

Aus dem CharitéCentrum
für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Campus Virchow-Klinikum
Direktor: Prof. Dr. med. Burkert Pieske

Habilitationsschrift

Rhythmuskontrolle von Vorhofflimmern: Untersuchungen zur Verbesserung des Therapieerfolgs bei elektrischer Kardioversion und Katheterablation

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Leif-Hendrik Boldt
geboren am 15. Oktober 1975 in Berlin

Eingereicht:	Januar 2015
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel Radlach Pries
1. Gutachter/-in:	Prof. Dr. med. Dietmar Bänsch, Rostock
2. Gutachter/-in:	Prof. Dr. med. univ. Daniel Scherr, Graz

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
1 Einleitung	4
2 Eigene Arbeiten	8
2.1 Einfluss der Herzinsuffizienzmedikation auf den Erfolg einer elektrischen Kardioversion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern	8
2.2 Untersuchung zum midregionalen Proadrenomedullin	16
2.3 Analyse der linksatrialen Funktion mittels Speckle-Tracking- Echokardiographie	23
2.4 Analyse genetischer Varianten im Epoxidhydrolase-Gen	35
2.5 Evaluation eines Ablationskatheters mit Anpressdruckmessung	42
2.6 Evaluation eines Robotersystems zur Fernsteuerung des Ablationskatheters	51
3 Diskussion	58
4 Zusammenfassung	66
5 Literatur	68
Danksagung	80
Erklärung	81

Abkürzungen

ACE-I	ACE-Hemmer
ARB	Angiotensin-1-Rezeptorantagonist
BB	Betarezeptorenblocker
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B
CPVI	Zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation
DE-MRT	Delayed-Enhancement-Magnetresonanztomografie
eCV	Elektrische Kardioversion
EET	Epoxyeicosatriensäuren
EPHX2	Epoxidhydrolase-Gen
FTI	Druck-Zeit-Integral
KI	Konfidenzintervall
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MR-proADM	Midregionales Proadrenomedullin
MRT	Magnetresonanztomografie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PV	Pulmonalvenen
PVI	Pulmonalvenenisolation
RF	Radiofrequenz
ROC	Receiver Operating Characteristics
sEH	Lösliche Epoxidhydrolase
SNP	Einzelnukleotidpolymorphismus
VHF	Vorhofflimmern

1. Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste klinisch relevante anhaltende Herzrhythmusstörung beim Menschen. Aktuell haben ca. 1,5–2 % der Bevölkerung in Deutschland und Europa VHF, wobei Prävalenz und Inzidenz eine deutliche Altersabhängigkeit zeigen.¹ Es ist davon auszugehen, dass infolge der Veränderungen der Altersstruktur und der Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen in der Bevölkerung auch die Häufigkeit von VHF weiter ansteigen wird.²

Wird die Diagnose eines VHF gestellt, sollten zunächst die der Arrhythmie zugrunde liegenden Ursachen bzw. die hierfür relevanten Begleiterkrankungen – wie z. B. arterielle Hypertonie, Herzklappenvitien, aber auch metabolisches Syndrom, Schlafapnoe etc. – identifiziert und möglichst optimal therapiert werden.³ Da VHF mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Komplikationen, insbesondere mit einer deutlich vermehrten Rate an ischämischen Insulten, verbunden ist, sollte nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung eine orale Antikoagulation eingeleitet werden. Um diese im Einzelfall schwierige Entscheidung im Alltag zu erleichtern, wurden verschiedene Risikoprädiktionsmodelle sowohl für die Vorhersage des Thrombembolie- als auch des Blutungsrisikos entwickelt. Aktuell haben sich hierfür im klinischen Alltag das CHA₂DS₂-VASc-Modell sowie der HAS-BLED-Score durchgesetzt. Zudem stellt sich die Frage, ob eine Therapie zum Erhalt des Sinusrhythmus („Rhythmuskontrolle“) oder eher eine die Ventrikelfrequenz kontrollierende Behandlung („Frequenzkontrolle“) durchgeführt werden sollte. Beide Therapiestrategien wurden in mehreren randomisierten Studien miteinander verglichen. In keiner dieser Untersuchungen ergab sich für eine der beiden Behandlungsmaßnahmen ein prognostischer Vorteil.⁴⁻⁷ In diesem Zusammenhang ist allerdings zu erwähnen, dass eine Post-hoc-Analyse der größten mit dieser Fragestellung durchgeführten Untersuchung, der AFFIRM-Studie, einen

prognostischen Vorteil für die Patienten zeigte, bei denen ein Sinusrhythmus etabliert werden konnte. Dieser Vorsprung wurde allerdings durch die nachteiligen Effekte der hierfür notwendigen medikamentös-antiarrhythmischen Therapie negativ wieder ausgeglichen.⁸ Darüber hinaus hatten viele Patienten trotz medikamentös-antiarrhythmischer Therapie weiterhin VHF, sodass der mögliche Nutzen eines Sinusrhythmus hier erst gar nicht zum Tragen kommen konnte.

Bei tachykarden Herzrhythmusstörungen ist die Katheterablation inzwischen die am häufigsten angewandte Ablationsprozedur. Bei VHF kann damit in vielen Fällen eine höhere Rezidivfreiheit erreicht werden als mit einer alleinigen medikamentös-antiarrhythmischen Therapie.⁹ Bei ausgewählten Patienten (z. B. Menschen mit paroxysmalem VHF ohne relevante Begleiterkrankungen) wird die Katheterablation inzwischen oft schon als Erstlinientherapie durchgeführt, das heißt also vor dem Versuch einer medikamentös-antiarrhythmischen Behandlung.^{10, 11} In einer für diese Therapie bahnbrechenden Untersuchung konnte die Arbeitsgruppe um Haissaguerre zeigen, dass bei der Mehrheit der Patienten mit häufig auftretendem paroxysmalem VHF die Arrhythmie-auslösenden ektopen Erregungsherde im Bereich der trichterförmigen Einmündungen der Pulmonalvenen (PV) in den linken Vorhof lokalisiert sind.¹² Hieraus entwickelte sich für die Behandlung des VHF ein potenziell kurativer Therapieansatz, nämlich die Eliminierung der Trigger in den PV mittels Radiofrequenz(RF)-Katheterablation. Im weiteren Verlauf setzte sich dann aus Sicherheits- und Effektivitätsgründen die vollständige elektrische Isolation aller PV an ihren Einmündungsstellen in den linken Vorhof, die Pulmonalvenenisolation (PVI), als Standardbehandlung durch.^{13, 14} Am häufigsten wird hier – wie auch bei sämtlichen in der vorliegenden Untersuchung durchgeführten Ablationsprozeduren – die Punkt-für-Punkt-Ablation mit einem offen gekühlten RF-Ablationskatheter durchgeführt; es werden jedoch auch andere Ablationsformen wie beispielsweise Kälte- oder Laserenergie eingesetzt.^{15, 16} Ziel

all dieser Verfahren ist es, einen dauerhaften, kontinuierlichen transmuralen elektrischen Leitungsblock im Bereich der PV-Einmündungsstellen zu schaffen, möglichst ohne dabei umliegende Organe und Strukturen wie etwa den Ösophagus oder den Nervus phrenicus zu schädigen.^{17, 18}

Obwohl mit dieser Form der Katheterablation zum Teil sehr gute Ergebnisse erreicht werden können, sind die mittel- und langfristigen Erfolgsraten (definiert als vollständige Freiheit von VHF) insgesamt sehr unterschiedlich.¹⁹ Während einige Patienten nach ein oder zwei Ablationsprozeduren langfristig frei von VHF sind, kommt es bei anderen, zum Teil trotz mehrfacher Ablationen, zum Wiederauftreten von VHF oder anderen Vorhoffrhythmusstörungen wie atrialen Tachykardien oder Vorhofflattern.

Die Erfolgsraten einer Vorhofflimmerablation wie auch anderer rhythmisierender Verfahren hängen von verschiedenen prozeduralen und patientenspezifischen Faktoren ab. Entscheidend für den langfristigen Erhalt des Sinusrhythmus ist das Ausmaß des der Rhythmusstörung zugrunde liegenden elektrischen und strukturellen Substrats. Während Patienten mit elektrisch und strukturell wenig veränderten Vorhöfen, bei denen das VHF allein durch elektrische Erregungen aus den PV initiiert und aufrechterhalten wird, mit einer PVI potenziell kurativ behandelt werden können, trifft dies für andere Patienten mit elektrisch und strukturell stärker veränderten Vorhöfen nicht zu. In einigen Fällen sind die Vorhofveränderungen so stark ausgeprägt, dass eine rhythmisierende Therapie mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit keine Aussicht auf Erfolg hat. Die Faktoren zu identifizieren, die mit einer erhöhten respektive verminderten Wahrscheinlichkeit für die Etablierung und Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus nach rhythmuswiederherstellender (z.B. Kardioversion) bzw. rhythmuserhaltender Therapie (z.B. Katheterablation) assoziiert sind, ist von großer klinischer Bedeutung und ein Ziel der für die vorliegende Arbeit durchgeführten Studien.

Neben diesen patientenspezifischen Parametern ist die Erholung der elektrischen Leitung aus einer oder mehreren in den linken Vorhof einmündenden PV ein weiterer wichtiger Grund für VHF-Rezidive nach einer Katheterablation.⁹ Ursächlich hierfür sind nicht kontinuierliche oder nicht transmurale Ablationslinien um die PV-Trichter.²⁰ Auch wenn eine elektrische Isolation aller PV am Ende einer Ablationssitzung bei fast allen Patienten erreicht werden kann, ist dies nicht selten nur ein transienter Effekt, der an einzelnen Stellen z. B. durch eine vorübergehende Ödembildung verursacht wird. Kontinuierliche, anhaltende transmurale Läsionen zu schaffen ist weiterhin eine große Herausforderung, die entscheidend von der Katheterstabilität und dem Katheterkontakt abhängig ist. Dies am schlagenden Herzen mit den über die Leistengefäße eingebrachten Kathetern zu realisieren, ist zum Teil schwierig. Ein weiteres Ziel der für diese Arbeit durchgeführten Untersuchungen war es daher, neue Ablationstechnologien zu evaluieren, mit denen möglicherweise eine höhere Sicherheit und Effektivität von Katheterablationen erreicht werden kann.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Einfluss der Herzinsuffizienzmedikation auf den Erfolg einer elektrischen Kardioversion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern

Boldt LH, Rolf S, Huemer M, Parwani AS, Luft FC, Dietz R, Havekamp W.

Optimal heart failure therapy and successful cardioversion in heart failure patients with atrial fibrillation.

Am Heart J. 2008; 155: 890–5.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die elektrische Kardioversion (eCV) ist häufig die erste Maßnahme zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus bei Patienten mit symptomatischem persistierendem VHF. In dieser Arbeit wurden Sicherheit, Effektivität sowie weitere mit einer erfolgreichen eCV assoziierte Faktoren bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF) sowie persistierendem VHF untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden 148 konsekutive Patienten mit einer LV-EF ≤ 45 %. Von diesen konnten 105 Patienten (71 %) erfolgreich kardiovertiert werden, das heißt, sie blieben für mindestens 24 Stunden nach der Kardioversion im Sinusrhythmus und es wurden keine Komplikationen wie Thrombembolien, Zunahme der Herzinsuffizienz oder eine respiratorische Verschlechterung beobachtet. In der univariaten Analyse korrelierten die Dauer der aktuellen VHF-Episode, die LV-EF, die Genese der Herzinsuffizienz (ischämisch vs. nicht ischämisch), die Einnahme eines Betarezeptorenblockers (BB), eines ACE-Hemmers (ACE-I) bzw. eines Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten (ARB) sowie die Einnahme eines Mineralokortikoidrezeptor(MR)-Antagonisten mit dem Erfolg der

eCV. Der linksatriale Durchmesser hatte keinen Einfluss auf das Gelingen der Kardioversion, ebenso nicht die New-York-Heart-Association(NYHA)-Klasse. In der multivariaten Analyse waren die Einnahme eines BB (OR 5,55; 95 % KI 1,99–15,54) sowie eines ACE-I bzw. ARB (OR 3,39; 95 % KI 1,23–9,38) als unabhängige Faktoren mit einer erfolgreichen Kardioversion assoziiert. Patienten, die sowohl einen BB, einen ACE-I bzw. ARB als auch einen MR-Antagonisten eingenommen hatten, zeigten die höchsten Erfolgsraten der eCV (93 %), die Studienteilnehmer ohne jede Herzinsuffizienzmedikation die niedrigste (29 %). Eine eCV kann somit auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz und deutlich eingeschränkter LV-EF (Minimum in dieser Studie 15 %) sicher durchgeführt werden. Der Erfolg hängt mit dem Vorbestehen einer adäquaten Herzinsuffizienzmedikation zusammen, die daher vor einem Kardioversionsversuch möglichst optimiert werden sollte.

Boldt LH, Rolf S, Huemer M, Parwani AS, Luft FC, Dietz R, Haverkamp W. *Optimal heart failure therapy and successful cardioversion in heart failure patients with atrial fibrillation*. Am Heart J. 2008; 55(5):890-5. doi: 10.1016/j.ahj.2007.12.015.

2.2 Untersuchung zum midregionalen Proadrenomedullin

Parwani AS, von Haehling S, Kolodziejcki AI, Huemer M, Wutzler A, Attanasio P, Stojakovic T, Scharnagl H, Haverkamp W, Boldt LH.

Mid-regional proadrenomedullin levels predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation.

Int J Cardiol. 2015; 180: 129–33.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die Bedeutung von aus dem Blut gewonnenen kardiovaskulären Biomarkern in der Risikostratifizierung von Patienten mit VHF konnte in der Vergangenheit in verschiedenen Studien gezeigt werden.²¹ Diese Marker spielen einerseits bei der Einschätzung des Schlaganfallrisikos eine Rolle, andererseits auch in der Therapiesteuerung. Relativ ausführlich untersucht ist hier z. B. das natriuretische Peptid Typ B (BNP).²² BNP wird überwiegend bei verstärkter Wandspannung, wie sie bei erhöhter Vor- oder Nachlast des Herzens vorkommt, von Myozyten sezerniert. Bei VHF scheinen erhöhte BNP-Konzentrationen Ausdruck einer atrialen Dysfunktion zu sein. Kürzlich wurde mit dem Adrenomedullin ein weiterer Biomarker identifiziert, der bei verschiedenen kardialen Erkrankungen wie der koronaren Herzerkrankung und der Herzinsuffizienz erhöht ist und dem BNP in der Risikoprädiktion gegebenenfalls überlegen sein könnte.²³ Da das Adrenomedullin jedoch nur eine sehr kurze Plasmahalbwertszeit hat, ist seine zuverlässige Bestimmung äußerst schwierig. MR-proADM (midregionales Proadrenomedullin) korreliert direkt mit der Adrenomedullin-Konzentration und ist im Vergleich sehr viel stabiler.

In der vorliegenden Studie wurde an 87 Patienten untersucht, welche Wertigkeit die Messung der MR-proADM-Konzentration für die Vorhersage von Rezidiven einer Vorhofrhythmusstörung innerhalb von 12 Monaten nach einer Katheterablation besitzt. Vor der Ablation betrug die mittlere MR-proADM-Konzentration $0,72 \text{ nmol/l} \pm 0,22 \text{ nmol/l}$. Patienten, bei denen innerhalb der Nachbeobachtungsphase erneut eine Vorhofrhythmusstörung auftrat, hatten vor der Ablation deutlich höhere MR-proADM-Konzentrationen ($0,89 \text{ nmol/l} \pm 0,29 \text{ nmol/l}$) als Studienteilnehmer, bei denen in diesem Zeitraum keine Vorhofrhythmusstörungen mehr auftraten ($0,65 \text{ nmol/l} \pm 0,14 \text{ nmol/l}$). Mithilfe einer ROC (Receiver Operating Characteristics)-Kurven-Analyse konnte eine MR-proADM-Konzentration von $0,82 \text{ nmol/l}$ vor Ablation mit einer Sensitivität von 64 % und einer Spezifität von 98 % als bester Grenzwert für die Vorhersage eines Rezidivs nach Ablation ermittelt werden. Das MR-proADM war dabei allen gängigen klinischen Parametern wie Größe des linken Vorhofs, LV-EF, Body-Mass-Index (BMI) u.a., aber auch dem BNP in der Vorhersage des Ablationserfolgs überlegen. Das MR-proADM ist daher als vielversprechender Biomarker in der Therapiesteuerung von Patienten mit VHF anzusehen.

Parwani AS, von Haehling S, Kolodziejcki AI, Huemer M, Wutzler A, Attanasio P, Stojakovic T, Scharnagl H, Haverkamp W, Boldt LH. *Mid-regional proadrenomedullin levels predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation*. Int J Cardiol. 2015; 180: 129–33. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.117.

2.3 Analyse der linksatrialen Funktion mittels Speckle-Tracking-Echokardiografie

Morris DA, Parwani A, Huemer M, Wutzler A, Bekfani T, Attanasio P, Friedrich K, Kühnle Y, Haverkamp W, Boldt LH.

Clinical significance of the assessment of the systolic and diastolic myocardial function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation and low CHADS₂ index treated with catheter ablation therapy.

Am J Cardiol. 2013; 111: 1002–11.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Neben einer Erholung der PV-Leitung spielt die Ausprägung des linksatrialen Substrats eine wesentliche Rolle beim Wiederauftreten von Vorhofrhythmusstörungen nach Katheterablation. Die Ausdehnung des veränderten Vorhofmyokards vor einer Katheterablation zu bestimmen gelingt nur unter sehr hohem Aufwand mittels Kernspintomografie und Anwendung spezifischer Software-Algorithmen.²⁴ Aufgrund der großen Zahl von Patienten mit VHF sind leichter anwendbare und breiter verfügbare Methoden erforderlich, um im Vorfeld einer geplanten Katheterablation eine Vorstellung über die bereits eingetretenen strukturellen Veränderungen des Vorhofmyokards zu erhalten. Die Echokardiografie mittels Speckle-Tracking-Analyse stellt hier eine vielversprechende Methode dar.²⁵

In der vorliegenden Studie wurde an 84 Patienten mit paroxysmalem VHF und wenigen Begleiterkrankungen in einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich $19,2 \pm$

5,4 Monaten nach VHF-Ablation untersucht, welche Bedeutung der mittels zweidimensionaler Speckle-Tracking-Echokardiografie ermittelten systolischen und diastolischen Funktion des linken Vorhofs für die Vorhersage von Rezidiven einer Vorhofrhythmusstörung zukommt. Als wesentliche echokardiographische Parameter, die mit einem Rezidiv von VHF oder anderen Vorhofrhythmusstörungen assoziiert waren, erwiesen sich die linksatriale systolische Dysfunktion (definiert als linksatriale Strain Rate $> -0,85 \text{ s}^{-1}$) sowie die linksatriale diastolische Dysfunktion (definiert als linksatriale Strain Rate $< 18,8 \%$). Von den Patienten mit systolischer atrialer Dysfunktion hatten im Nachbeobachtungszeitraum 43 % ein Rezidiv, bei den Patienten mit diastolischer atrialer Dysfunktion waren es 42 %. Studienteilnehmer ohne linksatriale systolische Dysfunktion erlitten nur in 13 %, Patienten ohne linksatriale diastolische Dysfunktion sogar nur in 10 % der Fälle ein Rezidiv. Der alleinige Nachweis einer Vergrößerung des linken Vorhofs (definiert als linksatrialer Volumenindex (LAVI) $> 28 \text{ ml/m}^2$ Körperoberfläche) war nicht mit der Erfolgsrate der Katheterablation assoziiert.

Die Speckle-Tracking-Echokardiografie des linken Vorhofs scheint gut geeignet zu sein, diejenigen Patienten zu identifizieren, die eine höhere bzw. niedrigere Wahrscheinlichkeit haben, nach einer VHF-Ablation ein Rezidiv von Vorhofrhythmusstörungen zu erleiden.

Morris DA, Parwani A, Huemer M, Wutzler A, Bekfani T, Attanasio P, Friedrich K, Kühnle Y, Haverkamp W, Boldt LH. *Clinical significance of the assessment of the systolic and diastolic myocardial function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation and low CHADS2 index treated with catheter ablation therapy.* Am J Cardiol. 2013; 111: 1002–11. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.021.

2.4 Analyse genetischer Varianten im Epoxidhydrolase-Gen

Wutzler A, Kestler C, Perrot A, Loehr L, Huemer M, Parwani AS, Attanasio P, Özcelik C, Schunck WH, Gollasch M, Haverkamp W, Boldt LH.

Variations in the human soluble epoxide hydrolase gene and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation.

Int J Cardiol. 2013; 168: 3647–51.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Epoxyeicosatriensäuren (EET) zeigten in verschiedenen experimentellen Modellen kardioprotektive Effekte. Hier wurden sowohl inflammationsmodulierende als auch Ionenkanal-modulierende Effekte nachgewiesen.²⁶ EET werden von der löslichen Epoxidhydrolase (sEH) in Diole mit niedrigerer biologischer Aktivität metabolisiert.²⁷ In Tiermodellen konnte ein antiarrhythmischer Effekt bei Hemmung der sEH nachgewiesen werden.²⁸ Inzwischen wurden mehrere genetische Varianten im Epoxidhydrolase-Gen (EPHX2), dem Gen also, das die sEH kodiert, identifiziert. Davon führen einige zu einer gesteigerten, andere zu einer reduzierten sEH-Aktivität.²⁹ In der vorliegenden Studie wurden zwei der bekannten EPHX2-Varianten (rs41507953 und rs751141) an 218 Patienten mit VHF-Ablation sowie einer Kontrollgruppe mit 268 Patienten ohne VHF untersucht. Häufigkeit und Verteilung der gefundenen genetischen Varianten unterschieden sich dabei zwischen den Patienten mit und ohne VHF nicht, sodass hier kein relevanter Einfluss auf das Auftreten von VHF anzunehmen ist. Die 218 Patienten, bei denen eine VHF-Ablation erfolgte, wurden anschließend über maximal 2 Jahre nachbeobachtet. Die Rezidivhäufigkeit von Vorhofrhythmusstörungen betrug nach 12

Monaten 20 % und nach 24 Monaten 35 %. Zwischen dem Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP) rs41507953 und der VHF-Rezidivrate nach Ablation bestand keine signifikante Korrelation. Es zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen dem SNP rs751141 und dem Erfolg der Ablation. 35 % bzw. 68 % der Patienten mit mindestens einem Nicht-Wildtyp-Allel hatten nach 12 sowie 24 Monaten erneut eine Vorhoffrhythmusstörung, wohingegen dies nur bei 18 % bzw. 29 % der Wildtyp-homozygoten Patienten der Fall war. Dieses Ergebnis erscheint zunächst überraschend, da das Vorhandensein eines Nicht-Wildtyp-Allels mit einer niedrigeren sEH-Aktivität und damit mit höheren EET-Konzentrationen assoziiert ist. Entsprechend wurde das Vorhandensein eines Nicht-Wildtyp-Allels als kardioprotektiv beschrieben.²⁹ Eine mögliche Erklärung für dieses zunächst überraschende Ergebnis könnte in der Katheterablation zu finden sein, da hier gezielt ein Myokardschaden herbeigeführt wird. Es ist denkbar, dass Patienten mit höheren EET-Konzentrationen häufiger Leitungserholungen im Bereich der PV nach einer Katheterablation aufweisen und somit höhere Rezidivraten haben. Diese Hypothese sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Wutzler A, Kestler C, Perrot A, Loehr L, Huemer M, Parwani AS, Attanasio P, Özcelik C, Schunck WH, Gollasch M, Haverkamp W, Boldt LH. *Variations in the human soluble epoxide hydrolase gene and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation*. Int J Cardiol. 2013; 168: 3647–51. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.010.

2.5 Evaluation eines Ablationskatheters mit Anpressdruckmessung

Wutzler A, Huemer M, Parwani AS, Blaschke F, Haverkamp W, Boldt LH.

Contact force mapping during catheter ablation for atrial fibrillation: procedural data and one-year follow-up.

Arch Med Sci. 2014; 10: 266–72.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Stabilität und ausreichender Wandkontakt des Ablationskatheters sind essenzielle Voraussetzungen für die Erzeugung einer transmuralen Ablationsläsion. Nicht kontinuierliche transmurale Ablationsläsionen sind die Hauptursache für Erholungen der elektrischen Leitung aus den in den linken Vorhof einmündenden PV und somit relevante Faktoren für das Wiederauftreten von VHF nach einer Katheterablation.²⁰ Wird die Ablation mit zu geringem oder zu instabilem Wandkontakt durchgeführt, resultieren ineffektive Läsionen.³⁰ Ist der Kontakt zu dicht, erhöht sich das Risiko für Myokardperforationen und Perikardtamponaden.³¹ In der vorliegenden Studie wurde ein neuer Ablationskatheter – der die Möglichkeit bietet, den Anpressdruck zu messen – an 31 Patienten, die eine Katheterablation aufgrund von VHF erhielten, untersucht. Eine historische Gruppe von 112 Patienten, bei denen eine VHF-Ablation mit einem Katheter durchgeführt wurde, der diese zusätzliche Funktion nicht aufwies, diente als Kontrollgruppe. Bei der Versuchsgruppe konnten die Untersucher in Echtzeit Höhe, Richtung und zeitlichen Verlauf des Anpressdrucks sehen und entsprechend darauf reagieren. In der mit dem konventionellen Katheter ablatierten Gruppe stand diese Information

nicht zur Verfügung und die Untersucher mussten sich auf erfahrungsbasierte Surrogatparameter wie die Bewegung des Ablationskatheters unter Röntgendurchleuchtung, die von der Katheterspitze abgeleiteten Elektrogramme oder die taktile Rückkopplung verlassen. Die mittlere Prozedurdauer war in der Gruppe, bei der der Katheter mit Anpressdruckmessung zum Einsatz kam, relevant kürzer als in der Gruppe, die mit einem konventionellen Ablationskatheter behandelt wurde (128 min. \pm 29 min. vs. 158 min. \pm 31 min.). Während der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase waren Rezidive von Vorhofrhythmusstörungen in der Versuchsgruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe (16,1 % vs. 36,6 %). Mit der Echtzeitdarstellung des Katheteranpressdrucks erhält der Untersucher somit eine zusätzliche wichtige Information, die bei entsprechender Anwendung positive Effekte auf das Ablationsergebnis haben dürfte. Weitere multizentrische randomisierte Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu überprüfen.

Wutzler A, Huemer M, Parwani AS, Blaschke F, Haverkamp W, Boldt LH. *Contact force mapping during catheter ablation for atrial fibrillation: procedural data and one-year follow-up*. Arch Med Sci. 2014; 10: 266–72. doi: 10.5114/aoms.2014.42578.

2.6 Evaluation eines Robotersystems zur Fernsteuerung des Ablationskatheters

Wutzler A, Wolber T, Parwani AS, Huemer M, Attanasio P, Blaschke F, Haegeli L, Haverkamp W, Duru F, Boldt LH.

Robotic ablation of atrial fibrillation with a new remote catheter system.

J Interv Card Electrophysiol. 2014; 40: 215–9.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

In dieser Studie wurde ein Robotersystem, mit dem der Ablationskatheter ferngesteuert manipuliert werden kann, erstmalig bei der Katheterablation von VHF evaluiert.³²
³³ Potenzielle Vorteile der Roboter-assistierten Steuerung des Ablationskatheters liegen einerseits in der niedrigeren Röntgenstrahlenexposition, da der Untersucher den Katheter aus großer Entfernung zur Strahlenquelle steuern kann. Darüber hinaus dürfte sich ein Vorteil aus der präziseren und weniger vom Untersucher abhängigen Bewegung des Ablationskatheters ergeben.^{34, 35} Das in dieser Studie untersuchte Robotersystem (Amigo® Remote Catheter System, Catheter Robotics, Bud Lake, New Jersey, USA) besteht aus einem auf dem Untersuchungstisch platzierten ferngesteuerten Kathetermanipulator sowie einer kabelgebundenen Fernbedienung. In den Kathetermanipulator wird der Griff eines konventionellen Ablationskatheters eingelegt und dort befestigt, nachdem der Katheter über Standardschleusen in der entsprechenden Herzkammer platziert wurde. Über die Fernsteuerung kann der Ablationskatheter ähnlich wie bei der manuellen Steuerung dann vorgeschoben, zurückgezogen, rotiert und gekrümmt werden. In der vorliegenden Machbarkeitsstudie wurde in zwei Zentren (Charité – Campus Virchow-Klinikum und Universitätshospital Zürich) bei insgesamt

40 Patienten eine PVI mit dem Amigo®-System durchgeführt. 79 Patienten, bei denen im gleichen Zeitraum eine vergleichbare Ablation manuell ohne Einsatz eines Robotersystems erfolgte, dienten als Kontrollgruppe. In beiden Gruppen konnte eine Isolation aller PV als prozeduraler Endpunkt erreicht werden. Bezüglich der Prozedurdauer, der insgesamt abgegebenen Ablationsenergie sowie der Durchleuchtungsdauer zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Zeitdauer, in der der Untersucher der Röntgenstrahlung ausgesetzt war, war jedoch in der mit dem Amigo®-System ablatierten Gruppe deutlich kürzer (13,4 min. ± 6,1 min. vs. 23,9 min. ± 5,4 min.). Schwere akute prozedurassoziierte Komplikationen wie Perikardtamponaden traten bei keinem Eingriff auf. Die Studie konnte somit zeigen, dass eine Katheterablation von VHF mit dem Amigo®-System grundsätzlich machbar ist. Daten über die Häufigkeit späterer Komplikationen sowie die langfristigen Erfolgsraten der mit dem Amigo®-System behandelten Patienten stehen bislang nicht zur Verfügung, sodass noch keine Aussagen über die langfristige Sicherheit und Effektivität gemacht werden können.

Wutzler A, Wolber T, Parwani AS, Huemer M, Attanasio P, Blaschke F, Haegeli L, Haverkamp W, Duru F, Boldt LH. *Robotic ablation of atrial fibrillation with a new remote catheter system*. J Interv Card Electrophysiol. 2014; 40: 215–9. doi: 10.1007/s10840-014-9895-x.

3 Diskussion

Die einem VHF zugrunde liegenden Mechanismen sind komplex und variieren von Patient zu Patient. Mit der Erkenntnis, dass bei einigen Patienten das VHF durch ektope elektrische Erregungen aus den PV ausgelöst und durch die anatomischen³⁶, neuronalen³⁷ und elektrophysiologischen³⁸ Besonderheiten im Bereich der PV-Einmündung in den linken Vorhof aufrechterhalten wird, haben sich die Therapieoptionen bei VHF mit der PVI erheblich erweitert. Bei manchen Patienten reicht eine alleinige PVI jedoch nicht aus; hier kann eine längerfristige Rhythmusstabilität erst durch Ablation weiterer Gebiete erreicht werden. Bisher besteht jedoch noch keine Einigkeit darüber, bei welchen Patienten zusätzliche Ablationen erforderlich sind und in welcher Form.^{14, 39-43} Manche Patienten können auch trotz mehrfacher extensiver Ablationen nicht dauerhaft rhythmisiert werden. Es ist daher von großer klinischer Relevanz, möglichst einfach anwendbare Parameter zu identifizieren, um die Patienten zu selektieren, bei denen ein solches Vorgehen zu einer möglichst hohen Erfolgsrate führt. Bisher sind hier als wesentliche Faktoren der Typ des VHF (paroxysmal, persistierend, chronisch persistierend) sowie die Vorhofgröße beschrieben worden.^{44, 45} Zu den genannten Parametern liegen jedoch einerseits widersprüchliche Ergebnisse vor, andererseits sind die ermittelten Korrelationen zum Teil so gering, dass bisher keiner dieser Parameter – abgesehen von einer massiven Vergrößerung des linken Vorhofs – in der klinischen Routine den Ausschluss eines Patienten von der Katheterablation nachweislich begründen könnte.

Einer der wesentlichen Faktoren für das Wiederauftreten von VHF nach einer rhythmisierenden Behandlung ist das Ausmaß bestimmter struktureller Veränderungen des linken Vorhofs: die atriale Fibrose. Fibrotisch veränderte Gebiete zeigen eine elektrische Leitungsverzögerung bis hin zum Leitungsblock, was Wiedereintrittserregungen

stabilisieren und somit ein VHF aufrechterhalten kann.⁴⁶ Der Prozess der Vorhoffibrosierung wird auch als strukturelles atriales Remodeling bezeichnet. Je ausgeprägter diese Veränderung ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, mit einer Katheterablation einen dauerhaften Sinusrhythmus zu erreichen. Als eine Variante kann dieser Prozess zu einer Dilatation der Vorhöfe führen. Es gibt aber auch Formen, bei denen ein normal großer linker Vorhof fibrotisch verändert ist.⁴⁷ Diese Tatsache erklärt, warum die Vorhofgröße allein zur Patientenselektion nicht ausreicht und andere, sensitivere Parameter erforderlich sind, um das Ausmaß der fibrotischen Veränderungen zu detektieren.

Ein wesentlicher externer Stressor, der zur Entwicklung eines atrialen Remodelings beiträgt, ist der erhöhte Füllungsdruck des linken Ventrikels. In *Originalarbeit 2* konnten wir zeigen, dass eine erhöhte Serum-MR-proADM-Konzentration mit der Rezidivhäufigkeit nach VHF-Ablation korreliert. Das MR-proADM war dabei dem BNP überlegen, das in verschiedenen Studien ebenfalls mit einer erhöhten Rezidivrate von VHF nach rhythmisierender Behandlung assoziiert war.^{22, 48-50} Ähnlich wie das BNP ist auch das MR-proADM bei Zuständen verstärkter atrialer und ventrikulärer Wandspannung erhöht.⁵¹ Auch wenn noch nicht belegt, ist es doch wahrscheinlich, dass erhöhte MR-proADM-Konzentrationen ebenso mit einem stärker fibrotisch veränderten Vorhof korrelieren. Eine erhöhte Serum-MR-proADM-Konzentration könnte somit als laborchemischer Surrogatparameter für strukturelle atriale Veränderungen dienen. In der gleichen Untersuchung konnte zudem gezeigt werden, dass bei Patienten, die nach der Ablation im Sinusrhythmus blieben, auch die MR-proADM-Konzentration abnahm, während dies bei den Patienten mit einem VHF-Rezidiv nicht der Fall war. Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese, dass das VHF selbst zu seiner Aufrechterhaltung beiträgt.

Erstmals wurde diese Hypothese 1995 in einer Studie aus der Arbeitsgruppe von Allessie untersucht.⁵² Hier wurden elektrophysiologische Veränderungen beschrieben, die durch schnelle Vorhofstimulation hervorgerufen werden und zur Entwicklung und Aufrechterhaltung von VHF beitragen. Dieses Phänomen wurde als elektrisches Remodeling bezeichnet. Die elektrophysiologischen Prozesse scheinen im Bereich der PV besonders deutlich ausgeprägt zu sein⁵³, was wiederum die Rolle der PV in der Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF unterstreicht. Neben diesem elektrischen Remodeling kommt es aber durch das VHF wahrscheinlich auch zu einem strukturellen Remodeling.⁴⁷ Diese strukturellen Veränderungen sind bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz vermutlich besonders stark ausgeprägt.

In *Originalarbeit 1* zeigte sich, dass bei Patienten mit einer eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion die Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion vom Vorbestehen einer möglichst optimalen Herzinsuffizienzmedikation abhängt. VHF und Herzinsuffizienz sind eng miteinander verbunden.⁵⁴ Einerseits kann ein VHF eine Herzinsuffizienz verursachen oder verstärken, andererseits begünstigt eine Herzinsuffizienz die Entwicklung eines VHF. Dabei spielt ein erhöhter enddiastolischer linksventrikulärer Druck eine wesentliche Rolle. Dieser kann zu einer atrialen Dehnung führen, die wiederum eine gesteigerte ektope Erregung, z.B. im Bereich der PV, und damit ein frühzeitiges Wiederauftreten von VHF nach einer eCV induzieren kann. Da eine optimierte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie der atrialen Dehnung entgegenwirkt, könnte hierin eine Erklärung für die höheren Erfolgsraten der eCV unter entsprechender Medikation liegen. Neben diesen elektrophysiologischen Effekten führt ein erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck langfristig auch zu strukturellen Veränderungen der Vorhöfe.

Die Tatsache, dass die zur Pathophysiologie des VHF beitragenden Begleiterkrankungen für eine erfolgreiche rhythmisierende Therapie möglichst optimal behandelt sein sollten, trifft nicht nur auf die Herzinsuffizienz zu. Kürzlich konnte in einer Studie aus der Arbeitsgruppe von Sanders gezeigt werden, dass sich die Erfolgsraten einer VHF-Ablation durch die optimale Behandlung der Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Übergewicht, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Schlafapnoe, Rauchen und Alkoholkonsum deutlich verbessern lassen (Arrest-AF-Studie).³ Durch die adäquate Therapie der Risikofaktoren kam es auch zu einer deutlichen Verbesserung des strukturellen Remodelings mit einer relevanten Reduktion sowohl des linksatrialen Volumens als auch der linksventrikulären Hypertrophie. Allerdings findet sich ein strukturelles Vorhofremodeling auch bei Patienten ohne relevante Risikofaktoren. Diese Patienten frühzeitig zu identifizieren stellt weiterhin eine große Herausforderung dar. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass es mittels DE-MRT und spezieller Analysesoftware möglich ist, das Ausmaß einer atrialen Fibrose relativ genau zu quantifizieren und zu lokalisieren. Die Ausdehnung der im MRT detektierten atrialen Fibrose war dabei klinischen und gängigen echokardiographischen Variablen in der Vorhersage des langfristigen Ablationserfolgs überlegen.⁵⁵

Da ein solches MRT nicht allgemein verfügbar und durch die relativ hohen Kosten in der breiten Anwendung limitiert ist, kommt der Etablierung einfach anwendbarer Methoden zur Quantifizierung struktureller Veränderungen der Vorhöfe eine große Bedeutung zu. Ein diesbezüglich vielversprechendes Verfahren ist die Speckle-Tracking-Echokardiografie.²⁵ Hier handelt es sich um eine relativ neue Methode zur Funktionsanalyse des Myokards. Wesentliche Parameter der Herzmuskelfunktion sind die myokardiale Deformation (Strain) und die myokardiale Deformation in der Zeit (Strain Rate) während des Herzzyklus. Diese Faktoren können entweder mit der Methode des Ge-

webedopplers oder der Speckle-Tracking-Analyse bestimmt werden.⁵⁶ Der Gewebedoppler hat den Vorteil, dass er auch bei reduzierter Schallqualität anwendbar ist, jedoch den entscheidenden Nachteil, dass er stark winkelabhängig ist und daher nur axial zum Schallkopf durchgeführt werden kann. Dieser Nachteil besteht bei der Analyse mittels Speckle Tracking nicht. Das Speckle-Muster entsteht in der Ultraschall Diagnostik durch Interferenzen von zufällig auftretenden Streuechos und erzeugt das leicht körnig aussehende Bild des Ultraschalls. Da sich das Speckle-Muster mit dem Gewebe bewegt, folgt es der Myokardbewegung. Die resultierenden typischen Muster definieren damit eine Region, deren Bewegung während des Herzzyklus mit spezieller Software verfolgt und analysiert werden kann. Für die Bestimmung der systolischen und diastolischen ventrikulären Funktion ist das Speckle Tracking inzwischen gut untersucht.⁵⁷⁻⁵⁹ Die Bedeutung dieser Methode in der Analyse der Vorhoffunktion, insbesondere in der Therapiesteuerung bei Patienten mit Vorhofflimmern, steht jedoch noch am Anfang.²⁵

In *Originalarbeit 3* wurden die mittels Speckle Tracking analysierten funktionellen Parameter linksatrialer Strain und linksatriale Strain Rate mit der Fragestellung untersucht, inwieweit sich hier bei Patienten mit paroxysmalem VHF nach einer Katheterablation Rezidive vorhersagen lassen. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, in denen ebenfalls die Speckle-Tracking-Analyse bei Patienten mit VHF angewandt wurde, waren die funktionellen Parameter (linksatrialer Strain und linksatriale Strain Rate) den statischen Parametern (linksatriale Größe, linksatrialer Durchmesser und linksatriales Volumen) in der Vorhersage eines VHF-Rezidivs nach rhythmisierender Behandlung durch Kardioversion oder Katheterablation überlegen.⁶⁰⁻⁶⁷ Der linksatriale Strain und die linksatriale Strain Rate korrelierten dabei sehr gut mit dem in der DE-MRT detektierten Ausmaß der atrialen Fibrose⁶⁸, sodass sich die

Speckle-Tracking-Echokardiografie der Vorhöfe zukünftig zu einer wichtigen Untersuchungsmethode in der Therapiesteuerung von Patienten mit VHF entwickeln könnte.

Neben dem Ausmaß der strukturellen atrialen Veränderungen spielt insbesondere auch die elektrische Leitungserholung abladierter Gebiete eine entscheidende Rolle beim Auftreten von VHF-Rezidiven nach Katheterablation.⁹ In histologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass hierfür nicht kontinuierliche oder nicht transmurale Ablationsläsionen verantwortlich sind.²⁰ Entscheidend für die Entstehung einer transmuralen Läsion sind neben der Ablationsenergie der Wandkontakt und die Stabilität des Ablationskatheters.⁶⁹ Beide Parameter konnten bisher nur indirekt durch Visualisierung des Katheters bei der Röntgendurchleuchtung bzw. im 3-D-Mappingsystem oder anhand der von der Katheterspitze abgeleiteten Elektrogramme beurteilt werden. Seit Kurzem stehen Ablationskatheter zur Verfügung, mit denen sich Stärke und Richtung des Katheteranpressdrucks an das Gewebe in Echtzeit darstellen lassen. In *Originalarbeit 5* konnte gezeigt werden, dass sich bei Anwendung eines solchen Katheters (TactiCath, Endosense/St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) sowohl die Prozedurdauer als auch die Rezidivrate atrialer Rhythmusstörungen nach einer PVI reduzieren lassen. In der ersten multizentrischen Studie, die diesen Katheter bei der Ablation von VHF evaluiert hat (TOCCATA-Studie⁷⁰), konnten die Untersucher die Anpressdruckinformation sehen, es wurden jedoch keine spezifischen Vorgaben zu den angestrebten Zielwerten gemacht. Die Ergebnisse zeigten, dass 5 % aller Läsionen mit einem niedrigen Anpressdruck von weniger als 10 g gesetzt wurden. Alle Patienten, bei denen der durchschnittliche Anpressdruck bei der Ablation unter 10 g lag, hatten während der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase ein VHF-Rezidiv, wohingegen 80 % der Patienten mit einem mittleren Anpressdruck von mehr als 20 g rezidivfrei blieben. Interessant an diesen Ergebnissen ist außerdem, dass bei allen durchgeführten Prozeduren, also auch bei nur niedrigem Anpressdruck während der Ablation, am

Ende eine vollständige elektrische Isolation der PV erreicht wurde. Die Konsequenzen einer Ablation mit unzureichendem Wandkontakt des Katheters sind also nicht am prozeduralen Ablationsergebnis, sondern erst im weiteren Verlauf zu erkennen. In einer anderen Studie, bei der ebenfalls der genannte Katheter mit Anpressdruckmessung eingesetzt wurde – hier waren die Untersucher jedoch bezüglich dieser Information verblindet (Efficas-1-Studie⁷¹) – zeigte sich, dass sowohl der minimale Anpressdruck als auch die während des Ablationspulses erreichte Fläche unterhalb der Druckkurve (Druck-Zeit-Integral = FTI) mit der Entstehung von Lücken in den Ablationslinien assoziiert waren. Ausgehend von diesen Daten wird daher ein minimaler Anpressdruck von 20 g und ein FTI von 400 gs pro neue Ablationsstelle empfohlen, um eine effektive Ablationsläsion zu erreichen.

Neben dem Anpressdruck spielt auch die Stabilität des Ablationskatheters während der Ablation eine wichtige Rolle für die Bildung kontinuierlicher transmuraler Läsionen. Dies kann einerseits durch Nutzung einer steuerbaren Schleuse erreicht werden.⁷² Andererseits bietet sich auch die Option, unter Einsatz von Robotersystemen zur Steuerung des Ablationskatheters eine höhere Stabilität desselben zu erzielen. In *Originalarbeit 6* haben wir ein neues Robotersystem zur Fernsteuerung des Ablationskatheters erstmalig bei der Katheterablation von VHF evaluiert. Auch wenn von den mit diesem System ablatierten Patienten noch keine Ergebnisse zu den langfristigen Erfolgsraten vorliegen, ließ sich doch zeigen, dass eine Katheterablation von VHF mit diesem System durchführbar und das prozedurale Ziel – die Isolation aller PV – bei gleicher Prozedur- und Durchleuchtungsdauer wie bei konventioneller Ablation erreichbar ist. Ein für den Untersucher äußerst vorteilhafter Nebeneffekt ist, dass sich die Zeit, in der der Untersucher der ionisierenden Strahlung ausgesetzt ist, mit dem Einsatz dieses Systems in etwa auf die Hälfte reduziert.

Neben den ablationsassoziierten Parametern können aber auch noch andere Faktoren, die bei der Umwandlung von akuten in chronische Läsionen eine Rolle spielen, an der elektrischen Leitungserholung beteiligt sein. Obwohl die genauen Mechanismen der chronischen Narbenentwicklung nach einem Hitzeschaden nicht endgültig untersucht sind, ist eine potenziell reversible Zellschädigung denkbar, die zur Erholung der elektrischen Leitung der PV beitragen könnte. In *Originalarbeit 4* konnten wir einen Zusammenhang zwischen dem EPHX2-Polymorphismus rs75114 und der Häufigkeit von VHF-Rezidiven nach Katheterablation dokumentieren. In früheren Untersuchungen ließ sich feststellen, dass der Polymorphismus rs75114 zu einer verminderten Aktivität der löslichen Epoxidhydrolase und aufgrund der reduzierten Metabolisierung zu höheren Konzentrationen der EET führt.²⁹ Die EET haben in verschiedenen experimentellen Studien kardioprotektive Wirkungen gezeigt.²⁶ Eine verminderte Aktivität der sEH könnte also die Wahrscheinlichkeit von Leitungserholungen der PV nach Katheterablation erhöhen. Auch wenn diese Hypothese bislang nicht belegt ist, ergibt sich hieraus ein interessanter Ansatz, um diesen Mechanismus weiter zu untersuchen und daraus gegebenenfalls pharmakologische Therapien zu entwickeln, die eine Leitungserholung nach Ablation begrenzen oder sogar verhindern könnten.

4. Zusammenfassung

VHF ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung beim Menschen. Seine Behandlung stellt weiterhin eine große Herausforderung dar. Primäres Therapieziel ist die Vermeidung von durch VHF verursachten Komplikationen wie Thrombembolien oder Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Daneben stellt die Verbesserung der Lebensqualität ein weiteres wichtiges Behandlungsziel dar. Die einem VHF zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind komplex und variieren von Patient zu Patient, zum Teil auch erheblich. Bei einigen Patienten spielen die PV mit ihren komplexen elektrophysiologischen, anatomischen und neuronalen Besonderheiten eine führende Rolle. Diese Patienten können mit einer PVI kurativ behandelt werden, wenn eine dauerhafte elektrische Isolation der PV gelingt. Hierfür sind Verbesserungen der Ablationstechnologien, eventuell unterstützt durch pharmakologische Maßnahmen, von zentraler Bedeutung. Katheter mit Anpressdruckmessung sowie möglicherweise eine Roboter-assistierte Steuerung des Ablationskatheters können einen Beitrag dazu leisten, dauerhafte transmurale Ablationsläsionen zu erreichen. Bei anderen Patienten spielt neben den PV das Ausmaß des strukturellen atrialen Remodelings eine wesentliche Rolle. Diese Patienten möglichst frühzeitig zu identifizieren und optimal zu behandeln ist von großer Relevanz. Der mittels Speckle-Tracking-Echokardiografie bestimmte linksatriale Strain sowie die linksatriale Strain Rate korrelieren gut mit dem Ausmaß der in der DE-MRT detektierten atrialen Fibrose und eignen sich gut für die Vorhersage des Ablationserfolgs bei VHF. Biomarker wie das MR-proADM erwiesen sich hier ebenfalls als sehr hilfreich. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass auch der genetische Polymorphismus rs75114 im EPHX2-Gen mit dem Erfolg einer Katheterablation von VHF assoziiert ist. Die Rolle der EET sowie der sEH bei der Entstehung

einer chronischen Ablationsläsion stellt einen interessanten Ansatz dar, der in weiteren Studien untersucht werden sollte.

5. Literatur

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Guidelines ESCCfP. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-47.
2. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJ, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014;35(47):3365-76.
3. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation: The ARREST-AF Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):2222-31.
4. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management I. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
5. Hagens VE, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Ranchar AV, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Veeger NJ, Van Gelder IC, group RACvEcfpafs. Rate control versus rhythm control for patients with

- persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* 2005;149(6):1106-11.
6. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, Investigators S. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1690-6.
 7. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study G. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834-40.
 8. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG, Investigators A. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109(12):1509-13.
 9. Calkins H. Catheter ablation to maintain sinus rhythm. *Circulation* 2012;125(11):1439-45.
 10. Neuberger HR, Tilz RR, Bonnemeier H, Deneke T, Estner HL, Kriatselis C, Kuniss M, Luik A, Sommer P, Steven D, von Bary C, Voss F, Eckardt L. A survey of German centres performing invasive electrophysiology: structure, procedures, and training positions. *Europace* 2013;15(12):1741-6.
 11. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation

treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(6):615-23.

12. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659-66.
13. Themistoclakis S, Raviele A, China P, Pappone C, De Ponti R, Revishvili A, Aliot E, Kuck KH, Hoff PI, Shah D, Almendral J, Manolis AS, Chierchia GB, Oto A, Vatasescu RG, Sinkovec M, Cappato R, Atrial Fibrillation Survey I. Prospective European survey on atrial fibrillation ablation: clinical characteristics of patients and ablation strategies used in different countries. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25(10):1074-81.
14. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;33(2):171-257.
15. Neumann T, Wojcik M, Berkowitsch A, Erkapic D, Zaltsberg S, Greiss H, Pajitnev D, Lehinant S, Schmitt J, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M.

- Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. *Europace* 2013;15(8):1143-9.
16. Metzner A, Wissner E, Schmidt B, Chun J, Hindricks G, Piorkowski C, Ouyang F, Kuck KH. Acute and long-term clinical outcome after endoscopic pulmonary vein isolation: results from the first prospective, multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24(1):7-13.
 17. Rolf S, Boldt LH, Parwani AS, Wutzler A, Huemer M, Blaschke D, Herberger E, Haverkamp W. Findings and outcome of fluoroscopic visualization of the oesophageal course during catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13(6):796-802.
 18. Huemer M, Wutzler A, Parwani AS, Attanasio P, Haverkamp W, Boldt LH. Mapping of the left-sided phrenic nerve course in patients undergoing left atrial catheter ablations. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37(9):1141-8.
 19. Latchamsetty R, Morady F. Long-term benefits following catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J* 2013;77(5):1091-6.
 20. Kowalski M, Grimes MM, Perez FJ, Kenigsberg DN, Koneru J, Kasirajan V, Wood MA, Ellenbogen KA. Histopathologic characterization of chronic radiofrequency ablation lesions for pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(10):930-8.
 21. Kornej J, Husser D, Bollmann A, Lip GY. Rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. Clinical implication of biomarkers. *Hamostaseologie* 2014;34(1):9-19.
 22. Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, Shadman M, Kanj M, Bhargava M, Dresing T, Chung M, Callahan T, Baranowski B, Tchou P, Lindsay BD, Natale A, Wazni OM. Plasma B-type natriuretic peptide levels and recurrent arrhythmia

after successful ablation of lone atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123(19):2077-82.

23. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicoira M, Jankowska EA, Doehner W, Rozentryt P, Vassanelli C, Struck J, Banasiak W, Ponikowski P, Kremastinos D, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-regional proadrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(5):484-91.
24. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014;311(5):498-506.
25. Donal E, Behagel A, Feneon D. Value of left atrial strain: a highly promising field of investigation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014.
26. Imig JD, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for cardiovascular diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8(10):794-805.
27. Harris TR, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase: gene structure, expression and deletion. *Gene* 2013;526(2):61-74.
28. Monti J, Fischer J, Paskas S, Heinig M, Schulz H, Gosele C, Heuser A, Fischer R, Schmidt C, Schirdewan A, Gross V, Hummel O, Maatz H, Patone G, Saar K, Vingron M, Weldon SM, Lindpaintner K, Hammock BD, Rohde K, Dietz R, Cook SA, Schunck WH, Luft FC, Hubner N. Soluble epoxide hydrolase is a susceptibility factor for heart failure in a rat model of human disease. *Nat Genet* 2008;40(5):529-37.

29. Przybyla-Zawislak BD, Srivastava PK, Vazquez-Matias J, Mohrenweiser HW, Maxwell JE, Hammock BD, Bradbury JA, Enayetallah AE, Zeldin DC, Grant DF. Polymorphisms in human soluble epoxide hydrolase. *Mol Pharmacol* 2003;64(2):482-90.
30. Hoffmayer KS, Gerstenfeld EP. Contact force-sensing catheters. *Curr Opin Cardiol* 2015;30(1):74-80.
31. Akca F, Janse P, Theuns DA, Szili-Torok T. A prospective study on safety of catheter ablation procedures: Contact force guided ablation could reduce the risk of cardiac perforation. *Int J Cardiol* 2015;179:441-8.
32. Datino T, Arenal A, Pelliza M, Hernandez-Hernandez J, Atienza F, Gonzalez-Torrecilla E, Avila P, Bravo L, Fernandez-Aviles F. Comparison of the safety and feasibility of arrhythmia ablation using the Amigo Robotic Remote Catheter System versus manual ablation. *Am J Cardiol* 2014;113(5):827-31.
33. Lopez-Gil M, Salgado R, Merino JL, Datino T, Figueroa J, Arenal A, Mejia E, Salguero R, Fontenla A, Arribas F. Cavo-tricuspid isthmus radiofrequency ablation using a novel remote navigation catheter system in patients with typical atrial flutter. *Europace* 2014;16(4):558-62.
34. Dewire J, Calkins H. State-of-the-art and emerging technologies for atrial fibrillation ablation. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(3):129-38.
35. Shurrab M, Schilling R, Gang E, Khan EM, Crystal E. Robotics in invasive cardiac electrophysiology. *Expert Rev Med Devices* 2014;11(4):375-81.
36. de Bakker JM, Ho SY, Hocini M. Basic and clinical electrophysiology of pulmonary vein ectopy. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):287-94.
37. Kapa S, Venkatachalam KL, Asirvatham SJ. The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts. *Cardiol Rev* 2010;18(6):275-84.

38. Narayan SM, Krummen DE, Clopton P, Shivkumar K, Miller JM. Direct or coincidental elimination of stable rotors or focal sources may explain successful atrial fibrillation ablation: on-treatment analysis of the CONFIRM trial (Conventional ablation for AF with or without focal impulse and rotor modulation). *J Am Coll Cardiol* 2013;62(2):138-47.
39. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(11):2044-53.
40. Rajappan K, Ginks M. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Future Cardiol* 2014;10(4):553-62.
41. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D, Piedra C, Hindricks G, Piorkowski C. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7(5):825-33.
42. Roten L, Derval N, Pascale P, Scherr D, Komatsu Y, Shah A, Ramoul K, Denis A, Sacher F, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P. Current hot potatoes in atrial fibrillation ablation. *Curr Cardiol Rev* 2012;8(4):327-46.
43. Swarup V, Baykaner T, Rostamian A, Daubert JP, Hummel J, Krummen DE, Trikha R, Miller JM, Tomassoni GF, Narayan SM. Stability of Rotors and Focal Sources for Human Atrial Fibrillation: Focal Impulse and Rotor Mapping (FIRM) of AF Sources and Fibrillatory Conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25(12):1284-92.
44. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, Natale A, Hunter RJ, Schilling RJ, Miyazaki S, Tada H, Aonuma K, Yenn-Jiang L, Tao H, Ma C, Packer D, Hammill S, Gaita F. Which are the most reliable

- predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167(5):1984-9.
45. Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Terasawa T, Chung M, Ip S. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21(11):1208-16.
46. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100(1):87-95.
47. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34(35):2731-8.
48. Kurosaki K, Tada H, Hashimoto T, Ito S, Miyaji K, Naito S, Oshima S, Taniguchi K. Plasma natriuretic peptide concentrations as a predictor for successful catheter ablation in patients with drug-refractory atrial fibrillation. *Circ J* 2007;71(3):313-20.
49. Shin DI, Deneke T, Gorr E, Anders H, Buenz K, Paesler M, Horlitz M. Predicting successful pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation by brain natriuretic Peptide plasma levels. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2009;9(5):241-6.
50. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Rong B, Burkhardt D, Gallinghouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Zagrodzky J, Natale A. Baseline B-type natriuretic peptide: a gender-specific predictor of procedure-outcome in atrial fibrillation patients undergoing catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22(8):858-65.
51. Potocki M, Ziller R, Mueller C. Mid-regional pro-adrenomedullin in acute heart failure: a better biomarker or just another biomarker? *Curr Heart Fail Rep* 2012;9(3):244-51.

52. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92(7):1954-68.
53. Rostock T, Steven D, Lutomsky B, Servatius H, Drewitz I, Klemm H, Mullerleile K, Ventura R, Meinertz T, Willems S. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(22):2153-60.
54. Boldt LH, Rolf S, Dietz R, Haverkamp W. [Atrial fibrillation in patients with heart failure. Pathophysiological concepts and therapeutic options]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133(45):2349-54.
55. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, Wilson B, Cates J, Harrison A, Ranjan R, Burgon NS, Greene T, Kim D, Dibella EV, Parker D, Macleod RS, Marrouche NF. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7(1):23-30.
56. Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(5):463-78.
57. Morris DA, Otani K, Bekfani T, Takigiku K, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, Tanabe K, Friedrich K, Kuhnle Y, Nakatani S, Otsuji Y, Haverkamp W, Boldt LH, Takeuchi M. Multidirectional global left ventricular systolic function in normal subjects and patients with hypertension: multicenter evaluation. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(5):493-500.
58. Morris DA, Boldt LH, Eichstadt H, Ozcelik C, Haverkamp W. Myocardial systolic and diastolic performance derived by 2-dimensional speckle tracking

- echocardiography in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2012;5(5):610-20.
59. Cheung YF. The role of 3D wall motion tracking in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2012;9(11):644-57.
60. Motoki H, Negishi K, Kusunose K, Popovic ZB, Bhargava M, Wazni OM, Saliba WI, Chung MK, Marwick TH, Klein AL. Global left atrial strain in the prediction of sinus rhythm maintenance after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(11):1184-92.
61. Montserrat S, Gabrielli L, Bijmens B, Borrás R, Berruezo A, Poyatos S, Brugada J, Mont L, Sitges M. Left atrial deformation predicts success of first and second percutaneous atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2015;12(1):11-8.
62. Loghin C, Karimzadehnajar K, Ekeruo IA, Mukerji SS, Memon NB, Kantharia BK. Outcome of pulmonary vein isolation ablation for paroxysmal atrial fibrillation: predictive role of left atrial mechanical dyssynchrony by speckle tracking echocardiography. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;39(1):7-15.
63. Hammerstingl C, Schwekendiek M, Momcilovic D, Schueler R, Sinning JM, Schrickel JW, Mittmann-Braun E, Nickenig G, Lickfett L. Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23(3):247-55.
64. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Tada H, Ishizu T, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Xu D, Sekiguchi Y, Aonuma K. Left atrial stiffness relates to left ventricular diastolic dysfunction and recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22(9):999-1006.

65. Mirza M, Caracciolo G, Khan U, Mori N, Saha SK, Srivathsan K, Altemose G, Scott L, Sengupta P, Jahangir A. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. *J Interv Card Electrophysiol* 2011;31(3):197-206.
66. Hwang HJ, Choi EY, Rhee SJ, Joung B, Lee BH, Lee SH, Kim J, Lee MH, Jang Y, Chung N, Kim SS. Left atrial strain as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: a two-dimensional myocardial imaging study. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26(2):127-32.
67. Schneider C, Malisius R, Krause K, Lampe F, Bahlmann E, Boczor S, Antz M, Ernst S, Kuck KH. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29(11):1397-409.
68. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, Dibella EV, Macleod RS, McGann C, Litwin SE, Marrouche NF. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(3):231-9.
69. Wittkampf FH, Nakagawa H. RF catheter ablation: Lessons on lesions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29(11):1285-97.
70. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, Schmidt B, Saoudi N, Herrera C, Jais P, Hindricks G, Peichl P, Yulzari A, Lambert H, Neuzil P, Natale A, Kuck KH. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart Rhythm* 2012;9(11):1789-95.

71. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, Petru J, Wichterle D, Shah D, Lambert H, Yulzari A, Wissner E, Kuck KH. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(2):327-33.
72. Piorkowski C, Eitel C, Rolf S, Bode K, Sommer P, Gaspar T, Kircher S, Wetzel U, Parwani AS, Boldt LH, Mende M, Bollmann A, Husser D, Dagues N, Esato M, Arya A, Haverkamp W, Hindricks G. Steerable versus nonsteerable sheath technology in atrial fibrillation ablation: a prospective, randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(2):157-65.

Danksagung

Ich möchte mich bei allen, die mich während der Entstehungszeit dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp, der mich in meiner beruflichen und wissenschaftlichen Entwicklung stets unterstützt und mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit zu verfassen. Bei Herrn Prof. Dr. med. Rainer Dietz, Herrn Prof. Dr. med. Cemil Özcelik und Herrn Prof. Dr. med. Burkert Pieske möchte ich mich ebenfalls für die wissenschaftliche und klinische Förderung und Unterstützung bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Kollegen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Charité Campus Virchow – Klinikum, insbesondere den Mitarbeitern meiner Arbeitsgruppe „Katheterablation von Vorhofflimmern“: Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Wutzler, Dr. med. Abdul Shokor Parwani, Dr. med. Martin Huemer und Dr. med. Daniel Armando Morris.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meiner Ehefrau und unserem Sohn, die mich bei diesem Vorhaben stets unterstützt und zur Seite gestanden haben.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift