameters (228). Darüber hinaus postulierten Wu et al. eine ostiale Flächenreduktion als reverses Remodeling im Bereich der Pulmonalvenen (229).

Die Forschungsgruppe von Pump et al. konnte ebenfalls ein signifikantes reverses Remodeling mit einer Abnahme der linksatrialen Dilatation sowie einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion beobachten (197). So präsentierten nach einem Jahr 63 % der erfolgreich abladierten Patienten eine signifikante Reduktion des linksatrialen Diameters um  $\geq 10$  %. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion verbesserte sich um 9,4 %. Dabei setzten kontraktile reverse Remodelingprozesse vor einem strukturellen reversen Remodeling ein und konnten bereits kurze Zeit nach einer erfolgreichen PVI beobachtet werden. Ursächlich hierfür ist unter anderem eine Steigerung der linksventrikulären Vorlast durch eine effektivere Vorhofkontraktion. In folge eines höheren diastolischen Füllungsvolumens wird die Auswurfleistung entsprechend des Frank-Starling-Mechanismus erhöht und die linksventrikuläre Funktion gesteigert (230, 231).

Hinsichtlich der linksatrialen Funktion bietet die aktuelle Studienlage hingegen kontroverse Meinungen. Ähnlich den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zeigen sowohl Jahnke als auch Verma et al. eine signifikante Zunahme der linksatrialen Ejektionsfraktion nach einer erfolgreichen Katheterablation (226, 232). Im Gegensatz dazu beschreiben Lemola et al. eine postinterventionelle Abnahme der linksatrialen Pumpfunktion (227). Lin et al. konnten anhand innovativer echokardiographischer Verfahren wie des „Vector Flow Mappings“ und des zweidimensionalen „Tissue Trackings“ nachweisen, dass eine PVI zwar zu einer Verbesserung der linksatrialen Funktion beitrage, jedoch ein reverses strukturelles LA-Remodeling ausbliebe

(233). Obwohl zur Evaluation der linksatrialen Funktion unterschiedliche bildgebende Verfahren (Echokardiographie, CT, MRT) zur Verfügung stehen, existiert derzeit keine standardisierte Methodik zur Bestimmung derselben. Jedes Verfahren unterliegt spezifischen Limitationen und weist eine relativ hohe inter-reader Variabilität auf. Diese Umstände erklären die zum Teil widersprüchliche Studienlage im Hinblick auf das reverse kontraktile Remodeling.

In einer weiteren Follow-up Studie untersuchten Teh et al. die Reversibilität struktureller und elektrischer Remodelingprozesse nach einer erfolgreichen Radiofrequenzablation (234). Nach einem 6-monatigen Nachbeobachtungszeitraum konnte ebenfalls ein reverses Remodeling nachgewiesen werden. In der transthorakalen Echokardiographie und im elektroanatomischen Mapping imponierte eine vergleichbare Reduktion der LA-Volumina, der LA-Fläche sowie des LA-Diameters. Demgegenüber stand eine Persistenz und teilweise Progredienz elektrischer Remodelingprozesse. Zur Untersuchung derselben wurden low-voltage Areale sowie kardiale Leitungseigenschaften während des Nachbeobachtungszeitraumes evaluiert. Dabei zeigten sich die low-voltage Areale in ihrer Ausdehnung zwischen Baseline und FU unverändert. Ebenso wurde eine progressive Leitungsverzögerung des Vorhofmyokardes mit einer Verlängerung der regionalen Refraktärzeit beobachtet. Als weiteres Zeichen eines progredienten elektrischen Remodelings wurde eine Zunahme komplexer Signale im EAM beschrieben. Hingegen zeigten Untersuchungen von Slotwiner et al. eine frühe Induzierbarkeit reverser elektrischer Remodelingprozesse nach einer erfolgreichen Rhythmisierung (235). Diese präsentierte sich in einer Abnahme der P-Wellendauer und einer Verlängerung des Herzzyklus. Darüber hinaus zeigten Patienten mit einem präinterventionell induzierten reversen elektrischen Remodeling signifikant höhere Erfolgsraten einer PVI.

Die Forschungsgruppe von Jahnke et al. betonte einen zeitlichen Aspekt des reversen strukturellen LA-Remodelings (226). In ihrer zwölfmonatigen Follow-up Studie konnten sie aufzeigen, dass die deutlichste Reduktion der LA-Dimensionen und die maximale Zunahme der linksatrialen Funktion insbesondere innerhalb der ersten drei postinterventionellen Monate stattfanden. Reant et al. bestätigten diese Beobachtung und beschrieben ebenfalls eine maximale LA-Flächenreduktion innerhalb den ersten drei Monaten nach einer erfolgreichen PVI (225). Ferner herrschte nach Jahnke et al. eine zeitliche Diskrepanz zwischen einer systolischen und einer diastolischen Volumenreduktion. Während die systolischen LA-Volumina überwiegend innerhalb der ersten drei Monate abnahmen, erfuhren die diastolischen Volumendimensionen eine kontinuierliche Reduktion während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes. So scheint

die systolische Volumetrie einer schnelleren Readaptation an physiologische hämodynamische Bedingungen zu unterliegen.

In Zusammenschau aller oben genannten Studien lassen sich reverse kardiale Remodelingprozesse nach einer erfolgreichen PVI nachweisen. Das reverse strukturelle Remodeling zeigt sich insbesondere in einer Abnahme der linksatrialen Dilatation (LAV\_S, LAV\_D, LA-Diameter, LA-Fläche ↓). Bezüglich der linksatrialen Funktion herrscht im Hinblick auf das reverse kontraktile Remodeling eine uneinheitliche Studienlage (236). Jedoch konnte in der vorliegenden Untersuchung eine cMR-graphische Verbesserung der kontraktile Funktion mit einer signifikanten Zunahme der linksatrialen Ejektionsfraktion, des linksatrialen Schlagvolumens sowie eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion im Langzeit-Follow-up nachgewiesen werden.

#### 4.2.3 Kardiales Remodeling bei einem Vorhofflimmernrezidiv

Sowohl Vorhofflimmern („atrial fibrillation begets atrial fibrillation“) als auch eine Ablationsprozedur können die Komplexität des atrialen Substrates erhöhen und eine Progredienz des kardialen Remodelings begünstigen (237). Anhand der vorliegenden Untersuchung konnte ein progredientes strukturelles Remodeling bei Patienten mit einem postinterventionellen VHF-Rezidiv in einem fünf- bis siebenjährigen FU nachgewiesen werden. In Folge einer progredienten linksatrialen Dilatation nahmen das enddiastolische LA-Volumen um 16 % und das endsystolische LA-Volumen um 69,5 % zwischen Baseline und Follow-up zu ( $p < 0,001$ ). Zudem zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion während des Nachbeobachtungszeitraumes. In dieser Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit einer erhaltenen LVEF bei Studieneinschluss untersucht.

Beobachtungen der vorliegenden Forschungsarbeit konnten in zahlreichen Studien reproduziert werden. So beschrieben Tsao et al. ebenfalls ein progredientes strukturelles Remodeling bei Patienten mit einem postablativen VHF-Rezidiv (224). Anhand von seriellen kardialen MRT-Aufnahmen ließ sich eine weitere Zunahme der linksatrialen Dilatation innerhalb eines zwölfmonatigen Nachbeobachtungszeitraumes darstellen. Hierbei erfuhren Patienten der Rezidivgruppe ( $n = 10$ ) eine LA-Größenzunahme von 61 ml auf 79 ml während des FU ( $p = 0,004$ ). In einer weiteren Studie konnte die gleiche Forschungsgruppe eine zusätzliche Abnahme der linksatrialen Ejektionsfraktion nach einer frustranen Ablation aufzeigen (238). Weiterführend untersuchten Lo et al. die Auswirkungen präinterventioneller atrialer

Remodelingprozesse auf das Rezidivverhalten sowie auf das kardiale Remodeling nach einer PVI (239). In einem Follow-up über  $27 \pm 3$  Monate präsentierten Patienten mit präinterventionell ausgedehnten elektrischen und strukturellen Remodelingveränderungen ein deutlich erhöhtes postinterventionelles Risiko für persistierende VHF-Rezidive. Diese Patientengruppe zeigte eine progressive Zunahme des elektrischen und strukturellen Remodelings im Sinne einer signifikanten Vergrößerung der linksatrialen low-voltage Areale und einer Zunahme des linksatrialen Volumens (222). Erfolglos abladierte Patienten mit präinterventionell geringgradigen Remodelingveränderungen tendierten häufiger zu paroxysmalen Rezidivverläufen. Diese Subgruppe zeigte hingegen ein signifikantes reverses Remodeling mit einer Abnahme von low-voltage Arealen und einem Rückgang der LA-Dilatation trotz einer erfolglosen Ablation. Auch Chang et al. beobachteten eine Progredienz des strukturellen Remodelings in Form einer LA-Dilatation nach einer erfolglosen PVI (240). Darüber hinaus trete eine Größenzunahme des linken Vorhofohres (LAA) auf. Als Hauptlokalisation für intrakardiale Thromben lässt eine weitere LAA-Dilatation ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen vermuten, womit eine dauerhafte postinterventionelle Antikoagulation gerechtfertigt wäre. Ob tatsächlich ein klinischer Zusammenhang zwischen einem progredienten strukturellen LAA-Remodeling und einer erhöhten Rate an thromboembolischen Ereignissen besteht, ist unklar und bedarf weiterführender Studie.

In den Untersuchungen von Beukema et al. zeigten Patienten mit einem paroxysmalen VHF-Rezidiv unveränderte echokardiographische LA-Dimensionen während eines sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitraumes. Hingegen erfuhren Patienten mit einem persistierenden VHF-Rezidiv eine signifikante Zunahme der LA-Dilatation im Sinne eines progredienten strukturellen LA-Remodelings (222). Bereits 1914 postulierten Garrey et al. eine Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und der Größe des linken Atriums und legten damit den Grundstein für das heutige Verständnis eines reversen Remodelings (241). So sei eine progrediente LA-Dilatation mit einer zunehmenden Erkrankungsdauer assoziiert. Im Krankheitsverlauf wird eine Akkumulation struktureller Remodelingveränderungen gefördert. Diese begünstigen wiederum die Persistenz eines VHF und unterhalten eine weitere Progredienz kardialer Remodelingprozesse. Diese Annahme wird auch in der „Multiple-wavelet-Hypothese“ widerspiegelt, die besagt, dass kreisende Erregungen auf dem Boden eines arrhythmogenen Substrates wie einer linksatrialen Dilatation und/oder Hypertrophie entstünden. In Zusammenschau dieser beiden Theorien ist ein Zusammenhang zwischen einem kardialen Remodeling und einer erhöhten Rezidivrate naheliegend. Es lässt sich jedoch diskutieren, ob das

progressive atriale Remodeling als Folge oder als Ursache eines chronisch-rezidivierenden Krankheitsverlaufes anzusehen ist. In Anbetracht der komplexen selbstunterhaltenden Eigenschaften des VHF scheinen kardiale Remodelingveränderungen sowohl ursächlich als auch infolge einer Krankheitsprogression maßgeblich an dem rezidivierenden Charakter der Erkrankung beteiligt zu sein.

Entgegen der vorliegenden Arbeit existieren einige Untersuchungen, die Zeichen eines reversen Remodelings auch bei Patienten mit einem postablativen VHF-Rezidiv aufzeigen (242-245). In einer elfmonatigen echokardiographischen Follow-up Studie konnten Reant et al. eine linksatriale Flächenreduktion bei Patienten mit einem frustranen PVI-Outcome feststellen. Jedoch erbot die Rezidivgruppe ein deutlich geringeres Maß an reversem Remodeling als die erfolgreich abladierte Vergleichsgruppe (225). Obgleich der signifikanten Ergebnisse dieser Studie, sollten der kurze Nachbeobachtungszeitraum sowie die geringe Probandenanzahl als limitierende Faktoren mitberücksichtigt werden.

In Zusammenschau der vorliegenden Studienergebnisse ist ein reverses Remodeling bei Patienten mit einem persistierenden VHF-Rezidiv im Langzeitverlauf nicht zu erwarten. Vielmehr ist ein postinterventionelles VHF-Rezidiv mit einem progredienten strukturellen, kontraktilen und elektrischen Remodeling assoziiert.

### 4.3 Einflussfaktoren des reversen Remodelings

Derzeit sind nur wenige Modifikationsfaktoren eines reversen kardialen Remodelings bekannt. Die vorliegende Arbeit untersucht ferner positive und negative Einflussgrößen auf den postinterventionellen Verlauf eines reversen kardialen Remodelings nach einer erfolgreichen PVI. Hierfür wurden Subgruppenanalysen veranlasst und diverse Patientencharakteristika im Hinblick auf reverse strukturelle Remodelingprozesse untersucht. Anhand der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer LVH (linksventrikuläre Masse  $> 81 \text{ g/m}^2$  bei Männern und  $> 62 \text{ g/m}^2$  bei Frauen) und/oder Adipositas ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) eine deutliche Progredienz eines strukturellen Remodelings trotz eines erfolgreichen PVI-Outcomes erfuhren. Demnach gelten eine Adipositas und eine LVH auch unabhängig von einem Sinusrhythmus als negative Einflussgrößen auf ein reverses strukturelles LA-Remodeling. Hingegen zeigten das Alter, das biologische Geschlecht, die Krankheitsdauer ebenso wie eine arterielle Hypertonie keinen signifikanten Einfluss auf das reverse Remodeling.

#### 4.3.1 Reverses Remodeling und PVI-Outcome

Der PVI-Outcome übt einen großen Einfluss auf die Reversibilität kardialer Remodelingprozesse aus. Ein ausgeprägtes reverses LA-Remodeling ist insbesondere bei Patienten mit einem langzeitigen PVI-Erfolg zu erwarten. Eine durch die PVI reduzierte Krankheitslast kann auch im Falle eines VHF-Rezidives reverse Remodelingprozesse bereits begünstigen (225). Folglich ist der Einfluss der postinterventionellen Vorhofflimmernentität auf das Ausmaß eines reversen Remodelings nahliegend. Patienten mit einem paroxysmalen VHF-Rezidiv präsentieren ein höheres Maß an reversem Remodeling als diejenigen mit postinterventionell persistierenden Verläufen (222).

#### 4.3.2 Reverses Remodeling und präinterventionelles linksatriales Volumen

Fredersdorf et al. untersuchten den Einfluss der präinterventionellen Vorhofgröße auf das reverse Remodeling nach einer erfolgreichen PVI (246). Entgegen Ergebnissen der vorliegenden Studie konnte eine Assoziation zwischen hohen präinterventionellen LA-Volumina und einem ausgeprägten Maß an reversem Remodeling beobachtet werden. Dabei nahm das reverse strukturelle LA-Remodeling mit einer progressiven präinterventionellen LA-Dilatation zu (245, 247).

#### 4.3.3 Reverses Remodeling und Vorhofflimmernentität

Ebenso scheint die Entität des VHF das Maß eines reversen strukturellen Remodelings zu beeinflussen (246). Dabei konnte das idiopathische VHF („lone atrial fibrillation“) als ein

positiver Prädiktor eines reversen LA-Remodelings identifiziert werden. Im Gegensatz dazu wirkt sich ein valvuläres VHF hinderlich auf die Reversibilität struktureller Remodelingprozesse aus. Durch ein zugrunde liegendes Mitralklappenitium kann eine pathologische Druck- und/oder Volumenbelastung entstehen, die vom VHF unabhängige atriale Remodelingprozesse induziert. Ohne eine adäquate Behandlung des begleitenden Mitralklappenitiums ist ein reverses Remodeling aufgrund persistierender Remodelingstimuli trotz einer langzeitigen Wiederherstellung eines Sinusrhythmus eher unwahrscheinlich (248-250).

#### 4.3.4 Reverses Remodeling und Adipositas

Die Adipositas ist als Risikofaktor für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen gut erforscht (251). Ebenso trägt eine Fettleibigkeit zu einer beschleunigten VHF-assoziierten Krankheitsprogression sowie einem erhöhten postinterventionellen Rezidivrisiko bei (252-256). Die Bedeutung einer Adipositas in Bezug auf das reverse Remodeling wurde anhand der vorliegenden Studie verdeutlicht. Hierbei konnte ein negativer Einfluss einer Adipositas auf das langzeitige reverse linksatriale Remodeling nachgewiesen werden. Adipöse Patienten ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) zeigten im Gegensatz zu normalgewichtigen Patienten ein ausbleibendes reverses Remodeling trotz einer langzeitigen Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher nur teilweise verstanden und wurden in Abbildung 18 schematisch dargestellt.

Durch eine Adipositas werden VHF-unabhängige atriale Remodelingprozesse induziert. Hierzu zählen eine interstitielle Fibrose sowie eine epikardiale Fettinfiltration. Insbesondere bei Befall der linksatrialen Hinterwand werden atriale Leitungsstörungen begünstigt (252, 256-258). Korrelierend dazu konnte in den betroffenen Bereichen eine hohe Dichte an low-voltage Arealen identifiziert werden, die wiederum ein Substrat für atriale Tachykardien wie VHF darstellen. Unter diesem Aspekt gewinnt eine Gewichtsnormalisierung bei VHF-Patienten eine hohe Relevanz (259-261). Zahlreiche Studien zeigten einen positiven Einfluss einer Lifestyle-Modifikation und einer körperlichen Betätigung auf die atriale und ventrikuläre Funktion (262, 263). Nach Untersuchungen der ARREST-AF Studie konnte durch eine konsequente Lifestyle-Modifikation das Ausmaß eines reversen LA-Remodelings verstärkt und das postinterventionelle Rezidivrisiko reduziert werden (264).

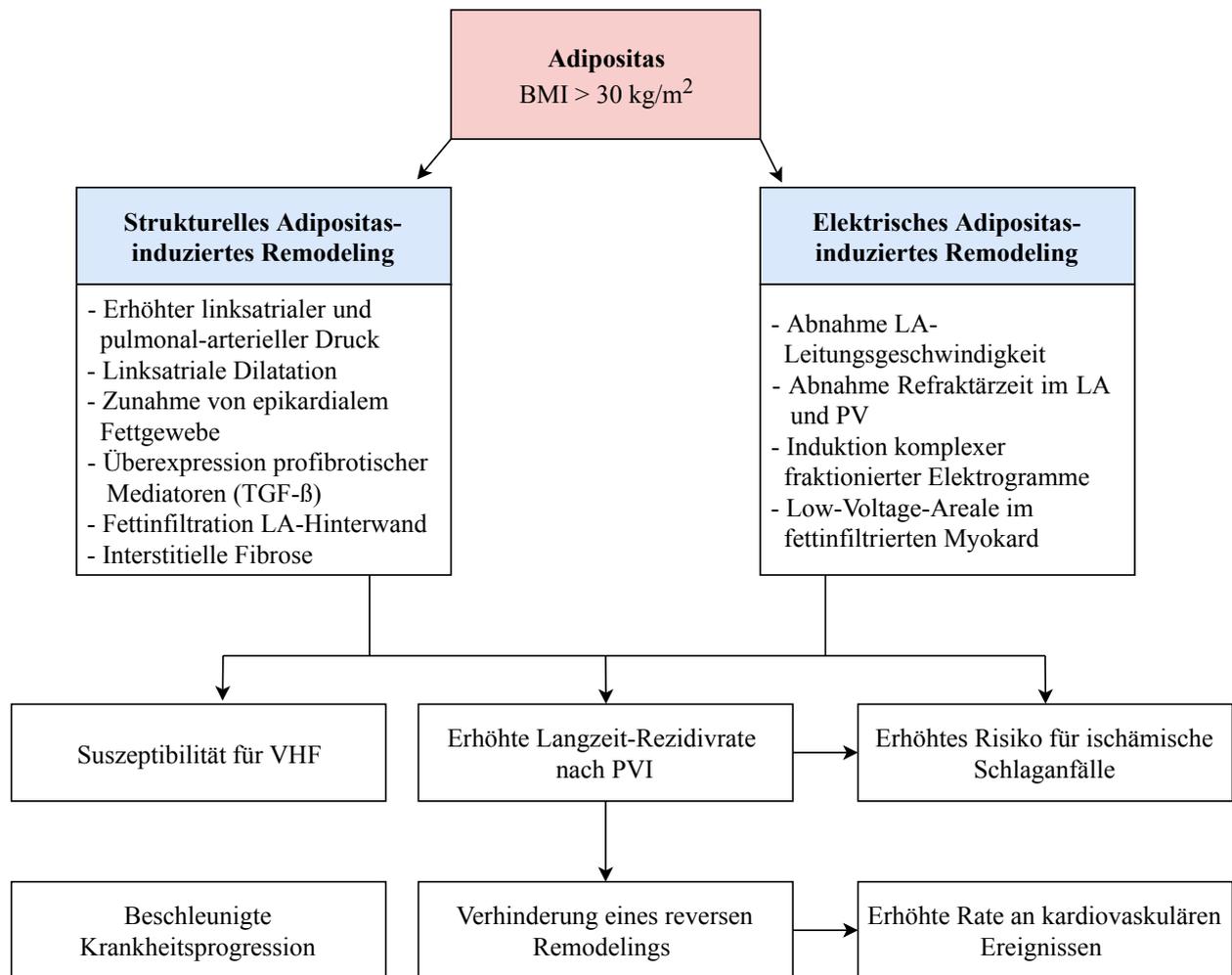


Abbildung 18: Effekte einer Adipositas auf das kardiale Remodeling bei Vorhofflimmern. BMI = Body-Mass-Index, LA = linksatrial; PV = Pulmonalvenen; PVI = Pulmonalvenenisolation; TGF = Transforming Growth Factor; VHF = Vorhofflimmern.

#### 4.3.5 Reverses Remodeling und linksventrikuläre Hypertrophie

Das reverse LA-Remodeling wird durch eine erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erschwert. Durch eine Überexpression von ACE werden proliferative und profibrotische Umbauvorgänge induziert, die ein linksatriales strukturelles Remodeling beschleunigen (265). Infolge einer interstitiellen Fibrose können Zeichen einer diastolischen Funktionsstörung und einer hypertensiven Herzerkrankung entstehen. Vor diesem Hintergrund dient eine arterielle Hypertonie unabhängig von einem VHF als Trigger eines strukturellen kardialen Remodelings (266, 267). In der vorliegenden Studie konnte hingegen kein signifikant negativer Einfluss einer arteriellen Hypertonie auf das reverse linksatriale Remodeling

nachgewiesen werden. Dies könnte auf eine geringe Anzahl an Studienpatienten zurückführbar sein.

Ebenso wirkt sich eine LVH hinderlich auf ein reverses strukturelles LA-Remodeling aus (268, 269). Patienten mit einer LVH zeigten in der vorliegenden Studie trotz einer langzeitigen Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus kein wesentliches reverses LA-Remodeling. Ferner erfuhren sie eine progressive LA-Dilatation mit einer Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion. Durch Erhöhung des linksventrikulären Druckes wird eine linksatriale Dilatation unabhängig vom Grundrhythmus begünstigt, sodass ein reverses strukturelles LA-Remodeling erschwert wird (270). So sind nach Park et al. steigende linksatriale Drücke mit einem progressiven elektroanatomischen Remodeling und einem erhöhten postinterventionellen Rezidivrisiko assoziiert (271). Dieser Zusammenhang trifft auf alle Erkrankungen mit einer LVH zu – dazu gehören Klappenvitien wie die Aortenklappenstenose sowie die hypertrophe, hypertroph-obstruktive und infiltrative Kardiomyopathien (272). Aufgrund dessen wurden Patienten mit den genannten Komorbiditäten aus dieser Studie ausgeschlossen.

#### 4.3.6 Reverses Remodeling und Erkrankungsdauer

Mit einer zunehmenden Erkrankungsdauer nimmt das Reversibilitätspotential atrialer Remodelingveränderungen ab. Dabei bedarf die Wiederherstellung der atrialen Kontraktilität im Sinne eines reversen kontraktiven Remodelings einer umso längeren Rehabilitationsphase, je länger das VHF vor Kardioversion besteht (200, 234). Im Krankheitsverlauf akkumulieren kardiale Remodelingprozesse, die wiederum die Rezidivrate nach einer Rhythmisierung erhöhen und ein reverses Remodeling erschweren. Patienten, die sich einer Ablation in frühen Krankheitsstadien unterzogen, zeigten nach Walters et al. ein signifikant höheres Maß an reversen Remodeling (273).

#### 4.3.7 Reverses Remodeling und Geschlecht

Hinsichtlich einer Geschlechterpräferenz des reversen strukturellen Remodelings herrscht eine widersprüchliche Studienlage. Einzelne Arbeiten belegen einen positiven Einfluss des weiblichen Geschlechtes auf das reverse kardiale Remodeling (274-276). Anhand Untersuchungen des reversen ventrikulären Remodelings bei einer chronischen HFrEF zeigten Frauen unabhängig von der Ätiologie und der Erkrankungsschwere ein deutlich höheres Reversibilitätsmaß kardialer Remodelingprozesse (274, 275, 277). Hingegen beschrieben Vincenti et al. einen negativen Einfluss des weiblichen Geschlechtes auf das reverse VHF-induzierte kontraktile LA-Remodeling (278). Dies könnte durch eine stärkere Ausprägung einer atrialen Fibrose beim weiblichen Geschlecht erklärt werden (279). Bislang ist die Relevanz eines

Genderaspektes in Bezug auf das reverse linksatriale Remodeling sowie die zugrundeliegenden Mechanismen nicht abschließend geklärt und bedarf weiterführender Untersuchungen.

#### 4.3.8 Reverses Remodeling und Lebensalter

Kardiale Alterungsprozesse basieren auf einer chronischen Inflammation, Kalziumdysregulation und oxidativem Stress. Diese Mechanismen begünstigen apoptotische und fibrotische Remodelingvorgänge in den Atria (280, 281). Die entstehende atriale Myopathie ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. So können altersbedingte Remodelingprozesse die Suszeptibilität für ein VHF erhöhen und das Reversibilitätpotential atrialer Remodelingprozesse einschränken (272, 282). Insbesondere die interstitielle Fibrose stellt ein komplexes atriales Substrat mit einer geringen Rückbildungskapazität dar (282). Obwohl in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Altersabhängigkeit des reversen LA-Remodelings beobachtet werden konnte, erscheint ein Zusammenhang nach der aktuellen Studienlage jedoch naheliegend.

#### 4.3.9 Reverses Remodeling und Fibrose

Infolge einer linksatrialen Fibrosierung wird die kardiale Erregungsleitung beeinträchtigt und der Wiedereintritt kreisender Erregungen erleichtert. So ist eine zunehmende interstitielle Fibrose mit einer erhöhten postinterventionellen VHF-Rezidivrate und einem reduzierten Maß an reversen LA-Remodeling assoziiert (250, 283-285).

Die Ursachen einer linksatrialen Fibrose sind vielseitig, und so ist auch die Untersuchung eines reversen Remodelings in Anwesenheit derselben komplex. Retrospektiv zu definieren, welcher der meist mehreren vorliegenden Einflussfaktoren im Einzelfall an der Fibroseentwicklung beteiligt ist, gestaltet sich im klinischen Alltag oft schwierig. Neben physiologischen Alterungsprozessen kommen extensive Ablationsstrategien für eine linksatriale Fibrose in Frage. Durch eine ausgedehnte RF-Applikation werden profibrotische Prozesse induziert, die eine Progredienz eines kardialen Remodelings begünstigen. Durch einen Anstieg der linksatrialen Steifheit wird darüber hinaus die linksatriale Funktion beeinträchtigt, die langfristig in einer linksatrialen Dysfunktion resultiert (286-289). Andere Studien beleuchten, dass durch eine extensive katheterinduzierte Fibrose andererseits eine bessere Isolation der rechtsinferioren PV etabliert werden könne, die wiederum den häufigsten fokalen Trigger für postablative VHF-Rezidive darstellt (290-292).

Vor dem Hintergrund der negativen profibrotischen Effekte einer extensiven Vorhofflimmernablation wurde in der vorliegenden Studie eine stets gering extensive Ablationsstrategie während aller primären und Folgeablationen gewählt, entsprechend einer weit

antralen zirkumferentiellen oder ostialen PVI ohne eine ergänzende Substratmodifikation des linken Vorhofes. So kann in diesem Fall von einem äußerst geringen Risiko einer iatrogenen Katheter-induzierten LA-Fibrose ausgegangen werden. Zukünftig sollten die negativen Effekte extensiver Ablationsverfahren auf das reverse Remodeling bereits präinterventionell bei der Wahl der entsprechenden Ablationsstrategie mitberücksichtigt werden. Ferner ist eine frühzeitige Behandlung weiterer Fibrose-induzierender Faktoren in der Therapie des VHF zu empfehlen. So bestätigten zahlreiche Studien positive Effekte einer begleitenden medikamentösen antifibrotischen Therapie mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-1-Antagonisten sowie Spironolacton auf das reverse LA-Remodeling (269, 293, 294).

#### **4.4 Klinische Bedeutung des reversen linksatrialen Remodelings**

Das linksatriale Volumen gilt als ein unabhängiger Prädiktor für das kardiovaskuläre Outcome. Mit einer zunehmenden linksatrialen Dilatation steigt das Risiko für supraventrikuläre Reentry-Tachykardien sowie für eine systolische Herzinsuffizienz (295). Yoon et al. konnten belegen, dass ein erhöhtes linksatriales Volumen (LA-Volumenindex  $> 34 \text{ ml/m}^2$ ) sowie eine linksatriale interstitielle Fibrose (linksatrialer Strain  $< 31 \%$ ) die Krankheitsprogression eines paroxysmalen in ein persistierendes VHF um das Vierfache erhöhen (296). Ferner ist eine linksatriale Dilatation mit einem erhöhten postinterventionellen Rezidivrisiko sowie mit einer erhöhten Rate an ischämischen Schlaganfällen assoziiert (297, 298). Auch in Zusammenhang mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen wird ein kontraktiles Remodeling im Sinne einer Abnahme der linksatrialen Funktion mit einem schlechteren Outcome in Verbindung gebracht. Patienten mit einer HFrEF („Heart Failure with reduced Ejection Fraction“) oder einer koronaren Herzkrankheit weisen bei einer begleitenden atrialen Dysfunktion deutlich höhere Hospitalisierungsraten auf (299).

In Anbetracht dessen weist ein reverses LA-Remodeling eine prognostische Relevanz für VHF-Patienten auf (300). Kagawa et al. zeigten, dass durch eine bereits 5%ige Reduktion der linksatrialen Ausgangsvolumina eine langzeitige Rezidivfreiheit eines persistierenden VHF nach einer Pulmonalvenenisolation erzielt werden könne (301). Infolge einer geringeren Krankheitslast können der Antiarrhythmikabedarf mit assoziierten Langzeitnebenwirkungen sowie die Rate an krankheitsbezogenen Hospitalisationen deutlich reduziert werden. Ferner könnte das Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse durch ein reverses linksatriales Remodeling gesenkt und das kardiovaskuläre Outcome verbessert werden. Darüber hinaus könnte eine Abnahme der linksatrialen Dilatation zu einem geringeren Schlaganfallrisiko sowie zu einer Reduktion thromboembolischer Komplikationen beitragen (302-304). Dies birgt nicht nur einen erheblichen Vorteil für die Lebensqualität und die Prognose jedes einzelnen VHF-Patienten, sondern besitzt auch einen großen ökonomischen Nutzen für das deutsche Gesundheitssystem. Nach dem aktuellen Forschungsstand ist unklar, in welchem Maß ein reverses strukturelles LA-Remodeling zu einer Verringerung der VHF-bezogenen Morbidität und Mortalität beiträgt, sodass diesbezüglich weiterführende Studien notwendig sind.

Als eine der Haupterkenntnisse dieser Studie konnten eine linksventrikuläre Hypertrophie sowie eine Adipositas als negative Prädiktoren für ein reverses LA-Remodeling identifiziert werden. In Anbetracht dieser Erkenntnis gewinnen die Prophylaxe sowie eine frühzeitige Behandlung dieser

Faktoren einen umso höheren Stellenwert. Durch eine effektive Gewichtsreduktion kann die Progredienz atrialer Remodelingprozesse bereits präinterventionell verlangsamt und das postinterventionelle reverse strukturellen LA-Remodeling begünstigt werden. Folglich könnte so die Rate an postinterventionellen Spätrezidiven gesenkt und das langzeitige PVI-Outcome verbessert werden. Die CARDIO-FIT-Studie bestätigt, dass eine Erhöhung der kardiopulmonalen Fitness und eine Gewichtsreduktion die VHF-bezogene Krankheitslast, die Symptomschwere sowie das Arrhythmie-freie Überleben signifikant verbessern (305).

Ähnliches trifft für die linksventrikuläre Hypertrophie zu sowie für Erkrankungen, die mit derselben assoziiert sind. Da die Reversibilität atrialer Remodelingprozesse mit zunehmendem Maß an linksventrikulärer Hypertrophie sowie interstitieller Fibrose im Laufe der Krankheitsprogression abnimmt, sollte dies frühzeitig bei der Ablationsplanung mitberücksichtigt werden (264, 273). Mit ihren antifibrotischen Eigenschaften scheinen ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-1-Antagonisten nicht nur zu einer Blutdruckregulation und einer Verbesserung der diastolischen Funktion beizutragen, sondern auch reverse Remodelingprozesse positiv zu beeinflussen (250, 269). Durch einen frühzeitigen Einsatz von RAAS-Inhibitoren könne die Progression einer atrialen Fibrose verlangsamt und reverse funktionelle, elektrische sowie strukturelle Remodelingprozesse begünstigt werden (294, 306).

In Zusammenschau der vorliegenden Studie konnte die klinische Relevanz eines reversen Remodelings betont werden. Eine alleinige interventionelle Wiederherstellung eines Sinusrhythmus ohne Berücksichtigung atrialer Remodelingprozesse scheint einer modernen VHF-Therapie nicht mehr gerecht zu werden. Mit zunehmender Kenntnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen und negativen Prädiktoren eines reversen Remodelings (u. a. Adipositas und linksventrikuläre Hypertrophie) sollte die Modifikation dieser Risikofaktoren frühzeitig in die Behandlung des VHF integriert werden. So könnten durch eine frühzeitige adäquate Behandlung relevanter Risikofaktoren die Spätrezidivrate nach einer Pulmonalvenenisolation gesenkt und das Outcome von VHF-Patienten insgesamt verbessert werden.

## 4.5 Schlussfolgerungen

Die PVI stellt eine kurative Therapieoption bei Patienten mit einem persistierenden VHF dar. Strukturelle, elektrische und autonome LA-Remodelingprozesse begünstigen die Krankheitsprogression und beeinträchtigen das PVI-Outcome. Durch eine langzeitige Wiederherstellung eines Sinusrhythmus mittels PVI kann ein reverses LA-Remodeling induziert werden. Infolge dessen sind eine signifikante Abnahme der LA-Dilatation und eine Zunahme der LA-Funktion im Langzeitverlauf zu erwarten. Zum derzeitigen Zeitpunkt ist dies die längste FU-Untersuchung der linksatrialen Volumetrie durch CMR Imaging bei Patienten mit einem persistierenden VHF nach einer ablativen Therapie.

Basierend auf der „Multiple-wavelet-Hypothese“ kann durch eine Abnahme der linksatrialen Dilatation im Sinne eines reversen strukturellen LA-Remodelings die postinterventionelle Rezidivrate gesenkt werden. Ebenso ist eine Reduktion des linksatrialen Volumens mit einem geringeren Risiko einer systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz assoziiert (250). Die linksatriale Größe gilt darüber hinaus als ein Surrogatmarker für das VHF-assoziierte Thromboembolierisiko, welches ebenfalls durch eine LA-Volumenabnahme reduziert werden könnte. Durch eine Erholung der linksatrialen Funktion werden Low-Output-assoziierte Beschwerden wie eine Leistungsinsuffizienz gemindert, wodurch die Lebensqualität von VHF-Patienten positiv beeinflusst werden könnte. Insgesamt trägt ein linksatriales reverses Remodeling zu einer geringeren Rate an unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen und einem verbesserten Outcome von VHF-Patienten bei.

Darüber hinaus wurden eine linksventrikuläre Hypertrophie sowie eine Adipositas als negative Prädiktoren eines postinterventionellen reversen LA-Remodelings identifiziert. Eine begleitende Modifikation dieser Faktoren additiv zu einer interventionellen Therapie könnte zukünftig einen prognoserelevanten Stellenwert erlangen. Allerdings sollten weitere patientenspezifische Faktoren in Bezug auf ein reverses LA-Remodeling untersucht und möglichst frühzeitig in das Therapiemanagement des VHF integriert werden. Nur so ist eine ganzheitliche differenzierte Betrachtung reverser linksatrialer Remodeling-Faktoren möglich.

## 4.5.1 Ausblick

### 4.5.1.1 Verlaufsdiagnostik atrialer Remodelingprozesse

Bisher sind eine routinemäßige Diagnostik und Verlaufskontrollen des atrialen Remodelings noch nicht ausreichend im klinischen Alltag etabliert. Da atriale Remodelingprozesse jedoch das PVI- und kardiovaskuläre Outcome beeinträchtigen, scheint eine routinemäßige (Re-)Evaluation derselben von prognoserelevanter Bedeutung zu sein. So könnten Patienten zukünftig bereits präinterventionell abhängig von der Ausprägung atrialer Remodelingveränderungen stratifiziert und entsprechend behandelt werden. Durch eine verbreitete Remodelingdiagnostik würde die Verfügbarkeit an Vergleichsdaten steigen, anhand derer konkrete Grenzwerte sowie differenzierte Risiko-Scores abgeleitet werden könnten. Basierend auf diesem individualisierten Ansatz könnte die PVI-Erfolgsrate erhöht und das Herzinsuffizienz- und Thromboembolierisiko anhand der Mitevaluation atrialer Remodelingveränderungen differenzierter betrachtet werden.

Im postinterventionellen Verlauf dient ein reverses LA-Remodeling als ein indirekter Marker für einen langzeitigen PVI-Erfolg. Ein progredientes LA-Remodeling hingegen könnte helfen, unerkannte asymptotische VHF-Rezidive sowie andere Ursachen einer atrialen Myopathie frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

Bevor auf therapeutische Konsequenzen geschlossen werden kann, müssen geeignete evidenzbasierte diagnostische Methoden zur Untersuchung atrialer Remodelingprozesse etabliert werden. Die Herausforderung besteht darin, sowohl der akkuraten Evaluation des atrialen Remodelings als auch einer einfachen Anwendbarkeit gerecht zu werden. Das Verfahren sollte möglichst überall verfügbar, simpel, kostengünstig und wenig invasiv sein. Diverse diagnostische Methoden kommen hierfür infrage, jedoch fehlen derzeit größere randomisierte Studien zur nötigen Evidenzsicherung der jeweiligen Untersuchungsverfahren. Zur Diskussion stehen derzeit Serummarker, atriale Elektrogramme, die transthorakale Echokardiographie, die kardiale Magnetresonanztomographie sowie die Myokardbiopsie.

Eine einfache, wenig invasive Methode, das elektrische atriale Remodeling beurteilen zu können, besteht in der Betrachtung der sogenannten P-Wellendispersion im Elektrokardiogramm (307). Die P-Wellendispersion ist Ausdruck einer atrialen Leitungsstörung und spiegelt das elektrische Remodeling des linken Atriums wider. Fujimoto et al. zeigten eine enge Korrelation zwischen der Abnahme der P-Wellendispersion und einem reversen linksatrialen Remodeling mit einer Reduktion des LA-Diameters, des LA-Volumenindex sowie der BNP-Plasmakonzentration. So könnte eine postinterventionelle Abnahme der P-Wellendispersion als Zeichen eines reversen LA-Remodelings interpretiert werden.

Ein weiterer diagnostischer Ansatz basiert auf der engen Korrelation zwischen der ANP-/BNP-Serumkonzentration und einem reversen LA-Remodeling (308). Nakanishi et al. beschrieben eine postinterventionelle Abnahme der Serummarker ANP und BNP bei Patienten mit einem reversen funktionellen und strukturellen LA-Remodeling. Ferner präsentierten Patienten mit präinterventionell hohen Serumspiegeln ein höheres Maß an einem reversen LA-Remodeling. So könnten in Zukunft präinterventionelle ANP- und BNP-Serumspiegel sowie deren postinterventionelle Dynamik genutzt werden, um das Potential sowie das reverse LA-Remodeling orientierend evaluieren zu können. Trotz der vielversprechenden Ansätze basieren diese diagnostischen Methoden lediglich auf Beobachtungen einzelner kleinerer Studien. Bis eine routinemäßige Evaluation des LA-Remodelings sowie dessen therapeutische Konsequenzen im klinischen Alltag etabliert werden können bedarf es weiterführender Forschung.

#### 4.5.1.2 Remodeling-gesteuerte orale Antikoagulation

Entgegen früherer Annahmen weisen auch VHF-Patienten in einem stabilen Sinusrhythmus ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Thromboembolierisiko auf. Diese Beobachtung legt nahe, dass neben einer atrialen Stase weitere Faktoren an der Thromboembolieentstehung beteiligt sein müssen (309, 310). Hierfür kommen unter anderem atriale Remodelingveränderungen infrage, die eine atriale Hyperkoagulabilität begünstigen und ein erhöhtes Arrhythmie-unabhängiges Schlaganfallrisiko erklären (311). Unter Einbezug atrialer Remodelingprozesse in die thromboembolische Risikostratifizierung könnte in Zukunft eine differenziertere orale Antikoagulation bei VHF-Patienten etabliert werden (312, 313).

#### 4.5.1.3 Gezielte Modifikation atrialer Remodelingprozesse

Durch Kenntnis relevanter Einflussgrößen könnte in Zukunft eine gesteuerte Modifikation atrialer Remodelingprozesse ermöglicht werden. Hierfür kommen neben einer Lifestylemodifikation medikamentöse und interventionelle Strategien in Frage. Durch medikamentöse Hemmung spezifischer profibrotischer Signalwege könnte womöglich die Progredienz einer atrialen Fibrose verlangsamt werden. So konnte bereits durch den Einsatz von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-1-Antagonisten ein positiver Effekt auf das strukturelle Remodeling beschrieben werden. Auch die Reduktion reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffradikale könnte einen weiteren potentiellen Behandlungsansatz bieten (314). Infolge einer medikamentösen Inhibition des Redox-sensitiven Signalweges gelang es *in vitro*, das Ausmaß eines atrialen Remodelings zu reduzieren. Eine antifibrotische und antioxidative Therapie durch spezifische Hemmung der entsprechenden Signalwege könnte einen medikamentösen Behandlungsansatz für eine zukünftige Antiremodelingtherapie darstellen.

#### **4.6 Limitationen der eigenen Arbeit**

Zu den Limitationen dieser Studie zählt die geringe Anzahl an untersuchten Studienpatienten. Durch das Studiendesign könnte ferner die Rekrutierung der Studienpatienten sowohl seitens der Untersucher als auch der Studienteilnehmer einem gewissen subjektiven Einfluss unterlegen haben. Aufgrund streng definierter Einschlusskriterien mussten Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion  $< 50\%$  sowie Patienten mit einer relevanten kardialen Komorbidität aus der Studie ausgeschlossen werden. Ursache hierfür ist, dass insbesondere hämodynamisch-relevante Klappenvitien sowie kardiale Erkrankungen mit einer LVH die linksatriale Volumetrie beeinflussen, die hier als Zeichen eines reversen LA-Remodelings untersucht wurde. So konnten unabhängige Störgrößen einer LA-Dilatation minimiert und die Validität der Studienergebnisse erhöht werden. Da die FU-Kontrollen inklusive der Evaluation des PVI-Outcomes mittels einer 7-Tages-EKG-Untersuchung lediglich alle 6 Monate stattfanden, kann ein gewisses Restrisiko asymptomatischer VHF-Rezidive nicht ausgeschlossen werden. Jedoch erfolgte bei allen Studienpatienten eine mindestens einmalige kontinuierliche 7-Tages-EKG-Aufzeichnung über einen externen Loop-Rekorder, um das Risiko unerkannter Rezidive so gering wie möglich zu halten.

Zum Zeitpunkt der kardialen FU-Bildgebung mittels cMRT wiesen 6% (n= 2) aller Studienteilnehmer ein normofrequentes VHF auf, sodass durch VHF-bedingte Bewegungsartefakte des Herzens geringe Messungenauigkeiten entstanden sein könnten. Ebenso könnten variierende RR-Abstände Schwierigkeiten bei der kardialen Synchronisation und der Triggerung der MRT-Aufnahmen hervorgerufen haben. Zur Optimierung der Bildqualität wurden im VHF-befindliche Patienten zwei Wochen vor dem geplanten MRT-Termin elektrisch kardiovertiert. Bestand weiterhin ein tachykardes VHF-Rezidiv, wurde die Herzfrequenz durch eine intravenöse Betablockergabe auf einen normofrequenten Bereich eingestellt, um so kardiale Bewegungsartefakte möglichst gering zu halten. Entsprechend könnten auch Atemartefakte zu gewissen Messfehlern geführt haben. Um diese Art von Fehler zu minimieren, wurden die Patienten vor Durchführung der Untersuchung über die speziellen Atemmanöver instruiert. Zusätzlich wurde die Atemarbeit während der gesamten Untersuchung überwacht und ggf. optimiert. Falls notwendig, wurde die Artefakt-reiche Aufnahme abgebrochen und wiederholt. Durch diese Maßnahmen sind bewegungsinduzierte Artefakte und konsekutive Messungenauigkeiten eher als gering einzuschätzen. Des Weiteren ist in dieser Studie keine Untersuchung der intra- und interreader-Variabilität erfolgt. Die Auswertung der MRT-Daten wurde jedoch von einem einzelnen, erfahrenen Untersucher nach einheitlichen Standards durchgeführt.

## Literaturverzeichnis

1. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart*. 2014;9(1):113-9.
2. Gomez-Doblas JJ, Muniz J, Martin JJ, Rodriguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, Permanyer-Miralda G, Chorro FJ, Anguita M, Roig E, collaborators Os. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(4):259-69.
3. 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(8):949-53.
4. Schnabel RB WS, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general. *Deutsches Ärzteblatt*. 2012;109(16): 293–9.
5. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-7.
6. Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: part I. *Clin Cardiol*. 2008;31(2):55-62.
7. 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. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2803-17.
8. Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, Agnihotri K, Spagnola J, Patel A, Asti D, Kanotra R, Khan H, Savani C, Arora S, Patel N, Thakkar B, Patel N, Pau D, Badheka AO, Deshmukh A, Kowalski M, Viles-Gonzalez J, Paydak H. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(2):105-16.
9. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, Group ES. 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;16(2):121-37.
10. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90(3):286-92.
11. Lüderitz B. *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie* AB, – Heidelberg - New York: Springer -.
12. Zhang Y, Mowrey KA, Zhuang S, Wallick DW, Popovic ZB, Mazgalev TN. Optimal ventricular rate slowing during atrial fibrillation by feedback AV nodal-selective vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(3):H1102-10.
13. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Guidelines ESCCfP. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420.
14. Prystowsky EN. Perspectives and controversies in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82(4A):3I-6I.
15. Di Pasquale G, Zagnoni S, Riva L. Novel oral anticoagulants and valvular atrial fibrillation: are they always contraindicated? *Intern Emerg Med*. 2015;10(1):21-4.
16. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanes F, Babuty D, Bernard A. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(10):530-9.

17. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, American College of C, American Heart A, European Society of C, North American Society of P, Electrophysiology. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2001;22(20):1852-923.
18. 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. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14(4):528-606.
19. 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. 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. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;33(2):171-257.
20. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet*. 2002;359(9306):593-603.
21. Nyong J, Amit G, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, Lambiase P, Casas JP, Morillo CA. Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD012088.
22. 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;271(11):840-4.
23. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-51.
24. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114(9):1453-68.
25. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):2N-9N.
26. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455-61.

27. Kugler S, Duray G, Preda I. [Novel mechanisms in the initiation and maintenance of atrial fibrillation: tailored individual treatment]. *Orv Hetil.* 2018;159(28):1135-45.
28. Martin-Perez M, Ruigomez A, Michel A, Garcia Rodriguez LA. Incidence and risk factors for atrial fibrillation in patients with newly diagnosed heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(8):608-15.
29. Khazaei S, Karami M, Veisani Y. Comment on "Alcohol and incident atrial fibrillation-A systematic review and meta-analysis". *Int J Cardiol.* 2018;257:117.
30. Brown KN, Goel A. Holiday Heart Syndrome. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2019.
31. 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;14(5):638-45.
32. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, Mertens BJ, Atsma DE, Schaliij MJ, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Left Atrial Size and Function in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(2).
33. Guasch E, Mont L, Sitges M. Mechanisms of atrial fibrillation in athletes: what we know and what we do not know. *Neth Heart J.* 2018;26(3):133-45.
34. Flannery MD, Kalman JM, Sanders P, La Gerche A. State of the Art Review: Atrial Fibrillation in Athletes. *Heart Lung Circ.* 2017;26(9):983-9.
35. Munger TM, Wu LQ, Shen WK. Atrial fibrillation. *J Biomed Res.* 2014;28(1):1-17.
36. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104(24):2886-91.
37. Schnabel RB JS, Wild PS, Blankenberg S. Prävalenz und Risikofaktoren von Vorhofflimmern in Deutschland Daten aus der Gutenberg Health Study. *Herz* 2015;40:8-15.
38. Pellman J, Sheikh F. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions. *Compr Physiol.* 2015;5(2):649-65.
39. Thijssen VL, Ausma J, Borgers M. Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival. *Cardiovasc Res.* 2001;52(1):14-24.
40. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 1964;67:200-20.
41. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(4):569-83.
42. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):204-16.
43. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66.
44. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XHT, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2014;129(2):145-56.
45. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm.* 2005;2(6):624-31.
46. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation.* 2000;102(1):67-74.

47. Katritsis D, Ioannidis JP, Giazitzoglou E, Korovesis S, Anagnostopoulos CE, Camm AJ. Conduction delay within the coronary sinus in humans: implications for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(9):859-62.
48. Carpenter A, Frontera A, Bond R, Duncan E, Thomas G. Vagal atrial fibrillation: What is it and should we treat it? *Int J Cardiol.* 2015;201:415-21.
49. Park HW, Shen MJ, Lin SF, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27(1):24-8.
50. Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G, Jesi AP, Lamberti F, Ammirati F, Santini M. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 1998;98(25):2860-5.
51. Streur M, Ratcliffe SJ, Ball J, Stewart S, Riegel B. Symptom Clusters in Adults With Chronic Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Nurs.* 2017;32(3):296-303.
52. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002;113(5):359-64.
53. Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Lopez B, Raisch DW, Ezekowitz MD, Investigators S-T. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):721-30.
54. Acharya T, Tringali S, Bhullar M, Nalbandyan M, Ilineni VK, Carbajal E, Deedwania P. Frequent Atrial Premature Complexes and Their Association With Risk of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;116(12):1852-7.
55. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke Beyond Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(3):232-41.
56. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, Qian H, Connolly SJ, Dorian P, Green MS, Humphries KH, Klein GJ, Sheldon R, Talajic M, Kerr CR. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(6):801-7.
57. 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(24):3050-6.
58. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology.* 1978;28(10):973-7.
59. 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):946-52.
60. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart.* 2017;103(19):1543-52.
61. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):755-9.
62. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
63. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(3):150-61.
64. de Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality. a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(3):262-8.

65. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
66. Kimmel SE, Chen Z, Price M, Parker CS, Metlay JP, Christie JD, Brensinger CM, Newcomb CW, Samaha FF, Gross R. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):229-35.
67. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E, investigators B, Midland Research Practices N. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9586):493-503.
68. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing.* 2007;36(2):151-6.
69. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:12-9.
70. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
71. Camm AJ. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin. *Eur Heart J.* 2009;30(21):2554-5.
72. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M, investigators JRAs. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circ J.* 2012;76(9):2104-11.
73. 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, Committees A, Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
74. Hildick-Smith D, Diener HC, Schmidt B, Paul V, Settergren M, Teiger E, Camm J, Tondo C, Landmesser U. Rationale and design of a global registry to evaluate real-world clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and high risk of stroke treated with left atrial appendage occlusion using the AMPLATZER amulet device-Perspective of available/ongoing registries of catheter-based LAA occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(3):540-7.
75. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P, Investigators PA. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009;374(9689):534-42.
76. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19(1):95-106.
77. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW, Members AATF. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130(23):2071-104.

78. 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;34(20):1481-8.
79. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1043-51.
80. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Investigators RI. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363-73.
81. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF, Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography I. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411-20.
82. Tebbe U, Carlsson J, Seidl K, Jansen W, Schuster HP, Elsner M, Neuhaus KL, Praetorius F. [Cardioversion in atrial fibrillation. Results and complications in 1,152 prospective patients. Study Group of the Working Society of Leading Cardiologic Hospital Physicians]. *Med Klin (Munich)*. 1995;90(12):681-7.
83. Nguyen T, Jolly U, Sidhu K, Yee R, Leong-Sit P. Atrial fibrillation management: evaluating rate vs rhythm control. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(6):713-24.
84. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, European Society of Cardiology Committee for Practice G, European Heart Rhythm A, Heart Rhythm S. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.
85. de Vos CB, Nieuwlaat R, Crijns HJ, Camm AJ, LeHeuzey JY, Kirchhof CJ, Capucci A, Breithardt G, Vardas PE, Pisters R, Tieleman RG. Autonomic trigger patterns and anti-arrhythmic treatment of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J*. 2008;29(5):632-9.
86. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2384-91.
87. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Guidelines-CPG ESCCfP, Document R. 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;14(10):1385-413.

88. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(13):913-20.
89. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(6):597-605.
90. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel 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, Tomcsanyi 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, Investigators P. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2268-76.
91. 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;340:b4684.
92. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12):781-8.
93. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, Investigators S. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1690-6.
94. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, Guerra PG, Hohnloser SH, Lee KL, Macle L, Nattel S, Pedersen OD, Stevenson LW, Thibault B, Waldo AL, Wyse DG, Roy D, Investigators A-C. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1796-802.
95. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9244):1789-94.
96. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG, Investigators A. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12):1509-13.
97. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management I. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.
98. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Guidelines ESCCfP. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
99. Arentz T, Weber R, Burkle 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;115(24):3057-63.

100. Gepstein L, Evans SJ. Electroanatomical mapping of the heart: basic concepts and implications for the treatment of cardiac arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(6):1268-78.
101. Shpun S, Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. Guidance of radiofrequency endocardial ablation with real-time three-dimensional magnetic navigation system. *Circulation*. 1997;96(6):2016-21.
102. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354(9):934-41.
103. Mussigbrodt A, Grothoff M, Dinov B, Kosiuk J, Richter S, Sommer P, Breithardt OA, Rolf S, Bollmann A, Arya A, Hindricks G. Irrigated tip catheters for radiofrequency ablation in ventricular tachycardia. *Biomed Res Int*. 2015;2015:389294.
104. 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;60(19):1921-9.
105. 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;5(3):514-20.
106. Aytemir K, Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, Dural M, Evranos B, Yorgun H, Ates AH, Sahiner ML, Kaya EB, Oto MA. Safety and efficacy outcomes in patients undergoing pulmonary vein isolation with second-generation cryoballoon ablation. *Europace*. 2015;17(3):379-87.
107. Lickfett LL, T. Nickenig, G. . Katheterablation von Vorhofflimmern: Pulmonalvenen-Anatomie und interventionelle Implikation. *Austrian Journal of Cardiology*. 2007:4.
108. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002;90(1):29-34.
109. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ, Heart Rhythm S, European Heart Rhythm A, European Cardiac Arrhythmia S, American College of C, American Heart A, Society of Thoracic S. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2007;9(6):335-79.
110. Vasamreddy CR, Jayam V, Lickfett L, Nasir K, Bradley DJ, Eldadah Z, Dickfeld T, Donahue K, Halperin HS, Berger R, Calkins H. Technique and results of pulmonary vein angiography in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(1):21-6.

111. Kesek M, Wallenius N, Ronn F, Høglund N, Jensen S. Reduction of fluoroscopy duration in radiofrequency ablation obtained by the use of a non-fluoroscopic catheter navigation system. *Europace*. 2006;8(12):1027-30.
112. Rolf S, Hindricks G, Sommer P, Richter S, Arya A, Bollmann A, Kosiuk J, Koutalas E. Electroanatomical mapping of atrial fibrillation: Review of the current techniques and advances. *J Atr Fibrillation*. 2014;7(4):1140.
113. Estner HL, Deisenhofer I, Luik A, Ndrepepa G, von Bary C, Zrenner B, Schmitt C. Electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration by the use of a non-fluoroscopic navigation system (NavX). *Europace*. 2006;8(8):583-7.
114. Verdino RJ. The evolution of atrial fibrillation ablation from triggers to substrate. *J Electrocardiol*. 2006;39(4 Suppl):S184-7.
115. Kalusche D, Arentz T, Haissaguerre M. [Atrial fibrillation: healing by focal high frequency catheter ablation?]. *Z Kardiol*. 2000;89(12):1141-5.
116. Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: state of the art. *Am J Cardiol*. 2005;96(12A):59L-64L.
117. Jais P, Hocini M, O'Neill MD, Klein GJ, Knecht S, Sheihiro M, Arentes L, Kodali S, Clementy J, Haissaguerre M. How to perform linear lesions. *Heart Rhythm*. 2007;4(6):803-9.
118. Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1271-82.
119. 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.
120. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Luker J, Servatius H, Schaffer B, Moser J, Hoffmann BA, Steven D. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2743-52.
121. 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, Investigators SAI. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-22.
122. Nademanee K. Trials and travails of electrogram-guided ablation of chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(20):2592-4.
123. Wang XH, Li Z, Mao JL, Zang MH, Pu J. Low voltage areas in paroxysmal atrial fibrillation: The prevalence, risk factors and impact on the effectiveness of catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2018;269:139-44.
124. Yamaguchi T, Tsuchiya T, Nakahara S, Fukui A, Nagamoto Y, Murotani K, Eshima K, Takahashi N. Efficacy of Left Atrial Voltage-Based Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(9):1055-63.
125. Schreiber D, Rieger A, Moser F, Kottkamp H. Catheter ablation of atrial fibrillation with box isolation of fibrotic areas: Lessons on fibrosis distribution and extent, clinical characteristics, and their impact on long-term outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(9):971-83.
126. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, Yamanashi WS, Patterson E, Po S, Lazzara R. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;13 Suppl 1:37-42.
127. Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(12 Suppl):S26-34.

128. Liao K, Yu L, Zhou X, Saren G, Wang S, Wang Z, Huang B, Yang K, Jiang H. Low-level baroreceptor stimulation suppresses atrial fibrillation by inhibiting ganglionated plexus activity. *Can J Cardiol*. 2015;31(6):767-74.
129. Katriotis 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;62(24):2318-25.
130. Driessen AHG, Berger WR, Krul SPJ, van den Berg NWE, Neefs J, Piersma FR, Chan Pin Yin D, de Jong J, van Boven WP, de Groot JR. Ganglion Plexus Ablation in Advanced Atrial Fibrillation: The AFACT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1155-65.
131. Berger WR, Neefs J, van den Berg NWE, Krul SPJ, van Praag EM, Piersma FR, de Jong J, van Boven WP, Driessen AHG, de Groot JR. Additional Ganglion Plexus Ablation During Thoracoscopic Surgical Ablation of Advanced Atrial Fibrillation: Intermediate Follow-Up of the AFACT Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(3):343-53.
132. Kuck KB, D. Chun, J., Deneke, T. Hindricks, G. Hoffmann, E. Piorkowski, C. Willems, S. . Qualitätskriterien zur Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern. *Kardiologie*. 2017;11:161–82.
133. Borggrefe M, Hindricks G, Haverkamp W, Breithardt G. Catheter ablation using radiofrequency energy. *Clin Cardiol*. 1990;13(2):127-31.
134. Langberg JJ, Calkins H, el-Atassi R, Borganeli M, Leon A, Kalbfleisch SJ, Morady F. Temperature monitoring during radiofrequency catheter ablation of accessory pathways. *Circulation*. 1992;86(5):1469-74.
135. Haverkamp W, Hindricks G, Gulker H, Rissel U, Pfenning W, Borggrefe M, Breithardt G. Coagulation of ventricular myocardium using radiofrequency alternating current: bio-physical aspects and experimental findings. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989;12(1 Pt 2):187-95.
136. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hormann P, Schmidt K, Horn N, Brinkmeier-Theofanopoulou M, Kunzmann K, Riexinger T, Schymik G, Merkel M, Schmitt C. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*. 2015;132(14):1311-9.
137. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA, ThermoCool AFTI. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-40.
138. Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F, Giudici M, Dan D, Tschopp D, Calkins H, Boersma L, Investigators T-A. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(2):202-9.
139. Kaba RA, Cannie D, Ahmed O. RAAFT-2: Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(2):53-5.
140. Pratola C, Notarstefano P, Artale P, Toselli T, Baldo E, Marcantoni L, Carrescia C, Squasi P, Ferrari R. Radiofrequency ablation of paroxysmal atrial fibrillation by mesh catheter. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;25(2):135-40.
141. Monnig G, Eckardt L. Multielectrode Pulmonary Vein Ablation Catheter (PVAC((R))) : current data on results and risks. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2014;25(4):236-40.
142. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F, Schade A, Froehner S, Ziegler V, Sergi D, Cesarani F, Blandino A. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(9):961-8.

143. Dong J, Vasamreddy CR, Jayam V, Dalal D, Dickfeld T, Eldadah Z, Meininger G, Halperin HR, Berger R, Bluemke DA, Calkins H. Incidence and predictors of pulmonary vein stenosis following catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic pulmonary vein ablation approach: results from paired magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(8):845-52.
144. Koch L, Haeusler KG, Herm J, Safak E, Fischer R, Malzahn U, Werncke T, Heuschmann PU, Endres M, Fiebach JB, Schultheiss HP, Schirdewan A. Mesh ablator vs. cryoballoon pulmonary vein ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: results of the MACPAF study. *Europace.* 2012;14(10):1441-9.
145. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN, Investigators SAC. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1713-23.
146. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schluter M, Elvan A, Lim HW, Kueffer FJ, Arentz T, Albenque JP, Tondo C, Kuhne M, Sticherling C, Brugada J, Fire, Investigators ICE. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2858-65.
147. Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, Peter T, Noelker G, Massa T, Kuniss M, Ewertsen NC, Chun KR, Tebbenjohanns J, Tilz R, Kuck KH, Ouarrak T, Senges J, Hoffmann E, Investigators FC. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace.* 2016;18(3):368-75.
148. Hoffmann E, Straube F, Wegscheider K, Kuniss M, Andresen D, Wu LQ, Tebbenjohanns J, Noelker G, Tilz RR, Chun JKR, Franke A, Stellbrink C, Garcia-Alberola A, Dorwarth U, Metzner A, Ouarrak T, Brachmann J, Kuck KH, Senges J, Investigators FCS. Outcomes of cryoballoon or radiofrequency ablation in symptomatic paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2019.
149. Inoue K, Murakawa Y, Nogami A, Shoda M, Naito S, Kumagai K, Miyauchi Y, Yamane T, Morita N, Okumura K, Japanese Heart Rhythm Society M. Clinical and procedural predictors of early complications of ablation for atrial fibrillation: analysis of the national registry data. *Heart Rhythm.* 2014;11(12):2247-53.
150. 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;111(9):1100-5.
151. Iwasawa J, Koruth JS, Petru J, Dujka L, Kralovec S, Mzourkova K, Dukkipati SR, Neuzil P, Reddy VY. Temperature-Controlled Radiofrequency Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(5):542-53.
152. Eick OJ, Gerritse B, Schumacher B. Popping phenomena in temperature-controlled radiofrequency ablation: when and why do they occur? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(2):253-8.
153. Koranne K, Basu-Ray I, Parikh V, Pollet M, Wang S, Mathuria N, Lakkireddy D, Cheng J. Esophageal Temperature Monitoring During Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation.* 2016;9(4):1452.
154. Rostamian A, Narayan SM, Thomson L, Fishbein M, Siegel RJ. The incidence, diagnosis, and management of pulmonary vein stenosis as a complication of atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;40(1):63-74.
155. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P,

- Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
156. 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;6(6):1082-8.
157. Eckhardt LH, KG. Borggrefe, M. Kirchhof, P. ESC-Leitlinien zum Vorhofflimmern 2016. *Herz*. 2016;41(8):667-83.
158. Duytschaever M, Demolder A, Phlips T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, Knecht S, Tavernier R, Vandekerckhove Y, De Potter T. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1429-37.
159. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):230-46.
160. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68.
161. Wang J, Feng J, Nattel S. Class III antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation. Differences in reverse use dependence and effectiveness between d-sotalol and the new antiarrhythmic drug ambasilide. *Circulation*. 1994;90(4):2032-40.
162. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, Cohn KE. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med*. 1968;69(1):13-20.
163. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, Luckett CR, Morton R, Henry WL. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *Am J Cardiol*. 1989;63(15):1065-8.
164. Verhorst PM, Kamp O, Welling RC, Van Eenige MJ, Visser CA. Transesophageal echocardiographic predictors for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1997;79(10):1355-9.
165. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265-325.
166. Dobrev D, Ravens U. Remodeling of cardiomyocyte ion channels in human atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2003;98(3):137-48.
167. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995;91(5):1588-95.
168. Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T, Chauvaud S, Guize L, Carpentier A, Peronneau P. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1986;9(6):1095-100.
169. Fareh S, Villemain C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*. 1998;98(20):2202-9.
170. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, Sun Q, Wieland T, Ravens U, Nattel S, Wehrens XH, Dobrev D. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak and increased Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(17):2059-70.
171. Prabhu S, McLellan AJ, Walters TE, Sharma M, Voskoboinik A, Kistler PM. Atrial structure and function and its implications for current and emerging treatments for atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(2):152-67.
172. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*. 1999;85(5):428-36.

173. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XH, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(2):145-56.
174. Van Wagoner DR, Nerbonne JM. Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32(6):1101-17.
175. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 1999;44(1):121-31.
176. Vitadello M, Ausma J, Borgers M, Gambino A, Casarotto DC, Gorza L. Increased myocardial GRP94 amounts during sustained atrial fibrillation: a protective response? *Circulation*. 2001;103(17):2201-6.
177. Schotten U, Duytschaever M, Ausma J, Eijsbouts S, Neuberger HR, Allessie M. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation*. 2003;107(10):1433-9.
178. Khan IA. Atrial stunning: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol*. 2003;92(2-3):113-28.
179. Resnekov L, McDonald L. Complications in 220 patients with cardiac dysrhythmias treated by phased direct current shock, and indications for electroconversion. *Br Heart J*. 1967;29(6):926-36.
180. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, Khandheria BK, Leung DY, Galloway JM, Feneley MP, Walsh WF, Grimm RA, Stollberger C. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation*. 1994;89(6):2509-13.
181. van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, Hellemons AJ, van Veen TA, Allessie MA, Jongsma HJ. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res*. 2000;46(3):476-86.
182. Firouzi M, Ramanna H, Kok B, Jongsma HJ, Koeleman BP, Doevendans PA, Groenewegen WA, Hauer RN. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation. *Circ Res*. 2004;95(4):e29-33.
183. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J*. 2006;27(5):512-8.
184. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev*. 2000;52(1):11-34.
185. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):943-59.
186. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758-67.
187. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):744-53.
188. Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S, Badger T, Burgon N, Haslam T, Kholmovski E, Macleod R, Marrouche N. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(1):16-22.
189. Ausma J, Wijffels M, van Eys G, Koide M, Ramaekers F, Allessie M, Borgers M. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes as a result of chronic atrial fibrillation. *Am J Pathol*. 1997;151(4):985-97.

190. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allesie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997;96(9):3157-63.
191. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999;100(1):87-95.
192. Loardi C, Alamanni F, Veglia F, Galli C, Parolari A, Zanobini M. Modified Maze Procedure for Atrial Fibrillation as an Adjunct to Elective Cardiac Surgery: Predictors of Mid-Term Recurrence and Echocardiographic Follow-Up. *Tex Heart Inst J*. 2015;42(4):341-7.
193. Zou R, Kneller J, Leon LJ, Nattel S. Substrate size as a determinant of fibrillatory activity maintenance in a mathematical model of canine atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(3):H1002-12.
194. Chang CM, Wu TJ, Zhou S, Doshi RN, Lee MH, Ohara T, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen PS, Chen LS. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing. *Circulation*. 2001;103(1):22-5.
195. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, Song J, Gholmieh G, Fishbein MC, Luo H, Siegel RJ, Karagueuzian HS, Chen LS, Lin SF, Chen PS. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):335-43.
196. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2335-45.
197. 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;24(11):1224-31.
198. Muellerleile K, Groth M, Steven D, Hoffmann BA, Saring D, Radunski UK, Lund GK, Adam G, Rostock T, Willems S. Cardiovascular magnetic resonance demonstrates reversible atrial dysfunction after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(7):762-7.
199. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Yanaka S, Nakajima H, Atsumi A, Yamamoto M, Kawamura R, Koshino Y, Machino T, Kuroki K, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Tada H, Aonuma K. Significant improvement of left atrial and left atrial appendage function after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77(7):1695-704.
200. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, Munson JT, Douglas PS. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(7):1535-40.
201. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot N, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-e444.
202. Willems S, Khairy P, Andrade JG, Hoffmann BA, Levesque S, Verma A, Weerasooriya R, Novak P, Arentz T, Deisenhofer I, Rostock T, Steven D, Rivard L, Guerra PG, Dyrda K, Mondesert B, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S, Macle L, Investigators\* AT. Redefining the Blanking Period After Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation:

- Insights From the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(8).
203. Kriatselis C, Tang M, Roser M, Fleck E, Gerds-Li H. A new approach for contrast-enhanced X-ray imaging of the left atrium and pulmonary veins for atrial fibrillation ablation: rotational angiography during adenosine-induced asystole. *Europace.* 2009;11(1):35-41.
204. Kriatselis C, Unruh T, Kaufmann J, Gerds-Li JH, Kelle S, Gebker R, Jahnke C, Paetsch I, Pieske B. Long-term left atrial remodeling after ablation of persistent atrial fibrillation: 7-year follow-up by cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019.
205. Thomas D, Eckardt L, Estner HL, Kuniss M, Meyer C, Neuberger HR, Sommer P, Steven D, Voss F, Bonnemeier H. [Typical atrial flutter: Diagnosis and therapy]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2016;27(1):46-56.
206. Wandelt LK, Kowallick JT, Schuster A, Wachter R, Stumpfig T, Unterberg-Buchwald C, Steinmetz M, Ritter CO, Lotz J, Staab W. Quantification of left atrial volume and phasic function using cardiovascular magnetic resonance imaging-comparison of biplane area-length method and Simpson's method. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(11):1761-9.
207. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, Plein S, Tee M, Eng J, Bluemke DA. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:29.
208. Kanagala P, Arnold JR, Cheng ASH, Singh A, Khan JN, Gulsin GS, Yang J, Zhao L, Gupta P, Squire IB, Ng LL, McCann GP. Left atrial ejection fraction and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019.
209. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.
210. Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Patrawala RA. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Heart Rhythm.* 2016;13(11):2119-25.
211. Mariani MA, Pozzoli A, Maat G, Alfieri OR, Benussi S. What Does The Blanking Period Blank? *J Atr Fibrillation.* 2015;8(4):1268.
212. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation.* 2005;112(3):307-13.
213. Hachem AH, Marine JE, Tahboub HA, Kamdar S, Kanjwal S, Soni R, Kanjwal K. Radiofrequency Ablation versus Cryoablation in the Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:6276241.
214. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104(21):2539-44.
215. Latchamsetty R, Morady F. Atrial Fibrillation Ablation. *Annu Rev Med.* 2018;69:53-63.
216. Steinberg JS, Palekar R, Sichrovsky T, Arshad A, Preminger M, Musat D, Shaw RE, Mittal S. Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014;11(5):771-6.
217. Bertaglia E, Senatore G, De Michieli L, De Simone A, Amellone C, Ferretto S, La Rocca V, Giuggia M, Corrado D, Zoppo F, Stabile G. Twelve-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation: A prospective, multicenter, randomized study. *Heart Rhythm.* 2017;14(4):486-92.
218. 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;21(11):1208-16.

219. Oka T, Inoue K, Tanaka K, Ninomiya Y, Hirao Y, Tanaka N, Okada M, Inoue H, Nakamaru R, Koyama Y, Okamura A, Iwakura K, Sakata Y, Fujii K. Left Atrial Reverse Remodeling After Catheter Ablation of Nonparoxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2018;122(1):89-96.
220. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, Pappone C, Neumann T, Noelker G, Fiala M, Bertaglia E, Frontera A, Duncan E, Nalliah C, Jais P, Weerasooriya R, Kalman JM, Gaita F. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(6):1011-8.
221. Ullah W, Ling LH, Prabhu S, Lee G, Kistler P, Finlay MC, Earley MJ, Sporton S, Bashir Y, Betts TR, Rajappan K, Thomas G, Duncan E, Staniforth A, Mann I, Chow A, Lambiase P, Schilling RJ, Hunter RJ. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: impact of maintaining sinus rhythm on heart failure status and long-term rates of stroke and death. *Europace*. 2016;18(5):679-86.
222. Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier AR, Wellens HJ. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation*. 2005;112(14):2089-95.
223. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102(21):2619-28.
224. Tsao HM, Wu MH, Huang BH, Lee SH, Lee KT, Tai CT, Lin YK, Hsieh MH, Kuo JY, Lei MH, Chen SA. Morphologic remodeling of pulmonary veins and left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation: insight from long-term follow-up of three-dimensional magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(1):7-12.
225. Reant P, Lafitte S, Jais P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M, Pillois X, Clementy J, Haissaguerre M, Roudaut R. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(19):2896-903.
226. Jahnke C, Fischer J, Gerds-Li JH, Gebker R, Manka R, Fleck E, Paetsch I, Kriatselis C. Serial monitoring of reverse left-atrial remodeling after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiol*. 2011;153(1):42-6.
227. Lemola K, Desjardins B, Sneider M, Case I, Chugh A, Good E, Han J, Tamirisa K, Tsemo A, Reich S, Tschopp D, Igic P, Elmouchi D, Bogun F, Pelosi F, Jr., Kazerooni E, Morady F, Oral H. Effect of left atrial circumferential ablation for atrial fibrillation on left atrial transport function. *Heart Rhythm*. 2005;2(9):923-8.
228. Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, Jongbloed MR, van der Wall EE, Schalij MJ. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):1220-2.
229. Wu JH, Li HK, Couri DM, Araoz PA, Lee YH, Ma CS, Packer DL, Cha YM. Reversal of pulmonary vein remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(2):163-8.
230. Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart". *Circulation*. 2002;106(23):2986-92.
231. Markwalder J, Starling EH. On the constancy of the systolic output under varying conditions. *J Physiol*. 1914;48(4):348-56.
232. Verma A, Kilicaslan F, Adams JR, Hao S, Beheiry S, Minor S, Ozduran V, Claude Elayi S, Martin DO, Schweikert RA, Saliba W, Thomas JD, Garcia M, Klein A, Natale A. Extensive ablation during pulmonary vein antrum isolation has no adverse impact on left atrial function: an

- echocardiography and cine computed tomography analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(7):741-6.
233. Lin M, Hao L, Cao Y, Zhao Y, Rong B, Han W, Xie F, Zhong J. Successful catheter ablation of atrial fibrillation improves but not reverses the abnormalities of left atrial mechanics and energy loss. *Echocardiography*. 2019;36(4):752-60.
234. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Morton JB, Sanders P, Kalman JM. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):473-80.
235. Slotwiner D, Steinberg J. Limited Ablation for Persistent Atrial Fibrillation Using Preprocedure Reverse Remodelling. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2014;3(2):101-6.
236. Jeevanantham V, Ntim W, Navaneethan SD, Shah S, Johnson AC, Hall B, Shah A, Hundley WG, Daubert JP, Fitzgerald D. Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105(9):1317-26.
237. Lo LW, Chen SA. Cardiac Remodeling After Atrial Fibrillation Ablation. *J Atr Fibrillation*. 2013;6(1):877.
238. Tsao HM, Hu WC, Wu MH, Tai CT, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Huang CC, Hu YF, Sheu MH, Chang CY, Chen SA. The impact of catheter ablation on the dynamic function of the left atrium in patients with atrial fibrillation: insights from four-dimensional computed tomographic images. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(3):270-7.
239. Lo LW, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, Hu YF, Tsai WC, Tuan TC, Suenari K, Huang SY, Tung NH, Higa S, Tai CT, Ueng KC, Li CH, Chao TF, Wu TJ, Chen SA. Different patterns of atrial remodeling after catheter ablation of chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(4):385-93.
240. Chang SH, Tsao HM, Wu MH, Tai CT, Chang SL, Wongcharoen W, Lin YJ, Lo LW, Hsieh MH, Sheu MH, Chang CY, Hou CJ, Chen SA. Morphological changes of the left atrial appendage after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(1):47-52.
241. Garrey WE. The nature of fibrillary contraction of the Heart. - Its relation to tissue mass and form. *American Journal of Physiology*. 1914;33:397-414.
242. Hof IE, Velthuis BK, Chaldoupi SM, Wittkamp FH, van Driel VJ, van der Heijden JF, Cramer MJ, Meine M, Hauer RN, Loh P. Pulmonary vein antrum isolation leads to a significant decrease of left atrial size. *Europace*. 2011;13(3):371-5.
243. Delgado V, Vidal B, Sitges M, Tamborero D, Mont L, Berruezo A, Azqueta M, Pare C, Brugada J. Fate of left atrial function as determined by real-time three-dimensional echocardiography study after radiofrequency catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2008;101(9):1285-90.
244. Muller H, Noble S, Keller PF, Sigaud P, Gentil P, Lerch R, Shah D, Burri H. Batrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace*. 2008;10(9):1073-8.
245. Jayam VK, Dong J, Vasamreddy CR, Lickfett L, Kato R, Dickfeld T, Eldadah Z, Dalal D, Blumke DA, Berger R, Halperin HR, Calkins H. Atrial volume reduction following catheter ablation of atrial fibrillation and relation to reduction in pulmonary vein size: an evaluation using magnetic resonance angiography. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;13(2):107-14.
246. Fredersdorf S, Ucer E, Jungbauer C, Dornia C, Eglmeier J, Eissnert C, Hamer OW, Weber S, Arzt M, von Bary C. Lone atrial fibrillation as a positive predictor of left atrial volume reduction following ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(1):26-32.
247. Yoshida K, Tada H, Ogata K, Sekiguchi Y, Inaba T, Ito Y, Sato Y, Sato A, Seo Y, Kandori A, Aonuma K. Electrogram organization predicts left atrial reverse remodeling after the

- restoration of sinus rhythm by catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1769-78.
248. Marsan NA, Maffessanti F, Tamborini G, Gripari P, Caiani E, Fusini L, Muratori M, Zanobini M, Alamanni F, Pepi M. Left atrial reverse remodeling and functional improvement after mitral valve repair in degenerative mitral regurgitation: a real-time 3-dimensional echocardiography study. *Am Heart J*. 2011;161(2):314-21.
249. Habibi M, Lima JA, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K, Spragg D, Ashikaga H, Rickard J, Marine JE, Calkins H, Nazarian S. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):e002769.
250. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1):65-77.
251. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
252. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):1-11.
253. Asad Z, Abbas M, Javed I, Korantzopoulos P, Stavrakis S. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(5):725-32.
254. Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. Obesity and atrial fibrillation outcomes and risk: Increasing the weight of evidence. *Heart Rhythm*. 2017;14(6):828-9.
255. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):2022-35.
256. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, Cha SS, Bailey KR, Verzosca GC, Seward JB, Gersh BJ. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2227-33.
257. Hong KL, Glover BM. The impact of lifestyle intervention on atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(1):14-9.
258. Friedman DJ, Wang N, Meigs JB, Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS, Magnani JW. Pericardial fat is associated with atrial conduction: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000477.
259. Malmo V, Nes BM, Amundsen BH, Tjonna AE, Stoylen A, Rossvoll O, Wisloff U, Loennechen JP. Aerobic Interval Training Reduces the Burden of Atrial Fibrillation in the Short Term: A Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(5):466-73.
260. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2159-69.
261. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, Amin RS, Lopez-Jimenez F, Khandheria BK, Somers VK. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2007;99(9):1298-302.
262. Rundqvist L, Engvall J, Faresjo M, Carlsson E, Blomstrand P. Regular endurance training in adolescents impacts atrial and ventricular size and function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(6):681-7.

263. Kato M, Kubo A, Nihei F, Ogano M, Takagi H. Effects of exercise training on exercise capacity, cardiac function, BMI, and quality of life in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int J Rehabil Res.* 2017;40(3):193-201.
264. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2222-31.
265. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1669-77.
266. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension.* 2003;41(2):218-23.
267. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano T, Akehi N, Hori M, Lim YJ, Mishima M, Masuyama T. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):55-60.
268. Kim SJ, Choisy SC, Barman P, Zhang H, Hancox JC, Jones SA, James AF. Atrial remodeling and the substrate for atrial fibrillation in rat hearts with elevated afterload. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(5):761-9.
269. Kokubu N, Yuda S, Tsuchihashi K, Hashimoto A, Nakata T, Miura T, Ura N, Nagao K, Tsuzuki M, Wakabayashi C, Shimamoto K. Noninvasive assessment of left atrial function by strain rate imaging in patients with hypertension: a possible beneficial effect of renin-angiotensin system inhibition on left atrial function. *Hypertens Res.* 2007;30(1):13-21.
270. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(1):87-92.
271. Park J, Joung B, Uhm JS, Young Shim C, Hwang C, Hyoung Lee M, Pak HN. High left atrial pressures are associated with advanced electroanatomical remodeling of left atrium and independent predictors for clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2014;11(6):953-60.
272. Song BG, On YK, Jeon ES, Park JH, Choi JO, Lee SC, Park SW, Kim JS, Park PW. Ventricular reverse remodeling early after mitral valve repair for severe chronic mitral regurgitation with atrial fibrillation. *Cardiology.* 2009;114(2):132-41.
273. Walters TE, Nisbet A, Morris GM, Tan G, Mearns M, Teo E, Lewis N, Ng A, Gould P, Lee G, Joseph S, Morton JB, Zentner D, Sanders P, Kistler PM, Kalman JM. Progression of atrial remodeling in patients with high-burden atrial fibrillation: Implications for early ablative intervention. *Heart Rhythm.* 2016;13(2):331-9.
274. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Barison A, Pasanisi E, Petersen C, Chubuchny V, Giannoni A, Poletti R, Maffei S, Januzzi JL, Jr., Passino C, Emdin M. Effect of Sex on Reverse Remodeling in Chronic Systolic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017;5(10):735-42.
275. St John Sutton M, Linde C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Cerkenvenik J, Daubert JC, Group RS. Left Ventricular Architecture, Long-Term Reverse Remodeling, and Clinical Outcome in Mild Heart Failure With Cardiac Resynchronization: Results From the REVERSE Trial. *JACC Heart Fail.* 2017;5(3):169-78.
276. Curtis AB, Narasimha D. Arrhythmias in women. *Clin Cardiol.* 2012;35(3):166-71.
277. Santangeli P, di Biase L, Pelargonio G, Natale A. Outcome of invasive electrophysiological procedures and gender: are males and females the same? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(5):605-12.

278. Vincenti A, Genovesi S, Sonaglioni A, Binda G, Rigamonti E, Lombardo M, Anza C. Mechanical atrial recovery after cardioversion in persistent atrial fibrillation evaluated by bidimensional speckle tracking echocardiography. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(11):745-51.
279. Akoum N, Mahnkopf C, Kholmovski EG, Brachmann J, Marrouche NF. Age and sex differences in atrial fibrosis among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(7):1086-92.
280. Lin YK, Chen YA, Lee TI, Chen YC, Chen SA, Chen YJ. Aging Modulates the Substrate and Triggers Remodeling in Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2018;82(5):1237-44.
281. Luo T, Chang CX, Zhou X, Gu SK, Jiang TM, Li YM. Characterization of atrial histopathological and electrophysiological changes in a mouse model of aging. *Int J Mol Med*. 2013;31(1):138-46.
282. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, Stevenson IH, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):109-16.
283. McGann CJ, Kholmovski EG, Oakes RS, Blauer JJ, Daccarett M, Segerson N, Airey KJ, Akoum N, Fish E, Badger TJ, DiBella EV, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. New magnetic resonance imaging-based method for defining the extent of left atrial wall injury after the ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1263-71.
284. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506.
285. den Uijl DW, Delgado V, Bertini M, Tops LF, Trines SA, van de Veire NR, Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bax JJ. Impact of left atrial fibrosis and left atrial size on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart*. 2011;97(22):1847-51.
286. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, Dibella EV, Macleod RS, McGann C, Litwin SE, Marrouche NF. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):231-9.
287. Kim JS, Im SI, Shin SY, Kang JH, Na JO, Choi CU, Kim SH, Kim EJ, Rha SW, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Hwang C, Kim YH, Yong HS, Lim HE. Changes in Left Atrial Transport Function in Patients Who Maintained Sinus Rhythm After Successful Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A 1-Year Follow-Up Multislice Computed Tomography Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(2):167-76.
288. Wylie JV, Jr., Peters DC, Essebag V, Manning WJ, Josephson ME, Hauser TH. Left atrial function and scar after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5(5):656-62.
289. Cochet H, Scherr D, Zellerhoff S, Sacher F, Derval N, Denis A, Knecht S, Komatsu Y, Montaudon M, Laurent F, Pieske BM, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P. Atrial structure and function 5 years after successful ablation for persistent atrial fibrillation: an MRI study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(7):671-9.
290. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Nezafat R, Han Y, Woo JJ, Taclas J, Kissinger KV, Goddu B, Josephson ME, Manning WJ. Recurrence of atrial fibrillation correlates with the extent of post-procedural late gadolinium enhancement: a pilot study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(3):308-16.

291. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Zado E, Marchlinski FE. Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implications for ablation strategies. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(7):685-90.
292. Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Russo AM, Verdino RJ, Lin D, Zado ES, Marchlinski FE. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(1):69-74.
293. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C, Leenhardt A, Vicaut E, Robidel E, Beaufils P, Delcayre C, Hatem SN. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26(20):2193-9.
294. Yoon N, Cho JG, Kim KH, Park KH, Sim DS, Yoon HJ, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Park JC. Beneficial effects of an angiotensin-II receptor blocker on structural atrial reverse-remodeling in a rat model of ischemic heart failure. *Exp Ther Med.* 2013;5(4):1009-16.
295. Terzi S, Dayi SU, Akbulut T, Sayar N, Bilsel T, Tangurek B, Akgoz H, Kose H, Yilmazer S, Yesilcimen K. Value of left atrial function in predicting exercise capacity in heart failure with moderate to severe left ventricular systolic dysfunction. *Int Heart J.* 2005;46(1):123-31.
296. Yoon YE, Oh IY, Kim SA, Park KH, Kim SH, Park JH, Kim JE, Lee SP, Kim HK, Kim YJ, Sohn DW, Cho GY. Echocardiographic Predictors of Progression to Persistent or Permanent Atrial Fibrillation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (E6P Study). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(6):709-17.
297. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, Dominic P. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace.* 2018;20(1):33-42.
298. Ogata T, Matsuo R, Kiyuna F, Hata J, Ago T, Tsuboi Y, Kitazono T, Kamouchi M, Investigators FSR. Left Atrial Size and Long-Term Risk of Recurrent Stroke After Acute Ischemic Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8).
299. Welles CC, Ku IA, Kwan DM, Whooley MA, Schiller NB, Turakhia MP. Left atrial function predicts heart failure hospitalization in subjects with preserved ejection fraction and coronary heart disease: longitudinal data from the Heart and Soul Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(7):673-80.
300. Perea RJ, Tamborero D, Mont L, De Caralt TM, Ortiz JT, Berruezo A, Matiello M, Sitges M, Vidal B, Sanchez M, Brugada J. Left atrial contractility is preserved after successful circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(4):374-9.
301. Kagawa Y, Fujii E, Fujita S, Ito M. Association between left atrial reverse remodeling and maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2019.
302. Ayirala S, Kumar S, O'Sullivan DM, Silverman DI. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(5):499-505.
303. Ha AC, Hindricks G, Birnie DH, Verma A. Long-term oral anticoagulation for patients after successful catheter ablation of atrial fibrillation: is it necessary? *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(1):1-7.
304. Deng L, Xiao Y, Hong H. Withdrawal of oral anticoagulants 3 months after successful radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(11):1391-400.
305. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):985-96.

306. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2197-204.
307. Fujimoto Y, Yodogawa K, Takahashi K, Tsuboi I, Hayashi H, Uetake S, Iwasaki YK, Hayashi M, Miyauchi Y, Shimizu W. Noninvasive evaluation of reverse atrial remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation by P wave dispersion. *Heart Vessels*. 2017;32(11):1375-81.
308. Nakanishi K, Fukuda S, Yamashita H, Kosaka M, Shirai N, Tanaka A, Yoshikawa J, Shimada K. Pre-Procedural Serum Atrial Natriuretic Peptide Levels Predict Left Atrial Reverse Remodeling After Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(2):151-8.
309. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamya J, Mairesse GH, Halytska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS, Investigators A. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129(21):2094-9.
310. Van Gelder IC, 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 G. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-40.
311. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, Kholmovski E, McGann CJ, Parker D, Brachmann J, Macleod RS, Marrouche NF. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):831-8.
312. Calenda BW, Fuster V, Halperin JL, Granger CB. Stroke risk assessment in atrial fibrillation: risk factors and markers of atrial myopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(9):549-59.
313. Kamel H, Longstreth WT, Jr., Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, Meinzer C, Dillon C, Ewing I, Spilker JA, Di Tullio MR, Hod EA, Soliman EZ, Chaturvedi S, Moy CS, Janis S, Elkind MS. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019;14(2):207-14.
314. Wolke C, Bukowska A, Goette A, Lendeckel U. Redox control of cardiac remodeling in atrial fibrillation. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1850(8):1555-65.

# Anhang

## 4.7 MRT-Studienprotokoll

PVI Follow-Up / RR / 06/15

Stand 05.06.2015

1,5T + 3T

Sequenzparameter Cine-Aufnahmen

Technischer Parameter	
Repetitionszeit (TR)	3,3 ms
Echozeit (TE)	1,6 ms
Flipwinkel	60°
Räumliche Auflösung	1,8 x 1,8 mm <sup>2</sup>
Schichtdicke	8 mm
Parallele Bildgebung (SENSitivity Encoding)	SENSE-Faktor 2,0
EKG-Gating	retrospektiv

Sequenzparameter Magnetresonanztangiographie

Technischer Parameter	
Repetitionszeit (TR)	4,3 ms
Echozeit (TE)	1,5 ms
Flipwinkel	20°
Räumliche Auflösung	1,1 x 1,1 mm <sup>2</sup>
Schichtdicke	1,6 mm
Schichtanzahl	60
Parallele Bildgebung (SENSitivity Encoding)	SENSE-Faktor 1,8

Kontrastmittel: Gadovist

KM: gesamt 0,15mmol/kg

Angio-KM = 0,1mmol/kg + die nach Körpergewicht abhängige KM-Menge (= 0,05 mmol/kg nachgeben)

Wichtig: Körpergewicht und Körpergröße dokumentieren → wichtig für die Berechnung der Körperoberfläche!

Messungen	Messparameter
<b>Survey</b> <b>B-TFE transversal</b> <b>B-TFE sagittal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausmessung des Aortenbogens für die <b>Pulse-Wave-Velocity</b> zur Bestimmung der Gefäßsteifigkeit der Aorta ascendens und descendens</li> </ul>
<b>RAO</b> <b>p4CH</b>	
<b>sSa WH</b> mit 50 Phasen in 8mm Schichtdicke	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestimmung der <b>LV-EDD</b> in der basalen Kurzachse zur Beurteilung einer möglichen Dilatation</li> </ul>
<b>4CH WH</b> mit 50 Phasen in 8mm Schichtdicke → kompletter linker Vorhof muss abgedeckt werden.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestimmung der <b>atrialen Morphologie</b></li> <li>- <b>Links- und Rechtsatriale Flächenbestimmung</b></li> <li>- <b>Linksatrialer Strain</b></li> <li>- <b>Longitudinaler LV-Strain</b> inkl. Torsion und Strain-Rate</li> </ul>
<b>4CH 1slice mit 20 Phasen</b> in 8mm SD <b>4CH 1slice mit 30 Phasen</b> in 8mm SD <b>4CH 1slice mit 40 Phasen</b> in 8mm SD <b>4CH 1slice mit 60 Phasen</b> in 8mm SD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Linksatrialer Strain</b></li> </ul>
<b>2CH 1slice mit 20 Phasen</b> in 8mm SD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>LA-Strain</b></li> <li>- <b>Longitudinaler LV-Strain</b></li> </ul>
<b>2CH 1slice mit 30 Phasen</b> in 8mm SD <b>2CH 1slice mit 40 Phasen</b> in 8mm SD <b>2CH 1slice mit 50 Phasen</b> in 8mm SD <b>2CH 1slice mit 60 Phasen</b> in 8mm SD	
<b>3CH</b> in 8mm Schichtdicke	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>RV-Diameter</b></li> </ul>
<b>2D / QF transversal Ao</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Flussmessungen in der Aorta ascendens und descendens</li> </ul>

asc. + desc. sollen dargestellt werden	zur Bestimmung des <b>Stroke Volume</b> mittels Flussmessung in der A. ascendens
→ nach den Flussmessungen den Blutdruck 2x messen!	- <b>Systolischer</b> und <b>Diastolischer Blutdruck</b> - <b>Pulse Pressure</b> - <b>HF</b>
<b>MOLLI</b> → 1 sclice mediale SA	- T1-Mapping im LV-Myokard
<b>Survey Inspiration</b>	- (Planungsscans)
<b>PVI Angio Prep</b> <b>2D Bolustrak</b> <b>S3D Angio</b>	- <b>Größe</b> und <b>Diameter</b> der <b>Pulmonalvenen</b> zur Beurteilung von Stenosen und akzessorischen Pulmonalvenen - <b>Atriale Morphologie</b>

<b>2D/QF pv re sup.</b> <b>2D/QF pv re inf.</b> <b>2D/QF pv li sup.</b> <b>2D/QF pv li. Inf.</b> → nach den Flussmessungen 2x Blutdruck messen!! (RR + Puls pressure, HF notieren!)	- Flussmessungen in den Pulmonalvenen
<b>MOLLI</b> → 1 sclice mediale SA (→ <u>15min post-KM</u> , können sowohl vor als auch nach LGE gemacht werden, aber Zeit beachten)	- <b>T1-Zeiten</b> nach KM-Gabe (Berechnung mittels einer Formel bestehend aus T1-Zeiten vor und nach der Messung sowie dem am gleichen Tag gemessenen Hämatokrit → nicht vergessen Hkt abzunehmen!!!)
<b>Looklocker</b>	- Planungsscan
<b>sSA mDixon</b> <b>4CH mDixon</b> <b>2CH mDixon</b> <b>3CH mDixon</b>	- Nachweis von <b>Narben</b> im <b>LV-Myokard</b> , inkl. Segments im LV und Ausprägung der Narbe - Differenzierung zwischen Infarktnarbe, Kardiomyopathienarbe u. Myokarditisnarbe

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tatjana Unruh, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung von Reverse Kardialen Remodeling nach Pulmonalvenenablation: 5-Jahres Follow-up“, “Long-term left atrial remodeling after ablation of persistent atrial fibrillation: 5 year follow-up” 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

---

Datum

---

Tatjana Unruh

## Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Tatjana Unruh hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Charalampos Kriatselis, **Tatjana Unruh**, Jan Kaufmann, Jin-Hong Gerds-Li, Sebastian Kelle, Rolf Gebker, Cosima Jahnke, Ingo Paetsch, Burkert Pieske, *Long-term left atrial remodeling after ablation of persistent atrial fibrillation: 7 year follow-up by cardiovascular magnetic resonance imaging*, Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2019.

Hiermit bestätige ich, folgenden Anteil zu der oben genannten Publikation beigetragen zu haben: Beteiligung an der Studienplanung, Durchführung der Patientenrekrutierung und Patientenidentifikation, persönliche Betreuung und Aufklärung von Studienpatienten, Datenaufbereitung und –validierung inklusive Erhebung der MR-kardiographischen Parameter. Die statistische Auswertung und Interpretation erfolgte in Supervision durch meinen Doktorvater PD Dr. med. Charalampos Kriatselis. Ferner war ich an der Bilderstellung, Verfassung und Revision der oben genannten Publikationsschrift beteiligt. Die durch mich erstellte Abbildung 16 wurde in der oben genannten Publikation veröffentlicht und wurde für diese Dissertation verwendet. Es besteht eine geteilte Erstautorenschaft mit ebenwürdiger Beteiligung beider Autoren an der Publikation.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

PD Dr. med. Charalampos Kriatselis

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Tatjana Unruh

## **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

Charalampos Kriatselis, **Tatjana Unruh**, Jan Kaufmann, Jin-Hong Gerds-Li, Sebastian Kelle, Rolf Gebker, Cosima Jahnke, Ingo Paetsch, Burkert Pieske, *Long-term left atrial remodeling after ablation of persistent atrial fibrillation: 7 year follow-up by cardiovascular magnetic resonance imaging*, Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 06/2019.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich wärmsten Herzens bei den nachstehenden Personen bedanken, ohne deren Unterstützung die Umsetzung dieser Dissertationsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Charalampos Kriatselis, für seine intensive Betreuung und endlose Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit. Genauso schätze ich unsere wertvollen Gespräche auf wissenschaftlicher Ebene. Auch über die Zusammenarbeit an dieser Studie hinaus hast Du mich als mein Mentor immer gefördert und mich für die kardiologische Karriereaufbahn begeistert, weshalb ich Dir sehr dankbar bin. So hat sich innerhalb der letzten Jahre eine kollegiale Freundschaft entwickelt, die uns hoffentlich auch nach Abschluss dieser Arbeit verbinden wird.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Kelle und Prof. Dr. med. Rolf Gebker für ihre kritischen Anregungen und die Erarbeitung des MRT-Studienprotokolls. Ein großer Dank geht hiermit auch an das gesamte Team der kardialen MRT- und EPU-Abteilung des deutschen Herzzentrums Berlin, die mich stets bei der Umsetzung dieser Studie unterstützt haben.

Des Weiteren möchte ich mich von ganzem Herzen bei allen eingeschlossenen Studienpatientinnen und Studienpatienten für die zeitintensive Studienteilnahme sowie die freundliche und geduldige Zusammenarbeit bedanken. Ein ganz besonderer Dank gilt dabei denjenigen Studienteilnehmern, die einen weiten Anreiseweg aus fernen Städten auf sich nahmen, um an dieser Studie teilnehmen zu können.

Mein außerordentlicher Dank gilt jedoch meiner Familie und insbesondere meinen lieben Eltern, Inna und Rafael Unruh, die mich unermüdlich auf meinem bisherigen Lebensweg unterstützt haben. Ohne Euren liebevollen Rückhalt wäre ich niemals so weit gekommen, weshalb ich Euch diese Arbeit widme.