

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Katheterablation bei Vorhofflimmern
Einfluss der Genetik auf den Langzeiterfolg**

**Catheter Ablation of Atrial Fibrillation
The Impact of Genetics on the Long-Term Outcome**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Ahmad Mohsen
aus El Hara

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung.....	8
1.1 Vorhofflimmern	8
1.1.1 Epidemiologie.....	8
1.1.2 Pathophysiologie.....	9
1.1.3 Einteilung.....	10
1.1.4 Symptomatologie und Komplikationen	11
1.2 Therapie des Vorhofflimmerns	13
1.2.1 Pharmakologische Therapie von Vorhofflimmern.....	13
1.2.2 Herzchirurgische Therapieverfahren bei Vorhofflimmern	15
1.2.3 Katheterinterventionelle Therapie.....	16
1.2.4 Risiken und Komplikationen der Pulmonalvenenisolation	16
1.3 Bedeutung der Pulmonalvenen für das Vorhofflimmern	17
1.4 Genetik des Vorhofflimmerns	18
1.5 Fragestellung.....	20
2 Methoden	22
2.1 Studiendesign und- Patienten.....	22
2.2 Echokardiographische Methoden	22
2.3 Katheterablation	23
2.4 Genetische Analyse	24
2.5 Follow-up	24
2.6 Statistische Auswertung	25
3 Ergebnisse	27
3.1 Patientencharakteristika	27
3.2 Univariate Regressionsanalyse	32
3.2.1 Alter	33
3.2.2 Geschlecht	34
3.2.3 Dauer des Vorhofflimmerns.....	34
3.2.4 Vorhofflimmertyp vor der Ablation	35
3.2.5 Die Vorbehandlung mit Antiarrhythmika.....	35
3.2.6 Arterielle Hypertonie.....	35

3.2.7	KHK	35
3.2.8	Anzahl der Ablationen.....	35
3.3	Multivariate Analyse	36
3.4	Analyse der Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs).....	37
3.4.1	SLN (Sacrolipin Gen):.....	37
3.4.2	KCNH2 (Potassium voltage gated channel subfamily 2):.....	39
3.4.3	SCN5A (Sodium voltage gated channel alpha subunit 5):	40
3.4.4	minK (minimal potassium channel subunit):	42
3.4.5	rs2200733 (SNP von Chromosom 4q25):	44
4	Diskussion.....	46
4.1	Vergleich.....	46
4.2	Prädiktoren für das Auftreten von Rezidiven nach der Katheterablation bei Vorhofflimmern	48
4.2.1	Größe des linken Vorhofs	48
4.3	Typ des Vorhofflimmerns.....	49
4.4	Limitationen	49
4.5	Ausblick und Schlussfolgerung	50
5	Zusammenfassung.....	51
6	Literaturverzeichnis	52
7	Eidesstattliche Versicherung	60
8	Lebenslauf	61
9	Danksagung.....	62
10	Bescheinigung eines akkreditierten Statistikers	63

Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time
AF	atrial fibrillation
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
CARTO	3D-Mappingsystem
CV	Erregungsleitungsgeschwindigkeit
EF	Ejektionsfraktion
ERP	effektive Refraktärzeit
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
IVSDd	interventrikuläre Septumdicke diastolisch
KCNH2	Potassium voltage gated channel subfamily 2
KHK	Koronare Herzkrankheit
K-S	Kolmogorov-Smirnov
LAD	linksatrialer Durchmesser
LAV	linksatriales Volumen
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
minK	minimal potassium channel subunit
OR	Odds Ratio
RP	Refraktärzeit
rs2200733	SNP von Chromosom 4q25
SCN5A	Sodium voltage gated channel alpha subunit 5
SLN	Sarcolipin-Gen
SNPs	Single-Nukleotid-Polymorphismen
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung des Vorhofflimmerns	10
Abbildung 2: Verteilung der Rezidivhäufigkeit in den unterschiedlichen Altersklassen	34
Abbildung 3: Anzahl der Ablationen	36
Abbildung 4: Vergleich der Rezidivhäufigkeit unter den 3 Genotypen von SLN	38
Abbildung 5: Vergleich der Rezidivhäufigkeit unter den 3 Genotypen von KCNH2	39
Abbildung 6: Vergleich der Rezidivhäufigkeit unter den 3 Genotypen von SCN5A	41
Abbildung 7: Vergleich der Rezidivhäufigkeit unter den 3 Genotypen von minK	43
Abbildung 8: Vergleich der Rezidivhäufigkeit unter den 3 Genotypen von rs2200733	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorhofflimmerassoziierte Symptome in der ALFA-Studie (21).....	12
Tabelle 2: CHA2DS2-VASc-Score (42)	15
Tabelle 3:Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests.	26
Tabelle 4: Ergebnisse der deskriptiven Statistik Patientencharakteristika zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation.	28
Tabelle 5: Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristika für das SNP rs2200733 zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation.	29
Tabelle 6: Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristika für minK zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation.	30
Tabelle 7: Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristika für SLN zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation.....	30
Tabelle 8: Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristika für SCN5A zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation.	31
Tabelle 9: Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristika für KCNH2 zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation.	32
Tabelle 10:Ergebnisse der univariaten Analyse. Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne Rezidiv..	33
Tabelle 11:Ergebnisse der multivariaten Analyse.	37
Tabelle 12:Ergebnisse von SLN	38
Tabelle 13:Ergebnisse von KCNH2	40
Tabelle 14:Ergebnisse von SCN5A	42
Tabelle 15:Ergebnisse von minK	44
Tabelle 16:Ergebnisse von rs2200733.	45

Abstract

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung beim Menschen und hat durch die immer älter werdende Bevölkerung eine deutliche steigende Prävalenz. Häufig bleibt das Vorhofflimmern symptomarm bzw. symptomfrei. Jedoch leiden viele Patienten unter Palpitationen, Schwindel, Leistungsminderung bis hin zur Herzinsuffizienz. Das Beschwerdebild hängt meist von der Überleitungsfrequenz ab. Die Behandlungswege des Vorhofflimmerns sind die medikamentöse Therapie, die elektrische Kardioversion, die kathetergestützte Pulmonalvenenisolation und die chirurgische Ablation. Mit der Entwicklung der Katheterablation konnte eine deutliche Verbesserung der Behandlung erzielt werden. Allerdings leidet weiterhin ein relevanter Anteil der Patienten an VHF-Rezidiven. Die Ursachen hierfür sind seit Jahren Gegenstand vieler Forschungsarbeiten. In diesem Zusammenhang gewinnen die genetischen Aspekte zunehmend an Interesse und Wichtigkeit. Es gibt viele genetische Variationen, die mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert sind. Unter anderem sind Variationen verschiedener Gene wie des Single-Nucleotid-Proteins rs2200733 auf dem Chromosom 4, des minK-Gens, des Sarcolipin-Gens, des SCN5A-Gens und des KCNH2-Gens.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob die oben erwähnten Gene/Single-Protein-Nukleotide das Ansprechen auf die Pulmonalvenenisolation beeinflussen. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse mit 94 Patienten mit mittels EKG diagnostiziertem Vorhofflimmern. Bei allen Patienten wurde eine Pulmonalvenenisolation durchgeführt. Dann wurden im Hinblick auf die genetische Sequenzierung und der Genomverteilung der oben erwähnten SNPs die rezidivfreien Patienten mit denjenigen, die VHF-Rezidiv entwickelt haben. Die Follow up-Zeit betrug 48 Monate. Insgesamt kam es bei 54 Patienten zu mindestens einem VHF-Rezidiv während der Nachbeobachtungszeit. Unter den in dieser Studie 5 untersuchten genetischen Polymorphismen ließ sich nur für rs2200733 eine signifikante Assoziation mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nachweisen. Darüber hinaus zeigten sich das Alter, der Typ des Vorhofflimmerns und das Vorhandensein einer antiarrhythmischen Medikation vor der Ablation als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern-Rezidiven nach der Katheterablation. Aus diesen Ergebnissen und mit Hilfe von weiteren, zukünftigen Ergebnissen ähnlicher Arbeiten könnte der Erfolg der Pulmonalvenenisolation dank der genauen Patientenselektion erhöht werden.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in humans, and its prevalence is increasing significantly due to the ageing population. Frequently, atrial fibrillation remains asymptomatic. However, many patients suffer from palpitations, dizziness, reduced performance, and even heart failure. The symptoms usually depend on the frequency of conduction to the ventricles. The treatment options for atrial fibrillation are drug therapy, electrical cardioversion, catheter guided isolation of the pulmonary veins, and the surgical ablation. With the development of catheter ablation, a significant improvement in treatment has been achieved. However, a relevant proportion of patients still suffer from AF recurrences. The causes of these have been the subject of much research for years. In this context, genetic aspects are gaining increasing interest and importance. There are many genetic variations associated with cardiovascular disease. Among them are genetic variations of various genes such as the single nucleotide protein rs2200733 on chromosome 4, the minK gene, the sarcolipin gene, the SCN5A gene, and the KCNH2 gene.

The aim of this work was to find out whether the genes/single-protein nucleotides mentioned above influence the response to pulmonary vein isolation. This was a retrospective analysis of 94 patients with ECG-diagnosed atrial fibrillation. Pulmonary vein isolation was performed in all patients. Then, with regard to genetic sequencing and genome distribution of the above-mentioned SNPs, the recurrence-free patients were compared with those who developed AF recurrence. The follow-up time was 48 months. In total, 54 patients developed at least one AF recurrence during the follow-up period. Among the genetic polymorphisms investigated in this study, only rs2200733 showed a significant association with AF recurrence. In addition, age, type of AF and the presence of antiarrhythmic medication before ablation were shown to be independent predictors of AF recurrence after catheter ablation. From these results and with the help of further, future results of similar work, the success of pulmonary vein isolation could be increased thanks to accurate patient selection.

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist heutzutage die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung in der erwachsenen Bevölkerung. In den Industrieländern leiden ca. 0,5-1% der Gesamtbevölkerung und 6 % der zwischen 65- und 74-Jährigen an Vorhofflimmern (1). Schätzungen nach sind in den USA 2,2 Millionen und in Deutschland mehr als 600.000 Einwohner an dieser Herzrhythmusstörung erkrankt (2). Vorhofflimmern ist eine Erkrankung, die hauptsächlich ältere Menschen betrifft. Die Prävalenz von Vorhofflimmern steigt mit zunehmendem Alter. Sie beträgt 12% bei Patienten zwischen 75-84 Jahren und 16% bei den über 85-Jährigen (1). Die Inzidenz und Prävalenz von Vorhofflimmern sind in den letzten Jahren stetig angestiegen, und scheinen zukünftig weiter zuzunehmen (3).

Zu diesem Anstieg tragen viele mögliche Ursachen bei. Die wichtigste Ursache ist die höhere Lebenserwartung der Bevölkerung verbunden mit der stetigen Zunahme des Anteils der älteren Bevölkerung an der Gesamtbevölkerung. Die hohe Lebenserwartung wird wiederum durch die Entwicklung der Medizin und demnach den Behandlungsfortschritten bei vor Allem kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie und Myokardinfarkt begünstigt. Heute haben Menschen mit einem Alter über 40 Jahre ein auf 25% erhöhtes Risiko, bis zum Lebensende an Vorhofflimmern zu erkranken (4). Bei Patienten, die an den o.g. Erkrankungen leiden, kommt es meist zur Abnahme der Ejektionsfraktion (EF), was die Häufigkeit des Vorhofflimmerns erhöht. So liegt die Prävalenz bei Patienten mit akutem Herzinfarkt zwischen 5 und 10% (5; 6) und bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz 15-30% (7; 8). Diese Rhythmusstörung ist nicht nur alters- sondern auch geschlechts- und herkunftsabhängig. Sie kommt bei Männern 1,5-mal häufiger als bei Frauen vor (9; 10). Bemerkenswert ist, dass das Vorhofflimmern in den USA unter der europäisch abstammenden Bevölkerung häufiger als unter der farbigen Bevölkerung auftritt (11).

Zwei wichtige Faktoren beeinflussen wesentlich das Auftreten von Vorhofflimmern: Das Vorliegen von kardiovaskulären Begleiterkrankungen und das hohe Lebensalter.

1.1.2 Pathophysiologie

Dem Vorhofflimmern liegen vielseitige pathophysiologische Grundlagen zugrunde. Es gibt zwei hauptsächliche Mechanismen, die an der Entstehung von Vorhofflimmern beteiligt sind: Zum einen das Vorhandensein multipler zirkulierender Erregungskreise (Reentry-Kreise) in den Vorhöfen, und zum anderen fokale hochfrequente Entladungen in verschiedenen ektopen Vorhofarealen. Beim ersten Mechanismus kommt der Dauer der Refraktärzeit (RP) eine große physiologische Bedeutung zu. Denn die Wellenlänge (WL) ist das Produkt von der Erregungsleitungsgeschwindigkeit (CV) multipliziert mit der Refraktärzeit ($WL = CV \times RP$) (12; 13). Eine Verkürzung der Refraktärzeit bzw. eine Verringerung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit begünstigt die Etablierung von Reentry-Kreisen. Veränderungen der intratrialen und interatrialen Erregungsleitung werden durch Umbauprozesse im Vorhofgewebe hervorgerufen.

In diesem Zusammenhang spielen atriale Fibrosierungen eine sehr wichtige Rolle. Die fibrosierten Vorhofareale werden im Laufe der Zeit arrhythmogen und können das Vorkommen von anhaltenden Vorhofflimmerepisoden fördern. In Experimenten an Tieren mit Linksherzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass die Zunahme der Vorhoffibrose eine homogene regelrechte Erregungsleitung- und Ausbreitung durch Blockierung von Erregungsfronten erschwert (14). Darüber hinaus führt die Vorhoffibrose zur Verlangsamung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit.

Diese Tatsache unterstützt den im Punkt 1.1 beschriebenen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Vorhofflimmern, und wird als wichtiger Ansatzpunkt in der Prävention und Therapie des Vorhofflimmerns betrachtet. Neben der atrialen Fibrosierung spielen eine Zunahme der Anisotropie, einer Reduktion des Expressionsmusters von ``gap junctions``, eine wichtige Rolle bei der Änderung der Erregungsleitung und begünstigen dementsprechend die Entstehung von Vorhofflimmern (15).

Beim zweiten Mechanismus handelt es sich um fokale, hochfrequente Ektopie bzw. Ektopiefoci, als Trigger des Vorhofflimmerns, die v.a. in den Pulmonalvenen liegen. Pathophysiologisch spielt der atrialvenöse Übergang zwischen dem linken Vorhof und Pulmonalvenen eine wichtige Rolle, da an ihm ebenso Reentry-Kreisen entstehen können (16; 17).

1.1.3 Einteilung

Es liegen mehrere Einteilungen des Vorhofflimmerns vor. Nach der Dauer des Bestehens bzw. dem zeitlichen Ablauf wird entsprechend der damals aktualisierten Leitlinie (18) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), in neu entdecktes, paroxysmales, persistierendes, langanhaltendes persistierendes und permanentes Vorhofflimmern eingeteilt. Demnach gilt Vorhofflimmern als paroxysmal, wenn es innerhalb von 48 Stunden bis sieben Tagen nach vermutetem Beginn spontan sistiert. Das persistierende Vorhofflimmern zeichnet sich durch die Beendigung durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion und die rhythmuserhaltende Behandlung. Neu in der aktualisierten Leitlinie wird ein bestehendes Vorhofflimmern mit einer Dauer über 1 Jahr als "langanhaltend persistierend" bezeichnet, wenn es rhythmuserhaltend behandelt werden soll. Als permanent wird Vorhofflimmern klassifiziert, wenn ein Fortbestehen akzeptiert wird und alle Rhythmisierungsversuche scheitern (19).

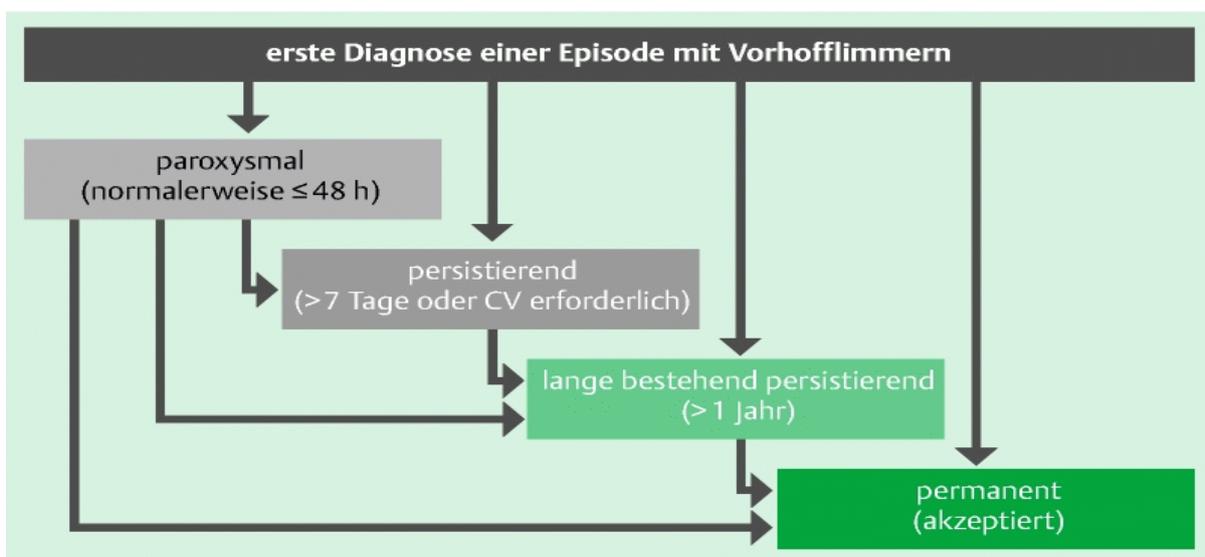


Abbildung 1: Einteilung des Vorhofflimmerns (Quelle: Kardiologie update 2011; 7(1): 15-21)

1.1.4 Symptomatologie und Komplikationen

Die Symptomatologie des Vorhofflimmerns variiert sehr stark. Ihr Spektrum reicht von absoluter Beschwerdefreiheit bis zu manifesten, erheblichen Symptomen und demnach einem starken Leidensdruck. Es gibt viele Patienten, die jahrzehntelang mit permanentem Vorhofflimmern leben und keine Beschwerden äußern, andererseits entwickeln andere Patienten bei jeder Episode nach kurzer Zeit starke Symptome. Aus diesen Erkenntnissen resultiert, dass der Beschwerdegrad und die Einschränkung der Lebensqualität bei Vorhofflimmern prinzipiell unabhängig von der Schwere der Erkrankung sind (20). Es ist auch möglich, dass der gleiche Patient sowohl symptomatische als auch nicht symptomatische Episoden erlebt. Bei symptomatischem Vorhofflimmern kommt der Überleitung des Vorhofflimmerns auf die Ventrikel und demzufolge der Unregelmäßigkeit und Frequenz der ventrikulären Antwort eine entscheidende Rolle zu. So präsentiert sich das tachykard übergeleitete Vorhofflimmern in der Regel symptomreicher als das normofrequente Vorhofflimmern.

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der Symptome, mit denen sich die Patienten in der hausärztlichen Praxis vorgestellt haben. Die Daten der Tabelle entstammen einer französischen Studie, die in Allgemeinarztpraxen durchgeführt wurde (21). 70,6% der Patienten hatten mindestens eine kardiovaskuläre Grunderkrankung. Palpitationen und Dyspnoe gehören somit zu den häufigsten Symptomen sowohl bei paroxysmalem als auch bei chronischem Vorhofflimmern. Es ist allerdings zu bedenken, dass in der genannten Studie 29,8% der Patienten eine Herzinsuffizienz aufwiesen, so dass eine Zuordnung der Luftnot als subjektive Beschwerde zur Arrhythmie schwierig ist.

Tabelle 1				
Symptome	Gesamtpopulation (n=756)	Paroxysmales Vorhofflimmern (n=167)	Chronisches Vorhofflim- mern (n=389)	Recent Onset AF (n=200)
Palpitationen (%)	409 (54.1)	132 (79.0)	174 (44.7)	103 (51.5)
Brustschmerz (%)	76 (10.1)	22 (13.2)	32 (8.2)	22 (11.0)
Dyspnoe (%)	336 (44.4)	38 (22.8)	182 (46.8)	116 (58.0)
Synkopen, Schwindelanfälle (%)	79 (10.4)	29 (17.4)	31 (8.0)	19 (9.5)
Schwäche (%)	108 (14.3)	21 (12.6)	51 (13.1)	36 (18.0)
Andere (%)	7 (0.9)	0	7 (1.8)	0
Keine (%)	86 (11.4)	9 (5.4)	63 (16.2)	14 (7.0)

Tabelle 1: Vorhofflimmerassoziierte Symptome in der ALFA-Studie (21)

Die Symptome und Komplikationen des Vorhofflimmerns führen regelhaft zu einer Einschränkung der Lebensqualität (22). Da aber die meisten Patienten mit Vorhofflimmern zahlreiche weitere Krankheiten (Hypertonie, KHK, Klappenvitien, Zustand nach Myokardinfarkt usw.) aufweisen, ist eine genaue Beurteilung, welcher Anteil der Lebensqualitätseinschränkung dem Vorhofflimmern zugeschrieben werden kann, komplex. Zu den wichtigsten Komplikationen des Vorhofflimmerns gehören embolische Ereignisse (hauptsächlich Schlaganfall), Herzinsuffizienz und Verschlechterung der Lebensqualität. Rund 15% der Schlaganfälle sind auf dokumentiertes Vorhofflimmern zurückzuführen (23). In 2004 konnte die Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Studie zeigen, dass hohes Alter, das Vorliegen von koronarer Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Schlaganfall, Rauchen, Mitralklappeninsuffizienz signifikant mit der Mortalität von Vorhofflimmerpatienten korrelieren. Die gleiche Studie belegte ebenfalls, dass die Behandlung mit Warfarin und das Vorhandensein von Sinusrhythmus die Überlebenschancen verbessern (24).

Somit scheint die Entwicklung von Komplikationen von dem Risikoprofil der Patienten und der Effektivität der Therapie abzuhängen. Der individuelle Krankheitsverlauf kann durch Nebenwirkungen der Therapie von Vorhofflimmern verändert werden. Typische Komplikationen der Therapie hängen von der gewählten Therapieform ab.

1.2 Therapie des Vorhofflimmerns

Die Behandlung von Vorhofflimmern ist vielseitig und beruht auf verschiedenen Ansatzpunkten. Grundsätzlich wird zwischen der Akut- und Langzeitbehandlung des Vorhofflimmerns unterschieden. Es stehen drei therapeutische Ansatzpunkte zur Auswahl: die medikamentöse Therapie, die kathetergestützte Interventionstherapie und die chirurgische Therapie. Bis zum heutigen Tag hat der medikamentöse therapeutische Ansatzpunkt den höchsten Stellenwert. Darüber hinaus werden die interventionellen Behandlungsformen häufig von einer adjuvanten medikamentösen Therapie begleitet. An dieser Stelle sei auf die Wichtigkeit der oralen Antikoagulation hingewiesen. Prognostisch ist für die orale antithrombotische Behandlung durch eine Verhinderung der arteriellen Embolien ein positiver Effekt nachgewiesen (25).

1.2.1 Pharmakologische Therapie von Vorhofflimmern

Obwohl diese Therapiemöglichkeit heutzutage die Grundlage für die Behandlung von Vorhofflimmern ist, führt sie nur bei einem Teil der Patienten zur voll-ständigen Beschwerdefreiheit. Die medikamentöse Behandlung ist meist langfristig, und häufig nebenwirkungsreich. Grundsätzlich gibt es zwei therapeutische Strategien zur medikamentösen Behandlung des Vorhofflimmerns: Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle. Bei der Rhythmuskontrolle ist das Ziel, den Sinusrhythmus mittels Kardioversion wiederherzustellen und aufrechtzuerhalten. Nach erfolgreicher Kardioversion sind die Wichtigkeit und die Wahl des Antiarrhythmikums von der klinischen Präsentation des Patienten abhängig. Die Abwägung dieser Entscheidung ist durch die Häufigkeit der Nebenwirkungen in der chronischen Therapie zur Rezidivprophylaxe erforderlich. Dies wurde in einer retrospektiven Auswertung der SPAF-Studie deutlich, bei der hauptsächlich die Effekte der Antikoagulation bei Vorhofflimmern-Patienten untersucht wurden. Es konnte dabei gezeigt werden, dass Patienten mit einer antiarrhythmischen Zusatztherapie (überwiegend Procainamid, Flecainid, Chinidin) ein 2,5fach erhöhtes Risiko für den arrhythmogenen Herztod ausgesetzt sind (26). Ebenso waren bei den Antiarrhythmika der Klasse III proarrhythmische Wirkungen nachweisbar (27; 28). Das heutzutage zuverlässigste Antiarrhythmikum der Klasse III, auch bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, ist Amiodaron (29) Allerdings hat Amiodaron zahlreiche extrakardiale Nebenwirkungen vor Allem in der Dauertherapie, und es verfügt über ein sehr großes

Verteilungsvolumen und eine lange Halbwertszeit. Diese Eigenschaften schränken den breiten Einsatz von Amiodaron in der Langzeittherapie von Vorhofflimmern ein (30).

Die zweite therapeutische Strategie im Rahmen der pharmakologischen Therapie ist die Frequenzkontrolle. Dieser Ansatz zielt auf die Normalisierung der ventrikulären Frequenz und somit auf die Verbesserung der Symptomatik zumeist unter Beibehaltung der Tachyarrhythmia absoluta vor allem bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern. Eine Reduktion der Kammerfrequenz gilt als die schnellste Möglichkeit zur symptomatischen Verbesserung bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern mit tachykarder Überleitung. Die meisten eingesetzten Medikamente zur Frequenzkontrolle sind Betablocker, Herzglykoside und Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ. Amiodaron wird ebenfalls in refraktären Fällen zur Reduktion der Kammerfrequenz verwendet. Aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und des begrenzten Nebenwirkungsprofils werden Betablocker am häufigsten eingesetzt. Sie zeigten sich in mehreren Studien als effizienter und sicherer als Digitalis und Placebo. In der großen AFFIRM-Studie wurden Betablocker zur strikten Frequenzkontrolle angewendet (31). Neben den oben genannten Therapiestrategien kommt der Antikoagulation eine wichtige Bedeutung zu. Morbidität und Mortalität bei Vorhofflimmern werden hauptsächlich von den thromboembolischen Komplikationen beeinflusst. Jedoch sollten vor der Entscheidung für eine Antikoagulation mehrere Faktoren und die hämorrhagischen Komplikationen der Therapie berücksichtigt werden. Hilfreich zur einfachen Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern ist der sogenannte CHA₂DS₂-VASc, der in etwas modifizierter Form auch in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfohlen wird (32). Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von mindestens zwei Punkten sollten eine orale Antikoagulation mit Cumarinen erhalten (33).

Tabelle 2		
CHA2DS2-VASc-Score (Weiterentwicklung des CHADS2-Score)	Bei Vorliegen von	Ergibt sich
C (congestive heart failure)	Strukturelle Herzerkrankung, die Herzinsuffizienz verursacht	1 Punkt
H (hypertension)	Arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1 Punkt
A ₂ (age)	Alter > 75 Jahre	2 Punkte
D (diabetes)	Diabetes mellitus	1 Punkt
S2 (stroke)	Durchgemachter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke	2 Punkte
V (vascular disease)	z. B. durchgemachter Herzinfarkt, pAVK	1 Punkt
A (age)	Alter 65-74	1 Punkt
S (sex)	weibliches Geschlecht	1 Punkt

Tabelle 2: CHA2DS2-VASc-Score (42)

1.2.2 Herzchirurgische Therapieverfahren bei Vorhofflimmern

Die ersten Ansätze der chirurgischen Therapie bei Vorhofflimmern wurden 1987 von Cox und seinen Mitarbeiter entwickelt. Der Eingriff wurde als MAZE-Operation bekannt und basierte auf der Fragmentierung beider Vorhöfe in Untersegmente mittels einer Schnitt- und Nahttechnik in einer bestimmten Linienführung, um die Ausbreitung der Flimmerwellen einzugrenzen (34).

Diese chirurgische Therapiemöglichkeit kommt aufgrund der Mortalität und Morbidität eines kardiochirurgischen Eingriffs nur bei Patienten infrage, bei denen das Vorhofflimmern mit Medikamenten, elektrischen Kardioversionen oder

Katheterablationen nicht verhindert werden konnte und weiterhin ein hoher Leidensdruck bzw. Beeinträchtigung der Lebensqualität bestehen. Darüber hinaus ist diese Operation sinnvoll, wenn aufgrund anderer kardiologischen Erkrankungen Bypass- oder Herzklappenoperationen notwendig werden und das Vorhofflimmern auf diese Weise gleich mitbehandelt werden kann.

1.2.3 Katheterinterventionelle Therapie

Die Entwicklung der kathetergestützten Ablation von Vorhofflimmern orientierte sich an chirurgischen Therapieansätzen wie der MAZE-Operation (34; 35). Der erste Versuch einer kathetergestützten Durchführung des Konzepts von Cox wurde 1994 von Swartz et. al vollzogen (36). Es gab auch andere Arbeitsgruppen, die sich mit der technischen Durchführbarkeit von linksatrialen, katheterbasierten Ablationslinien auseinandersetzten (37; 38).

Aufgrund der hohen Komplikationsrate, langer Untersuchungsdauer und fehlender dreidimensionaler Orientierung im Herzen blieb der Effekt dieser Therapiemöglichkeit umstritten bzw. klinisch irrelevant. Erst nach der Entdeckung der Rolle der Pulmonalvenen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern durch Haissaguere und seine Mitarbeiter erlangte diese Methode mehr klinische Relevanz (39). Außerdem führte der Einsatz komplexer 3D-Mappingssysteme (CARTO) zur verbesserten elektroanatomischen Orientierung während der Ablation (38; 40; 41; 42; 43; 44). Eine Metaanalyse von 2014, die 11 Studien beinhaltete, konnte den Vorteil der Pulmonalvenenisolation gegenüber der medikamentösen Behandlung des Vorhofflimmerns zeigen (45). In den Anfangsjahren war die Pulmonalvenenisolation fast nur den Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern vorbehalten. Im Verlauf wurde das Verfahren auch bei persistierendem Vorhofflimmern eingesetzt. Eine Metaanalyse von 2014 stellte dar, dass selbst beim persistierenden Vorhofflimmern die Pulmonalvenenisolation der medikamentösen Behandlung deutlich überlegen ist (46).

1.2.4 Risiken und Komplikationen der Pulmonalvenenisolation

Die Katheterablation von Vorhofflimmern ist als ein komplexer invasiver Eingriff risikobehafteter als andere Therapiemöglichkeiten dieser Rhythmusstörung. Die Komplikationen variieren stark in ihrem Ausprägungsgrad.

Sie reichen von kleinen Leistenhämatomen bis hin zu lebensbedrohlichen Schlaganfällen. Neurologische, embolisch bedingte Komplikationen in Form von TIA oder Schlaganfällen werden in einer Häufigkeit von ca. 0,5% beobachtet (47). Mögliche Ursachen für diese Art von Komplikationen sind eine ungenügende Antikoagulation und Karbonisation der Spitzen der Ablationskatheter bei fehlerhafter Energiesteuerung während des Eingriffs (48). Das Vorkommen dieser Komplikationen kann durch den Ausschluss von Thromboembolien mittels TEE vor der Ablation vermieden werden. Außerdem dienen die regelmäßige ACT (activated clotting time), Messungen und Spülung der transseptalen Schleusen der Verhinderung thromboembolischer Ereignisse während der Ablation. Nach Ablation wird die orale Antikoagulation über mindestens 3 Monate bis zur erfolgten Endothelialisierung aller Ablationsläsionen fortgesetzt. Andere relevante Komplikation der Katheterablation v.a. mit Radiofrequenz-Energie ist die Entstehung von Pulmonalvenenstenosen. Allerdings ist die Häufigkeit von Pulmonalvenenstenosen mit der gegenwärtig angewandten zirkumferenziellen Ablation um ca. 1% gesunken im Gegensatz zu der früher eingesetzten fokalen intrapulmonalvenösen Triggerablation (47). Die Pulmonalvenenstenoserate hängt von mehreren Faktoren ab: je kleiner der Durchmesser von den Pulmonalvenen ist, je distaler die RF-Applikation und je höher die eingesetzte Energie ist, desto wahrscheinlicher ist die Entstehung von Stenosen (49). Ein weiterer zu bedenkender Aspekt bei der Katheterablation ist die Dauer der Untersuchung mit der Berücksichtigung der Strahlenbelastung von Patienten und Untersucher. Zunächst belegten zwei Studien in 1995 und 2001, dass die lange Untersuchungsdauer mit der entsprechend langen Durchleuchtungszeit eine Erhöhung des Neoplasierisikos bzw. das Auftreten strahlenbedingter lokaler Hautschäden begünstigen könnten (50; 51). Jedoch konnten Lickfett et. al. in 2004 zeigen, dass sich das Patientenrisiko für das Vorkommen von Malignomen im Gegensatz zu anderen eingesetzten Ablationsmethoden unter konsequenter Einhaltung niedrig getakteter Durchleuchtung, Vermeidung von optimaler Einblendung und Strahlenpositionierung und Vergrößerungen verringert (52)

1.3 Bedeutung der Pulmonalvenen für das Vorhofflimmern

Die Anatomie und Elektrophysiologie der Pulmonalvenen sowie die Übergangszone zwischen dem linken Vorhof und den Pulmonalvenen spielen in der Entstehung und

Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns eine erhebliche Rolle und sind daher in den letzten Jahren intensiv untersucht worden. Die ektopen Foci sind zu 94 % in den Pulmonalvenen lokalisiert (16; 39). In 2000 belegten Saito et al., dass 96 von 99 untersuchten Pulmonalvenen myokardiale Wandanteile aufwiesen. Die oberen Pulmonalvenen besaßen dabei die größten myokardialen Ausläufer (53). Die distalen Bereiche der myokardialen Ausläufer wiesen einen hohen Anteil an Fibrose auf. Ferner zeichnen sich die Pulmonalvenen nicht nur durch ihre veränderte Gewebemorphologie, sondern auch durch ihre elektrophysiologischen Eigenschaften aus. Es konnte gezeigt werden, dass die effektive Refraktärzeit (ERP) am LA-Übergang deutlich länger ist als innerhalb der Venen. Auch die Erregungsleitung aus den Venen in Richtung auf den linken Vorhof ist deutlich langsamer als vom linken Vorhof in die Venen hinein (54). Die beschriebenen elektrophysiologischen und morphologischen Veränderungen begünstigen das Entstehen von Reentry-Kreisen am atrialvenösen Übergang. In diesem Zusammenhang scheinen die pulmonal-venösen Myozyten durch ihre elektrophysiologischen Besonderheiten eine wichtige Rolle zu spielen. Chen et al. konnten in 2003 beweisen, dass Vorhofstimulation die spontane Entladungsfrequenz dieser Myozyten von 0,45 Hz auf 0,86 Hz erhöht und eine Zunahme der Häufigkeit von Nachdepolarisationen bewirkt (55). Wazni et al. konnten im Jahr 2005 zeigen, dass die Pulmonalvenen sowohl Arrhythmie-Trigger und – Substrat beherbergen können (56). Die Bordeaux-Arbeitsgruppe von Haissaguerre konnte im Rahmen von Katheterablationen atriale Extrasystolen aus den Pulmonalvenen feststellen, die nach Überleitung auf den linken Vorhof Vorhofflimmern auslösten (39; 57). Neben den Pulmonalvenen kommt auch der posterioren Wand des linken Vorhofs eine wichtige Bedeutung bei der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern zu. Diese Rolle ist durch die besondere Inhomogenität der Erregungsleitung im Bereich der posterioren Wand zu erklären (58; 59). Diese Erkenntnisse machten aus den Pulmonalvenen und der linken posterioren Wand des linken Vorhofs erfolgsversprechende Ansatzpunkte in der Behandlung von therapierefraktärem Vorhofflimmern mittels der kathetergestützten Ablation der Pulmonalvenen teilweise mit Einbeziehung der posterioren, linksatrialen Wand.

1.4 Genetik des Vorhofflimmerns

Zur Erforschung von nicht valvulärem Vorhofflimmern in der Allgemeinbevölkerung dienten bisher vor allem Studien an sog. single-nucleotide-polymorphisms (SNPs)

(60). Unter der Annahme, dass SNPs in Kandidaten-Genen bei Betroffenen und Gesunden unterschiedlich häufig vorkommen, wurden die Häufigkeitsunterschiede für SNPs in Fall-Kontroll-Studien verglichen. Dabei fand man bis jetzt sechs verschiedene Gene, die mit der Rhythmusstörung assoziiert sind, darunter die Gene für Angiotensin-Converting-Enzym, Angiotensinogen und verschiedene Ionenkanäle des Herzens (60). Im Rahmen dieser Arbeit wurde auf 5 unterschiedliche SNPs eingegangen: rs2200733, SLN, minK, SCN5A und KCNH2.

Rs2200733 ist ein auf dem Chromosom 4 nicht kodierendes SNP, das mit gehäufterem Auftreten von Vorhofflimmern und Schlaganfall assoziiert ist (61). In einer polnischen Studie von 2016 konnte ein Genotyp des rs2200733-Polymorphismus als positiver Prädiktor für das kurzfristige Wiederauftreten (bis 6 Monate) von Vorhofflimmern nach der Pulmonalvenenisolation festgestellt werden (62). Zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Rezidivrate von Vorhofflimmern nach Katheterablation kamen Shoemaker et al. in einer 2016 veröffentlichten Studie (63). Dabei spielten die Polymorphismen rs10033464 und rs13376333 keine signifikante Rolle bei dem Erfolg der katheter-gestützten Behandlung von Vorhofflimmern. Darüber hinaus wurden 2016 zwei chinesische Studien zu dem Thema veröffentlicht, die zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Rolle des rs2200733-Polymorphismus kamen (64; 65). Die erste Studie von Yu-Feng Hu et al. zeigte keine signifikante Korrelation des rs2200733 Genotyps mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Katheterablation bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern (64). Die zweite Studie von Liqun Zhao belegte, dass rs2200733 signifikant mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Katheterablation korrelierte (65). Dabei könnte laut dieser Studie der rs2200733-Polymorphismus als prädiktiver Faktor bei der Selektion des Vorhofflimmern-Patienten für die Katheterablation dienen. Hier sei zu erwähnen, dass die Anzahl der ablatierten Patienten in der zweiten Studie 438 betrug, während bei der ersten Studie nur 189 Patienten eine Katheterablation erhielten.

Das Sarcolipin-Gen (SLN) ist ein Membranprotein, das vor allem in den Vorhöfen exprimiert wird und gilt als zentraler Regulator der Kalizum-ATPase des endoplasmatischen Retikulums (SERCA) (66). Bei chronischem Vorhofflimmern kommt es zur Unterexpression der mRNA von Sarcolipin. Dieses geschieht am Ehesten im Rahmen des atrialen Remodelling bei Vorhofflimmern (67).

Das MinK-Gen gehört zu der KCNE-Gruppe, die die Beta-Untereinheit der spannungsabhängigen Kaliumkanäle kodiert. Das beim elektrischen Remodelling auftretende Kalziumüberschuss und die daraus resultierende Verlangsamung der Aktivierung der späten Kaliumkanäle führen zur Verkürzung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit. Dieses begünstigt wiederum das Auftreten von Vorhofflimmern (68). Bereits in 2002 zeigte eine chinesische Studie, dass das 38G-Allel des MinK-Gens mit gehäuftem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert ist (69). In einer großen chinesischen Metaanalyse von 1871 Patienten konnte ein relevanter Zusammenhang zwischen dem MinK-Gen und dem Auftreten von Vorhofflimmern gezeigt werden (70).

Das SCN5A-Gen kodiert eine Alfa-Untereinheit der spannungsgesteuerten Natriumkanäle, die bei der Entstehung und Übertragung der kardialen Aktionspotentiale involviert sind. Es ist auf dem Chromosom 3p21 lokalisiert. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Mutationen im Bereich des SCN5A-Gens die Leitfähigkeiten der Natriumkanäle ändern können, und zu dem Auftreten von Vorhofflimmern beitragen (71; 72).

Das KCNH2-Gen auch HERG genannt kodiert für die Alfa-Untereinheit der spannungsgesteuerten Kaliumkanäle, die bei der Repolarisation eine wichtige Rolle spielen. Sie unterdrücken die durch Extrasystolen getriggerten Arrhythmien (73; 74; 75). Die Dysfunktion der Kaliumkanäle aufgrund von Mutationen der KCNH2-Gens gilt als eine der Ursachen des Typ 2 des Long-QT-Syndroms, bei dem es zu einer Verlängerung der ventrikulären Repolarisation kommt. Ferner zählt der Funktionsverlust der spannungsgesteuerten Kaliumkanäle als ein Risikofaktor für lebensbedrohliche Arrhythmien und den plötzlichen Herztod (76).

1.5 Fragestellung

Mit der Entwicklung der Katheterablation zu einem etablierten Verfahren in der Behandlung von Vorhofflimmern konnte eine deutliche Verbesserung des Managements der Erkrankung erreicht werden. Dennoch bleibt der Erhalt des Sinusrhythmus selbst nach erfolgreichen Ablationen eine Herausforderung. In diesem Zusammenhang bleibt ein weitreichendes Verständnis der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns und insbesondere der Entstehung von Rezidiven nach

interventionellen Therapien offen. Bei der Klärung dieser Fragen wurden in den letzten Jahren zunehmend genetische Aspekte beachtet, die wichtige Schlüsse auf pathophysiologische Prozesse ermöglichen und zukünftig die Therapieentscheidungen und Indikationsstellung der Katheterablation optimieren. Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob die Single Nukleotid Polymorphismen rs2200733, SLN, MinK, KCNH2 und SCN5A Einfluss auf das Ansprechen auf die Katheterablation von Vorhofflimmern haben bzw. ob ihr Genotyp die Rezidivrate von Vorhofflimmern nach Katheterablation beeinflusst.

2 Methoden

2.1 Studiendesign und- Patienten

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse mit 94 Patienten. Bei allen Patienten wurde das Vorhofflimmern nach den damals aktuellen Leitlinien (18) diagnostiziert und eine ausführliche Anamnese erhoben. Alle Patienten erhielten mindestens eine kathetergestützte Pulmonalvenenisolation. Transthorakale und transösophageale Echokardiographie wurden bei allen Patienten vor der Katheterablation durchgeführt. Es handelt sich um eine Subgruppenanalyse der Studie „Clusteranalyse von Genen bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen“ (EA2/108/11). Die Analyse war monozentrisch und fand an der Charité Campus Virchow Klinikum, Klinik für Kardiologie statt.

Die Dauer des Vorhofflimmerns ergab sich aus der Zeitdifferenz zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie. Die Erstdiagnose wurde in den meisten Fällen auswärts gestellt und wurde nach Überprüfung älterer Arztbriefe, Hausarztberichte und anhand der Anamnese des Patienten übernommen. Das Alter der Patienten ist das Alter bei dem Einschluss in die Studie. Die Medikation der Patienten ist die Medikation zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie. Bei allen Patienten wurden anhand eines Fragebogens sowie der vorliegenden Krankenakte folgende Parameter erhoben: Größe, Gewicht, Vorerkrankungen (kardial und nicht kardial), Medikation, Familienanamnese bezüglich Vorhofflimmerns, Voroperationen am Herzen (inkl. Aggregattherapie), Vor-Reanimationen, Synkopen und die unten genannten echokardiographischen Parameter.

2.2 Echokardiographische Methoden

Bei allen Patienten wurde vor der Ablation sowohl eine transthorakale (TTE) als auch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zur Beurteilung der Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof und zum Ausschluss intrakardialer Thromben durchgeführt. Dabei wurde neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), auch der linksatriale Diameter (LAD) im M-Mode, das linksatriale Volumen (LAV) und unter

Umständen vorhandene Klappenvitien untersucht. Zu Beginn der TEE waren die Patienten seit mindestens vier Stunden nüchtern. Vor Beginn der Untersuchung wurde die Rachenwand mittels topischer Gabe von Lidocainspray betäubt. Bei einigen Patienten war eine weitere Sedierung durch intravenöse Gabe von 2,5-5mg Midazolam notwendig. Nach Einführen der TEE-Sonde wurde der linke Vorhof samt dem Vorhofohr auf erhöhten Echoktrast und das Vorhandensein von Thromben untersucht. Mittels Doppler-Verfahren wurde die Flussgeschwindigkeit im Vorhofohr ermittelt, wobei eine Flussgeschwindigkeit über 0,5m/s als normal galt.

2.3 Katheterablation

Bei allen Patienten wurde die Indikation zur Katheterablation entsprechend den Leitlinien der ESC gestellt. Laut der ESC-Leitlinien von 2020 hat die Katheterablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern eine IIa Indikation, bei persistierendem Vorhofflimmern IIb Indikation und bei eingeschränkter systolischer LV-Funktion eine I Indikation (77). Am Tag der Ablation waren alle Patienten für mindestens 8 Stunden nüchtern. Zum Ausschluss von linksatrialen Thromben erhielten alle Patienten vor der Ablation eine transösophageale Echokardiografie. Der Eingriff wurde unter tiefer Sedierung mit Midazolam und Propofol durchgeführt. Nachdem mittels Seldinger-Technik drei 7-French-Schleusen in die Vena femoralis vorgeschoben wurden, erfolgte die Positionierung eines 3,5-mm großen Ablationskatheters (ThermoCool, Biosense Webster oder CoolPath, St. Jude Medical) und eines zirkulären Mapping-Katheters (LASSO, Biosense Webster oder Inquiry, St. Jude Medical) im linken Vorhof. Die Punktion des interatrialen Septums erfolgte unter Durchleuchtung mittels „Brockenbrough“-Nadel; Bestehende PFO wurden passiert. Für die 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs und die elektroanatomische Kontrolle wurde ein 3D-Mapping-Systems eingesetzt (CARTO, Biosense Webster, oder Ensite NavX, St. Jude Medical). Danach erfolgte die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenzenergie und einem Stockert 70 RF-Generator (Biosense Webster) mit einer maximalen Temperatur von 43° C und einer maximalen Leistung von 35 W. Die Ablationslinie wurde mit einem Sicherheitsabstand von bis zu einem Zentimeter Entfernung von der Mündung der Pulmonalvenen in den linken Vorhof gesetzt. Die Spülung des Katheters erfolgte mit einer Flussrate entsprechend den Vorgaben des Herstellers für den jeweiligen Ablationskatheter. Das Ziel der Ablation war die komplette elektrische Isolation der Pulmonalvenen. Der bidirektionale Block wurde mit

Hilfe des zirkulären Katheters und Stimulationskatheters bestätigt. Während der Untersuchung wurde die Temperatur im Ösophagus mittels einer Sonde (SensiTherm, St. Jude Medical) gemessen und kontrolliert. Periinterventionell wurde die orale Antikoagulation unter Bridging mit einem niedermolekularen Heparin pausiert. Während des Eingriffs erhielten die Patienten unfractioniertes Heparin, wobei der Zielwert für die aktivierte Koagulationszeit (Activated Clotting Time, ACT) zwischen 300 und 350 Sekunden lag. Die ACT wurde in 30-minütigen Abständen gemessen. Nach der Untersuchung wurden alle venösen Schleusen gezogen, sobald die ACT unter 200 Sekunden war. Vier Stunden nach Ende des Eingriffs wurde mit der Gabe von niedermolekularem Heparin subkutan zwei Mal begonnen und fortgeführt, bis durch die orale Gabe von Phenprocoumon ein INR- Wert von mindestens 2 erreicht wurde.

2.4 Genetische Analyse

Die genetischen Analysen waren nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit, sondern lagen für die in diese Analyse eingeschlossenen Patienten bereits vor. Die Versuche der genetischen Analyse wurden vorher im kardiogenetischen Labor im Experimental and Clinical Research Center am Charité Campus Buch durchgeführt. Für die Herstellung der Reaktionsansätze wurden, falls nicht anders angegeben, die Herstellerempfehlungen befolgt. Es wurden 5 SNPs ausgewählt, die mit dem Entstehen von Vorhofflimmern und anderen Herzrhythmusstörungen in Verbindung stehen: rs2200733, SLN, SCN5A, minK und KCNH2. Im Rahmen der genetischen Analyse konnte nicht für alle Patienten eine Basensequenzierung pro jedes SNP gewonnen werden. So hatten wir von 4 Patienten keine Basensequenz bezüglich des SLN-SNP, von 2 Patienten keine Sequenzierung von SCN5A und von jeweils 1 Patienten keine Basensequenz der SNPs rs2200733, minK und KCNH2.

2.5 Follow-up

Die Nachbeobachtungsdauer betrug im Durchschnitt 71 ± 14 Monate. Der kürzeste Nachbeobachtungszeitraum war 48 Monate, der längste 116 Monate. Nur Patienten, die über mindestens 48 Monate nach der Ablation nachbeobachtet werden konnten, wurden in diese Analyse aufgenommen. Die Nachbeobachtung erfolgte entweder über die Ambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité – Campus Virchow-Klinikum oder über den niedergelassenen Kardiologen der

Patienten. Die Patienten wurden angehalten, sich im ersten Jahr alle 3 Monate und danach halbjährlich vorzustellen. Bei diesen Terminen wurden neben einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung ein 12-Kanal- und LZ-EKG durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Patienten instruiert, sich bei allen Symptomen, die auf ein Wiederauftreten des Vorhofflimmerns hindeuten ärztlich vorzustellen, um eine EKG-Dokumentation der Arrhythmien zu bekommen. Bei Patienten, die vor der Ablation eine antiarrhythmische Therapie erhielten, wurde die Therapie für 3 Monate nach der Ablation fortgesetzt und danach bei Rezidivfreiheit abgesetzt. Im Falle einer über 48 Stunden anhaltenden Vorhofflimmerepisode wurde bei den Patienten eine elektrische Kardioversion durchgeführt. Alle außerhalb der Blanking-Periode von den ersten drei Monaten nach der Ablation dokumentierten Episoden von Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder atrialen Tachykardien mit einer Dauer länger als 30 Sekunden wurden als Rezidiv gewertet.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse wurde mit den Softwareprogrammen SPSS 21.0 für Windows (SPSS, Chicago, IL) und Microsoft Excel durchgeführt. Für alle Berechnungen wurde das Signifikanzniveau auf 5 % zweiseitig festgelegt ($p \leq 0,05$). Zur Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen Genotyp und dem Auftreten von Rezidiven nach Katheterablation wurde eine logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung der Odds Ratio (OR) und der Konfidenzintervalle durchgeführt. Die deskriptive Auswertung für nominalskalierte Merkmale erfolgte durch die Erstellung von Häufigkeitstabellen mit der Angabe von Prozent und Anzahl. Ordinalskalierte und nichtnormalverteilte metrischskalierte Parameter wurden mit den statistischen Kennwerten Median, 25. und 75. Perzentil beschrieben. Für normalverteilte metrischskalierte Parameter wurden der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Die Normalverteilung für alle metrischskalierten Parameter wurde vorher mittels Histogramme und Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson wurde die explorative Datenauswertung für nominalskalierte Parameter durchgeführt. Für die nichtnormalverteilten, metrischskalierten oder ordinalskalierten Parameter wurde der U-Test nach Mann und Whitney angewandt. Die normalverteilten metrischskalierten Parameter wurden mittels T-Test nach Student für unabhängige Stichproben verglichen. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von

Rezidiven und dem jeweiligen Genotyp des entsprechenden SNP zu ermitteln, wurden zur Untersuchung des VHF-Kollektivs zunächst drei Betrachtungsmodelle konzipiert: In einem rezessiven Modell gingen wir davon aus, dass nur die homozygote Mutation das Rezidivaufreten beeinflussen kann. Im additiven Modell wurde von einer abgestuften Beeinflussung von Rezidivaufreten bei heterozygoter Mutation im Vergleich zu homozygoter Mutation ausgegangen. Im dominanten Modell wurde angenommen, dass die Mutation eines Allels ausreicht, um das Rezidivaufreten zu beeinflussen und homozygote und heterozygote Mutation somit einen identischen Effekt haben und zusammengefasst betrachtet werden können.

Tabelle 3		
Metrischskalierte Parameter	p-Wert des K-S-Tests	Normalverteilung
Alter (Jahre)	0,03	Nein
LVEF (%)	<0,001	Nein
Dauer des VHF (Monate)	0,012	Nein
LAD (mm)	0,197	Ja
LVEDD(mm)	0,863	Ja
IVSDd (mm)	0,023	Nein
Nachbeobachtungszeit (Monate)	0,27	Nein

Tabelle 3: Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Berechnung des Vorliegens einer Normalverteilung der metrischskalierten Parameter. K-S = Kolmogorov-Smirnov, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, VHF = Vorhofflimmern, LAD = linksatrialer Durchmesser, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, IVSDd = interventrikuläre Septumdicke diastolisch.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 94 Patienten mit Vorhofflimmern im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Ablation 30 Jahre alt, der älteste 80 Jahre alt. Das mediane Durchschnittsalter lag bei 63 Jahren und 32 % der Patienten waren weiblich Tabelle 4.

Die Dauer des Vorhofflimmerns seit der Erstdiagnose zeigte eine breite Streuung und lag im Median bei 44 Monate (3-344 Monate). Während 66 % der Patienten unter paroxysmalem Vorhofflimmern litten, bestand bei 34% persistierendes Vorhofflimmern. Neben dem Vorhofflimmern bestanden kardiale Vorerkrankungen in Form von KHK (12 %), Herzklappenvitien (8,5 %), Kardiomyopathie (4 %). 2 Patienten hatten einen Aortenklappenersatz. 3 Patienten (3 %) hatten bereits einen Myokardinfarkt gehabt. 7 (7 %) Patienten hatten bereits einen Herzschrittmacher. 18 Patienten (19 %) hatten bereits einmal eine Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus gehabt.

An weiteren Begleiterkrankungen bestand bei 63 % der Patienten eine arterielle Hypertonie. 39 % wiesen eine Hyperlipoproteinämie auf. Diabetes mellitus Typ II war bei 5 % der Patienten bekannt, COPD bei 4%. An Schilddrüsenerkrankungen waren 28% der Patienten erkrankt. Die medikamentöse Behandlung des Vorhofflimmerns vor Ablation setzte sich aus den folgenden Antiarrhythmika zusammen: Amiodaron, Flecainid, Propafeneon, Sotalol und Dronedaron. 71 (75,5 %) Patienten wurden vor der Erstablation mit Antiarrhythmika behandelt.

Anamnestisch wurden zur Prophylaxe von Thromboembolien durch Vorhofflimmern 62 Patienten (66 %) im Vorfeld mit oralen Antikoagulantien behandelt, 40 (43 %) mit ASS. 63% der Patient wurden mit Betablockern und 49% mit Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern vorbehandelt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag durchschnittlich bei 55 %. 21 Patienten wiesen echokardiographisch eine linksatriale Hypertrophie mit einem linksatrialen Durchmesser von ≥ 47 mm auf.

Tabelle 4		
Demographie	Fälle gültig	% (n) / Mittel ± SD / Median (<i>P</i> _{25%} ; <i>P</i> _{75%})
Geschlecht weiblich (% [n])	94	34 (32)
VHF-Typ (% [n])	94	paroxysmal 66 (62), persistierend 34 (32)
BMI	94	27 (24 ; 30)
Dauer des VHF seit der Erstdiagnose (Monate)	94	44 (18 ; 97)
Patienten mit VHF-Rezidiv nach einer Ablation	94	57 (54)
Reablatierte Patienten nach dem ersten Rezidiv	54	81 (44)
Patienten mit VHF-Rezidiv trotz mehrfacher Ablationen	94	11 (10)
Begleiterkrankungen		
Arterielle Hypertonie	94	63 (59)
KHK	94	12 (11)
Herzklappenvitien	94	8,5 (8)
COPD	94	4 (4)
Diabetes mellitus	94	5 (5)
Hyperlipoproteinämie	94	39 (37)
Medikation		
Beta-Blocker	94	63 (59)
Orale Antikoagulation	94	66 (62)
ASS	94	43 (40)
ACEI/ARB	94	52 (49)
Diuretika	94	119 (18)
Klasse I oder III Antiarrhythmikum vor Ablation	94	75 (71)
Echokardiographische Parameter		
LVEF (%)	94	55 ± 1
LAD (mm)	94	43 ± 5
LVEDD (mm)	94	47 ± 6
IVSd (mm)	94	13 (11;14)

Tabelle 4: Ergebnisse der deskriptiven Statistik Patientencharakteristika zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation. Nominalskalierte Parameter sind in Prozent (%) und in Anzahl (n) dargestellt. Mittelwerte sind ± Standardabweichung (SD) angegeben, Mediane kursiv gedruckt mit 25. und 75. Perzentil

Tabelle 5			
	rs2200733 CC (n = 37)	rs2200733 CT (n = 41)	Rs2200733 TT (n = 15)
Alter (Jahre)	62 ± 11	65 ± 7	59 ± 10
Weiblich (%)	12 (32)	16 (39)	4 (27)
VHF seit (Monaten)	36 ± 61	74 ± 68	40 ± 42
LAD (mm)	43 ± 6	43 ± 5	43 ± 4
LVEF (%)	55 ± 3	55 ± 3	55 ± 2
Paroxy. VHF	21	30	10
Diabetes mellitus	2	3	0
BMI	26 ± 5	27 ± 3	26 ± 5
Antiarrhythmika-Medikation (%)	10 (27)	29 (70)	10 (66)

Tabelle 5: Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristika für das SNP rs2200733 zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation. Nominalskalierte Parameter sind in Prozent (%) und in Anzahl (n) dargestellt. Mittelwerte sind ± Standardabweichung (SD) angegeben, Mediane kursiv gedruckt mit 25. und 75. Perzentil

Tabelle 6			
	minK AG (n = 25)	minK AA (n = 25)	minK GG (n = 43)
Alter (Jahre)	63 ± 10	63 ± 9	64 ± 9
Weiblich (%)	10 (40)	6 (24)	15 (35)
VHF seit (Monaten)	40 ± 70	55 ± 50	47 ± 67
LAD (mm)	43 ± 6	44 ± 5	43 ± 5
LVEF (%)	55 ± 2	55 ± 3	55 ± 3
Paroxymales VHF	16	18	27
Diabetes mellitus	1	1	2
BMI	26 ± 4	27 ± 4	26 ± 4
Antiarrhythmika-Medikation (%)	20 (80)	18 (72)	32 (74)

Tabelle 6: Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristika für minK zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation. Nominalskalierte Parameter sind in Prozent (%) und in Anzahl (n) dargestellt. Mittelwerte sind ± Standardabweichung (SD) angegeben, Mediane kursiv gedruckt mit 25. und 75. Perzentil

Tabelle 7			
	SLN GC (n = 40)	SLN GG (n = 30)	SLN CC (n = 20)
Alter (Jahre)	63 ± 8	56 ± 9	64 ± 12
Weiblich (%)	15 (37)	8 (27)	7 (35)
VHF seit (Monaten)	37 ± 59	60 ± 81	45 ± 32
LAD (mm)	43 ± 6	43 ± 5	44 ± 4
LVEF (%)	55 ± 3	55 ± 2	55 ± 3
Paroxy. VHF	28	18	12
Diabetes mellitus	1	0	2
BMI	27 ± 3	26 ± 4	26 ± 4
Antiarrhythmika-Medikation (%)	30 (75)	23 (76)	14 (70)

Tabelle 7: Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristika für SLN zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation. Nominalskalierte Parameter sind in Prozent (%) und in Anzahl

(n) dargestellt. Mittelwerte sind \pm Standardabweichung (SD) angegeben, Mediane kursiv gedruckt mit 25. und 75. Perzentil

Tabelle 8			
	SCN5A A/G (n = 29)	SCN5A AA (n = 56)	SCN5A GG (n = 7)
Alter (Jahre)	66 \pm 8	63 \pm 9	50 \pm 14
Weiblich (%)	11 (38)	18 (32)	2 (29)
VHF seit (Monaten)	40 \pm 77	49 \pm 58	22 \pm 43
LAD (mm)	43 \pm 6	43 \pm 5	44 \pm 3
LVEF (%)	55 \pm 2	55 \pm 3	55 \pm 2
Paroxy. VHF	19	37	4
Diabetes mellitus	1	3	0
BMI	28 \pm 4	26 \pm 4	24 \pm 5
Antiarrhythmika-Medikation (%)	19 (66)	44 (79)	6 (86)

Tabelle 8: Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristika für SCN5A zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation. Nominalskalierte Parameter sind in Prozent (%) und in Anzahl (n) dargestellt. Mittelwerte sind \pm Standardabweichung (SD) angegeben, Mediane kursiv gedruckt mit 25. und 75. Perzentil

Tabelle 9			
	KCNH2 A/C (n = 38)	KCNH2 AA + CC (n = 55 davon 2 CC)	
Alter (Jahre)	63 ± 11	64 ± 10	
Weiblich (%)	12 (32)	19 (34)	
VHF seit (Monaten)	47 ± 58	44 ± 68	
LAD (mm)	43 ± 6	43 ± 5	
LVEF (%)	55 ± 2	55 ± 3	
Paroxy. VHF	26	35	
Diabetes mellitus	2	2	
BMI	26 ± 5	27 ± 4	
Antiarrhythmika-Medikation (%)	29 (76)	41 (74)	

Tabelle 9: Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristika für KCNH2 zu VHF-Parametern, Begleiterkrankungen und Medikation vor der Ablation. Nominalskalierte Parameter sind in Prozent (%) und in Anzahl (n) dargestellt. Mittelwerte sind ± Standardabweichung (SD) angegeben, Mediane kursiv gedruckt mit 25. und 75. Perzentil

3.2 Univariate Regressionsanalyse

Die univariate Regressionsanalyse beinhaltete 11 Parameter, die das Auftreten von Rezidiven nach der Pulmonalvenenisolation beeinflussen könnten. Dabei stellten sich das Alter ($p=0,03$), die Behandlung mit Antiarrhythmika vor der Katheterablation ($p=0,041$) und der Vorhofflimmer-Typ ($0,013$) als signifikant heraus. Die Rezidivrate der Frauen lag bei 66 %, die der Männer betrug 53 %. Unterschiede im Geschlecht wirkten sich jedoch nicht auf die Rezidivhäufigkeit aus. Keine der echokardiographischen Parameter war mit einer Erhöhung der Rezidivrate assoziiert (Tabelle 7). Als prädisponierender Faktor für Vorhofflimmern hat die arterielle Hypertonie bei unseren Patienten jedenfalls keine signifikante Korrelation mit der Rezidivhäufigkeit gezeigt ($p= 0,415$).

Tabelle 10			
Parameter	Patienten		p-Wert
	Mit Rezidiv (n = 54)	Ohne Rezidiv (n = 40)	
Alter (Jahre)	65 (56 ; 67)	60,5 (53 ; 66)	0,03
Männer, %	61	72,5	0,278
Erstdiagnose VHF seit, Monaten	55 (21,5 ; 101,5)	36 (14,5 ; 76,5)	0,146
Beta-Blocker vor der Ablation, %	65	60	0,67
Antiarrhythmika vor der Ablation, %	83	65	0,041
LAD, mm	43 ± 6	42 ± 5	0,491
LVEF, %	54 ± 4	55 ± 2	0,956
LVEDD, mm	46 ± 6	48 ± 6	0,204
IVSd, mm	13 ± 3	13 ± 3	0,710
Arterielle Hypertonie, n	22	27	0,518
KHK, %	7,4	17,5	0,132
Vorhofflimmertyp vor Ablation, %	55,5 <i>paroxysmal</i> 44,4 <i>persistierend</i>	80 <i>paroxysmal</i> 20 <i>persistierend</i>	0,013

Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Analyse. Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne Rezidiv. Nominalskalierte Parameter sind in Prozent und in Anzahl dargestellt. Mittelwerte sind ± Standardabweichung angegeben, Mediane, VHF = Vorhofflimmern. AA: Antiarrhythmika. LAD: linksatrialer Durchmesser. LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, IVSDd = interventrikuläre Septumdicke diastolisch.

3.2.1 Alter

Das Medianalter der gesamten Patientengruppe betrug 63 Jahre. Der älteste Patient zum Zeitpunkt der Erstablation war 80 Jahre alt und der jüngste 31 Jahre. Abbildung 2 zeigt die Rezidivhäufigkeiten unter den unterschiedlichen Altersklassen.

In Abbildung 2 sind die Rezidivhäufigkeiten in den verschiedenen Altersgruppen aufgeführt. Diese zeigt die Altersverteilung in den Patientengruppen mit und ohne

Rezidiv. Während der Median bei der rezidivfreien Gruppe bei 60 Jahren lag, betrug er bei der Rezidiv-Gruppe 65 Jahre ($p = 0,03$) ist das Alter mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern assoziiert.

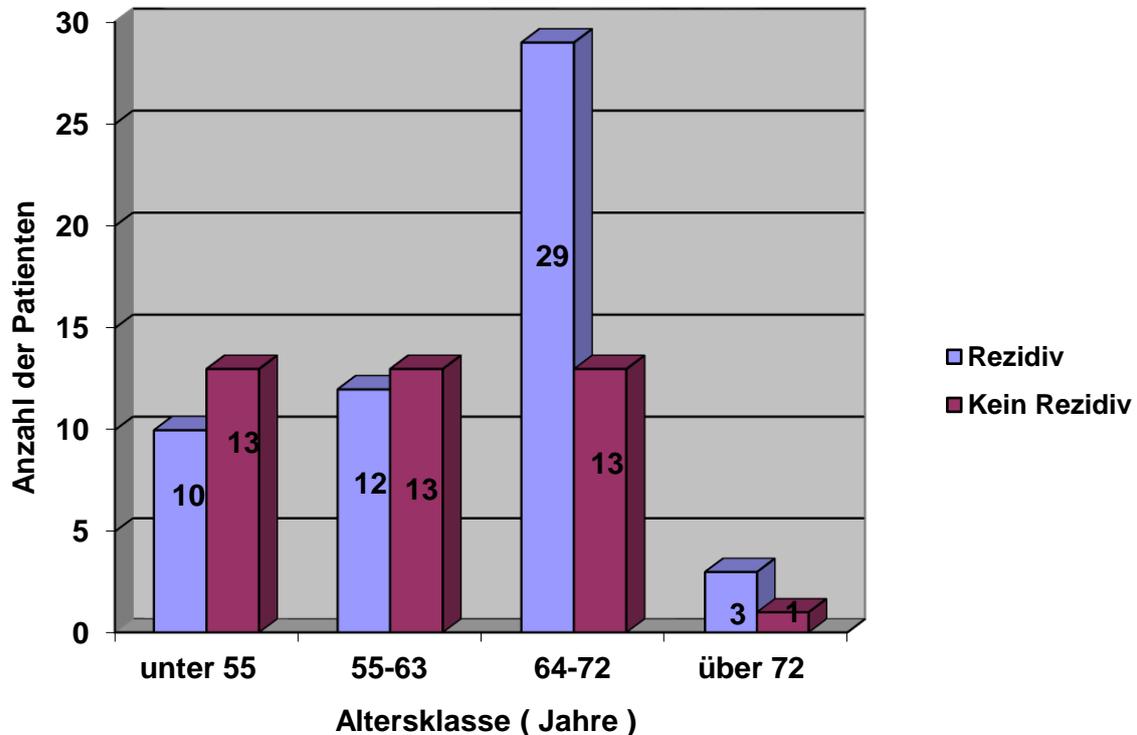


Abbildung 2: Verteilung der Rezidivhäufigkeit in den unterschiedlichen Altersklassen

3.2.2 Geschlecht

Frauen wiesen in 66,6 % der Fälle ein Rezidiv auf versus 54% der männlichen Patienten Odds Ratio 1,68 [95% KI 0,69 – 4,06], $p=0,25$). Es bestand keine Assoziation zwischen Geschlecht und Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Pulmonalvenenisolation.

3.2.3 Dauer des Vorhofflimmerns

Die Dauer des Vorhofflimmerns bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem die Diagnose Vorhofflimmern gestellt wurde. Die durchschnittliche Vorhofflimmerdauer seit der Erstdiagnose bis zur Erstablation betrug bei der Rezidivgruppe 68 Monate und bei der Patientengruppe ohne Rezidiv 60 Monate. Mit Odds Ratio 0,99 [95% KI 0,91 – 1], $p=0,51$) ist die Dauer des Vorhofflimmerns bis zur Ablation mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Pulmonalvenenisolation nicht signifikant assoziiert.

3.2.4 Vorhofflimmertyp vor der Ablation

Von 62 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern hatten 30 Patienten (48%) ein Rezidiv, während bei 24 (75%) von 32 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern Rezidivepisoden nach der Katheterablation nachzuweisen waren. Das relative Risiko für einen Rezidiv für die Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ist 1,5-mal höher als für die Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern bzw. für die Letzten 0,6-mal niedriger, Odds Ratio 0,64 [95% KI 0,46 – 0,89], $p=0,013$).

3.2.5 Die Vorbehandlung mit Antiarrhythmika

In der Rezidiv-Gruppe wurden vor der Erstablation ca. 83 % der Patienten mit Antiarrhythmika behandelt, während in der rezidivfreien Gruppe nur 65 % der Patienten eine antiarrhythmische Therapie hatten. Mit Odds Ratio 0,37 [95% KI 0,14 – 0,97], $p=0,041$) ist die antiarrhythmische Behandlung mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Katheterablation signifikant assoziiert. Das relative Risiko für einen Rezidiv für die mit Antiarrhythmika behandelte Patientengruppe ist 1,6-mal höher als für die Patienten ohne antiarrhythmische Vorbehandlung.

3.2.6 Arterielle Hypertonie

22 Patienten der Rezidivgruppe und 27 Patienten in der rezidivfreien Gruppe litten vor der Ablation an arterieller Hypertonie. In unserer Studie hatte die Hypertonie keinen signifikanten Einfluss auf das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Katheterablation, Odds Ratio 0,70 [95% KI 0,29 – 1,64], $p=0,41$).

3.2.7 KHK

Während 4 der 54 Patienten in der Rezidivgruppe litten vor der Ablation bereits an koronarer Herzkrankheit, waren es 7 Patienten in der rezidivfreien Gruppe. Statistisch hatte die koronare Herzkrankheit keinen signifikanten Einfluss aufs Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Pulmonalvenenisolation (Odds Ratio 2,6 [95% KI 0,71 – 9,77], $p=0,19$).

3.2.8 Anzahl der Ablationen

Abbildung 3 zeigt wie viele Katheterablationen bei den Patienten durchgeführt wurden. Im Durchschnitt waren es 1,6 Ablationen pro Patienten. Von 50 Patienten, die nur eine

Katheterablation bekamen, waren 40 rezidivfrei. Die restlichen 10 Patienten wollten trotz Rückkehr des Vorhofflimmerns keine zweite Ablation. 9 Patienten der 33 Patienten, bei denen zwei Ablationen durchgeführt wurden, hatten weiterhin Vorhofflimmerrückfälle und entschieden sich gegen eine dritte Ablation. Bei 3 der 33 Patienten war weder via Telefonnummer noch durch Hausärzte ein Kontakt möglich, so dass sie aus der Nachbeobachtung ausschieden. 12 Patienten bekamen insgesamt 3 Katheterablationen. 3 Patienten davon hatten weiterhin Vorhofflimmerrezidive. Bei 2 Patienten war kein Kontakt mehr möglich.

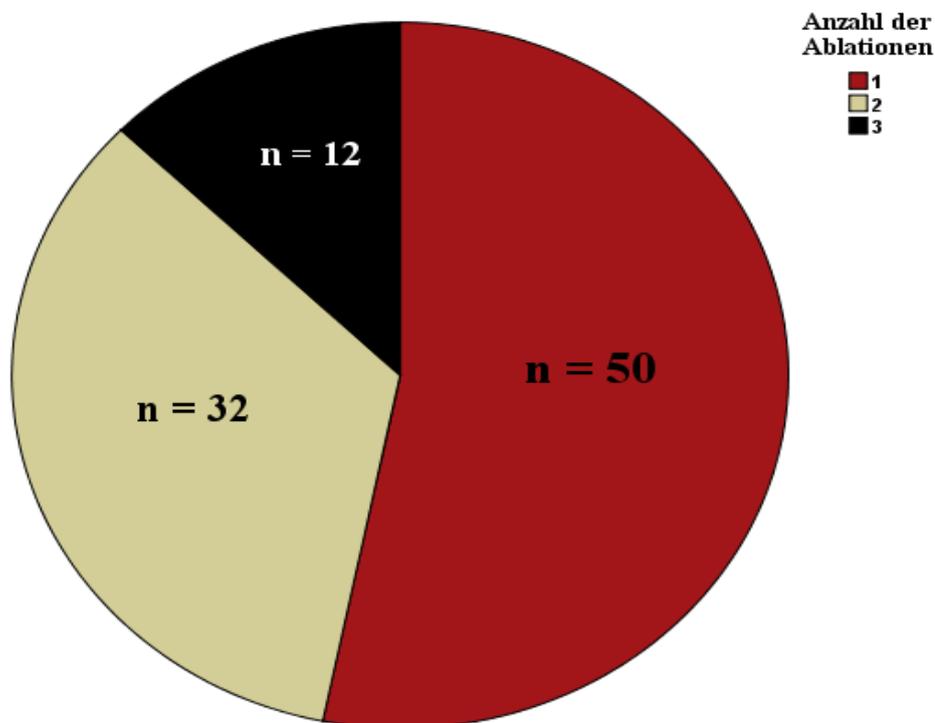


Abbildung 3: Anzahl der Ablationen

3.3 Multivariate Analyse

Weiterhin wurden in einer multivariaten Analyse das Alter, der Vorhofflimmern-Typ und die Einnahme von antiarrhythmischer Medikation vor der Ablation analysiert. Es zeigte sich hier, dass das Alter und die Einnahme von antiarrhythmischer Medikation unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko nach Pulmonalvenenisolation sind ($p=0,016$ für den Vorhofflimmern-Typ und $0,036$ für die antiarrhythmische Medikation).

Tabelle 11			
	P	OR	95%KI
Alter (Jahre)	0,366	0,979	0,024 – 0,819
Antiarrhythmika vor der Ablation, %	0,036	0,327	0,534 – 4,380
Vorhofflimmertyp vor Ablation, %	0,016	0,29	0,512 - 5,852

Tabelle 11:Ergebnisse der multivariaten Analyse.

3.4 Analyse der Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs)

Bei allen Patienten erfolgte eine Katheterablation (s. 2.3.1). Um zu untersuchen, ob das Auftreten der unten aufgeführten Polymorphismen das Ansprechen auf die Pulmonalvenenisolation beeinflusst, wurde das Auftreten von Rezidiven unter den Patienten verglichen. Es wurden für diese Betrachtung unterschiedliche Modelle (dominant, rezessiv, additiv) konzipiert. Die oben aufgeführten Tabellen zeigten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Anzahl und Charakteristika der Patienten unter den jeweiligen SNPs. Zunächst wurden die SNPs einzeln in univariaten Analysen untersucht und dann mithilfe multivariater Analyse. Die Patienten wurden insgesamt 48 Monate nachbeobachtet. Insgesamt hatten 54 Patienten ein Rezidiv. In den folgenden Unterpunkten werden die Ergebnisse der einzelnen SNPs dargestellt.

3.4.1 SLN (Sacrolipin Gen):

Während die Basensequenz GC bei 40 Patienten exprimiert war, hatten 30 Patienten die Basensequenz GG und 20 Patienten CC. Die höchste Rezidivhäufigkeit war bei den Patienten mit dem Allel GG zu sehen. Die Verteilung der Rezidivhäufigkeit für die einzelnen Allelen zeigt Abbildung 4.

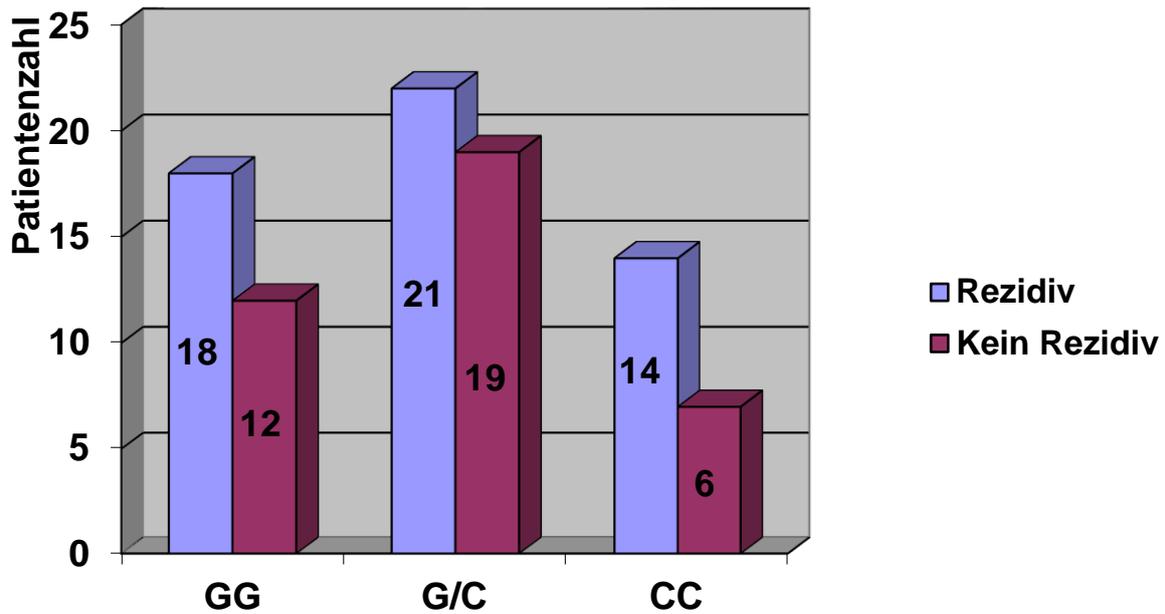


Abbildung 4: Vergleich der Rezidivhäufigkeit unter den 3 Genotypen von SLN

Es gibt keinen relevanten Zusammenhang zwischen dem Genotyp im SLN-Gen und dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Katheterablation. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse für das SLN-Gen aufgeführt.

Tabelle 12				
SLN rezessiv		0,252	1,855	0,639-5,387
CC (n =20)	14 (70)			
GC/CC (n = 70)	39 (56)			
SLN dominant		0,880	1,071	0,439-2,616
GG (n =30)	18 (60)			
GC/CC (n =60)	35 (58)			
SLN additiv		0,425		
GG (n = 30)	18 (60)			
GC (n = 40)	21 (52,5)			
CC (n = 20)	14 (70)			

Tabelle 12:Ergebnisse von SLN

3.4.2 KCNH2 (Potassium voltage gated channel subfamily 2):

Bei KCNH2 hatte die Mehrheit der Patienten dieser Studie die Basensequenz AA (n=53). Während 38 Patienten AC hatten, war CC nur bei 2 Patienten nachzuweisen. Abbildung 5 zeigt die Rezidivhäufigkeit für die einzelnen Alle.

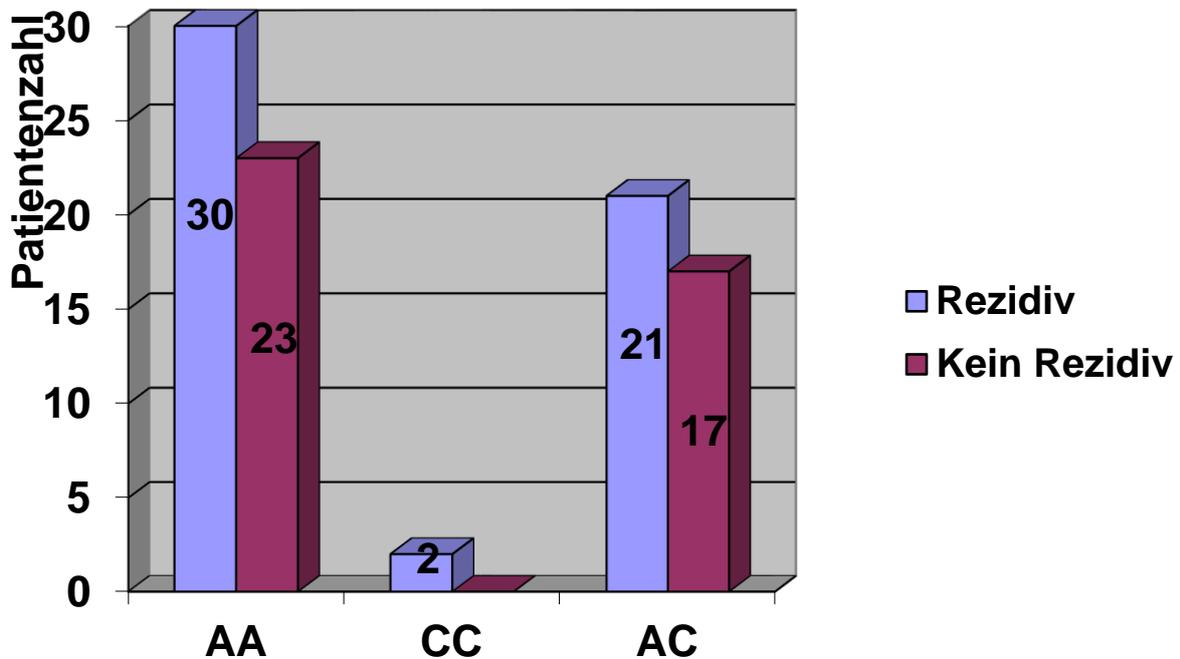


Abbildung 5: Vergleich der Rezidivhäufigkeit unter den 3 Genotypen von KCNH2

In dieser Arbeit konnte keine Assoziation zwischen dem Genotyp im KCNH2-Gen und dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Katheterablation gefunden werden. In Tabelle 13 sind die Ergebnisse für das KCNH2-Gen dargestellt.

Tabelle 13				
	Rezidiv, (%)	P Wert	Odds ratio	95 % KI
KCNH2 rezessiv		0,214	1,784	1,487-2,140
CC (n = 2)	2 (100)			
AA/AC (n = 91)	51 (56)			
KCNH2 dominant		0,931	0,964	0,421-2,210
AA (n = 53)	30 (57)			
CC/AC (n = 40)	23 (57,5)			
KCNH2 additiv		0,459		
AC (n = 38)	21 (55)			
AA (n = 53)	30 (57)			
CC (n = 2)	2 (100)			

Tabelle 13:Ergebnisse von KCNH2

3.4.3 SCN5A (Sodium voltage gated channel alpha subunit 5):

Hier wiesen 56 Patienten die Basensequenz AA auf. Bei den restlichen Patienten waren entweder AG (n=29) oder GG (n=7) nachzuweisen. Die Rezidivhäufigkeit für die einzelnen Allele des SCN5A-Gens sind Abbildung 6 zu entnehmen.

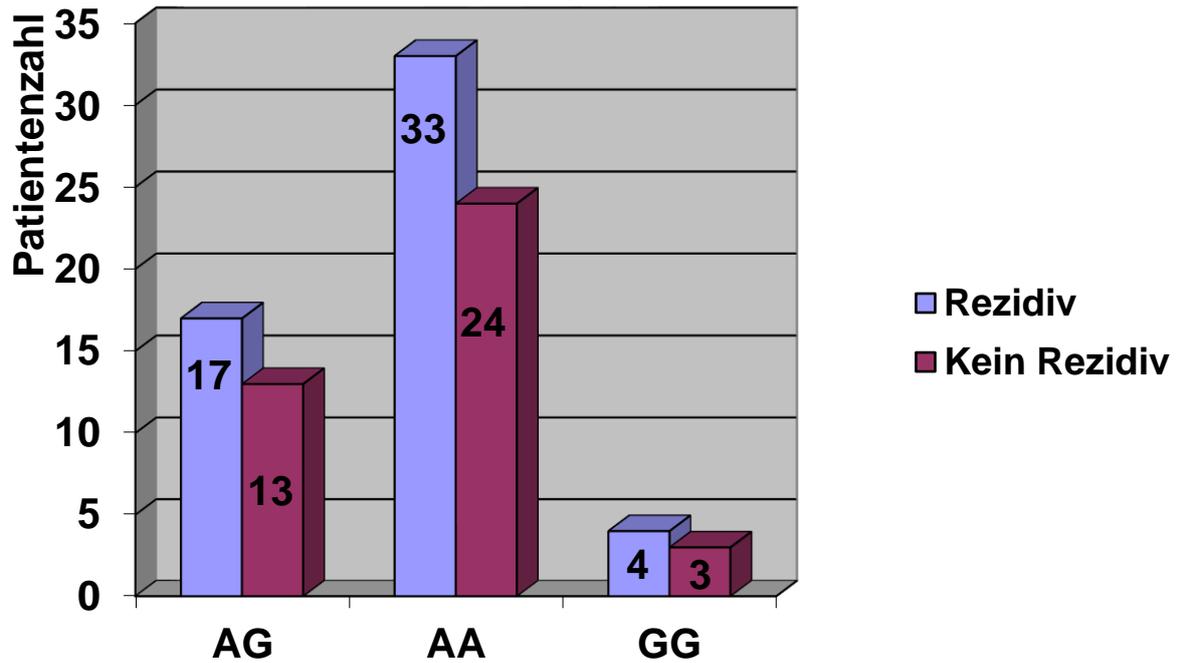


Abbildung 6: Vergleich der Rezidivhäufigkeit unter den 3 Genotypen von SCN5A

Der Genotyp des SCN5A-Gens ist in dieser Arbeit mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Katheterablation nicht signifikant assoziiert. Die Ergebnisse für das SCN5A-Gen zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14				
	Rezidiv, (%)	P Wert	Odds ratio	95 % KI
SCN5A rezessiv		0,979	0,987	0,206-4,650
GG (n = 7)	4 (57)			
AA/AG (n = 85)	49 (58)			
SCN5A dominant		0,749	1,148	0,493-2,675
AA (n = 56)	33 (59)			
GG/AG (n = 36)	20 (55,5)			
SCN5A additiv		0.946		
AA (n = 56)	33 (59)			
AG (n = 29)	16 (55)			
GG (n = 7)	4 (57)			

Tabelle 14:Ergebnisse von SCN5A

3.4.4 minK (minimal potassium channel subunit):

Für dieses Gen gibt sah in unserer Studie die Häufigkeit der einzelnen Allele folgendermaßen aus: GG war bei 43 Patienten exprimiert; AG und GG jeweils bei 25 Patienten. Die Rezidivhäufigkeit für die einzelnen Allele des minK-Gens sind in Abbildung 7 dargestellt.

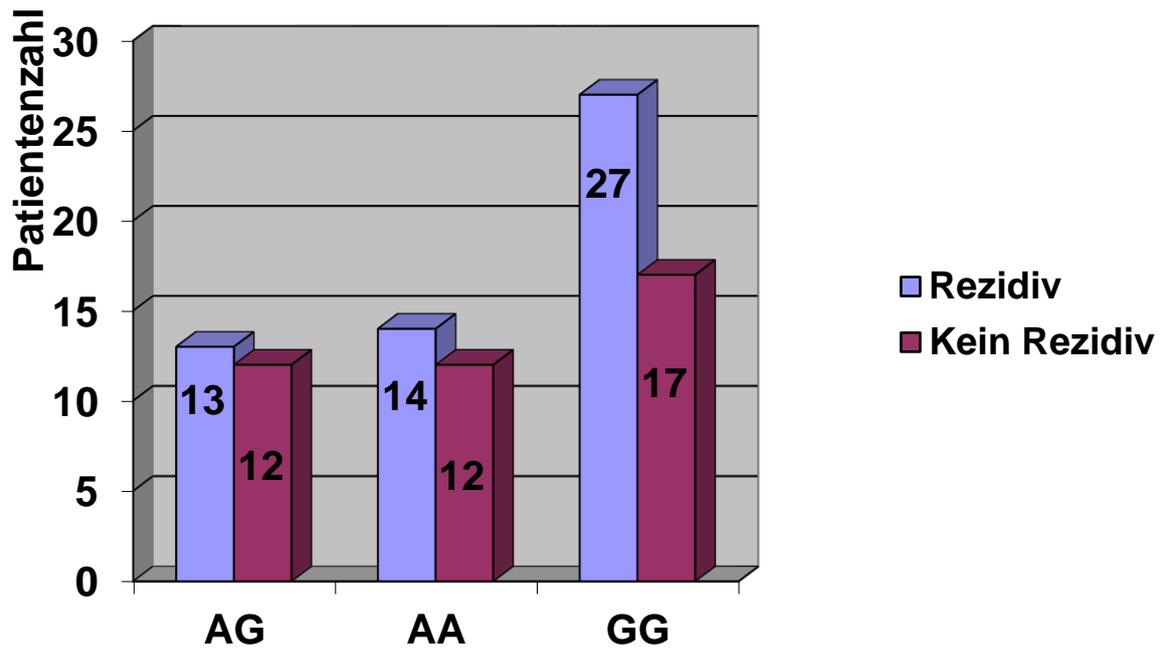


Abbildung 7: Vergleich der Rezidivhäufigkeit unter den 3 Genotypen von minK

Für das Genotyp des minK-Gen konnte in dieser Studie keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Katheterablation gefunden werden. Tabelle 15 beinhaltet die Ergebnisse für das minK-Gen.

Tabelle 15				
	Rezidiv, (%)	P Wert	Odds ratio	95 % KI
minK rezessiv		0,907	0,946	0,375-2,385
AA (n = 25)	14 (56)			
AG/GG (n = 68)	40 (57)			
minK dominant		0,530	1,303	0,570-2,977
GG (n = 43)	26 (60)			
AG/AA (n = 50)	27 (54)			
minK additiv		0,788		
GG (n = 43)	26 (60)			
AG (n = 25)	13 (52)			
AA (n = 25)	14 (56)			

Tabelle 15:Ergebnisse von minK

3.4.5 rs2200733 (SNP von Chromosom 4q25):

Hier waren bei den Patienten in dieser Arbeit 3 Allele für das SNP rs2200733 exprimiert. Die meisten Patienten wiesen CT auf. CC war bei 37 Patienten und TT bei 15 nachweisbar. Die Rezidivhäufigkeit für die einzelnen Allele sind Abbildung 8 zu entnehmen.

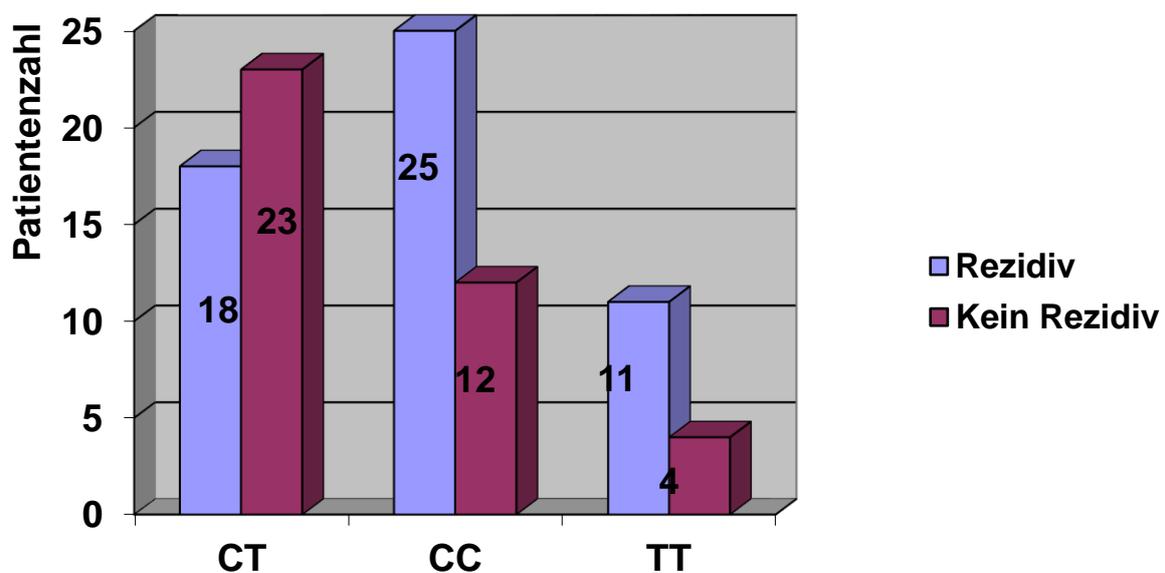


Abbildung 8:Vergleich der Rezidivhäufigkeit unter den 3 Genotypen von rs2200733.

In der univariaten Analyse, deren Ergebnisse in Tabelle 16 aufgeführt sind, zeigte das additive Model für rs2200733 eine signifikante Assoziation mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Katheterablation. Die Ergebnisse für das rs2200733-Gen sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16				
	Rezidiv, (%)	P Wert	Odds ratio	95 % KI
rs2200733 rezessiv		0,191	2,238	0,655–7,645
TT (n = 15)	11 (73)			
CC/CT (n = 78)	43 (55)			
rs2200733 dominant		0,131	1,940	0,817–4,607
CC (n = 37)	25 (68)			
TT/CT (n = 56)	29 (52)			
rs2200733 additiv		0,045		
CC (n = 37)	25 (68)			
CT (n = 41)	18 (44)			
TT (n = 15)	11 (73)			

Tabelle 16:Ergebnisse von rs2200733.

4 Diskussion

4.1 Vergleich

Insgesamt gab es bisher nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen genetischen Varianten, Vorhofflimmern-Phänotypen und den Langzeiterfolg der Ablationstherapie des Vorhofflimmerns untersucht haben.

In den letzten Jahren konnten mehrere Studien zwei gemeinsame Varianten auf dem Chromosom 4q25 nachweisen, die die Entwicklung von Vorhofflimmern begünstigen (78; 79; 80). Husser et al. (81) kamen im Rahmen einer ähnlichen Studie zu einem ähnlichen Ergebnis bezüglich des SNP rs2200733. Im Rahmen ihrer Studie hatten sie allerdings 195 Patienten, die eine Follow up-Zeit von 6 Monaten hatten. In unserer Studie betrug die Follow up-Zeit pro Patient 48 Monate. Bezüglich des KCNH2-Gens konnte eine chinesische Studie eine Korrelation zwischen dem SNP rs1805120 und dem Auftreten von Vorhofflimmern feststellen, während die SNPs rs1036145, rs3807375 und rs2968857 mit dem Vorkommen von Vorhofflimmern nicht signifikant korrelierten (82). In einer großen Studie von Smith et al. (83) wurden ebenfalls mehrere SNPs als prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern untersucht, u.a. die SNPs rs200733 auf Chromosom 4q25 und rs1805123 auf dem KCNH2-Gen. Dabei stellten sich die SNPs auf Chromosom 4q25 als Risikofaktoren dar, während für das SNP des KCNH2-Gens keine Signifikanz nachzuweisen war, was die Entwicklung von Vorhofflimmern angeht. Firouzi et al. (84) konnten eine Zunahme der atrialen Refraktärität bei gesunden Probanden mit dem AA Genotyp des Connexin 40-Promoter-Polymorphismus zeigen. Ehrlich et al. (85) fanden heraus, dass die KCNE1 38G Isoform mit herabgesetztem I_{Ks} assoziiert ist. Demzufolge kommt es zu Verlängerung der atrialen Aktionspotentiale und der atrialen Refraktärzeit. In diesem Zusammenhang zeigten Husser et al. (86) mittels Oberflächen-EKG vermindertes Auftreten von Vorhofflimmern bei Personen mit dem GG-Genotyp von KCNE1 (MinK). Eine chinesische Metaanalyse von 1871 Patienten zeigte ebenfalls, dass das MinK-Gen ein großes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern darstellt (70). Ebenfalls kam bei der Studie von Qu und Yin heraus, dass das MinK 38G-Allel signifikant mit dem Vorkommen von Vorhofflimmern korreliert (87).

Im Gegensatz dazu stellte die Studie von Zeng et al. (2005) fest, dass der Mink-Gen-Polymorphismus nicht mit häufigeren Frequenz von Vorhofflimmern assoziiert ist (88). In unserer Arbeit konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen dem MinK-Gen und dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Pulmonalvenenisolation feststellen. Des Weiteren wurde im Rahmen von zwei Studien der Einfluss von ACE I/D Polymorphismus auf den Erfolg der Therapie von Vorhofflimmern untersucht. Die erste Studie von Darbar et al. (89) zeigte, dass die Personen mit ID/DD-Genotyp signifikant schlechter auf die medikamentöse antiarrhythmische Therapie ansprachen. Somit stellte sich der ID/DD-Genotyp als schlechter Indikator für den Erfolg der antiarrhythmischen Therapie. Die zweite Studie war von Husser et al. (90) und stellte heraus, dass der DD-Genotyp mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Katheterablation korreliert.

Bezüglich des Sarcolipin-Gens (SLN), dessen Zusammenhang wir mit dem Langzeiterfolg der Ablationstherapie untersucht haben, konnten mehrere Studien einen Einfluss auf das Auftreten von Vorhofflimmern nachweisen. SLN ist ein Schlüsselprotein bei der Regulation des atrialen Sarkoendoplasmatischen Retikulums (SERCA). Die erste Studie, die die Assoziation zwischen Vorhofflimmern und SLN zeigte, war von Uemura et al. (67). Sie zeigten, dass chronische mechanische und elektrische Überbelastung zur Unterexpression von mRNA des SLN-Gens im rechten Herzen bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern führte. Einige Jahre später Shanmugam et al. im Rahmen ihrer Studie von 2011 kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie wiesen eine Reduktion der Expression von SLN bei Vorhofflimmern nach. Das hat zur Folge, dass der Kalzium-Uptake im sarkoplasmatischen Retikulum signifikant erhöht wird (91). In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem SLN-Gen und dem Langzeiterfolg der Ablationstherapie bei Vorhofflimmern nachweisen.

Ein weiteres Gen, das wir in dieser Studie untersucht haben, ist das Natriumkanal-Gen SCN5A. Viele Studien zeigten, dass das SCN5A u.a. an der Genese mehrerer Herzrhythmusstörungen wie dem Brugada-Syndrom, Sick-Sinus-Syndrom, Long QT-Syndrom und SIDS mitbeteiligt ist (92; 93; 94; 95). Mutationen, die zum Funktionsverlust im SCN5A-Gen führen, verursachen Brugada-Syndrom Typ 1, idiopathisches Kammerflimmern und angeborenes Sick-Sinus-Syndrom. Im

Gegensatz dazu erhöhen diejenigen Mutationen, die zur Überfunktion des SCN5A-Gens führen, das Risiko für Vorhofflimmern (96; 97). Diese Kenntnisse übers SCN5A-Gens erhöhen wiederum die Wahrscheinlichkeit, dass Mutationen im SCN5A-Gen für die Entstehung von Vorhofflimmern mit verantwortlich sind. L Chen et al. verglichen an Vorhofflimmern erkrankte Patienten mit gesunden Probanden bezüglich des Polymorphismus im SCN5A-Gen. Dabei konnten sie zeigen, dass der H558R-Polymorphismus im SCN5A-Gen das Risiko für die Entstehung von Vorhofflimmern signifikant erhöht (98). Ebenfalls konnten Darbar et al. in einer 2008 veröffentlichten Studie eine Assoziation zwischen Varianten des SCN5A-Gens und dem Auftreten von Vorhofflimmern bei herzgesunden Menschen feststellen (99). In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem SCN5A-Gen und dem Langzeiterfolg der Ablationstherapie bei Vorhofflimmern nachweisen.

4.2 Prädiktoren für das Auftreten von Rezidiven nach der Katheterablation bei Vorhofflimmern

Das Auftreten von Rezidiven nach der Katheterablation von Vorhofflimmern stellt derzeit ein ganz wichtiger Forschungsansatz zur Weiterentwicklung dieser Therapiemöglichkeit dar. Es konnten in den letzten Jahren mehrere Prädiktoren für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Ablation erkannt werden. In den folgenden Abschnitten handelt es sich um die wichtigsten dieser Prädiktoren.

4.2.1 Größe des linken Vorhofs

Viele Daten der letzten Jahre zeigten, dass die Dimensionen des linken Vorhofs mit dem Erfolg der Pulmonalvenenisolation in Verbindung stehen. Mehrere Studien demonstrierten, dass ein linksatriales Volumen über 100 ml das Risiko eines Vorhofflimmern-Rezidivs nach PVI signifikant erhöht (100; 101; 102; 103). Bergau et al. stellten fest, dass der mittlere atriale Druck (mLAP) mit dem Erfolg der PVI signifikant korreliert (104). Diese Erkenntnis ist durch das linksatriale Remodelling zu begründen. In diesem Zusammenhang wiesen Vranka et al. Veränderungen der myokardialen Leitungsgeschwindigkeit aufgrund des erhöhten, linksatrialen Drucks nach. Diese Veränderungen führten zur Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit, die wiederum die Entstehung von Mikro-Reentry-Kreisen begünstigen (105). In unserer Studie war der linksatriale Durchmesser kein signifikantes Merkmal in Bezug auf das

Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Katheterablation. Die Anatomie der Pulmonalvenen war nicht ein Teil der Analyse im Rahmen unserer Arbeit.

4.3 Typ des Vorhofflimmerns

Neben der Größe des linken Vorhofs ist der Typ des Vorhofflimmerns ein kräftiger Prädiktor für eine erfolgreiche Katheterablation (100). Das Vorhandensein von persistierendem Vorhofflimmern ist im Vergleich mit dem paroxysmalen Vorhofflimmern mit einer schlechteren Prognose assoziiert (106). Ein ähnliches Ergebnis konnte im Rahmen einer Arbeit von Kojodiojo et al. gezeigt werden. In ihrer Studie wurde das Ergebnis unter anderem dadurch begründet, dass die Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern älter waren und größere linke Vorhöfe aufwiesen (107). In unserer Arbeit erwies sich der Typ des Vorhofflimmerns als signifikanter Parameter fürs Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Katheterablation. An dieser Stelle sei zu erwähnen, dass Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern aus vielen Studien ausgeschlossen werden. In der Hinsicht bedarf es großer, prospektiver Studien, die primär Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern untersuchen und eventuell neue Ablationsstrategien etablieren, die den Erfolg der Katheterablation bei diesen Patienten erhöht.

4.4 Limitationen

Bei dieser Studie handelt sich um eine retrospektive Studie. Sie unterliegt somit den Limitationen einer retrospektiven Untersuchung. Dadurch ermöglicht sie nicht, Aussagen zur Kausalität zu treffen. Mögliche Lücken bei der Datenerhebung führen zum Ausschluss von Patienten. Die in dieser Studie untersuchte Patientengruppe stammt aus einem Universitätsklinikum, dies kann zur Selektionsbias führen. An dieser Stelle sei zu erwähnen, dass unser Patientenkollektiv in der Studie heterogen war und die Realität im klinischen Alltag widerspiegelt. Auf der anderen Seite kann durch diese Heterogenität eine Streuung der Daten entstehen und dadurch die statistische Aussagekraft eingeschränkt werden. Ein weiter zu berücksichtigender Aspekt ist, dass bei allen Patienten dieser Arbeit in gleicher Technik und mit ähnlichen Kathetern ablatiert wurde. Hier wäre es interessant zu untersuchen, ob die Ergebnisse dieser Arbeit bei Einsetzen anderer Ablationstechniken bzw. Einsetzen anderer und modernerer Ablationskatheter ähnlich ausfallen würden. Dementsprechend gelten unsere Ergebnisse nur für die Pulmonalvenenisolation. Ferner wurde die Anatomie der

Pulmonalvenen im Rahmen dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Diese beeinflusst auch die Rezidivquote nach der Pulmonalvenenisolation (108). Der Endpunkt dieser Untersuchung war das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Pulmonalvenenisolation. Ein Vorhofflimmern-Rezidiv wurde dann angenommen, wenn es im EKG dokumentiert worden war. An dieser Stelle sei zu erwähnen, dass Episoden von Palpitationen nicht als Rezidiv bewertet wurden. Hier wäre der Einsatz von Loop-Rekordern oder 7 Tage-EKGs beim Erfassen von möglichen Vorhofflimmern-Rezidiven von großem Nutzen. Diese Überlegung scheiterte an Patienten-Compliance und der knappen Verfügbarkeit solcher Erfassungsmethoden. Trotzdem bleibt es nicht auszuschließen, dass manche symptomlosen Rezidive nicht detektiert und somit nicht berücksichtigt werden konnten

4.5 Ausblick und Schlussfolgerung

Die Pulmonalvenenisolation konnte sich über die Jahre als effektives und etabliertes Therapieverfahren des symptomatischen Vorhofflimmerns etablieren. Der Interventionserfolg dieses Verfahrens hängt von vielen Faktoren ab. Hierbei scheint die Genetik eine bisher untergeordnete Rolle zu spielen. Diese mag höchstwahrscheinlich an der Komplexität und den Kosten der genetischen Analysen liegen. Die richtige und genau Auswahl der Ablationspatienten ist ein entscheidender Faktor bezüglich des Interventionserfolgs. In dieser Arbeit wurden genetische Variationen im Hinblick auf den Erfolg der Pulmonalvenenisolation untersucht. Wir konnten zeigen, dass das SNP rs2200733 des Chromosoms 4 im additiven Modell mit gehäuftem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Pulmonalvenenisolation assoziiert ist. Weitere Untersuchungen sind unabdingbar, um die Rolle der Genetik bei der Patientenauswahl zu stärken. Das Ziel wäre eine genetische, präinterventionelle Risikostratifizierung zu etablieren, um die Erfolgsquote der Pulmonalvenenisolation weiter zu verbessern. Interessant wäre auch die Mischung von Therapiekonzepten zum Beispiel

5 Zusammenfassung

Vorhofflimmern gehört zu den häufigsten kardiologischen Erkrankungen weltweit und wird mit steigender Lebenserwartung und der damit assoziierten steigenden Prävalenz weiterhin an Bedeutung zunehmen. Es begünstigt das Entstehen und Fortschreiten anderer kardialen Erkrankungen. Obwohl Vorhofflimmern in vielen Fällen eine stumme Erkrankung ist, bleibt ihr prognostischer Wert für die betroffenen Patienten aufgrund der damit verbundenen Komplikationen von großer Bedeutung. Insbesondere beim gleichzeitigen Bestehen von anderen kardialen Erkrankungen stellt Vorhofflimmern einen besonderen Faktor zur Verschlechterung der Herzfunktion dar. Ziel dieser Studie war es daher, mit Hilfe von statistischen Mitteln die prognostische Aussagekraft der kathetergestützten Ablationstherapie beim therapieresistenten Vorhofflimmern in Bezug auf die genetischen Varianten bei den Patienten zu untersuchen. Dafür erfolgte eine retrospektive Datenanalyse von 94 Patienten, die an der Charité – Campus Virchow-Klinikum mit Katheterablation behandelt wurden. Der Einschluss in die Studie erfolgte, wenn die Patienten ein elektrokardiographisch dokumentiertes und therapierefraktäres Vorhofflimmern aufwiesen und eine abgeschlossene Pulmonalvenenisolation erhielten. Die Patienten konnten über einen Gesamtzeitraum von 48 Monaten nachbeobachtet werden. Als Endpunkt wurde das Wiederauftreten von Vorhofflimmern festgelegt. Die Patienten waren im Durchschnitt 63 Jahre (30 bis 80 Jahre) alt und zu einem Drittel weiblich. 5 genetische Polymorphismen wurden untersucht: rs2200733, SLN, SCN5A, KCNH2 und minK. Die Assoziation dieser Polymorphismen mit kardialen Erkrankungen wurde in vielen Studien belegt. 54 Patienten in unserer Studie erlitten während der Follow up-Zeit mindestens ein Vorhofflimmern-Rezidiv nach der Pulmonalvenenisolation. Unter den in dieser Studie 5 untersuchten genetischen Polymorphismen ließ sich nur für rs2200733 eine signifikante Assoziation mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nachweisen. Aufgrund der Tatsache, dass die in dieser Studie untersuchten Genpolymorphismen an anderen kardialen Erkrankungen beteiligt sind, sollte zukünftig anhand größerer Studien der genetische Einfluss auf den Langzeiterfolg der kathetergestützten Pulmonalvenenisolation analysiert werden, um die Erfolgsrate dieses vielversprechenden Eingriffs zu erhöhen.

6 Literaturverzeichnis

1. **Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery JP, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF.** Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007, 335 (7616), S. 383.
2. **Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE.** Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001, 285 (18), S. 2370-2375.
3. **Fenelon G., Wijns W., Andries E., Brugada P.** Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical applications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996, 19, S. 95-106.
4. **Lloyd-Jones DM., Wang TJ., Leip EP., Larson MG., Levy D., Vasan RS., D'Agostino RB., Massaro JM., Beiser A., Wolf PA., Benjamin EJ.** Lifetime risk for the development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004, 110(9), S. 1042-1046.
5. **Eldar M., Canetti M., Rotstein Z., Boyko V., Gottlieb S., Kaplinsky E., Behar S.** Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and thrombolytics survey groups. *Circulation*. 1998, 97(10), S. 965-970.
6. **Pedersen OD., Bagger H., Kober L., Torp-Pedersen C. on behalf of the TRACE Study group.** The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J*. 1999, 20(10), S. 748-754.
7. **Lenzen MJ., Scholte op Reimer WJM., Boersma E., Vantrimpont PJMJ., Follath F., Swedberg K., Cleland J., Komajda M.** Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. 2004, 25(14), S. 1214-1220.
8. **Stevenson WG., Stevenson LW., Middlekauff HR., Fonarow GC., Hamilton MA., Woo MA., Saxon LA., Natterson PD., Steimle A., Walden JA., Tillisch JH.** Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996, 28(6), S. 1458-1463.
9. **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), S. 840-844.
10. **Furberg CD., Psaty BM., Manolio TA., Gardin JM., Smith VE., Rautaharju PM.** Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994, 74(3), S. 236-241.
11. **Ruo B., Capra AM., Jensvold NG., Go AS.** Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004, 43(3), S. 429-435.
12. **Allessie MA., Bonke FI., Schopman FJ.** Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res*. 1977, 41(1), S. 9-18.
13. **Rensma PL., Allessie MA., Lammers WJ., Bonke FI., Schalijs MJ.** Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res*. 1988, 62(2), S. 395-410.
14. **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), S. 87-95.
15. **Spach S., Heidlage JF., Dolber PC., Barr RC.** Electrophysiological effects of remodeling cardiac gap junctions and cell size: experimental and model studies of normal cardiac growth. *Circ Res*. 2000, 86(3), S. 302-311.

16. **Haissaguerre M., Marcus FI., Fischer B., Clementy J.** Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol. J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994, 5(9), S. 743-51.
17. **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), S. 67-74.
18. **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), S. 2369-429.
19. **Kirchhof P., Goette A., Gulba D., Hindricks G., Hohnloser SH.** Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Der Kardiologe.* 2012, 6, S. 12-27.
20. **Kannel WB., Abbott RD., Savage DD., McNamara PM.** Epidemiologic features of atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982, 306(17), S. 1018-22.
21. **Levy S., Maarek M., Coumel P., Guize L., Lekieffre J., Medvedowsky JL., Sebaoun A.** Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA-Study. The College of French Cardiologists. *Circulation.* 1999, 99(23), S. 3028-3035.
22. **Karch MR., Zrenner B., Deisenhofer I., Schreieck J., Ndrepepa G., Dong J., Lamprecht K., Barthel P., Luciani E., Schömig A., Schmitt C.** Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation. A randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation.* 2005, 111(22), S. 2875-80.
23. **Healey JS., Connolly SJ., Gold MR., Israel CW., Van Gelder IC., Capucci A., Lau CP., Fain E., Yang S., Bailleul C., Morillo CA., Carlson M., Themeles E., Kaufman ES., Hohnloser SH. und Investigators., ASSERT.** Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012, 366(2), S. 120-9.
24. **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. und Investigators., AFFIRM.** Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 2004, 109(12), S. 1509-13.
25. **Laupacis A., Boysen G., Connolly S.** Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994, 154(13), S. 1449-1457.
26. **Flaker GC., Blackshear JL., Mcbride R. Kronmal RA., Halperin JL., Hart RG.** Antiarrhythmic Drug Therapy and Cardiac Mortality in Atrial Fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1992, 20(3), S. 527-532.
27. **Hohnloser SH., Singh BN.** Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: definition, electrophysiologic mechanisms, incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995, 6(10), S. 920-936.
28. **Hohnloser SH., van de Loo A., Baedeker F.** Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol.* 1995, 26(4), S. 852-858.
29. **Hohnloser SH., Klingenhoben T., Singh BN.** Amiodarone-associated proarrhythmic effects: A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med.* 1994, 121(7), S. 529-535.
30. **Vorperian VR., Havighurst TC., Miller S., January CT.** Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1997, 30(3), S. 791-798.

31. Wyse DG., Waldo AL., DiMarco JP., Domanski MJ., Rosenberg Y., Schron EB., Kellen JC., Greene HL., Mickel MC., Dalquist JE., Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002, 347(23), S. 1825-33.
32. Camm, A.J., Lip, G.Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S.H., 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. *European heart Journal.* 2012, 33(21), S. 2719-2747.
33. Lip GYH., Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2010, Bd. 123(6), S. 483-88.
34. 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), S. 569-583.
35. Cox JL., Boineau JP., Schuessler RB., Kater KM., Lappas DG. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac surg.* 1993, 56(4), S. 814-823.
36. Swartz JF., Pellersels G., Silvers J., Patten L., Cervantez D. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 1994, 90(pt 2), S. I-335.
37. Jaïs P., Shah DC., Haïssaguerre M., Takahashi A., Lavergne T., Hocini M., Garrigue S., Barold SS., Le Métayer P., Clémenty J. Efficacy and safety of septal and left-atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999, 84 (9A), S. 139R-146R.
38. Ernst S., Schluter M., Ouyang F., Khanedani A., Cappato R., Hebe J., Volkmer M., Antz M., Kuck KH. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation.* 1999, 100(20), S. 2085-2092.
39. Haïssaguerre M., Jaïs P., Shah DC., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Le Mouroux A., Le Métayer P., Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998, 339(10), S. 659-666.
40. Goya M., Ouyang F., Ernst S., Volkmer M., Antz M., Kuck KH. Electroanatomic Mapping and Catheter Ablation of Breakthroughs From the Right Atrium to the Superior Vena Cava in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2002, 106(11), S. 1317-1320.
41. Hendricks G., Kottkamp H. Simultaneous noncontact mapping of left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2001, 104(3), S. 297-303.
42. Liu TY., Tai CT., Lee PC., Hsieh MH., Higa S., Ding YA., Chen SA. Novel concept of atrial tachyarrhythmias originating from the superior vena cava: insight from noncontact mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003, 14(5), S. 533-9.
43. Pappone C., Oreto G., Lamberti F., Vicedomini G., Loricchio ML., Shpun S., Rillo M., Calabrò MP., Conversano A., Ben-Haim SA., Cappato R., Chierchia S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation.* 1999, 100(11), S. 1203-1208.
44. Schneider MA., Ndrepepa G., Zrenner B., Karch MR., Schreieck J., Deisenhofer I., Schmitt C. Noncontact mapping-guided catheter ablation of atrial fibrillation associated with left atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000, 11(4), S. 475-479.
45. Khan AR., Khan S., Sheikh MA., Khuder S., Grubb B., Moukarbel GV. Catheter Ablation and Anti-Arrhythmic Drug Therapy as First or Second Line Therapy in the Management of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014, 7(5), S. 853-60.
46. Wynn GJ., Das M., Bonnett LJ., Panikker S., Wong T., Gupta D. Efficacy of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of

- Evidence from Randomised and Non-Randomised Controlled Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014, 7(5), S. 841-52.
47. **Fisher JD., Spinelli MA., Mookherjee D., Krumerman AK., Palma EC.** Atrial fibrillation ablation: Reaching the mainstream. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006, 29(5), S. 523-537.
48. **Cappato R., Calkins H., Chen SA., Davies W., Iesaka Y., Kalman J., Kim YH., Klein G., Packer D., Skanes A.** A worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation.* 2005, 111(9), S. 1100-1105.
49. **Saad E., Rossillo A., Saad C., Martin D., Bhargava M., Erciyes D., Bash D., Williams-Andrews M., Beheiry S., Marrouche N., Adams J., Pisanò E., Fanelli R., Potenza D., Raviele A., Bonso A., Themistoclakis S, Brachmann J., Saliba W., Schweikert R., Natale A.** Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution and influence of the ablation strategy. *Circulation.* 2003, 108(25), S. 3102–3107.
50. **GT., Nahass.** Fluoroscopy and the skin: implications for radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol.* 1995, 76(3), S. 174–176.
51. **M., Mahesh.** Fluoroscopy: patient radiation exposure issues. *Radiographics.* 2001, 21(4), S. 1033–1045.
52. **Lickfett L., Mahesh M., Vasamreddy C., Bradley D., Jayam V., Eldadah Z., Dickfeld T., Kearney D., Dalal D., Lüderitz B., Berger R., Calkins H.** Radiation exposure during catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2004, 110(19), S. 3003-10.
53. **Saito T., Waki K., Becker AE.** Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000, 11(8), S. 888-894.
54. **Kumagai K., Ogawa M., Noguchi H., Yasuda T., Nakashima H., Saku K.** Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 43(12), S. 2281-2289.
55. **Chen YJ., Chen YC., Chan P.** Angiotensin II increases the arrhythmogenic activity of pulmonary vein myocytes. *PACE.* 2003, 26, S. 632.
56. **Wazni OM., Marrouche NF., Martin DO., Verma A., Bhargava M., Saliba W., Bash D., Schweikert R., Brachmann J., Gunther J., Gutleben K., Pisano E., Potenza D., Fanelli R., Raviele A., Themistoclakis S., Rossillo A., Bonso A., Natale A.** Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005, 293(21), S. 2634-40.
57. **Jais P., Haissaguerre M., Shah DC., Chouairi S., Gencel L., Hocini M., Clémenty J.** A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.* 1997, 95(3), S. 572-6.
58. **Markides V., Schilling RJ., Ho SY., Chow AW., Davies DW., Peters NS.** Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation.* 2003, 107(5), S. 733-9.
59. **Todd DM., Skanes AC., Guiraudon G., Guiraudon C., Krahn AD., Yee R., Klein GJ.** Role of the posterior left atrium and pulmonary veins in human lone atrial fibrillation. Electrophysiological and Pathological Data From Patients Undergoing Atrial Fibrillation Surgery. *Circulation.* 2003, 108(25), S. 3108-3114.
60. **Sinner MF., Pfeufer A., Kääh S.** Genetik von Vorhofflimmern: seltene Mutationen, häufige Genvarianten und klinische Relevanz? *Herzsch. Elektrophys.* 2006, 17, S. 95-105.
61. **Wnuk M., Pera J., Jagieła J., Szczygiel E., Ferens A., Spisak K., Wołkow P., Kmieć M., Burkot J., Chrzanowska-Waśko J., Turaj W., Słowik A.** The rs2200733 variant on chromosome 4q25 is a risk factor for cardioembolic stroke related to atrial fibrillation in Polish patients. *Neurol Neurochir. Pol.* 2011, 45(2), S. 148-52.

62. **Kiliszek M., Kozluk E., Franaszczyk M., Lodzinski P., Piatkowska A., Ploski R., Opolski G.** The 4q25, 1q21, and 16q22 polymorphisms and recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Arch Med Sci.* 2016, 12(1), S. 38-44.
63. **Shoemaker M., Bollmann A., Lubitz S., Ueberham L., Saini H., Montgomery J., Edwards T., Yoneda Z., Sinner M., Sommer P., Arash A., Delaney J., Goyal S., Saavedra P., Kanagasundram A., Whalen SP., Roden DM., Hindricks G. Ellis CR., Ellinor PT., Darbar D., Husser D.** Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015, 8(2), S. 296-302.
64. **Hu Y., Wang H., Yeh H., Lee K., Lin Y., Chang S., Lo L., Tuan T., Li C., Chao T., Chung F., Liao J., Tang P., Tsai W., Chiou C., Chen S.** Association of Single Nucleotide Polymorphisms with Atrial Fibrillation and the Outcome after Catheter Ablation. *Acta Cardiol Sin.* 2016, 32(5), S. 523-531.
65. **Zhao L., Zhang G., Wen Z., Huang C., Wu H., Xu J., Qi B., Wang Z., Shi Y., Liu S.** Common variants predict recurrence after nonfamilial atrial fibrillation ablation in chinese han population. *Int J Cardiol.* 2017, 227, S. 360–366.
66. **Xie LH., Shanmugam M., Park JY., Zhao Z., Wen H., Tian B., Periasamy M., Babu GJ.** Ablation of sarcolipin results in atrial remodeling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012, 302(12), S. C1762–71.
67. **Uemura N., Ohkusa T., Hamano K., Nakagome M., Hori H., Shimizu M., Matsuzaki M., Mochizuki S., Minamisawa S., Ishikawa Y.** Down-regulation of sarcolipin mRNA expression in chronic atrial fibrillation. *Eur J Invest.* 2004, 34(11), S. 723-30.
68. **S., Nattel.** Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1999, 42(2), S. 298-308.
69. **Lai LP., Su MJ., Yeh HM., Lin JL., Chiang FT., Hwang JJ., Hsu KL., Tseng CD., Lien WP., Tseng YZ., Huang SK.** Association of the human mink gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2002, 144(3), S. 485-90.
70. **Li YY., Wang LS., Lu XZ.** Mink S38G Gene Polymorphism and Atrial Fibrillation in the Chinese Population: A Meta-Analysis of 1871 Participants. *Scientific World Journal.* 2014, 2014, S. 768681.
71. **Wang X., Ding P., Wang F., Liu Q.** Correlations of SCN5A gene polymorphisms with onset of atrial fibrillation. *Eur rev med pharmacol Sci.* 2019, 23(16), S. 7089-7097.
72. **Chen LY., Ballew JD., Herron KJ., Rodeheffer RJ., Olson TM.** A common polymorphism in SCN5A is associated with lone atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther.* 2007, 81(1), S. 35-41.
73. **Sanguinetti MC., Jiang C., Curran ME., and Keating MT.** A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell.* 1995, 81(2), S. 299-307.
74. **Trudeau MC., Warmke J., Ganetzky B., Robertson G.** HERG, a human inward rectifier in the voltage-gated potassium channel family. *Science.* 1995, 269(5220), S. 92-5.
75. **Vandenberg JL., Perry MD., Perrin MJ., Mann SA., Ke Y., Hill AP.** hERG K(+) channels: structure, function, and clinical significance. *Physiol rev.* 2012, 92(3).
76. **Curran ME., Splawski I., Timothy KW., Vincent GM., Green ED., Keating MT.** A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell.* 1995, 80(5), S. 795-803.
77. **Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G., Dilaveris E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J., La Meir M., Lane D., Lebeau JP., Lettino M., Lip GYH., Pinto FJ., Thomas GN., Valgimigli M., Van Gelder IC., Van Putte BP., Watkins CL.** 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2021, 42(5), S. 373-498.

78. **Gudbjartsson D., Arnar D., Helgadóttir A., Gretarsdóttir S., Holm H., Sigurdsson A., Jonasdóttir A., Baker A., Thorleifsson G., Kristjansson K., Pálsson A., Blondal T., Sulem P., Backman V., Hardarson G., Páldóttir E., Helgason A., Sigurjonsdóttir R., Sverrisson J., Kostulas K., Ng MCY., Baum L., So WY., Wong KS., Chan J., Furie K., Greenberg S., Sale M., Kelly P., MacRae C., Smith E., Rosand J., Hillert J., Ma RC., Ellinor P., Thorgeirsson G., Gulcher J., Kong A., Thorsteinsdóttir U., Stefansson K.** Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007, 448, S. 353-357.
79. **Kääb S., Darbar D., van Noord C., Dupuis J., Pfeufer A., Newton-Cheh C., Schnabel R., Makino S., Sinner MF., Kannankeril PJ., Beckmann BM., Choudry S., Donahue BS., Heeringa J., Perz S., Lunetta KL., Larson MG., Levy D., MacRae CA., Ruskin JN., Wacker A., Schömig A., Wichmann HE., Steinbeck G., Meitinger T., Uitterlinden AG., Witteman JC., Roden DM., Benjamin EJ., Ellinor PT.** Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2009, 30(7), S. 813-9.
80. **Viviani Anselmi C., Novelli V., Roncarati R., Malovini A., Bellazzi R., Bronzini R., Marchese G., Condorelli G., Montenero AS., Puca AA.** Association of rs2200733 at 4q25 with atrial fibrillation/flutter diseases in an Italian population. *Heart*. 2008, 94(11), S. 1394-6.
81. **Husser D., Adams V., Piorkowski C., Hindricks G., Bollmann A.** Chromosome 4q25 Variants and Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2010, 55(8), S. 747-53.
82. **Wang Q.S., Wang XF., Chen XD., Yu JF., Wang J., Sun J., Lu SB., Shen MY., Lu M., Li YG., Jin L.** Genetic polymorphism of KCNH2 confers predisposition of acquired atrial fibrillation in Chinese. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009, 20(10), S. 1158-62.
83. **Smith JG., Almgren P., Engström G., Hedblad B., Platonov PG., Newton-Cheh C., Melander O.** Genetic polymorphisms for estimating risk of atrial fibrillation: a literature-based meta-analysis. *J Intern Med*. 2012, 272(6), S. 573-82.
84. **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), S. e29-33.
85. **Ehrlich JR., Zicha S., Coutu P., Hébert TE., Nattel S.** Atrial fibrillation-associated minK38G/S polymorphism modulates delayed rectifier current and membrane localization. *Cardiovasc Res*. 2005, 67(3), S. 520-8.
86. **Husser D., Stridh M., Sörnmo L., Roden DM., Darbar D., Bollmann A.** A genotype dependent intermediate ECG phenotype in patients with persistent lone atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009, 2(1), S. 24-8.
87. **Qu ZJ., Yin YH.** Correlations between Mink S38G polymorphism and atrial fibrillation in old patients with chronic heart failure. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008, 24, S. 1053-1057.
88. **Zeng ZY., Pu JL., Tan C., Teng SY., Chen JH., Su SY., Zhou XY., Zhang S., Li YS., Wang FZ., Gu DF.** The association of single nucleotide polymorphism of slow delayed rectifier K⁺ channel genes with atrial fibrillation in Han nationality Chinese. *Chinese Journal of Cardiovascular Diseases*. 2005, 33(11), S. 987-991.
89. **Darbar D., Motsinger AA., Ritchie MD., Gainer JV., Roden DM.** Polymorphism modulates symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy in patients with lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007, 4(6), S. 743-9.
90. **Ueberham L., Bollmann A., Shoemaker MB., Arya A., Adams V., Hindricks G., Husser D.** Genetic ACE I/D Polymorphism and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013, 6(4), S. 732-737.

91. **Shanmugam M., Molina CE., Gao S., Severac-Bastide R., Fischmeister R., Babu GJ.** Decreased sarcolipin protein expression and enhanced sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺ uptake in human atrial fibrillation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011, 410(1), S. 97-101.
92. **Benson DW., Wang DW., Dymont M., Knilans TK., Fish FA., Strieper MJ., Rhodes TH., George AL. Jr.** Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest.* 2003, 112(7), S. 1019-28.
93. **Ackerman MJ., Siu BL., Sturner WQ., Tester DJ., Valdivia CR., Makielski JC., Towbin TA.** Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA.* 2001, 286(18), S. 2264-9.
94. **Butters TD., Aslanidi OV., Inada S., Boyett MR., Hancox JC., Lei M., Zhang H.** Mechanistic links between Na⁺ channel (SCN5A) mutations and impaired cardiac pacemaking in sick sinus syndrome. *Circ Res.* 2010, 107(1), S. 126-37.
95. **Paulussen AD., Gilissen RA., Armstrong M., Doevendans PA., Verhasselt P., Smeets HJ., Schulze-Bahr E., Haverkamp W., Breithardt G., Cohen N., Aerssens J.** Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med (Berl).* 2004, 82(3), S. 182-8.
96. **Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M., Brugada J., Brugada R., Corrado D., Gussak I., LeMarec H., Nademanee K., Perez Riera AR., Shimizu W., Schulze-Bahr E., Tan H., Wilde A.** Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005, 111(5), S. 659 – 70.
97. **Morita H., Kusano-Fukushima K., Nagase S., Fujimoto Y., Hisamatsu K., Fujio H., Haraoka K., Kobayashi M., Morita S., Nakamura K., Emori T., Matsubara H., Hina K., Kita T., Fukatani M., Ohe T.** Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2002, 40(8), S. 1437 – 44.
98. **Chen L., Zhang W., Fang C., Jiang S., Shu C., Cheng H., Li F., H Li.** Polymorphism H558R in the human cardiac sodium channel SCN5A Gene is associated with atrial fibrillation. *J Int Med Res.* 2011, 39(5), S. 1908-16.
99. **Darbar D., Kannankeril PJ., Donahue BS., Kucera G., Stubblefield T., Haines JL., George AL Jr., Roden DM.** Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation.* 2008, 117(15), S. 1927-3.
100. **Hof I., Chilukuri K., Arbab-Zadeh A., Scherr D., Dalal D., Nazarian S., Henrikson C., Spragg D., Berger R., Marine J., Calkins H.** Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009, 20(9), S. 1005-10.
101. **Sohns C., Sohn JM., Vollmann D., Lüthje L., Bergau L., Dorenkamp M., Zwaka PA., Hasenfuß G., Lotz J., Zabel M.** Left atrial volumetry from routine diagnostic work up prior to pulmonary vein ablation is a good predictor of freedom from atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013, 14(7), S. 684-91.
102. **Von Bary C., Dornia C., Eissnert C., Nedios S., Roser M., Hamer OW., Gerds-Li JH., Paetsch I., Jahnke C., Gebker R., Weber S., Fleck E., Kriatselis C.** Predictive value of left atrial volume measured by non-invasive cardiac imaging in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012, 34(2), S. 181-8.
103. **Abecasis J., Dourado R., Ferreira A., Saraiva C., Cavaco D., Santos KR., Morgado FB., Adragão P., Silva A.** Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2009, 11(10), S. 1289-94.
104. **Bergau L., Vollmann D., Luthie L., Sohn JM., Seegers J., Sohn C., Zabel M.** Measurement of Left Atrial Pressure is a Good Predictor of Freedom From Atrial Fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2014, 14(4), S. 181-93.

105. **Vranka I., Penz P., Dukat A.** Atrial conduction delay and its association with left atrial dimension, left atrial pressure and left ventricular diastolic dysfunction in patients at risk of atrial fibrillation. *Exp Clin Cardiol.* 2007, 12(4), S. 197-201.
106. **Stabile G., Bertaglia E., Turco P., Zoppo F., Iuliano A., Zerbo F., La Rocca V., De Simone A.** Role of pulmonary veins isolation in persistent atrial fibrillation ablation: the pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation (PIPA) study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009, 32 Suppl 1:, S. S116-9.
107. **Kojodjojo P., D O'Neill M., Lim P., Malcolm-Lawes L., Whinnett ZI., Salukhe T., Linton N., Lefroy D., Mason A., Wright I., Peters N., Kanagaratnam P., Davies D.** Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart.* 2010, 96(17), S. 1379–1384.
108. **Istratoaie, S., Roşu, R., Cismaru, G., Vesa, S., Puiu, M., Zdrenghea, D., Pop, D., and Buzoianu, A.** The Impact of Pulmonary Vein Anatomy on the Outcomes of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Medicina (Kaunas).* 2019, 55(11), S. 727.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ahmad Mohsen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Katheterablation bei Vorhofflimmern – Einfluss der Genetik auf den Langzeiterfolg“/ „Catheter Ablation of Atrial Fibrillation – The Impact of Genetics on the Long-Term Outcome„ 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) 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 un-wahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

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

9 Danksagung

Ich bedanke mich hiermit bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit unter seiner Leitung an der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Charité Campus Virchow Klinikum zu verwirklichen. Meinem Betreuer Prof. Dr. med. Leif-Hendrik Boldt danke ich für die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit, die Diskussionsbereitschaft und das mühevollen Korrekturlesen. Meine Ambition für die kardiologische Elektrophysiologie ist ihm zu verdanken.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und Geschwistern ganz herzlich danken. Mein Studium und diese Dissertation wären ohne ihre jahrelange Unterstützung nicht möglich gewesen.

Meiner Frau Suzanne und meinem Sohn danke ich genauso für ihre liebevolle Unterstützung und unermüdliche Ermutigung insbesondere auf den letzten Zügen dieser Arbeit.

Name, Vorname: Mohsen, Ahmad

Emailadresse: r.mosen@live.de

Matrikelnummer:

Promotionsbetreuer: Prof. Wilhelm Haverkamp

**Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Kardiologie,
Charite Campus Virchow Klinikum**

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Besucheranschrift:



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Ahmad Mohsen innerhalb der Service

Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 13.10.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die gewählte Statistik entspricht den Anforderungen an eine medizinische Promotion.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters/der Beraterin:



CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Dr. Jochen Kruppa
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Besucheranschrift: Rahel-Hirsch-Weg 5

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel