

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin,  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Innere Medizin - Kardiologie

DISSERTATION

Effekt der ablativen Behandlung von Vorhofflimmern  
auf die kardiopulmonale Belastbarkeit

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lida Alibesi

aus Durres, Albanien

Datum der Promotion: 25.11.2022



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>Abstract Englisch .....</b>	<b>9</b>
<b>Abstract Deutsch .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>11</b>
1.1. Vorhofflimmern .....	11
1.1.1. Definition .....	11
1.1.2. Klassifikation .....	11
1.1.3. Epidemiologie.....	12
1.1.4. Ätiologie .....	13
1.1.5. Elektrophysiologie .....	13
1.1.6. Pathophysiologie .....	14
1.1.7. Symptomatik .....	15
1.1.8. Therapie .....	16
1.1.8.1. Therapie begleitender kardiovaskulärer Erkrankungen .....	16
1.1.8.2. Prävention von thromboembolischen Komplikationen .....	17
1.1.8.3. Frequenzregulierung.....	18
1.1.8.4. Rhythmuskontrolle .....	18
1.1.8.5. Katheterablation .....	19
1.1.8.6. Chirurgische Behandlung .....	21
1.2. Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit .....	21
1.2.1. Spiroergometrische Untersuchung .....	22
1.2.1.1 Definition und Indikation .....	22
1.2.1.2. Durchführung .....	23
1.2.1.3. Grundlage der Terminologie .....	23
1.2.1.4. Graphische Darstellung und Auswertung .....	27
1.2.2. Rolle der Spiroergometrie bei Patienten mit Vorhofflimmern.....	28

<b>2. Fragestellung der Arbeit.....</b>	<b>29</b>
<b>3. Methode und Patienten.....</b>	<b>30</b>
3.1. Übersicht .....	30
3.2. Patientenkollektiv .....	30
3.3. Spiroergometrische Untersuchung vor und nach der ablativen Behandlung.....	30
3.4. Auswertung der spiroergometrischen Daten.....	31
3.5. Ablationsverfahren .....	32
3.6. Statistische Auswertung .....	33
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
4.1. Patientencharakteristika .....	34
4.2. Gesamtes Patientenkollektiv .....	35
4.3. Subgruppenanalyse.....	38
4.3.1. Paroxysmales Vorhofflimmern, unabhängig vom Ablationsergebnis .....	38
4.3.2. Paroxysmales Vorhofflimmern und erfolgreiche Ablation.....	40
4.3.3. Paroxysmales Vorhofflimmern und erfolglose Ablation.....	41
4.3.4. Persistierendes Vorhofflimmern, unabhängig vom Ablationsergebnis....	42
4.3.5. Persistierendes Vorhofflimmern und erfolgreiche Ablation .....	45
4.3.6. Persistierendes Vorhofflimmern und erfolglose Ablation .....	46
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>48</b>
5.1. Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei Vorhofflimmern.....	50
5.2. Limitationen .....	52
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>68</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>69</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>70</b>

**Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1.** Modifizierte EHRA-Klassifikation. Nach Eckardt et al. 2016, „Pocket Leitlinie, Managment von Vorhofflimmern [4].....15

**Tabelle 2.** Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten.....34

**Tabelle 3.** Medikamente mit Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem beim Einschluss in die Studie.....35

**Tabelle 4.** Spiroergometrie-Daten der Gesamtpopulation beim Einschluss in die Studie und in der Verlaufskontrolle 12 Monate nach der ablativen Behandlung .....36

**Tabelle 5.** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern beim Einschluss in die Studie und in der Verlaufskontrolle 12 Monate nach der Ablation.....38

**Tabelle 6.** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und erfolgreicher ablativer Behandlung beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach ablativer Behandlung.....41

**Tabelle 7.** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und erfolgloser ablativer Behandlung beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach der Ablation.....42

**Tabelle 8.** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach ablativer Behandlung.....44

**Tabelle 9.** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und erfolgreicher ablativer Behandlung beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach ablativer Behandlung.....45

**Tabelle 10.** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und erfolgloser ablativer Behandlung beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach ablativer Behandlung.....47

**Abbildungsverzeichnis**

**Abbildung 1.** Übersicht der 9-Felder-Graphik nach Wassermann..... 28

**Abbildung 2.** Ruhe-Herzfrequenz und maximale Herzfrequenz bei Patienten mit paroxysmalem VHF beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach ablativer Behandlung.....39

**Abbildung 3.** Maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (n=31). Die durchgezogenen Linien entsprechen Patienten mit erfolgreicher Ablation (n=24), die gestrichelten Linien entsprechen Patienten mit erfolgloser Ablation (n=7).....40

**Abbildung 4.** Maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (n=29). Die durchgezogenen Linien entsprechen Patienten mit erfolgreicher Ablation (n=20), die gestrichelten Linien entsprechen Patienten mit erfolgloser Ablation (n=9).....43

**Abbildung 5.** Ruhe-Herzfrequenz und maximale Herzfrequenz bei Patienten mit persistierendem VHF beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach Ablation.....44

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACT	Aktivierte Koagulationszeit
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AHA	American Heart Association
AT1-Rezeptor-Antagonisten	Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
AV-Überleitung	Atrioventrikuläre Überleitung
AZV	Atemzugvolumen
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
CHA2DS2VASc	Risiko-Punkt-System für die Einschätzung von Schlaganfallrisiko [Congestive heart failure, Hypertension, Age $\geq 75$ (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74 and female Sex]
DHP	Dihydropyridin
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EHRA	European Heart Rhythm Association
EQO <sub>2</sub>	Atemäquivalente für Sauerstoff
EQCO <sub>2</sub>	Atemäquivalente für Kohlendioxid
ESC	European Society of Cardiology
FU	Follow-up
HAS-BLED	Blutungsrisiko-Score entsprechend: Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly >65, Drugs/alcohol
HF	Herzfrequenz
HRS	Heart Rhythm Society
KG	Körpergewicht
KHE	Koronare Herzerkrankung

## *Abkürzungsverzeichnis*

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
OAK	Orale Antikoagulantien
PETCO <sub>2</sub>	Endexpiratorischer CO <sub>2</sub> -Partialdruck
PETO <sub>2</sub>	Endexpiratorischer O <sub>2</sub> -Partialdruck
PVI	Pulmonalvenenisolation
RER	Respiratory Exchange Ratio
SR	Sinusrhythmus
$\dot{V}CO_2$	Kohlendioxidabgabe
$\dot{V}E$	Atemminutenvolumen
VHF	Vorhofflimmern
$\dot{V}O_2$	Sauerstoffaufnahme
$\dot{V}O_2/HR$	Sauerstoffpuls
VT	Ventilatorische Schwelle („ventilatory threshold“)

## **Abstract Englisch**

**Purpose:** This study sought to compare the cardiopulmonary exercise capacity in patients with symptomatic atrial fibrillation (AF) and a normal systolic left ventricular function before and 12 months after catheter ablation of atrial fibrillation.

**Methods:** We analysed retrospectively data from patients with symptomatic AF and normal left ventricular ejection fraction (LVEF). A cardiopulmonary exercise testing (CPX) was performed in the last 10 days before and repeated 12 months after ablative treatment of AF.

**Results:** 60 patients (42 males, mean age  $62 \pm 9$  years) were included in this retrospective analysis. 26 patients (43%) underwent a second ablation procedure  $6 \pm 1.8$  month after the first procedure. Compared to baseline, CPX 12 months after the last ablative procedure showed a significant increase of the peak oxygen consumption ( $\dot{V}O_2$  peak  $2042 \pm 623$  vs.  $1950 \pm 540$  ml/min,  $p=0.005$ ;  $\dot{V}O_2$ /kg peak  $23 \pm 6$  vs.  $22 \pm 6$  ml/min/KG,  $p=0.004$ ). The oxygen consumption at anaerobic threshold (AT) increased significantly too ( $1126 \pm 297$  vs.  $1021 \pm 289$  ml/min,  $p<0.001$ ). The most significant improvement was seen in patients with persistent AF and successful ablation (baseline-CPX on AF, follow-up-CPX on sinus rhythm (SR):  $\dot{V}O_2$  peak  $2193 \pm 803$  vs.  $1895 \pm 669$  ml/min,  $p<0.001$ ;  $\dot{V}O_2$ /kg peak  $24.3 \pm 7.4$  vs.  $22.3 \pm 5.8$  ml/min/kg KG;  $p<0,001$ ; AT  $1214 \pm 351$  vs.  $1029 \pm 366$  ml/min,  $p<0.001$ ). Patients with persistent AF and failed ablation showed a deterioration of  $\dot{V}O_2$  peak and  $\dot{V}O_2$ /kg peak ( $1615 \pm 700$  vs.  $1688 \pm 711$  ml/min,  $p=0.007$ ;  $\dot{V}O_2$ /kg peak  $17 \pm 6$  vs.  $17 \pm 9$  vs. ml/min/kg KG,  $p=0.03$ ). Patients with paroxysmal AF showed no significant change of the peak oxygen consumption ( $\dot{V}O_2$  peak  $2081 \pm 399$  vs.  $2057 \pm 339$  ml/min,  $p=0.56$ ;  $\dot{V}O_2$ /kg peak  $24.9 \pm 3.9$  vs.  $24.7 \pm 3.5$  ml/min/kg KG,  $p=0.68$ ).

**Conclusions:** Patients with symptomatic atrial fibrillation and normal left ventricular systolic function showed a significant improvement of their cardiopulmonary exercise capacity after successful ablative treatment of atrial fibrillation. The most striking improvement was observed in patients who underwent the baseline CPX while being in atrial fibrillation and the follow-up CPX in stable sinus rhythm. Regardless the result of ablation, cardiopulmonary exercise capacity did not change significantly in patients who underwent both baseline and follow-up CPX while being in sinus rhythm.

## Abstract Deutsch

**Einleitung:** Im Fokus dieser retrospektiven Arbeit stand die Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und normaler linksventrikulärer systolischer Funktion, vor und 12 Monate nach ablativer Behandlung.

**Methoden:** Es wurden Daten von Patienten mit symptomatischem VHF und normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) analysiert. Die Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit erfolgte mittels spiroergometrischer Untersuchung (CPX), welche vor und 12 Monate nach ablativer Behandlung durchgeführt wurde.

**Ergebnisse:** Insgesamt 60 Patienten (42 männlich, Durchschnittsalter:  $62 \pm 9$  Jahre) wurden untersucht. Bei 26 Patienten (43%) erfolgte  $6 \pm 1,8$  Monate nach der ersten ablativen Behandlung ein Zweiteingriff. Die Datenanalyse der Gesamtpopulation zeigte 12 Monate nach der ablativen Behandlung eine signifikante Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme, sowohl als Absolutwert ( $\dot{V}O_2$  peak  $2042 \pm 623$  vs.  $1950 \pm 540$  ml/min,  $p=0,005$ ) als auch auf das Körpergewicht bezogen ( $\dot{V}O_2$ /kg peak  $23 \pm 6$  vs.  $22 \pm 6$  ml/min/KG,  $p=0,004$ ). Auch die anaerobe Schwelle (AT) nahm signifikant zu ( $1126 \pm 297$  vs.  $1021 \pm 289$  ml/min,  $p<0,001$ ). Patienten mit persistierendem VHF und erfolgreicher Ablation (Baseline-CPX im VHF, Verlaufskontrolle-CPX im Sinusrhythmus (SR)) lieferten die statistisch signifikantesten Ergebnisse ( $\dot{V}O_2$  peak  $2193 \pm 803$  vs.  $1895 \pm 669$  ml/min,  $p<0,001$ ;  $\dot{V}O_2$ /kg peak  $24,3 \pm 7,4$  vs.  $22,3 \pm 5,8$  ml/min/kg KG;  $p<0,001$ ; AT  $1214 \pm 351$  vs.  $1029 \pm 366$  ml/min,  $p<0,001$ ). In der Subgruppe mit persistierendem VHF und erfolgloser Ablation kam es zu einer Verschlechterung der  $\dot{V}O_2$  peak ( $\dot{V}O_2$  peak  $1615 \pm 700$  ml/min vs.  $1688 \pm 711$  ml/min,  $p=0,007$ ;  $\dot{V}O_2$ /kg peak  $17 \pm 6$  vs.  $17 \pm 9$  ml/min/kg KG,  $p=0,03$ ). Bei Patienten mit paroxysmalem VHF änderte sich die maximale Sauerstoffaufnahme trotz der erfolgreichen Ablation nicht signifikant ( $\dot{V}O_2$  peak  $2081 \pm 399$  vs.  $2057 \pm 339$  ml/min,  $p=0,56$ ;  $\dot{V}O_2$ /kg peak  $24,9 \pm 3,9$  vs.  $24,7 \pm 3,5$  ml/min/kg KG,  $p=0,68$ ).

**Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit symptomatischem VHF und normaler LVEF führt die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines SR durch ablative Behandlung zu einer Besserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit. Im Hinblick auf die kardiopulmonale Belastbarkeit sind Patienten mit persistierendem VHF diejenigen, die potenziell am meisten von der ablativen Behandlung profitieren. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern zeigen unabhängig vom Ergebnis der ablativen Behandlung keine signifikante Veränderung der kardiopulmonalen Belastbarkeit.

## 1. Einleitung

### 1.1. Vorhofflimmern

#### 1.1.1. Definition

Das Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung, die durch schnelle ( $>300/\text{min}$ ), unregelmäßige atriale Impulse und bestimmte EKG-Charakteristika wie irreguläre RR-Intervalle, fehlende eindeutig abgrenzbare P-Wellen, variable Vorhof-Zykluslänge (wenn abgrenzbar) und einer Dauer  $\geq 30$  Sekunden gekennzeichnet ist [1-3]. Die Kammerkomplexe sind in der Regel schmal. Einzeln oder salvenförmig auftretende verbreiterte Kammerkomplexe können die Folge aberrierender ventrikulärer Leitung sein, typischerweise im Gefolge eines langen und danach kurzen Schlagintervalls (Ashman-Phänomen). Regelmäßige RR-Intervalle sind bei sehr schneller AV-Überleitung und beim AV-Block III° möglich.

#### 1.1.2. Klassifikation

Die klinisch relevanteste Klassifikation von Vorhofflimmern bezieht sich auf das Einsetzen, die Dauer und die Terminierungsmodalität des Vorhofflimmerns. Hiernach wird das Vorhofflimmern laut der American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), Heart Rhythm Society (HRS) [1] und der European Society of Cardiology (ESC) [3] in fünf Kategorien eingeteilt [4]:

- Als **erstmal diagnostiziertes Vorhofflimmern** wird jedes Vorhofflimmern bezeichnet, das bisher noch nicht diagnostiziert wurde, unabhängig von der Dauer der Rhythmusstörung oder dem Vorliegen und der Schwere damit verbundener Symptome.
- **Paroxysmales Vorhofflimmern** endet von allein oder wird von einem Arzt innerhalb von sieben Tagen nach dem Einsetzen entweder mittels Medikamente oder durch eine elektrische Kardioversion beendet.
- **Persistierendes Vorhofflimmern** liegt vor, wenn eine Episode von Vorhofflimmern länger als sieben Tage anhält, einschließlich Episoden, die frühestens nach sieben Tagen durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet werden.
- **Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern** hat ein Jahr oder länger angehalten, bevor die Entscheidung zu einer Rhythmus-erhaltenden Behandlung getroffen wird.

- **Permanentes Vorhofflimmern** liegt vor, wenn das Vorliegen der Herzrhythmusstörung durch den Patienten (und den Arzt) akzeptiert wird. Laut Definition werden rhythmuserhaltende Maßnahmen bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern nicht durchgeführt. Sollte eine rhythmuserhaltende Behandlung durchgeführt werden, wird die Herzrhythmusstörung neu als langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern definiert.

Eine Klassifikation nach der Ätiologie wird als problematisch bezeichnet, da im Einzelfall die Kausalität ungeklärt ist [5].

### 1.1.3. Epidemiologie

Das Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung weltweit. In den USA und Europa entwickelt jeder vierte Erwachsene mittleren Alters Vorhofflimmern [2, 6]. Das Vorhofflimmern ist mit einer erhöhten Gesamtmortalität, Entwicklung von Herzinsuffizienz und von Schlaganfällen, häufigen Hospitalisierungen und verminderter Lebensqualität verbunden [7, 8]. 10-40% der Vorhofflimmer-Patienten benötigen jährlich eine stationäre Behandlung [2].

Die Prävalenz von Vorhofflimmern lag 2017 weltweit bei ca. 37,5 Millionen (0,51% der Gesamtbevölkerung). Die Prävalenz ist damit um 33% innerhalb von 20 Jahren angestiegen. 2017 wurden weltweit ca. 3 Millionen Patienten erstmalig mit Vorhofflimmern diagnostiziert. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen war 1,11 und damit ähnlich wie 2007 und 1997 (hier jeweils 1,11 und 1,09). Die höchste Inzidenz haben die Länder mit hohem soziodemographischem Index. In den letzten Jahren wird jedoch eine steigende Tendenz in Ländern mit mittlerem soziodemographischem Index beobachtet [9].

Nach aktuellen Schätzungen rechnet man in der Europäischen Union bis zum Jahr 2030 mit 14-17 Millionen Vorhofflimmer-Patienten und pro Jahr mit 120000-215000 Neuerkrankten [10, 11]. Die Prävalenz ist höher bei älteren Menschen sowie bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, Klappenvitien, Übergewicht, Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz. Zu den wichtigsten Faktoren, die zur Erhöhung der Prävalenz geführt haben, zählen die bessere und schnellere Detektion der Vorhofflimmern-Episoden [12, 13], das zunehmende Alter der Bevölkerung und die Erhöhung der Prävalenz der Gesamtfaktoren, die zu Vorhofflimmern führen können [14].

#### **1.1.4. Ätiologie**

Das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, wird durch das Vorhandensein sogenannter prädisponierender Faktoren erhöht. Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem: arterielle Hypertonie [15], Klappenerkrankungen [16], Herzinsuffizienz [17], Diabetes mellitus [18], koronare Herzerkrankung, hohes Alter [19], Adipositas [20], obstruktive Schlafapnoe [21], Ausdauersport [22], Nikotinabusus [23], Alkoholabusus [24], Hyperthyreose [25] und chronische Niereninsuffizienz [26]. Von klinischer Bedeutung ist das Auftreten von Vorhofflimmern postoperativ nach Herz- und Thoraxoperationen [27].

Zu erwähnen ist eine genetische Disposition, Vorhofflimmern zu entwickeln. Verschiedene Gene und genomische Regionen assoziiert mit Vorhofflimmern sind in verschiedenen Populationen identifiziert [28]. Mutationen in Genen, die Ionenkanäle, Gap Junctions oder Signalmoleküle kodieren, können das Risiko erhöhen, Vorhofflimmern zu entwickeln. Diese Kanalopathien sind oft bei anderen phänotypischen Manifestationen zu sehen wie z.B. bei dem long-QT-Syndrom, short-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom sowie bei vererbten Kardiomyopathien [29]. Leitliniengemäß soll der historische Begriff „lone atrial fibrillation“ möglichst nicht mehr verwendet werden [30], da dies keinen klinisch relevanten Nutzen bietet.

#### **1.1.5 Elektrophysiologie**

Das Vorhofflimmern benötigt sowohl einen Trigger für seine Entstehung als auch ein anatomisches Substrat für sein Aufrechterhalten. Atriale ektope Foci können oft ein Vorhofflimmern auslösen [31, 32]. Sie haben den Ursprung meistens in den Übergangszonen zwischen dem linken Vorhof und den Pulmonalvenen, sowie am proximalen Teil der Pulmonalvenen. Anatomische und elektrophysiologische Merkmale dieser Übergangszonen können deren Arrhythmogenität erklären. Dazu zählen das relativ depolarisierte Ruhepotenzial der Myozyten in den proximalen Anteilen der Pulmonalvenen, wodurch die Inaktivierung der Natriumkanäle begünstigt wird sowie die abrupte Änderung der Orientierung der Myozytenfasern. Die Myozyten in diesem Bereich weisen sowohl eine abnormale Automatizität als auch eine „Trigger“ Aktivität auf [33]. Obwohl die Pulmonalvenen die häufigsten Trigger für das Vorhofflimmern sind, können auch andere Bereiche des Herzens Vorhofflimmern auslösen. Dazu zählen die posteriore Wand des linken Vorhofs, die Crista terminalis, das Marshall Ligament, der Coronarsinus, die Vena cava superior, das Septum und das linke Vorhofohr [34].

Mehrere Theorien versuchen die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns zu erklären. Dazu zählt die sogenannte „multiple wavelet reentry“ Hypothese, die auf den Arbeiten von Garrey

et al. und Moe et al. basiert und erst im Jahr 1959 etabliert wurde [35]. Dieser Theorie zufolge besteht das Vorhofflimmern aus multiplen, wandernden Erregungswellen in den beiden Vorhöfen, die miteinander kollidieren. Durch die Kollisionen ändern sich die Eigenschaften der Erregungswellen ständig und zudem entstehen andere, neue Wellen. Es wird vermutet, dass die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns mindestens 4 unabhängige Erregungswellen benötigt [36].

Eine wichtige Rolle in der Genese des Vorhofflimmerns spielt auch das autonome Nervensystem. Die Aktivierung sowohl des Sympatikus als auch des Parasympatikus kann zu Vorhofflimmern führen [37, 38]. Acetylcholin aktiviert spezifische Kalium-Kanäle, was zu Verkürzung der Dauer des Aktionspotenzials und der Refraktärzeit führt. Die Aktivierung des Sympatikus führt zu Erhöhung der Konzentration des intrazellulären Kalziums, was die Automatie und die getriggerte Aktivität fördert. Die zusätzliche ablative Modifikation der autonomen Ganglien kann zu Besserung des Outcomes nach Pulmonalvenenisolation führen [39, 40].

### 1.1.6 Pathophysiologie

Das Vorhofflimmern führt zu elektrophysiologischen und strukturellen Veränderungen der Vorhöfe, die wiederum das Wiederauftreten und das Aufrechterhalten des Vorhofflimmerns begünstigen. Dieser Umstand wird als atriales Remodeling bezeichnet und ist durch den Verlust von normalem Myokardgewebe, zunehmende Fibrose und Erweiterung der Vorhöfe gekennzeichnet [41, 42]. Als Anpassung an die hohe elektrische Aktivität werden die effektive Refraktärzeit und die Aktionspotentialdauer verkürzt. Die Plasmakonzentration von Protein C und Interleukin 6 sind bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöht [43].

Durch Inflammation und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann es zu oxydativer Schädigung der Vorhöfe kommen. Die Produktion von Superoxiden ist bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöht [44]. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt zu Erhöhung des intrazellulären Kalziums, zu Hypertrophie, Apoptose, Ausschüttung von Zytokinen sowie zur Produktion von Wachstums-Faktoren, die wiederum zu Fibrosebildung, Modulation der Ionenkanäle und der gap-junctions führen [1]. Aldosteron spielt eine wichtige Rolle in der Angiotensin II-vermittelten Inflammation und Fibrose [45, 46].

Die funktionellen und strukturellen Veränderungen der atrialen Myozyten sowie die besonders im linken Vorhofrohr bestehende Verlangsamung des Blutflusses wirken prothrombotisch. Sogar kurze Episoden von Vorhofflimmern können zu Schädigung der Myozyten, Ex-

pression von prothrombotischen Faktoren an der Oberfläche der Endothelzellen und Aktivierung von Thrombozyten und inflammatorischen Zellen führen [47]. Die atriale und systemische Aktivierung vom Gerinnungssystem können teilweise erklären wieso auch kurze Episoden von Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko erhöhen können [2].

### 1.1.7. Symptomatik

Das klinische Bild bei Vorhofflimmern reicht von fehlender Symptomatik, über Beschwerden wie Palpitationen, Schwindel, Schweißausbrüche, eingeschränkte Belastbarkeit und thorakale Missempfindungen bis hin zu Dyspnoe bzw. manifester Herzinsuffizienz. Das Vorhofflimmern wird nicht selten im Rahmen von Komplikationen wie Schlaganfälle oder transitorischen ischämischen Attacken diagnostiziert [48]. Bei Auftreten bzw. Nachweis von Vorhofflimmern ist die Suche nach einer zugrunde liegenden kardialen oder extrakardialen Ursache von besonderer Bedeutung [1].

Um die Nachbeobachtung von Vorhofflimmern-Patienten zu vereinfachen, sollte die Schwere der durch Vorhofflimmern verursachten Symptome klassifiziert werden. Dies lässt sich mit dem EHRA-Score für Vorhofflimmern-assoziierte Symptome erreichen [49]. Üblicherweise schreitet Vorhofflimmern von kurzen, seltenen Episoden zu längeren und häufigeren Anfällen fort [50].

Modifizierte EHRA-Klassifikation		
Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
EHRA I	keine	VHF verursacht keinerlei Beschwerden
EHRA IIa	leicht	normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt
EHRA IIb	mittelschwer	normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt, aber Patienten sind durch Symptome beunruhigt
EHRA III	schwer	normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome beeinträchtigt
EHRA IV	behindernd	normale Alltagstätigkeit ist nicht mehr möglich

**Tabelle 1:** Modifizierte EHRA-Klassifikation. Nach Eckardt et al. 2016, „Pocket-Leitlinie: Management von Vorhofflimmern“ [4]

### **1.1.8. Therapie**

Die Behandlung von Vorhofflimmern beinhaltet Therapien mit prognostischer Auswirkung sowie Therapien, die vordergründig symptomatischen Nutzen haben. Zu den prognostisch-günstigen therapeutischen Maßnahmen gehören die Prävention von thrombembolischen Komplikationen und die Therapie begleitender kardiovaskulärer Erkrankungen. Die symptomatische Therapie umfasst die Frequenzkontrolle und die Rhythmuskontrolle. Die neuen Empfehlungen betonen die Vorteile einer umfassenden Aufklärung des Patienten über die Erkrankung und die zu erwartenden Vorteile der Behandlung. Zudem sollten ein strukturierter Versorgungsplan und eine Nachsorge für die Behandlung von Vorhofflimmern frühzeitig etabliert werden [2, 3].

Das Management von Vorhofflimmern umfasst prinzipiell die folgenden Ziele:

1. Therapie begleitender kardiovaskulärer Erkrankungen
2. Prävention von thrombembolischen Komplikationen
3. Frequenzregulierung
4. Korrektur der Rhythmusstörung

#### **1.1.8.1. Therapie begleitender kardiovaskulärer Erkrankungen**

Von großer Bedeutung ist die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Begleiterkrankungen, die das Vorhofflimmern begünstigen. Dazu gehören die arterielle Hypertonie, die Herzinsuffizienz, relevante Klappenerkrankungen, Diabetes mellitus, etc. [51, 52]. Die erfolgreiche Behandlung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms ist mit einer Reduktion der Rezidivraten von Vorhofflimmern assoziiert [53]. Zu erwähnen ist die wichtige Rolle von Gewichtsabnahme bei übergewichtigen Patienten mit Vorhofflimmern. Mehrere Studien haben eine klare Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gewichtsabnahme und der Reduktion der Häufigkeit des Auftretens von Vorhofflimmern gezeigt [54-56].

Die sog. „upstream-Therapie ist die medikamentöse Prävention von Remodeling, das am meisten in Zusammenhang mit Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Klappenerkrankungen, Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie oder Inflammation auftritt [57]. Einige Studien haben interessante Ergebnisse über die Upstream-Therapie durch ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten, Statine und Omega-III-Fettsäuren gezeigt. Im klinischen Ergebnis ist dieser Therapieansatz jedoch unklar [57, 58]. Aus diesem Grund ist eine alleinige Upstream-Therapie zur Behandlung des Vorhofflimmerns nicht indiziert. Die Empfehlungen zum Ein-

satz der Upstream-Therapie als Primärtherapie bei Vorhofflimmern sind zurückhaltend und in den neuen Leitlinien nicht mehr widerspiegelt [1-3].

Auf der anderen Seite scheint die Ausnutzung eines therapeutischen Therapieprinzips, wie z.B. der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder schwerer Hypertonie, mögliche primärpräventive Effekte zur Verhinderung von Vorhofflimmern bei gefährdeten Patienten zu haben [57].

#### **1.1.8.2. Prävention von thrombembolischen Komplikationen**

Vorhofflimmern ist eine häufige Ursache von thrombembolischen Ereignissen [59]. Das Risiko, einen Schlaganfall zu entwickeln, ist nicht gleichmäßig verteilt. Die Abschätzung des Schlaganfallrisikos erfolgt durch das sogenannte CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score-Risiko-Punkt-System (chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter  $\geq$  75 Jahre (zweifach), Diabetes, Schlaganfall (zweifach), vaskuläre Erkrankung, Alter 65-74 Jahre und weibliches Geschlecht), was einfach zu berechnen ist und durch mehrere Studien validiert wurde [60, 61].

Ein Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie in der Anamnese sowie ein Alter von  $\geq$  75 Jahre werden als Hauptrisikofaktoren bezeichnet. Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 0 ist keine Embolieprophylaxe indiziert. Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 1 hingegen kann die Einleitung einer dauerhaften Embolieprophylaxe erwogen werden und bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von  $\geq$  2 ist sie schließlich indiziert. Eine Ausnahme stellt hier das weibliche Geschlecht als einziger Risikofaktor dar. Die Einleitung einer oralen Antikoagulation geht jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Daher sollte gleichzeitig die Einschätzung des Blutungsrisikos erfolgen, wofür laut Euro Heart Survey ein einfacher Blutungsrisiko-Score, der HAS-BLED-Score (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly  $\geq$ 65, drugs/alcohol) empfohlen wird [62].

Sowohl direkte Antikoagulanzen (DOAKs) wie Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban und Edoxaban als auch Vitamin K-Antagonisten sind wirksame Antikoagulanzen zur Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern. Bei fehlenden Kontraindikationen wird ein DOAK gegenüber Vitamin K-Antagonisten bevorzugt empfohlen (Klasse I-A-Empfehlung [3]). Zu den Kontraindikationen zählen eine mittelgradige bis schwere Mitralklappenstenose sowie eine mechanische Herzklappe. Thrombozytenaggregationshemmer sind den Antikoagulanzen unterlegen und werden nicht zur Schlaganfall-Prävention empfohlen. Der Verschluss des linken Vorhofohrs kann bei Patienten mit einer klaren Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation in Erwägung gezogen werden (Klasse IIb-B-Empfehlung [3]).

### **1.1.8.3. Frequenzregulierung**

Eine Frequenzkontrolle kann mit Betablockern, Herzglykosiden, Kalziumantagonisten vom Nondihydropyridin-Typ (Diltiazem und Verapamil) oder einer Kombinationstherapie erreicht werden. Die optimale Ziel-Herzfrequenz ist unklar. Es gibt jedoch Hinweise, dass eine moderate Frequenzkontrolle (Herzfrequenz <110 Schläge/Minute in Ruhe) ein akzeptabler erster Ansatz ist, sofern die Symptomatik keine strengere Frequenzkontrolle erfordert [63]. Eine Bradykardie sollte vermieden werden. Betablocker sind die Frequenz-regulierende Medikation der ersten Wahl [64]. Digitalisglykoside spielen eine Rolle bei unzureichender Wirkung von Betablockern. In seltenen Fällen kann Amiodaron als frequenzlimitierende Option in Frage kommen [65]. Die Ablation des AV-Knotens gilt als ultima ratio. Die Patienten, die am meisten davon profitieren, sind hochsymptomatische Patienten und diejenigen, die eine Tachymyopathie entwickelt haben, bei denen die frequenzlimitierenden Optionen nicht effektiv sind und rhythmisierende Maßnahmen nicht infrage kommen [66]. Die Patienten müssen vorher ausführlich darüber aufgeklärt werden, dass dies eine irreversible Maßnahme ist, die zu einer permanenten Schrittmacherabhängigkeit führt.

### **1.1.8.4. Rhythmuskontrolle**

Die Konversion in den Sinusrhythmus kann entweder durch Gabe von Antiarrhythmika oder durch einen elektrischen Schock erzielt werden. Eine akute Wiederherstellung des Sinusrhythmus ist durch eine elektrische Kardioversion zu erreichen. Antiarrhythmika erhöhen ca. zweifach verglichen mit Placebo die Konversionsrate zum Sinusrhythmus [67]. Die pharmakologische Kardioversion kann auch als "pill in the pocket" Konzept benutzt werden. Bei Patienten mit einem länger als 48 Stunden anhaltenden Vorhofflimmern sollte eine orale Antikoagulation spätestens 3 Wochen vor Kardioversion begonnen werden und danach für mindestens 4 Wochen (anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores) fortgeführt werden. Falls eine frühzeitige Kardioversion erforderlich ist, soll eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss von intrakardialen Thromben erfolgen [3]. Zu den Antiarrhythmika, die zur medikamentösen Kardioversion zum Einsatz kommen, zählen: Flecainid, Propafenon, Amiodaron, Ibutilid und Vernakalant. Vor der Gabe müssen die möglichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen mitberücksichtigt werden.

Die Antiarrhythmika können auch als rhythmuserhaltende Maßnahme eingesetzt werden. Vor Einleitung einer langfristigen Therapie sollen reversible Ursachen für Vorhofflimmern identifiziert und behoben werden. Die Auswahl der Medikation ist vom Risikoprofil und von

Komorbiditäten der Patienten und der bekannten Nebenwirkungen der zur Verfügung stehenden Substanzen abhängig. Zu den meist verwendeten Antiarrhythmika zum Rhythmusserhalt gehören Amiodaron, Flecainid, Propafenon, Dronedaron, Sotalol und Disopyramid [1, 3].

#### **1.1.8.5. Katheterablation**

Haissaguerre und Kollegen publizierten 1998 eine wichtige Studie, laut der in 94% der Fälle die Muskelbündel der Pulmonalvenen im Bereich der Einmündung in den linken Vorhof als Trigger für Paroxysmen von Vorhofflimmern dienen [31].

Die Verödung dieser Bereiche mit einem Katheter bietet eine Therapieoption bei symptomatischem paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern [68, 69]. Hierfür werden spezielle Katheter angewendet, die von peripheren Venen und nach einer transeptalen Punktion in den linken Vorhof eingeführt werden. Mit verschiedenen Energieformen werden Ablationslinien um die Pulmonalvenen angelegt, um eine elektrische Isolationslinie zu erzeugen. Vor Jahren erfolgten lokale Ablationen in der Pulmonalvene, an genau den Stellen, wo Pulmonalvenenaktivität nachgewiesen wurde. Diese Strategie führte jedoch oft zu Pulmonalvenenstenosen [70]. Um diese zu vermeiden, werden diese Linien aktuell antral um beide seitengleiche Pulmonalvenen herum (zirkumferentiell) angesetzt [71].

Es gibt im Prinzip eine „Punkt für Punkt“-Methode und die Einzelschuss ("single-shot")-Methode. In der ersteren Methode wird Radiofrequenzenergie verwendet, um eine Ablationslinie zu erzeugen. Eine vorherige 3-D-Rekonstruktion des linken Vorhofs (CARTO - Biosense Webster, Diamond Bar, CA, United States; EnSite NavX – St: Jude Medical, St. Paul, MN, United States; Rhythmia – Boston Scientific, Cambridge, MA, United States) vereinfacht die Durchführung der Ablation und gehört heutzutage zur Standardablation [69]. Die Erfolgskontrolle erfolgt mit Hilfe eines zirkumferenziellen (Lasso-) Mapping-Katheters oder eines Basket-Katheters, der die elektrische Aktivität in der Pulmonalvene registriert.

Zu der Einzelschuss/Balloon-Technologie gehören: Cryoablation (Arctic Front, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA), Laserablation (Heartlight, CardioFocus, Marlborough, MA, USA) sowie der Radiofrequenzkatheter (Hot Balloon Catheter, Hayama Arrhythmia Institute, Kanagawa, Japan). Durch diese Geräte werden erweiterte Isolationslinien geschaffen und damit wird eine Pulmonalvenenisolation mit einer oder wenigen Anwendungen pro Pulmonalvene erreicht [69].

Die komplette Isolation aller Pulmonalvenen auf antraler Ebene ist die ablativ-strategische Strategie mit den besten Ergebnissen [72-74]. Es gibt zusätzliche Strategien für die Beseitigung der Vor-

hofflimmern-Trigger wie die Ablation der Areale mit sogenannten komplexen fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE), Ablation von sogenannten Rotoren sowie die Anlage von linearen Läsionen [69]. Diese Maßnahmen sollen jedoch nicht routinemäßig bei der ersten Prozedur eingesetzt werden [75-77]. Zusätzliche Ablationsstrategien können bei Rezidiv des Vorhofflimmerns nach dem ersten Eingriff in Erwägung gezogen werden [78, 79].

In mehreren Studien wurde die ablativ Behandlung als first-line-Therapie mit den antiarrhythmischen Therapie verglichen. In der Studie RAAFT-2 (Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation) konnte in einem Jahr eine Rezidivfreiheit von 45% in der Ablationsgruppe im Vergleich zu 28% in der medikamentösen Gruppe gezeigt werden [80]. Die MANTRA-PAF-Studie (The Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation) zeigte einen Vorteil der ablativen Therapie im Vergleich zur antiarrhythmischen Therapie nach 24 Monaten bezüglich der Rezidivfreiheit und Lebensqualität [81]. Die Komplikationsraten waren in der Ablationsgruppe jedoch höher. Die CABANA-Studie (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) zeigte in einem Follow-up von 5 Jahren keine Überlegenheit der ablativen Therapie gegenüber der antiarrhythmischen Therapie bezüglich primärer kardiovaskulärer Endpunkte wie Tod, schwerer Schlaganfall, schwerer Blutung oder Herzstillstand [82]. Zu erwähnen ist die CASTLE-AF-Studie (Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure), die einen prognostischen Vorteil mit Senkung der Gesamtmortalität und der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz bei Vorhofflimmern-Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (LVEF <35%), die einer ablativen Behandlung des Vorhofflimmerns unterzogen wurden, zeigte [83].

Laut der neuesten ECS-Leitlinie vom August 2020 hat die ablativ Behandlung eine Klasse I-Empfehlung bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern, die trotz antiarrhythmischer Therapie symptomatisch bleiben (Evidenzgrad A bei paroxysmalem Vorhofflimmern und persistierendem Vorhofflimmern ohne eindeutige Risikofaktoren für ein Rezidiv und Evidenzgrad B bei persistierendem Vorhofflimmern und Risikofaktoren für ein Rezidiv) [3].

Als first-line-Therapie auf Patientenwunsch hat die ablativ Behandlung bei symptomatischen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine Klasse IIa-B-Empfehlung. Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ohne eindeutige Risikofaktoren besteht für die Ablation als first-line-Therapie eine Klasse IIb-Empfehlung (Evidenzgrad C). Es besteht eine Klasse I-B-Empfehlung für Patienten mit Tachymyopathie, unabhängig vom Typ des Vorhofflimmerns und unabhängig von der Symptomatik. Bei Patienten, die unabhängig vom Vorhofflimmern

eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion haben, besteht eine Klasse IIa-B-Empfehlung für eine Ablation als first-line-Therapie des Vorhofflimmerns [3].

#### **1.1.8.6. Chirurgische Behandlung**

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und geplantem herzchirurgischem Eingriff sollte eine additive operative Ablation (konkomitant) zur Terminierung der atrialen Herzrhythmusstörung bei symptomatischen Patienten erfolgen (Klasse IIa-A-Empfehlung [3]). Bezüglich der asymptomatischen Vorhofflimmern-Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen, findet sich in der ESC-Leitlinie von 2020 keine Empfehlung. Anhand der ESC-Leitlinie von 2016 kann bei diesen Patienten eine zusätzliche operative Ablation in Erwägung gezogen werden (Klasse IIb-C-Empfehlung [2]).

Die primäre chirurgische Behandlung des Vorhofflimmerns erfolgte in den 80er Jahren durch die sogenannte „Korridor Operation“ [84]. Hier wurden chirurgisch Narben im Vorhofmyokard angelegt, um ein sog. Korridor zwischen dem Sinusknoten und dem AV-Knoten zu bilden, der eine direkte elektrische Verbindung zwischen beiden Strukturen gewährleisten konnte. Eine optimierte Operationstechnik entwickelte Dr. James Cox 1987 durch Entwicklung der MAZE Operation [85]. Diese Operation, auch bekannt als „Cut and Sew“ Eingriff, basiert auf einer erweiterten Schnitt- und Nahttechnik mit transmuraler Narbenbildung im Vorhofmyokard, um die Verbreitung der Reentry-Wellen zu unterbrechen.

Eine alleinige initiale oder aber nach erfolgloser Katheterablation durchgeführte chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns („stand-alone Prozedur“) wird aktuell mittels minimal invasiver Verfahren angeboten [86, 87]. Durch alternative Verwendung epikardialer linksatrialer thorakoskopischer Verfahren können gute Ergebnisse erzielt werden. Die FAST-Studie (Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs. Surgical Ablation Treatment) zeigte eine bessere Effektivität der operativen Option im Vergleich zur interventionellen Ablation [88], allerdings mit höheren Komplikationsraten.

### **1.2. Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit**

Die körperliche Leistungsfähigkeit ist neben dem muskulären Anteil prinzipiell von zwei Faktoren abhängig: von der Fähigkeit des Kreislaufsystems die Muskeln mit genügend Sauerstoff zu versorgen, und von der Fähigkeit des respiratorischen Systems das Kohlendioxid aus dem Blut zu entfernen [89].

Es gibt verschiedene Methoden zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Der 6-Minuten-Gehtest zählt zu den häufig verwendeten Ausdauer-Tests. Die Methodologie, die Indikationen und Kontraindikationen wurden 2002 in der Leitlinie von „The American Thoracic Society“ publiziert [90]. Eine aktualisierte Variante mit Fokus auf die Standardisierung der Methode wurde 2014 publiziert [91]. Der Patient wird aufgefordert, auf einer flachen Ebene so weit wie möglich zu gehen, wobei Pausen und Tempowechsel erlaubt sind. Es wird die maximale Strecke ermittelt, die der Patient in 6 Minuten zurücklegen kann. Messparameter sind Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, Sauerstoffsättigung und die kapilläre BGA vor und am Ende des Tests. Der Test ist einfach durchzuführen, erfordert kein spezialisiertes Equipment und ist damit kostengünstig. Der 6-Minuten-Gehtest ermöglicht jedoch nur die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit unterhalb der anaeroben Schwelle ohne Fokus auf die maximale körperliche Belastbarkeit [92].

Die ergometrische Belastungsuntersuchung (Belastungs-EKG) ermöglicht die Beurteilung der maximalen körperlichen Belastbarkeit. Zu den wichtigsten Limitationen dieser Methode zählen: die fehlende Möglichkeit einer Objektivierung der Belastbarkeitsgrenzen und die fehlende Möglichkeit, die Belastungseinschränkung der muskulären, ventilatorischen oder kardialen Performance zuzuordnen.

Eine effektive und etablierte Methode um die körperliche und insbesondere kardiopulmonale Leistungsfähigkeit zu beurteilen stellt die spiroergometrische Untersuchung dar.

### **1.2.1. Spiroergometrische Untersuchung**

#### **1.2.1.1. Definition und Indikation**

“Spiro-“ steht für Atmung, “ergo-“ steht für Arbeit und “metrie” steht für Messung. Die Indikation für eine spiroergometrische Untersuchung ist die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit, sei es als maximale oder als Dauer-Leistungsfähigkeit. Diese Informationen sind von Bedeutung im Rahmen der klinischen Differentialdiagnose, der Risiko-Abschätzung (vor Operationen z.B.), der Betreuung im Sport und in der Rehabilitation und bei Begutachtungen in der Arbeitsmedizin [93].

Die Prinzipien und die technische Durchführung der Spiroergometrie wurden von Prof. Wassermann et al. 1970 formuliert [94]. Die Anwendung der Spiroergometrie in der Kardiologie mit Fokus auf die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wurde von Weber et al. in den frühen 1980er Jahren etabliert [95]. In einer Publikation vom 1991 konnte Mancini et

al. [96] zeigen, dass die  $\dot{V}O_2 \text{ max.}$  ein guter Parameter für die Stratifizierung des jährlichen Risikos eines kardiovaskulären Todes bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz ist. Die Daten konnten von verschiedenen Studien bestätigt werden [97, 98]. Die fortgeschrittene Herzinsuffizienz war bis ins Jahr 2000 der wichtigste Fokus der spiroergometrischen Untersuchung in der Kardiologie. In den letzten Jahren ist das Anwendungsspektrum in der Kardiologie breiter geworden [99].

### 1.2.1.2. Durchführung

Die Spiroergometrie ist eine Integration zweier Verfahren: Spirometrie und Ergometrie. Ein Gasanalysator sowie ein Ergometer sind die wichtigsten Bestandteile der Untersuchung. Ersterer misst den inspiratorischen und expiratorischen Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt. Es wird dadurch die Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ ) sowie die Kohlendioxidabgabe ( $\dot{V}CO_2$ ) berechnet. Der Gasanalysator misst zudem das Atemzugvolumen (AZV) und die Atemfrequenz (BF). Das Atemminutenvolumen ( $\dot{V}E$ ) wird berechnet. Anhand der gemessenen Werte für  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$ , AZV und der Herzfrequenz (HF) werden die Atemäquivalente ( $EQO_2 = \dot{V}E/\dot{V}O_2$ ,  $EQCO_2 = \dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ), RER (respiratory exchange rate) und der Sauerstoffpuls ( $\dot{V}O_2/HF$ ) berechnet. Zudem wird durch den Gasanalysator der Partialdruck der Atemgase zum Ende der Expiration (End-tidal-Werte,  $PETO_2$  und  $PETCO_2$ ) gemessen [89, 100].

### 1.2.1.3. Grundlagen der Terminologie

Zu den wichtigsten Parametern einer spiroergometrischen Untersuchung gehören [101]:

#### a) Maximale Sauerstoffaufnahme

Die Standardmessgröße der aeroben Leistungsfähigkeit ist die maximale Sauerstoffaufnahme während der Maximalbelastung ( $\dot{V}O_2 \text{ max.}$ ). Hierbei handelt es sich um die Menge Sauerstoff, die von der eingeatmeten Luft pro Zeiteinheit extrahiert wird. Die  $\dot{V}O_2$  wird in l/min angegeben, zur besseren Vergleichbarkeit wird dies auf das Körpergewicht bezogen (ml/min/kg KG).

Die maximale Sauerstoffaufnahme definiert das obere Limit des kardiopulmonalen Systems und ist ein objektiver Parameter der körperlichen und kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Es gibt verschiedene Formeln zur Berechnung der  $\dot{V}O_2 \text{ max.}$  Die berechneten Werte sind aufgrund diverser Einflussfaktoren starken Variationen unterworfen. Die direkt gemessenen

Werte sind auf der anderen Seite zuverlässig und reproduzierbar. Daher ist eine direkte Messung der Sauerstoffaufnahme einer indirekten Berechnung vorgezogen [102].

Die Bestimmung der  $\dot{V}O_2$  max. setzt voraus, dass die untersuchte Person ihre physiologisch-maximale Leistung erbracht hat (auch als maximale aerobe Kapazität bezeichnet). Die physiologische  $\dot{V}O_2$  max. ist historisch als eine Plateau-Bildung in der  $\dot{V}O_2$ -Kurve bezeichnet und setzt voraus, dass die physiologische maximale Leistung erreicht ist und über einen spezifischen Zeitraum stabil bleibt. Dieses Muster ist bei Patienten mit kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen selten zu erreichen. Der Begriff  $\dot{V}O_2$  max. wird daher im klinischen Alltag durch den Begriff  $\dot{V}O_2$  peak ersetzt. Dies ist die bei Abbruch der Belastung messbare Sauerstoffaufnahme. Der Begriff  $\dot{V}O_2$  max. wird weiterhin in der Praxis in Bezug auf gesunde Personen verwendet, die sich einer spiroergometrischen Untersuchung unterziehen, bei denen das Erreichen der physiologischen maximalen körperlichen Leistung sehr wahrscheinlich ist [89]. Der Normalwert der  $\dot{V}O_2$  max. ist geschlechtsabhängig und nimmt mit zunehmendem Alter ab [103]. Als funktionelle Kapazität (functional capacity, FC) wird der Prozentsatz der erreichten von der erwarteten (nach Geschlecht, Alter und Körpergewicht berechneten) maximalen  $\dot{V}O_2$  bezeichnet.

*b) Ventilatorische Schwelle (VT, Synonyme „anaerobic threshold“ AT, „ventilatory anaerobic threshold“ VAT)*

Die ventilatorische Schwelle ist ein objektiver Parameter der funktionellen Kapazität und ermöglicht eine objektive Einschätzung der aeroben Leistungsfähigkeit, ohne dass die maximale Ausbelastung erreicht wird. Während ansteigender Belastung kommt es zu einem plötzlichen Anstieg der Laktatproduktion im Muskel und der Laktatkonzentration im Blut über den Ruhewert. Dies wird mit einer inadäquaten Sauerstoffversorgung zu den Mitochondrien („Muskel-Anaerobiosis“) in Verbindung gebracht und daraus resultiert der Name „anaerobic threshold“. Die erhöhte Laktatkonzentration im Blut macht eine Pufferung der überschüssigen  $H^+$ -Ionen notwendig, um den physiologischen pH-Wert aufrechtzuhalten. Das dabei entstehende Kohlendioxid muss vermehrt abgeatmet werden. Die Ventilation wird daher zusätzlich stimuliert.

Es gibt mehrere Methoden zur Bestimmung der VT. Dazu zählen: (1) die sogenannte V-slope-Methode nach Beaver et al. Hier wird in einem Koordinatensystem die  $\dot{V}CO_2$  gegenüber der  $\dot{V}O_2$  aufgetragen und eine Abweichung der Anstiegssteilheit der  $\dot{V}CO_2$  gegenüber der  $\dot{V}O_2$  als VT definiert; (2) der Punkt an dem ein systematischer Anstieg des  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  ohne

## Einleitung

einen Anstieg des  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  erfolgt; (3) der Punkt an dem ein systematischer Anstieg des endtidalen Sauerstoffdrucks ( $P_{ET}O_2$ ) erfolgt ohne einen Abfall des endtidalen Kohlendioxiddrucks ( $P_{ET}CO_2$ ). Durch die Kombination verschiedener Verfahren ist eine Schwellenbestimmung in der Mehrzahl der Fälle möglich [104, 105].

### c) Respiratorischer Quotient (*Respiratory exchange ratio RER*)

Als RER bezeichnet man den Quotienten aus  $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ . Unter stabilen Bedingungen ist die RER vom metabolischen Substrat der Energiegewinnung abhängig. Die RER kann daher hilfreich zum Abschätzen des Anteiles der Fett- bzw. Kohlenhydratverwertung sein. Bei reiner Kohlenhydratverstoffwechslung beträgt die  $RER = 1$ , bei reiner Fettverbrennung 0,7. Durchschnittsernährung führt zu einer RER von ca. 0,82–0,85.

Unter hohen Belastungsintensitäten wird durch die Pufferung von Laktat vermehrt  $CO_2$  produziert. Die Kohlendioxid-Produktion übersteigt die Sauerstoff-Aufnahme, sodass die RER Werte über 1 erreichen kann. Ein RER-Wert von über  $\geq 1,1$  wird als Indikator einer optimalen Mitarbeit betrachtet. RER-Werte  $< 1,0$  in Abwesenheit von hämodynamischen Auffälligkeiten werden als Indikator einer suboptimalen Mitarbeit betrachtet [89].

### d) Atemäquivalente für Sauerstoff ( $\dot{V}E / \dot{V}O_2$ ) und Kohlendioxid ( $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ )

Die Atemäquivalente werden durch die Division der Ventilation ( $\dot{V}E$ ) durch den Sauerstoffverbrauch ( $\dot{V}O_2$ ) bzw. die Kohlendioxidproduktion ( $\dot{V}CO_2$ ) berechnet.  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  entspricht der Menge an eingeatmeter Luft, um einen Liter Sauerstoff aufzunehmen, und ist somit ein Index der ventilatorischen Effizienz.  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  entspricht der Menge an ausgeatmeter Luft, um einen Liter Kohlendioxid auszuatmen. Der  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope ist der meist untersuchte Index der ventilatorischen Effizienz. Dieser Parameter bleibt von dem Durchführungsmodus unbeeinflusst [106] und hat eine hohe Test-Retest-Reliabilität [107].

### e) Sauerstoffpuls ( $\dot{V}O_2/HR$ )

Der Sauerstoffpuls ist die Menge des aufgenommenen Sauerstoffs pro Herzschlag. Als Korrelat des Schlagvolumens ist dies ein klinisch relevanter Parameter. Er wird aus dem Quotienten von  $\dot{V}O_2$  und Herzfrequenz (HR) bestimmt. Eine ausgeprägte Anämie, eine geringe Oxygenierung oder das Vorhandensein eines intrakardialen Rechts-Links-Shunts können zu reduzierten Werten führen. Unter Belastung kommt es in Abwesenheit einer kardialen Limitation zu einem exponentiellen Anstieg des Sauerstoffpulses bis zum Erreichen einer sogenannten „steady state“ oder Plateaubildung. Bei Patienten mit kardialen Erkrankungen, insbesondere

## Einleitung

bei Patienten mit eingeschränkter Auswurfleistung zeigt sich unter ansteigender Belastung eine frühe Plateaubildung mit insgesamt reduzierten Werten. Normal sind Werte von 4–6 ml in Ruhe und ca. 10–20 ml bei Maximalbelastung.

### f) Atemminutenvolumen (Ventilation $\dot{V}E$ )

Das Atemminutenvolumen ist das Volumen an Atemluft, welches in einer Minute in die Lunge eingeatmet und aus der Lunge ausgeatmet wird. Dies wird in l/min angegeben und wird aus dem Produkt der Atemfrequenz (AF) und dem Atemzugvolumen (= Tidalvolumen  $V_T$ ) berechnet. Auf niedrigen Belastungsstufen erfolgt bei Gesunden eine Steigerung des Atemminutenvolumens primär über eine Erhöhung des Tidalvolumens. Bei höheren Belastungsstufen bis zur maximalen Leistung wird eine zusätzliche Steigerung durch einen Anstieg der Atemfrequenz beobachtet.

### g) Kohlendioxidabgabe ( $\dot{V}CO_2$ )

Es handelt sich hier um die Menge Kohlendioxid, die pro Minute abgeatmet wird. Kohlendioxid entsteht während der körperlichen Belastung zum einen metabolisch über den oxidativen Metabolismus. Zum anderen besteht eine nichtmetabolische Bildung von Kohlendioxid, die aus der Pufferung von Laktat bei höheren Belastungsintensitäten resultiert. Die Hauptkomponente der Ventilation ist der Gehalt des Kohlendioxids im Blut, weswegen eine Analyse der Atemparameter  $\dot{V}E$  und  $\dot{V}CO_2$  einen ähnlichen Verlauf während einer Spiroergometrie ergibt.

### h) Atemreserve (Breathing reserve – BR)

Die Atemreserve ist die Differenz aus der maximalen willkürlichen Ventilation (maximal voluntary ventilation, MVV = Atemgrenzwert) und der gemessenen Ventilation bei maximaler körperlicher Belastung ( $\dot{V}E_{max}$ ). Um die MVV zu übermitteln, wird der Patient aufgefordert, für 10-15 Sekunden tief, rasch und kräftig zu atmen. Danach erfolgt eine Multiplikation mit 6 bzw. 4, um den Maximalwert für eine Minute zu erhalten. Alternativ kann bei der Durchführung einer Ruhespirometrie auch die forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1) mit 35–40 multipliziert werden, um die MVV zu erhalten.

### i) Ventilatorische Totraum/Tidalvolumen-Relation ( $V_D/V_T$ )

Der totale Totraum besteht aus zwei Komponenten: aus dem Totraum der Luftwege und aus dem Totraum der nicht durchbluteten Alveolen. Die ventilatorische Totraum/Tidalvolumen-

Relation ist eine Abschätzung dieses physiologischen Totraumes und bietet zusätzliche Information über die ventilatorische Effizienz. Die genauere Bestimmung des physiologischen Totraums ermöglicht die Bestimmung des arteriellen  $\text{PaCO}_2$  durch eine Blutgasanalyse. Um den Untersuchungsablauf zu vereinfachen wird statt der Durchführung einer Blutgasanalyse die nichtinvasive Bestimmung des endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Partialdruckes ( $\text{PETCO}_2$ ) vorgeschlagen. Die aktuellen Spiroergometriesysteme unterstützen sowohl die exakte als auch die vereinfachte Bestimmung des Totraumes.

### *j) Respiratory compensation point (RCP)*

Bei einer weiteren Steigerung der Belastung über die ventilatorische Schwelle kommt es zu einem überproportionalen Anstieg des anaeroben Stoffwechsels mit einer entsprechenden metabolischen Azidose. Zur respiratorischen Kompensation erfolgt eine weitere Steigerung der Ventilation, mit einer konsekutiven Zunahme der Anstiegssteilheit. Dieser Punkt wird auch als „respiratory compensation point“ (RCP) bezeichnet.

### *k) Aerobe Kapazität ( $\Delta \dot{V}\text{O}_2 / \Delta \text{WR}$ )*

Unter aerober Kapazität wird die Änderung der Sauerstoffaufnahme in Bezug auf die Änderung der Belastung (Leistung in Watt) bei kontinuierlicher Belastungssteigerung verstanden. Dieser Parameter ermöglicht Informationen bezüglich des Verhältnisses von aerober und anaerober Energiegewinnung. Zudem erlaubt dies eine nichtaltersabhängige Schweregradbestimmung der kardialen Leistungseinschränkung.

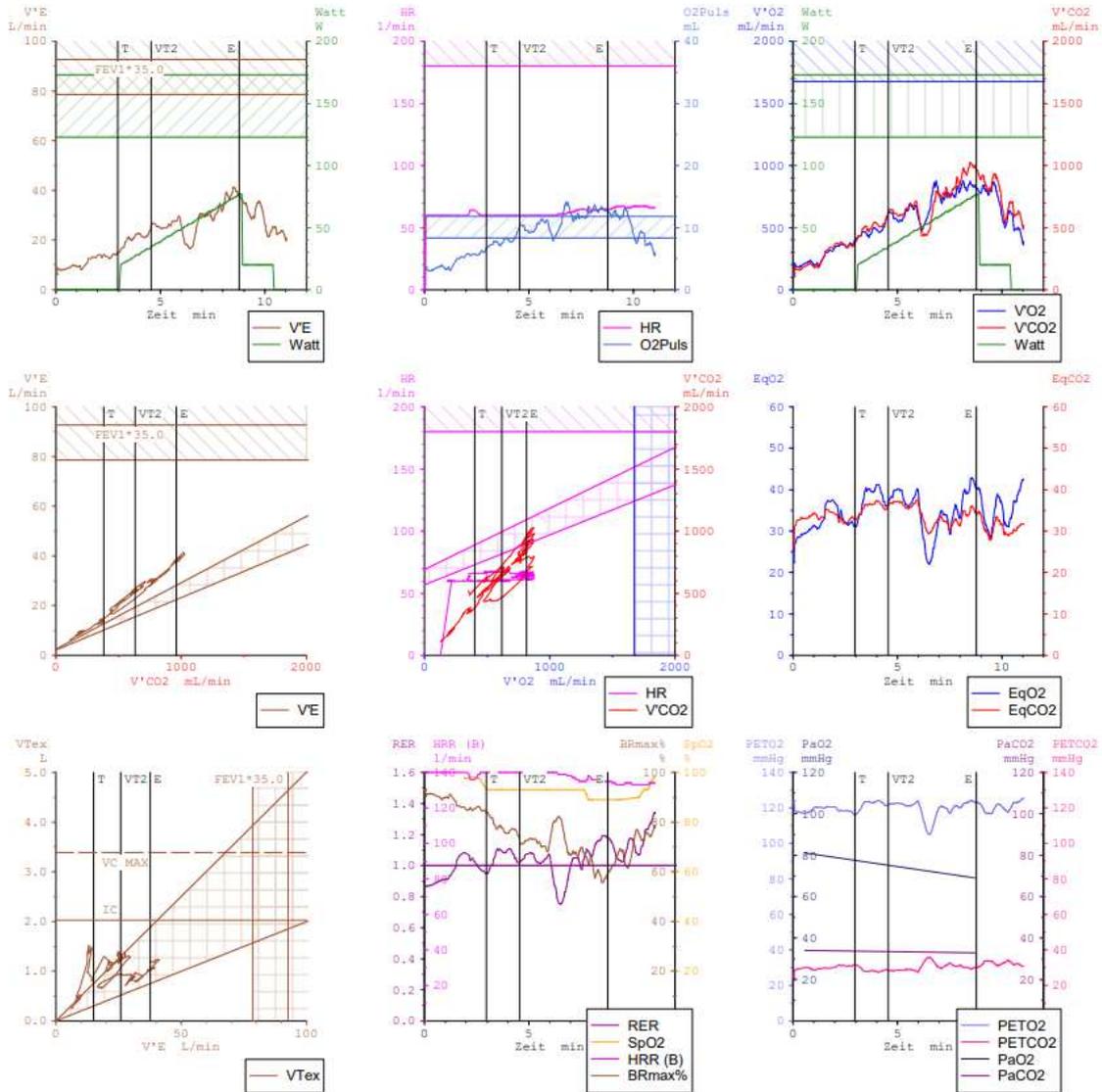
### *l) Herzfrequenzreserve (HRR)*

Die Herzfrequenzreserve ist die Differenz zwischen dem Sollwert der maximalen Herzfrequenz ( $\text{HF}_{\text{max}}$ ) und der gemessenen maximalen Herzfrequenz. Ein inadäquater Herzfrequenz-Anstieg unter Belastung wird als chronotrope Inkompetenz bezeichnet.

#### **1.2.1.4. Graphische Darstellung und Auswertung**

Durch diese Messungen und Berechnungen ergibt sich eine sehr große Zahl von Messdaten und Beziehungen, die durch ihre Verknüpfung differenzialdiagnostische Aussagen gestatten [93]. Spezielle Computersysteme ermöglichen nicht nur eine Auflistung der Zahlenwerte, sondern auch eine übersichtliche graphische Darstellung der Messdaten und eine Korrelation mit Sollwerten (die sog. 9-Felder-Graphiken nach Wassermann).

## Einleitung



**Abbildung 1.** Übersicht einer 9-Felder-Graphik nach Wassermann

### 1.2.2. Rolle der Spiroergometrie bei Patienten mit Vorhofflimmern

Die Abgrenzung und Objektivierung der Vorhofflimmern-assoziierten Beschwerden ist nicht immer einfach. Die Anwendung der spiroergometrischen Untersuchung kann in vielen Fällen hilfreich sein. Eine besondere Bedeutung hat die Spiroergometrie als etabliertes Verfahren für die Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit in der Demaskierung einer kardialen Limitation bei Patienten mit Vorhofflimmern, die sonst keine spezifischen Beschwerden bezüglich des Vorhofflimmerns angeben [108].

## **2. Fragestellung der Arbeit**

Primäres Ziel dieser Arbeit war, die kardiopulmonale Belastbarkeit von symptomatischen Patienten mit Vorhofflimmern, normaler systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion, sowie einer leitliniengerechten Indikation für eine ablativ Behandlung des Vorhofflimmerns mittels Spiroergometrie sowohl präinterventionell als auch zwölf Monate nach ablativer Behandlung zu erfassen und zu analysieren. Sekundäre Ziele waren die Analyse der Spiroergometrie-Daten in Abhängigkeit von der Form des Vorhofflimmerns (paroxysmal vs. persistierend) sowie in Abhängigkeit davon, ob der Eingriff erfolgreich war. Zusammenfassend sind folgende Fragestellungen zu beantworten:

1. Führt die ablativ Behandlung des Vorhofflimmerns bei symptomatischen Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion zu einer Besserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit?
2. Spielt die Form des Vorhofflimmerns eine Rolle bezüglich der Veränderung der kardiopulmonalen Belastbarkeit nach ablativer Behandlung?
3. Ändert sich die kardiopulmonale Belastbarkeit von Patienten, die von der ablativen Behandlung nicht profitieren?

### **3. Methode und Patienten**

#### **3.1. Übersicht**

In dieser Arbeit wurden retrospektiv Daten von insgesamt 60 Patienten mit symptomatischem, medikamentenrefraktärem Vorhofflimmern analysiert, die leitliniengerecht durch eine Pulmonalvenenisolation behandelt wurden. Alle Patienten waren ausführlich über die Prozedur und deren mögliche Komplikationen aufgeklärt. Die schriftliche Aufklärung erfolgte mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff. Bei allen Patienten wurde eine Spiroergometrie innerhalb von 10 Tagen vor dem Eingriff durchgeführt. Als Verlaufskontrolle wurden die spiroergometrischen Daten der Untersuchung 12 Monate nach der letzten ablativen Behandlung analysiert. Die Rhythmus-Beurteilung erfolgte mittels 24-Stunden-Langzeit-EKG-Messungen 4 Wochen sowie drei, sechs und zwölf Monate nach dem Eingriff. 12-Kanal-EKG-Aufzeichnungen mit Episoden von Vorhofflimmern wurden mitberücksichtigt. Als Vorhofflimmerrezidiv wurde jede Episode von Vorhofflimmern, die länger als 30 Sekunden anhielt, definiert. Bei einem Rezidiv innerhalb von 3 Monaten nach der Ablation erfolgte eine elektrische Kardioversion. Bei einem Rezidiv nach den ersten 3 Monaten wurde die Indikation für eine Re-Ablation gestellt. Die Re-Ablation hatte die elektrische Re-Isolation der Pulmonalvenen als Ziel. Zusätzliche Ablationen im Sinne einer Substratmodifikation wurden nicht durchgeführt.

#### **3.2. Patientenkollektiv**

Berücksichtigt wurden Patienten mit dokumentiertem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern und mindestens einer nicht erfolgreichen medikamentösen Option. Als Ausschlusskriterien galten eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit, hochgradige Klappenvitien, schwere COPD, Sick-Sinus-Syndrom sowie das Vorhandensein eines Herzschrittmachers/Defibrillators.

#### **3.3. Spiroergometrische Untersuchung vor und nach der ablativen Behandlung**

Alle Patienten erhielten innerhalb der letzten 10 Tage vor der geplanten ablativen Behandlung sowie 12 Monate nach der letzten Ablation eine spiroergometrische Untersuchung. Die Spiroergometrie wurde bei allen Patienten an einem Fahrradergometer laut einem Rampe-Protokoll durchgeführt (Ramping Incremental Treadmill Exercise, RITE-Protocol) [109]. Alle Patienten

waren zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch stabil. Das Leertreten betrug eine Minute. Die initiale Steigung war 4% und die initiale Geschwindigkeit 1,6 km/h. Nach jeder Minute wurde die Steigung um 1% und die Geschwindigkeit um 0,8 km/h gesteigert. Die Patienten wurden aufgefordert, die Übung so lange wie möglich fortzusetzen (unter Beachtung der Abbruchkriterien). Objektive Abbruchkriterien waren ST-Strecken-Senkungen ( $> 0,2$  mV), nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien ( $>5$  Schläge), anhaltende Rhythmusstörungen, höhergradige AV-Blockierungen, systolischer Blutdruck  $>230$  mmHg, Frequenzabfall unter Belastung und fehlender Blutdruckanstieg bzw. Blutdruckabfall über 2 Belastungsstufen. Subjektive Abbruchkriterien hingegen umfassen periphere muskuläre Erschöpfung vor Erreichen der maximalen Belastungsstufe, thorakale Schmerzen, starker Schwindel und übermäßige Dyspnoe.

Die ausgeatmeten Gase wurden durch einen Atemgasanalysator (MedGraphics Cardio O2, California) mit Einsatz von schnellen Analysatoren in einem „breath by breath“-Modus analysiert. Die CO<sub>2</sub>-Messung erfolgte unter dem Prinzip der Infrarot-Absorption. Für die O<sub>2</sub>-Messung wurde das Prinzip der galvanischen Zelle verwendet. Das  $\dot{V}O_2$ , das  $\dot{V}CO_2$ , das Tidalvolumen und die Atemfrequenz wurden direkt gemessen. Das Atemminutenvolumen VE, der respiratorische Quotient ( $\dot{V}O_2/\dot{V}CO_2$ ), der Sauerstoffpuls ( $\dot{V}O_2/HR$ ) und die ventilatorische Äquivalente für Sauerstoff und Kohlendioxid ( $\dot{V}E / \dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ ) wurden berechnet. Die anaerobe Schwelle wurde durch die V-Slope-Methode bestimmt. Typische Veränderungen der Atemäquivalente sowie des endtidalen Sauerstoffdrucks ( $P_{ET}O_2$ ) und des endtidalen Kohlendioxiddrucks ( $P_{ET}CO_2$ ) wurden mitberücksichtigt in den Fällen, wo eine genaue Bestimmung durch die V-Slope-Methode erschwert war.

### **3.4. Auswertung der spiroergometrischen Daten**

Als der wichtigste Parameter für die Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit steht die maximale Sauerstoffaufnahme, sowohl als Absolutwert als auch auf das Körpergewicht bezogen, im Fokus dieser Arbeit. Zu den anderen mitanalysierten Parametern zählen: das Herzfrequenzprofil, die anaerobe Schwelle, die funktionelle Kapazität, der Sauerstoffpuls, die Belastungsdauer, die maximal geleistete Wattzahl, sowie die ventilatorischen Daten.

Als Erstes erfolgte die Analyse von Daten der Gesamtpopulation. In einem zweiten Schritt wurden die Studiendaten in Subgruppen separat analysiert: i. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (mit erfolgreicher bzw. erfolgloser ablativer Behandlung) und ii. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (mit erfolgreicher bzw. erfolgloser ablativer Behand-

lung). Alle Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern befanden sich während der präinterventionellen spiroergometrischen Belastung im Sinusrhythmus. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern unterzogen sich der präinterventionellen spiroergometrischen Belastung im Vorhofflimmern. Die Ergebnisse werden bis auf wenige Ausnahmen gerundet (auf- oder abgerundet) dargestellt.

### **3.5. Ablationsverfahren**

In dieser Arbeit wurden nur Daten von Patienten analysiert, bei denen eine Radiofrequenzablation durchgeführt wurde. Die ablativ Behandlung wurde in einem standardisierten Ablauf durchgeführt. Unter lokaler Anästhesie mit Lidocain (Xylocain 4% Lösung, AstraZeneca, Deutschland) wurden 2 venöse Zugänge an der linken Femoralvene und 2 venöse Zugänge an der rechten Femoralvene gelegt. Über die venösen Zugänge wurden die diagnostischen Katheter und der Ablationskatheter eingeführt. Darüber erfolgte zudem die Gabe von Propofol zur Sedierung (Propofol-Lipuro 5 mg/ml (0,5%) Emulsion, B. Braun, Melsungen AG, Deutschland). Zur invasiven Überwachung des Blutdrucks wurde ein arterieller Zugang an der linken Arteria femoralis gelegt. Über eine 7-F-Schleuse wurde ein diagnostischer zehnpoliger Katheter (Inquiry, St JudeMedical, St Paul, MN, USA) in den Koronarsinus platziert. Der Ablationskatheter und der zehnpolige Mapping-Katheter (Lasso, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) wurden durch zwei separate transseptale Punktionen in den linken Vorhof eingebracht. Für die transseptale Punktion wurde eine SL1-Schleuse benutzt (8.5 F, St Jude Medical).

Unfraktioniertes Heparin wurde initial als Bolus gegeben und danach intravenös über einen Perfusor verabreicht. Durch die regelmäßige Bestimmung der aktivierten Koagulationszeit (ACT) wurde die Heparin-Dosis gesteuert. Die Zielwerte lagen zwischen 250 und 350 Sekunden. Es wurde eine ostiale Radiofrequenzablation durchgeführt. Als primärer Endpunkt der ablativen Behandlung galt die elektrische Isolation aller Pulmonalvenen. Als elektrische Isolation wurde der Eingangsblock der elektrischen Erregung in den Pulmonalvenen definiert. Für die Durchführung der Pulmonalvenenisolation wurden verschiedene Katheter angewendet: der zweipolige gekühlte Ablationskatheter mit Hochfrequenzstrom (Navistar, Thermocool, Biosense-Webster, 50°C, 40 Watt, Spülflüssigkeit: NaCl 17 ml/min), der multiwire drahtgeflechte MESH-Ablationskatheter (Regenschirm-ähnlich, C. R. Bard Inc., Murray Hill, N.J., USA) oder der zirkumferenzielle zehnpolige Ablationskatheter PVAC (Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

### **3.6. Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung der Parameter wurde das Statistikprogramm SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Für numerische Messungen sind die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder für Häufigkeiten als absolute und prozentuale Werte dargestellt. Als Erstes wurden alle Variablen nach einer Normalverteilung mit den Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk-Tests getestet. Bei nicht normal verteilten Variablen wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben verwendet, der von einer ungleichen Varianz und Normalverteilung unabhängig ist. Für normalverteilte numerische Daten wurde der gepaarte Student's-T-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) kleiner als 0,05 festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Die häufigste Begleiterkrankung war die arterielle Hypertonie. Die koronare Herzerkrankung war mit 18% die zweithäufigste Begleiterkrankung. Nur bei 5% aller Patienten wurde in der Vergangenheit eine interventionelle Behandlung der koronaren Herzerkrankung durchgeführt, die anderen Patienten mit koronarer Herzerkrankung hatten nicht signifikante Stenosen. An Diabetes mellitus litten nur 8% aller Patienten. 31 Patienten hatten paroxysmales und 29 Patienten persistierendes Vorhofflimmern. Alle Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern befanden sich im Sinusrhythmus während der präinterventionellen spirometrischen Belastung. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern unterzogen sich der präinterventionellen spirometrischen Belastung im Vorhofflimmern.

Klinische Charakteristika (n=60)	
Parameter	
Alter (Jahre)	62 ± 9
Männer/Frauen	42 (70%) /18 (30%)
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 5
Arterielle Hypertonie	23 (38%)
Diabetes mellitus	5 (8%)
Koronare Herzerkrankung	11 (18 %)
Koronarintervention	3 (5%)
Dauer des Vorhofflimmers (Monate)	10 ± 6
Paroxysmales Vorhofflimmern	31 (52%)
Persistierendes Vorhofflimmern	29 (48%)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc-Score	1,2 ± 1

**Tabelle 2:** Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

## Ergebnisse

Von den 60 untersuchten Patienten erhielten 34 Patienten (57%) einen einzigen ablativen Eingriff für die Behandlung von Vorhofflimmern (Pulmonalvenenisolation), während 26 Patienten (43%) sich einem zweiten Eingriff (Reisolation der Pulmonalvenen)  $6 \pm 1,8$  Monate nach dem ersten Eingriff unterzogen [Breite: 4-11 Monate]. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern hatten tendenziell häufiger einen zweiten Eingriff im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern [persistierendes Vorhofflimmern: 16 von 29 Patienten mit zwei Eingriffen (55%), paroxysmales Vorhofflimmern: 10 von 30 Patienten mit zwei Eingriffen (32%),  $p=0,07$ ]. 6 Patienten (10%) erhielten eine ablative Behandlung des kavotrikuspidalen Isthmus aufgrund von nachgewiesenem typischem Vorhofflattern.

Die Medikation mit Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem ist in der Tabelle 2 zusammengefasst. Nur 29% der Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt mit spezifischen antiarrhythmischen Medikamenten behandelt. Mehr als die Hälfte aller Patienten nahmen Betablocker ein. Im Rahmen einer Frequenzkontrolle erfolgte bei 17% der Patienten parallel zur Betablocker- oder Kalzium-Blocker-Gabe die zusätzliche AV-Knoten-Inhibition durch die Gabe eines Digitalis-Präparates. Fast 80% der Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie antikoaguliert.

Medikation	
Wirkstoff/-gruppe	Anzahl der Patienten (Prozentanteil)
Klasse-I-Antiarrhythmika	10 (17%)
Klasse-III-Antiarrhythmika	7 (12%)
Betablocker	35 (58%)
Kalziumantagonisten vom non-DHP-Typ	5 (8%)
Digitalisglykoside	10 (17%)
ACE-Hemmer/ AT1-Rezeptor-Antagonisten	22 (38%)
Diuretika	9 (15%)
OAK	46 (78%)

**Tabelle 3:** Medikamente mit Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem beim Einschluss in die Studie

#### 4.2. Gesamtes Patientenkollektiv

Präinterventionell betrug die mittlere Dauer der Spiroergometrie  $13,8 \pm 4$  Minuten und die maximal erreichte Belastungsstufe  $135 \pm 39$  Watt. Die maximale Sauerstoffaufnahme und die anaerobe Schwelle betragen  $1950 \pm 540$  ml/min und  $1021 \pm 289$  ml/min. Die Funktionskapazität war  $91 \pm 11\%$ . Die Ruhefrequenz und maximale Herzfrequenz lagen bei  $75 \pm 21$  und  $142 \pm 26$  Schläge/min.

In der Spiroergometrie-Verlaufskontrolle zeigte sich die maximale Sauerstoffaufnahme  $\dot{V}O_2$  peak für die gesamte Studienpopulation verbessert im Vergleich zur initialen maximalen Sauerstoffaufnahme:  $2042 \pm 623$  ml/min. vs.  $1950 \pm 540$  ml/min. Dies entspricht einem p-Wert von 0,005 und ist damit statistisch signifikant. Auch auf das Körpergewicht bezogen zeigte die maximale Sauerstoffaufnahme einen statistisch signifikanten Unterschied:  $23 \pm 6$  ml/min/kg vs.  $22 \pm 6$  ml/min/kg KG,  $p=0,004$ . Die funktionelle Kapazität zeigte in der Verlaufskontrolle einen statistisch signifikanten Anstieg: von  $91 \pm 11\%$  auf  $96 \pm 17$ ,  $p=0,003$ . Die Daten sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

<b>Gesamtkollektiv (n=60)</b>	<b>präinterventionell</b>	<b>Verlaufskontrolle</b>	<b>p-Wert</b>
Dauer (Minuten)	$13,8 \pm 4$	$14,8 \pm 4$	0,003
Wattzahl (Watt)	$135 \pm 39$	$147 \pm 42$	<0,001
$\dot{V}O_2$ peak (ml/min)	$1950 \pm 540$	$2042 \pm 623$	0,005
Funkt. Kapazität (%)	$91 \pm 11$	$96 \pm 17$	0,003
$\dot{V}O_2$ peak/KG (ml/min/kg)	$22 \pm 6$	$23 \pm 6$	0,004
AT (ml/min)	$1021 \pm 289$	$1126 \pm 297$	<0,001
Vent. Effizienz	$30,4 \pm 3,9$	$29,8 \pm 3,8$	0,01
$\dot{V}O_2$ /HR peak (ml/Herzschlag)	$14,0 \pm 3,9$	$15,3 \pm 4,5$	0,007
Ruhe HF (Schläge/min)	$75 \pm 21$	$66 \pm 13$	<0,001
Max. HF (Schläge/min)	$142 \pm 26$	$134 \pm 21$	0,02
FVC (L)	$4,4 \pm 0,98$	$4,5 \pm 1,07$	0,014
FEV1 (L)	$3,5 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,8$	0,133
FEV1/FVC (%)	$80 \pm 5$	$79 \pm 6$	0,135

**Tabelle 4:** Spiroergometrie-Daten der Gesamtpopulation beim Einschluss in die Studie und in der Verlaufskontrolle 12 Monate nach der ablativen Behandlung

## Ergebnisse

Folgende Parameter stellten sich auch verbessert bzw. statistisch signifikant verändert dar: i. Gesamtbelastungsdauer:  $14,8 \pm 4$  vs.  $13,8 \pm 4$  Min.,  $p=0,003$  ii. maximal- erreichte Belastungsstufe:  $147 \pm 42$  vs.  $135 \pm 39$  Watt,  $p<0,001$  iii. anaerobe Schwelle:  $1126 \pm 297$  vs.  $1021 \pm 289$  ml/min,  $p<0,001$ , iv. Herzfrequenz in Ruhe:  $66 \pm 13$  vs.  $75 \pm 21$  Schläge/min,  $p<0,001$  und v. maximale Herzfrequenz:  $134 \pm 21$  vs.  $142 \pm 26$  Schläge/min,  $p=0,02$ . Unverändert waren die ventilatorischen Parameter: i. FEV1:  $3,8 \pm 0,8$  vs.  $3,5 \pm 0,8$  Liter  $p= 0,1$  ii. FEV1/FVC:  $79 \pm 6$  vs.  $80 \pm 5\%$ ,  $p=0,1$ . Die FVC zeigte sich leicht verbessert:  $4,4 \pm 0,98$  vs.  $4,5 \pm 1,07$  Liter,  $p=0,01$ .

Frauen hatten in dieser Arbeit erwartungsgemäß eine niedrigere maximale Sauerstoffaufnahme im Vergleich zu Männern ( $\dot{V}O_2$  peak:  $1467 \pm 328$  vs.  $2157 \pm 478$  ml/min,  $p<0,001$ ;  $\dot{V}O_2$  peak pro kg Körpergewicht:  $19 \pm 3,1$  vs.  $23 \pm 6,0$  ml/kg/min,  $p<0,001$ ). Allerdings war die Funktionskapazität bei Frauen höher als bei Männern:  $99 \pm 8$  vs.  $88 \pm 11$  vs,  $p<0,001$ ). Die Ruhe- und maximale Herzfrequenz unterschieden sich nicht signifikant zwischen Frauen und Männern (Ruhe-Herzfrequenz: Frauen  $83 \pm 18$ ; Männer:  $72 \pm 21$  Schläge/min,  $p=0,06$ . Maximale-Herzfrequenz bei Frauen:  $145 \pm 29$ ; bei Männern:  $140 \pm 26$  Schläge/min,  $p=0,56$ ).

Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern unterschieden sich nicht signifikant von den Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern im Hinblick auf die maximale Sauerstoffaufnahme als Absolutwert ( $\dot{V}O_2$  peak  $2062 \pm 346$  vs.  $1831 \pm 676$  ml/min,  $p=0,1$ ). Auf das Körpergewicht bezogen zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied ( $\dot{V}O_2$  peak/kg KG  $24 \pm 3,8$  vs.  $20 \pm 6,7$  ml/min/kg KG,  $p=0,01$ ). Die anaerobe Schwelle ( $1039 \pm 223$  vs.  $1001 \pm 349$  ml/min,  $p=0,6$ ) und die funktionelle Kapazität ( $91 \pm 12$  vs.  $92 \pm 11\%$ ,  $p=0,8$ ) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die zwei Gruppen unterschieden sich allerdings signifikant im Hinblick auf die Ruhe-Herzfrequenz (paroxysmal:  $60 \pm 10$ , persistierend:  $92 \pm 16$  Schläge/min,  $p<0,001$ ) und maximale Herzfrequenz (paroxysmal:  $130 \pm 18$ , persistierend:  $154 \pm 29$  Schläge/min,  $p<0,001$ ). Die ventilatorischen Parameter waren vergleichbar zwischen beiden Gruppen (FEV1:  $3,5 \pm 0,56$  vs.  $3,5 \pm 0,97$  Liter,  $p=0,7$ ; FVC:  $4,3 \pm 0,7$  vs.  $4,4 \pm 1,2$  Liter,  $p=0,6$ ; FEV1/FVC:  $80 \pm 6,5$  vs.  $80 \pm 3,6\%$ ,  $p=0,6$ ).

### 4.3. Subgruppenanalyse

#### 4.3.1. Paroxysmales Vorhofflimmern, unabhängig vom Ablationsergebnis

In der Subgruppe der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern zeigte die anaerobe Schwelle in der Verlaufskontrolle eine statistisch signifikante Zunahme im Vergleich zu den präinterventionellen Werten (von  $1039 \pm 223$  auf  $1139 \pm 233$  ml/min,  $p < 0,001$ ) und war damit der einzige Parameter, der eine statistisch signifikante Änderung in dieser Subgruppe aufwies. Die anderen Parameter zeigten nur minimale bzw. keine signifikanten Änderungen. So konnte insgesamt eine leichte Zunahme der Ruhe-Herzfrequenz (von  $60 \pm 10$  auf  $63 \pm 8$  Schläge/min,  $p = 0,08$ ), der Belastungsdauer (von  $14 \pm 3,6$  auf  $15 \pm 3,4$  Min.,  $p = 0,19$ ) und der maximal geleisteten Wattzahl (von  $137 \pm 29$  auf  $146 \pm 32$  Watt,  $p = 0,06$ ) festgestellt werden. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Daten sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Paroxysmales VHF (gesamt, n=31)	präinterventionell	Verlaufskontrolle	p-Wert
Dauer (Minuten)	$14 \pm 3,6$	$15 \pm 3,4$	0,19
Wattzahl (Watt)	$137 \pm 29$	$146 \pm 32$	0,06
$\dot{V}O_2$ peak (ml/min)	$2062 \pm 346$	$2068 \pm 392$	0,86
Funkt. Kapazität (%)	$90,8 \pm 12$	$91,1 \pm 15$	0,87
$\dot{V}O_2$ peak/KG (ml/min/kg)	$24 \pm 3,8$	$24 \pm 4,3$	0,92
AT (ml/min)	$1039 \pm 223$	$1139 \pm 233$	$<0,001$
Vent. Effizienz	$29,8 \pm 3,6$	$29,3 \pm 3,9$	0,16
$\dot{V}O_2$ /HF peak (ml/Herzschlag)	$15,9 \pm 3,2$	$15,8 \pm 2,8$	0,77
Ruhe HF (Schläge/min)	$60 \pm 10$	$63 \pm 8$	0,08
Max. HF (Schläge/min)	$130 \pm 18$	$130 \pm 21$	0,94
FVC (L)	$4,3 \pm 0,73$	$4,3 \pm 0,81$	0,44
FEV1 (L)	$3,5 \pm 0,56$	$3,5 \pm 0,5$	0,73
FEV1/FVC (%)	$80 \pm 6,5$	$79 \pm 7$	0,37

**Tabelle 5:** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern beim Einschluss in die Studie und in der Verlaufskontrolle 12 Monate nach der Ablation

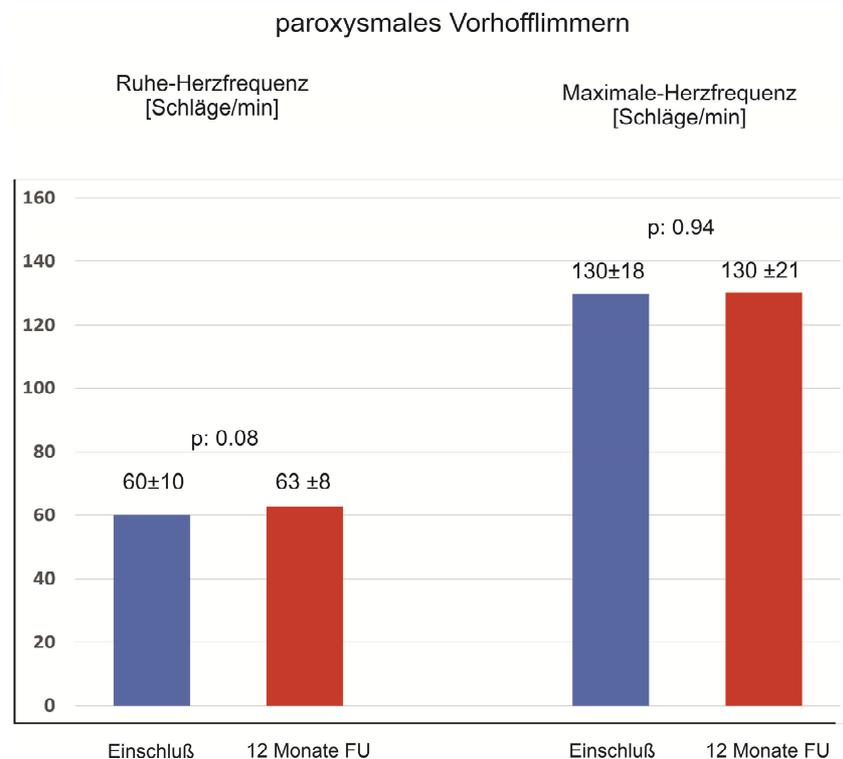
## Ergebnisse

Die maximale Sauerstoffaufnahme als absoluter Wert (von  $2062 \pm 346$  auf  $2068 \pm 392$  ml/min,  $p=0,86$ ), die auf das Körpergewicht bezogene maximale Sauerstoffaufnahme ( $24 \pm 3,8$  vs.  $24 \pm 4,3$  ml/min/kg KG,  $p=0,92$ ), der Sauerstoffpuls ( $15,9 \pm 3,2$  vs.  $15,8 \pm 2,8$  ml/Schlag,  $p=0,77$ ), die funktionelle Kapazität (von  $90,8 \pm 12$  auf  $91,1 \pm 15\%$ ,  $p=0,87$ ) und die maximale Herzfrequenz ( $130 \pm 18$  vs.  $130 \pm 21$  Schläge/min,  $p=0,94$ ) zeigten keine erwähnenswerte Änderung.

Auch die ventilatorischen Parameter (FVC:  $4,3 \pm 0,73$  vs.  $4,3 \pm 0,81$  Liter,  $p=0,44$ ; FEV1:  $3,5 \pm 0,56$  vs.  $3,5 \pm 0,5$  Liter,  $p=0,73$ ; FEV1/FVC:  $80 \pm 6,5$  vs.  $79 \pm 7$  %,  $p=0,37$ ) zeigten keine signifikante Änderung.

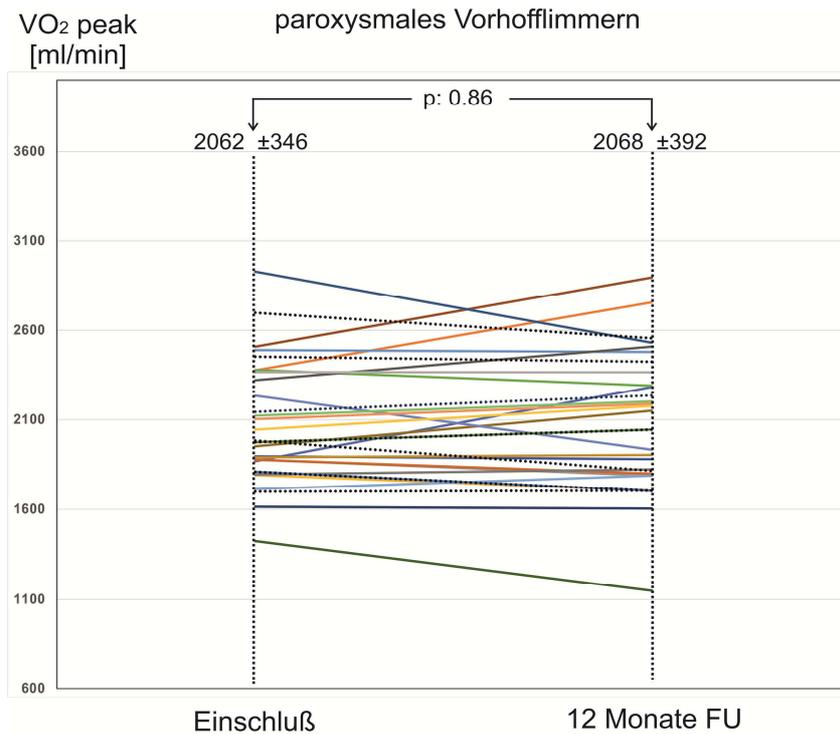
Die ventilatorische Effizienz zeigte eine leichte Abnahme (von  $29,8 \pm 3,6$  auf  $29,3 \pm 3,9$ ). Bei einem p-Wert von 0,19 war der Unterschied jedoch nicht signifikant.

In der Abbildung 2 sind die Änderungen der Ruheherzfrequenz und der maximalen Herzfrequenz bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern vor und nach der ablativen Behandlung des Vorhofflimmerns separat graphisch dargestellt. Eine separate Darstellung der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ist in der Abbildung 3 zu finden.



**Abbildung 2:** Ruhe-Herzfrequenz und maximale Herzfrequenz bei Patienten mit paroxysmalem VHF beim Einschluss in die Studie (blau) und 12 Monate nach ablativer Behandlung (rot)

## Ergebnisse



**Abbildung 3:** Maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (n=31). Die durchgezogenen Linien entsprechen Patienten mit erfolgreicher Ablation (n=24), die gestrichelten Linien entsprechen Patienten mit erfolgloser Ablation (n=7)

### 4.3.2. Paroxysmales Vorhofflimmern und erfolgreiche ablative Behandlung

In diese Gruppe gehören Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, bei denen nach der ablativen Behandlung innerhalb eines Jahres kein Vorhofflimmerrezidiv nachgewiesen werden konnte. Keiner von den wichtigsten Parametern zeigte eine statistisch signifikante Änderung ein Jahr nach der Behandlung, bis auf die anaerobe Schwelle. Die anaerobe Schwelle stieg nämlich von  $1060 \pm 227$  ml/min auf  $1157 \pm 237$  ml/min an ( $p=0,003$ ).

Zu den Parametern, die eine Änderung in der Verlaufskontrolle zeigten, die jedoch nicht statistisch signifikant war, zählen: i. die Belastungsdauer (von  $14 \pm 3$  auf  $15 \pm 2$  Min.,  $p=0,16$ ) ii. die maximal geleistete Wattzahl (von  $139 \pm 28$  auf  $151 \pm 32$  Watt,  $p=0,08$ ) und iii. die Ruhe Herzfrequenz (von  $60 \pm 11$  auf  $62 \pm 8$  Schläge/min,  $p=0,16$ ). Die maximale Sauerstoffaufnahme, sowohl als Absolutwert ( $2057 \pm 339$  vs.  $2081 \pm 399$  ml/min.,  $p=0,56$ ) als auch auf das Körpergewicht bezogen ( $24,7 \pm 3,5$  vs.  $24,9 \pm 3,9$  ml/min/kg KG,  $p=0,68$ ) sowie die funktionelle Kapazität (von  $91 \pm 13$  auf  $92 \pm 16\%$ ,  $p=0,56$ ) zeigten keine nennenswerte Änderung. Die Parameter sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

<b>Paroxysmales VHF und erfolgreiche Ablation (n=24)</b>	<b>präinterventionell</b>	<b>Verlaufskontrolle</b>	<b>p-Wert</b>
Dauer (Minuten)	14 ± 3	15 ± 2	0,16
Wattzahl (Watt)	139 ± 28	151 ± 32	0,08
$\dot{V}O_2$ peak (ml/min)	2057 ± 339	2081 ± 399	0,56
Funkt. Kapazität (%)	91 ± 13	92 ± 16	0,56
$\dot{V}O_2$ peak/KG (ml/min/kg)	24,7 ± 3,5	24,9 ± 3,9	0,68
AT (ml/min)	1060 ± 227	1157 ± 237	0,003
Vent. Effizienz	29,9 ± 3,3	29,5 ± 3,4	0,33
$\dot{V}O_2$ /HF peak (ml/Herzschlag)	16 ± 4	16 ± 3	0,9
Ruhe HF (Schläge/min)	60 ± 11	62 ± 8	0,16
Max. HF (Schläge/min)	129 ± 18	130 ± 21	0,81
FVC (L)	4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,8	0,21
FEV1 (L)	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,4	0,56
FEV1/FVC (%)	80 ± 5	78 ± 8	0,46

**Tabelle 6:** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und erfolgreicher ablativer Behandlung beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach ablativer Behandlung

#### 4.3.3. Paroxysmales Vorhofflimmern und erfolglose ablative Behandlung

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die Episoden von Vorhofflimmern trotz ablativer Behandlung aufwiesen, konnte ebenfalls keine signifikante Änderung der wichtigsten mitanalytierten Parameter nachgewiesen werden, bis auf die anaerobe Schwelle. Die anaerobe Schwelle stieg von  $968 \pm 208$  auf  $1071 \pm 221$  ml/min an. Der Unterschied war damit knapp statistisch signifikant ( $p=0,045$ ). Die maximal geleistete Wattzahl zeigte eine leichte, statistisch nicht signifikante Zunahme (von  $128 \pm 33$  auf  $131 \pm 29$  Watt,  $p=0,41$ ). Die maximale Sauerstoffaufnahme zeigte eine leichte, statistisch nicht signifikante Abnahme (von  $2078 \pm 396$  auf  $2021 \pm 394$  ml/min,  $p=0,14$ ). Ebenso zeigte die funktionelle Kapazität eine minimale, statistisch nicht signifikante Abnahme (von  $89 \pm 8$  auf  $87 \pm 8\%$ ,  $p=0,13$ ). Es konnte keine erwähnenswerte Änderung der Herzfrequenz (Ruhe-Herzfrequenz  $60 \pm 8$  vs.  $64 \pm 9$ ,  $p=0,33$ ; Maximale Herzfrequenz  $133 \pm 20$  vs.  $131 \pm 21$ ,  $p=0,66$ ) und der ventilatorischen Parameter

## Ergebnisse

gezeigt werden (FEV1  $3,2 \pm 0,7$  vs.  $3,2 \pm 0,8$  Liter,  $p=0,27$ ; FVC  $3,9 \pm 0,6$  vs.  $3,8 \pm 0,7$  Liter,  $p=0,16$ ; FEV1/FVC  $81 \pm 8$  vs.  $80 \pm 5$ ,  $p=0,63$ ). Die Parameter sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

<b>Paroxysmales VHF und erfolglose Ablation (n=7)</b>	<b>präinterventionell</b>	<b>Verlaufskontrolle</b>	<b>p-Wert</b>
Dauer (Minuten)	$13,8 \pm 4$	$13,6 \pm 4$	0,57
Wattzahl (Watt)	$128 \pm 33$	$131 \pm 29$	0,41
$\dot{V}O_2$ peak (ml/min)	$2078 \pm 396$	$2021 \pm 394$	0,14
Funkt. Kapazität (%)	$89 \pm 8$	$87 \pm 8$	0,13
$\dot{V}O_2$ peak/KG (ml/min/kg)	$21,1 \pm 3,6$	$20,6 \pm 3,8$	0,14
AT (ml/min)	$968 \pm 208$	$1071 \pm 221$	0,045
Vent. Effizienz	$30 \pm 5$	$29 \pm 5$	0,127
$\dot{V}O_2$ /HF peak (ml/Herzschlag)	$15 \pm 1$	$15 \pm 2$	0,153
Ruhe HF (Schläge/min)	$60 \pm 8$	$64 \pm 9$	0,33
Max. HF(Schläge/min)	$133 \pm 20$	$131 \pm 21$	0,66
FVC (L)	$3,9 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,7$	0,16
FEV1 (L)	$3,2 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,8$	0,27
FEV1/FVC (%)	$81 \pm 8$	$80 \pm 5$	0,63

**Tabelle 7:** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und erfolgloser ablativer Behandlung beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach der Ablation

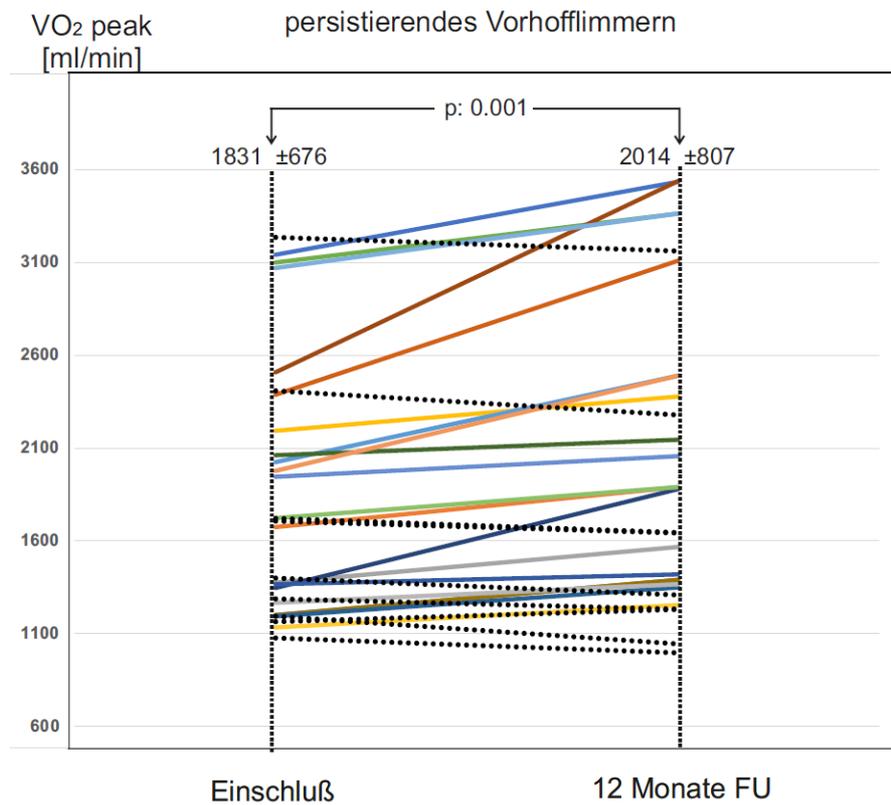
### 4.3.4. Persistierendes Vorhofflimmern, unabhängig vom Ablationsergebnis

In dieser Subgruppe konnte eine statistisch signifikante Zunahme der Belastungsdauer (von  $13 \pm 4$  auf  $15 \pm 5$  Min.,  $p=0,001$ ), der maximal-erreichten Belastungsstufe (von  $134 \pm 47$  auf  $147 \pm 52$  Watt,  $p=0,001$ ), der maximalen Sauerstoffaufnahme, sowohl als Absolutwert (von  $1831 \pm 676$  auf  $2014 \pm 807$  ml/min,  $p=0,001$ ) als auch auf das Körpergewicht bezogen (von  $20,1 \pm 6,6$  auf  $22,1 \pm 7,7$  ml/min/kg KG,  $p=0,001$ ), der funktionellen Kapazität (von  $92 \pm 11$  auf  $101 \pm 19\%$ ,  $p=0,001$ ), der anaeroben Schwelle (von  $1001 \pm 349$  auf  $1113 \pm 356$  ml/min,  $p=0,01$ ) und des Sauerstoffpulses (von  $12 \pm 4$  auf  $15 \pm 6$  ml/Schlag,  $p=0,001$ ) festgestellt wer-

## Ergebnisse

den. Die Ruhe-Herzfrequenz (von  $92 \pm 16$  auf  $70 \pm 17$  Schläge/min,  $p < 0,001$ ) und die maximale Herzfrequenz (von  $154 \pm 29$  auf  $137 \pm 21$  Schläge/min,  $p = 0,002$ ) zeigten eine statistisch signifikante Abnahme. Die ventilatorische Effizienz veranschaulichte eine leichte, statistisch nicht signifikante Abnahme (von  $31 \pm 4,2$  auf  $30 \pm 3,7$ ,  $p = 0,33$ ). Zwischen den ventilatorischen Parametern zeigte die forcierte Vitalkapazität einen statistisch signifikanten Anstieg (von  $4,4 \pm 1,2$  auf  $4,7 \pm 1,27$  Liter,  $p = 0,012$ ). Die anderen ventilatorischen Parameter wiesen keine statistisch signifikante Änderung (FEV1 von  $3,6 \pm 0,97$  auf  $3,7 \pm 0,98$  Liter,  $p = 0,13$ ; FEV1/FVC von  $80 \pm 3,6$  auf  $79 \pm 5,3\%$ ,  $p = 0,24$ ) auf.

In den Abbildungen 4 und 5 sind jeweils Änderungen der max. Sauerstoffaufnahme und der Herzfrequenz bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern separat graphisch dargestellt. Die Spiroergometrie-Daten sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

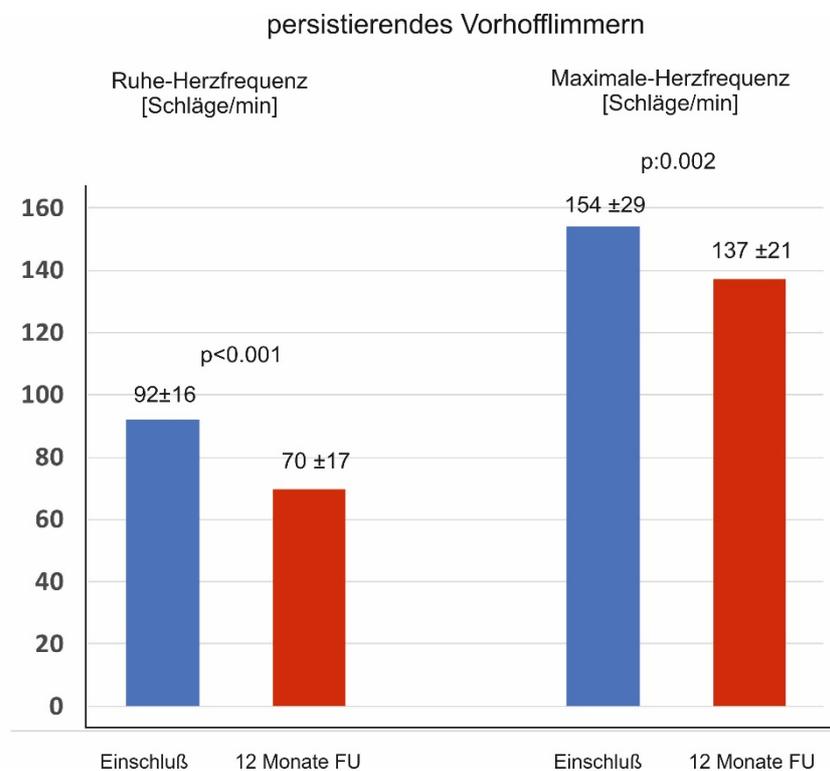


**Abbildung 4:** Maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (n=29). Die durchgezogenen Linien entsprechen Patienten mit erfolgreicher Ablation (n=20), die gestrichelten Linien entsprechen Patienten mit erfolgloser Ablation (n=9)

## Ergebnisse

Persistierendes VHF (gesamt, n=29)	präinterventionell	Verlaufskontrolle	p-Wert
Dauer (Minuten)	13 ± 4	15 ± 5	0,001
Wattzahl (Watt)	134 ± 47	147 ± 52	0,001
$\dot{V}O_2$ peak (ml/min)	1831 ± 676	2014 ± 807	0,001
Funkt. Kapazität (%)	92 ± 11	101 ± 19	0,001
$\dot{V}O_2$ peak/KG (ml/min/kg)	20,1 ± 6,6	22,1 ± 7,7	0,01
AT (ml/min)	1001 ± 349	1113 ± 356	0,01
Vent. Effizienz	31 ± 4,2	30 ± 3,7	0,33
$\dot{V}O_2$ /HF peak (ml/Herzschlag)	12 ± 4	15 ± 6	0,001
Ruhe HF (Schläge/min)	92 ± 16	70 ± 17	<0,001
Max. HF (Schläge/min)	154 ± 29	137 ± 21	0,002
FVC (L)	4,4 ± 1,2	4,7 ± 1,27	0,012
FEV1 (L)	3,6 ± 0,97	3,7 ± 0,98	0,13
FEV1/FVC (%)	80 ± 3,6	79 ± 5,3	0,24

**Tabelle 8:** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach ablativer Behandlung



**Abbildung 5:** Ruhe-Herzfrequenz und maximale Herzfrequenz bei Patienten mit persistierendem VHF beim Einschluss in die Studie (blau) und 12 Monate nach Ablation (rot)

#### 4.3.5. Persistierendes Vorhofflimmern und erfolgreiche ablativ Behandlung

Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern die innerhalb von 12 Monaten nach erfolgreicher ablativ Behandlung in einem stabilen Sinusrhythmus blieben, konnte ein Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme von  $1895 \pm 669$  ml/min auf  $2193 \pm 803$  ml/min belegt werden. Bei einem p-Wert von  $<0,001$  ist dies klar statistisch signifikant. Auch auf das Körpergewicht bezogen kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme von  $22,3 \pm 5,8$  auf  $24,3 \pm 7,4$  ml/min/kg KG ( $p<0,001$ ).

<b>Persistierendes VHF und erfolgreiche Ablation (n=20)</b>	<b>präinterventionell</b>	<b>Verlaufskontrolle</b>	<b>p-Wert</b>
Dauer (Minuten)	$14 \pm 4$	$16 \pm 4$	$<0,001$
Wattzahl (Watt)	$142 \pm 43$	$164 \pm 46$	$<0,001$
$\dot{V}O_2$ peak (ml/min)	$1895 \pm 669$	$2193 \pm 803$	$<0,001$
Funkt. Kapazität (%)	$94 \pm 10$	$109 \pm 15$	$<0,001$
$\dot{V}O_2$ peak/KG (ml/min/kg)	$22 \pm 6$	$24 \pm 7$	$<0,001$
AT (ml/min)	$1029 \pm 366$	$1214 \pm 351$	$<0,001$
Vent. Effizienz	$31 \pm 4$	$30 \pm 3$	0,02
$\dot{V}O_2$ /HF peak (ml/Herzschlag)	$12 \pm 4$	$17 \pm 6$	$<0,001$
Ruhe HF (Schläge/min)	$93 \pm 16$	$65 \pm 11$	$<0,001$
Max. HF (Schläge/min)	$156 \pm 30$	$131 \pm 14$	$<0,001$
FVC (L)	$4,4 \pm 1,2$	$4,7 \pm 1,3$	0,01
FEV1 (L)	$3,6 \pm 0,9$	$3,7 \pm 1,0$	0,06
FEV1/FVC (%)	$81 \pm 3$	$80 \pm 5$	0,62

**Tabelle 9:** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und erfolgreicher ablativ Behandlung beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach ablativ Behandlung

Einen statistisch signifikanten Anstieg wiesen auch die anderen mitanalysierten Parameter auf, wie: die funktionelle Kapazität (von  $94 \pm 10$  auf  $109 \pm 15\%$ ,  $p<0,001$ ), die anaerobe Schwelle (von  $1029 \pm 366$  ml/min auf  $1214 \pm 351$  ml/min,  $p<0,001$ ), der Sauerstoffpuls (von  $12 \pm 4$  ml/Schlag auf  $17 \pm 6$  ml/Schlag,  $p<0,001$ ), die Belastungsdauer (von  $14,0 \pm 4$  Minuten

auf  $16,1 \pm 4$  Minuten,  $p < 0,001$ ) und die maximal geleistete Wattzahl (von  $142 \pm 43$  Watt auf  $164 \pm 46$  Watt,  $p < 0,001$ ). Eine statistisch signifikante Abnahme zeigte die Herzfrequenz, sowohl in Ruhe (von  $93 \pm 16$  auf  $131 \pm 14$ ,  $p = 0,01$ ) als auch unter maximaler Belastung (von  $156 \pm 30$  auf  $130 \pm 14$ ,  $p = 0,01$ ). Die ventilatorische Effizienz nahm auch ab (von  $31 \pm 4$  auf  $30 \pm 3$ ,  $p = 0,02$ ). Die Abnahme der ventilatorischen Effizienz als Absolutwert bedeutet, dass die Menge an ausgeatmeter Luft, um einen Liter Kohlendioxid aus dem Körper zu eliminieren, abnimmt und damit der ganze Atmungsprozess effektiver wird. Zwischen den ventilatorischen Parametern war die forcierte Vitalkapazität der Parameter, der einen statistisch signifikanten Anstieg (von  $4,4 \pm 1,2$  auf  $4,7 \pm 1,3$  Liter,  $p = 0,01$ ) aufwies. Die anderen ventilatorischen Parameter zeigten keine statistisch signifikante Änderung (FEV1 von  $3,6 \pm 0,9$  auf  $3,7 \pm 1,0$  Liter,  $p = 0,06$ ; FEV1/FVC von  $81 \pm 3$  auf  $80 \pm 5\%$ ,  $p = 0,62$ ).

Die Parameter sind in der Tabelle 9 zusammengefasst.

#### **4.3.6. Persistierendes Vorhofflimmern und erfolglose ablativ Behandlung**

Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, bei denen das Vorhofflimmern durch die ablativ Behandlung nicht beseitigt werden konnte, ließ sich in einem Jahr insgesamt eine Verschlechterung der spiroergometrisch-gemessenen Parameter registrieren. Die maximale Sauerstoffaufnahme zeigte eine Reduktion von  $1688 \pm 711$  ml/min auf  $1615 \pm 700$  ml/min. Der Unterschied war bei einem Wert von  $p = 0,007$  statistisch signifikant. Die funktionelle Kapazität reduzierte sich von  $87 \pm 14\%$  auf  $83 \pm 14\%$ . Dies entspricht einem p-Wert von 0,03 und ist damit statistisch signifikant. Eine statistisch signifikante Zunahme zeigte die ventilatorische Effizienz (von  $31 \pm 4$  auf  $33 \pm 4$ ,  $p < 0,001$ ). Die Zunahme der ventilatorischen Effizienz als Absolutwert bedeutet, dass die Menge an ausgeatmeter Luft um einen Liter Kohlendioxid aus dem Körper zu eliminieren zunimmt und damit der ganze Atmungsprozess weniger effektiv wird.

Eine Abnahme in einem Jahr zeigten die maximal geleistete Wattzahl (von  $115 \pm 54$  Watt auf  $109 \pm 45$  Watt) und die anaerobe Schwelle (von  $940 \pm 321$  ml/min auf  $889 \pm 264$  ml/min). Die Unterschiede waren jedoch bei einem p-Wert von jeweils 0,19 und 0,15 statistisch nicht signifikant. Das Herzfrequenzprofil (Ruhe-Herzfrequenz  $89 \pm 14$  vs.  $79 \pm 22$ ,  $p = 0,08$ ; maximale Herzfrequenz  $149 \pm 27$  vs.  $151 \pm 27$ ,  $p = 0,7$ ) sowie die ventilatorischen Parameter (FEV1 von  $3,5 \pm 1,0$  auf  $3,5 \pm 0,9$  Liter,  $p = 0,86$ ; FVC von  $4,45 \pm 1,3$  auf  $4,6 \pm 1,4$  Liter,  $p = 0,4$ ; FEV1/FVC von  $79 \pm 5$  auf  $77 \pm 6\%$ ,  $p = 0,14$ ) zeigten keine statistisch signifikante Änderung.

Die Parameter sind in der Tabelle 10 zusammengefasst.

*Ergebnisse*

<b>Persistierendes VHF und erfolglose Ablation (n=9)</b>	<b>präinterventionell</b>	<b>Verlaufskontrolle</b>	<b>p-Wert</b>
Dauer (Minuten)	12 ± 5	12 ± 4	0,47
Wattzahl (Watt)	115 ± 54	109 ± 45	0,19
$\dot{V}O_2$ peak (ml/min)	1688 ± 711	1615 ± 700	0,007
Funkt. Kapazität (%)	87 ± 14	83 ± 14	0,03
$\dot{V}O_2$ peak/KG (ml/min/kg)	17 ± 9	17 ± 6	0,03
AT (ml/min)	940 ± 321	889 ± 264	0,15
Vent. Effizienz	31 ± 4	33 ± 4	<0,001
$\dot{V}O_2$ /HF peak (ml/Herzschlag)	11 ± 3	11 ± 4	0,3
Ruhe HF (Schläge/min)	89 ± 14	79 ± 22	0,08
Max. HF (Schläge/min)	149 ± 27	151 ± 27	0,7
FVC (L)	4,45 ± 1,3	4,6 ± 1,4	0,4
FEV1 (L)	3,5 ± 1,0	3,5 ± 0,9	0,86
FEV1/FVC (%)	79 ± 5	77 ± 6	0,14

**Tabelle 10:** Spiroergometrie-Daten bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und erfolgloser ablativer Behandlung beim Einschluss in die Studie und 12 Monate nach ablativer Behandlung

## **5. Diskussion**

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die erfolgreiche ablativ Behandlung bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion und symptomatischem Vorhofflimmern insgesamt zu einem Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme und damit zu einer Verbesserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit führen kann. Der Effekt der ablativen Behandlung bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion ist in mehreren Studien untersucht worden [108, 110, 111]. Die Ergebnisse dieser Studien belegen ebenfalls den positiven Effekt der ablativen Behandlung auf die kardiopulmonale Belastbarkeit. In unserer Arbeit konnte übrigens gezeigt werden, dass nur Patienten die präinterventionell im Vorhofflimmern waren (Subgruppe „persistierendes Vorhofflimmern“) und erfolgreich ablatiert wurden, eine statistisch signifikante Besserung aller mit der körperlichen Belastbarkeit verbundenen Parameter aufwiesen.

Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die erfolgreich ablatiert wurden und sowohl präinterventionell als auch ein Jahr nach der Intervention im Sinusrhythmus untersucht wurden zeigten keine signifikante Änderung der körperlichen Belastbarkeit. Der einzige Parameter in dieser Subgruppe, der signifikant anstieg, war die anaerobe Schwelle als Zeichen einer Erhöhung der aeroben Belastungstoleranz unter submaximaler Belastung. Die Rolle des autonomen Nervensystems bei der Entstehung von Vorhofflimmern steht im Fokus mehrerer Studien. Sowohl ein erhöhter Vagotonus, als auch ein gesteigerter Sympathikotonus können bei prädisponierten Patienten eine Episode von Vorhofflimmern auslösen [112-114]. Abhängig vom Auslöser, wird das paroxysmale Vorhofflimmern in manchen Fällen entweder als vagal oder als adrenerg bezeichnet. Ein erhöhter Sympathikotonus verkürzt die atriale Refraktärzeit und erhöht die Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Durch verzögerte Nachdepolarisation werden atriale Extrasystolen und atriale Tachykardien induziert, die Vorhofflimmern auslösen können [115]. In einer Arbeit von Hannson, A., et al. [116] über 100 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wurde von 42% der befragten Patienten die physische Belastung als Auslöser für eine Episode von Vorhofflimmern angegeben. Es ist daher davon auszugehen, dass Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern dazu neigen könnten, aus Angst vor einem möglichen Rezidiv körperlich weniger aktiv zu sein [117]. Dazu tragen auch die Einnahme von hochdosierten Betablockern und spezifischen Antiarrhythmika bei, die als Nebenwirkung eine chronotrope Inkompetenz verursachen können [118]. Nach erfolgreicher ablativer Behandlung werden stufenweise rhythmusstabilisierende Medikamente abgesetzt. Möglicherweise stellt die Freiheit von Vorhofflimmerrezidiven nach erfolgreicher Ablation eine wichtige Voraussetzung für die erneute Aufnahme von sportlicher Aktivität dar.

## *Diskussion*

Die Erhöhung der anaeroben Schwelle nach erfolgreicher ablativer Behandlung des paroxysmalen Vorhofflimmerns kann daher auf eine mögliche Erhöhung des submaximalen Trainingsniveau bei dieser Subgruppe von Patienten zurückgeführt werden.

Auch Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und nachgewiesenem Vorhofflimmerrezidiv nach ablativer Behandlung, die im Sinusrhythmus präinterventionell und ein Jahr nach der Intervention untersucht wurden, zeigten ebenfalls keine signifikante Änderung der körperlichen Belastbarkeit. Nur die anaerobe Schwelle zeigte mit einem p-Wert von 0,045 einen statistisch signifikanten Anstieg.

In der Arbeit von Mujovic, N.M., et al. [110] mit Fokus auf die maximale körperliche Belastbarkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern wurde im Gegensatz zu unserer Arbeit auch bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine signifikante Zunahme der maximalen kardiopulmonalen Belastbarkeit ein Jahr nach erfolgreicher Behandlung nachgewiesen. Die Diskrepanz der Ergebnisse könnte auf den in unserer Studie sowohl prä- als auch postinterventionell vorliegenden Sinusrhythmus bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern während der durchgeführten Untersuchungen zurückgeführt werden. In der Studie von Mujovic, N.M., et al. [110] waren 24% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern präinterventionell im Vorhofflimmern und ein Jahr nach der ablativen Behandlung 100% im Sinusrhythmus.

Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern die nach der ablativen Behandlung einen stabilen Sinusrhythmus aufwiesen zeigten in der Verlaufskontrolle eine statistisch signifikante Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme, der funktionellen Kapazität, der anaeroben Schwelle, des Sauerstoffpulses, der Belastungsdauer und der maximal-geleisteten Wattzahl. Sowohl die Ruhe- als auch die maximale Herzfrequenz nahmen statistisch signifikant ab. Der ganze Atmungsprozess wurde effektiver, was in der Abnahme der ventilatorischen Effizienz widerspiegelt wird [89].

Interessanterweise lässt sich anhand der Ergebnisse dieser Arbeit bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, die von der ablativen Behandlung nicht profitieren und in der Verlaufskontrolle weiterhin im Vorhofflimmern einer spiroergometrischen Untersuchung unterziehen, eine statistisch signifikante Verschlechterung der maximalen Sauerstoffaufnahme, der funktionellen Kapazität und der ventilatorischen Effizienz nachweisen. Die anaerobe Schwelle zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Anhand der Gesamtergebnisse erscheint das Vorhofflimmern selbst die einschränkende Komponente der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion zu sein.

In der Arbeit von Elshazly, M.B., et al. [119], eine retrospektive Studie mit Fokus auf die kardiopulmonale Belastbarkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion, konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Vorhofflimmern eine statistisch signifikante Einschränkung der maximalen Belastbarkeit im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern aufwiesen. Die aerobe Kapazität, die durch die anaerobe Schwelle bestimmt wird, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied. Eine signifikante Änderung der aeroben Kapazität wurde auch in unserer Arbeit bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und erfolgloser ablativer Behandlung nicht nachgewiesen. In der Subgruppe mit persistierendem Vorhofflimmern und erfolgreicher ablativer Behandlung wurde jedoch eine statistisch signifikante Zunahme der aeroben Kapazität gezeigt. Anhand unserer Ergebnisse ist anzunehmen, dass das Vorhofflimmern nicht nur die maximale kardiopulmonale Belastbarkeit, sondern auch die aerobe Kapazität negativ beeinflusst.

### **5.1. Mögliche einschränkende Komponente der körperlichen Belastbarkeit bei Vorhofflimmern**

Die Einschränkung der kardialen Leistung und dadurch der körperlichen Belastbarkeit bei Vorhofflimmern lässt sich durch die pathophysiologischen Mechanismen des Vorhofflimmerns erklären und ist passend zu den Ergebnissen von anderen Studien mit Fokus auf dem Einfluss von Vorhofflimmern auf die körperliche Belastbarkeit bei Patienten mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion [108, 110, 119-121]. Die hauptlimitierende Komponente bei Patienten mit Vorhofflimmern ist die zirkulatorische Insuffizienz durch das inadäquate Herzzeitvolumen. Zu den möglichen Mechanismen, die zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens führen, zählen: i. der Verlust der atrialen Kontraktion, die im Sinusrhythmus von 17 bis 25% des Herzzeitvolumens gewährleistet [122] ii. die irreguläre Kontraktion des linken Ventrikels mit Schlag zu Schlag Variabilität und iii. die reduzierte Ventrikelfüllungszeit. Jeder der genannten Mechanismen spielt eine wichtige Rolle zum Zeitpunkt der maximalen Belastung, bei dem die maximale kontraktile Reserve des Myokards eingesetzt wird.

In dieser Arbeit zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme sowohl der Ruhefrequenz als auch der maximalen Herzfrequenz bei Patienten, die initial im Vorhofflimmern untersucht wurden und ein Jahr nach der erfolgreichen ablativen Behandlung durchgehend im Sinusrhythmus waren. Die Herzfrequenz ist neben der Kombination aus Vorlast und Nachlast sowie der myokardialen Kontraktilität eine der 3 Hauptdeterminanten der kardialen Leistung. Eine stufenweise Erhöhung der Herzfrequenz führt zu einer Erhöhung des Kalziumeinstroms

und damit zu einer progressiven Erhöhung der myokardialen Kontraktilität (Bowditch-Phänomen) [122]. Ab einer bestimmten Herzfrequenz kommt es jedoch zu einer Steigerung der Aktivität der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, was eine weitere Steigerung des intrazellulären Natriums inhibiert und damit zur Inhibierung einer weiteren Steigerung der Kontraktilität führt. Eine unphysiologische Erhöhung der Herzfrequenz führt zudem zu einer raschen Verkürzung der linksventrikulären Füllungszeit, mit einer konsekutiven Erhöhung der Füllungsdrücke im linken Ventrikel und Erhöhung des Drucks im linken Vorhof. Der Sinusrhythmus ermöglicht eine koordinierte ventrikuläre Kontraktion und eine ausreichende Ventrikelfüllungszeit. Zusätzlich wird durch die atriale Kontraktion eine optimale Füllung des linken Ventrikels gewährleistet. Dies sind alle Faktoren, die zu einer besseren Hämodynamik und besseren körperlichen Leistungsfähigkeit führen, was durch die statistisch signifikante Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme in dieser Patientengruppe unserer Arbeit widerspiegelt wird.

Bei Patienten, die sowohl präinterventionell als auch ein Jahr nach der ablativen Behandlung im Sinusrhythmus untersucht wurden, zeigte sich unabhängig vom Ergebnis der ablativen Behandlung kein wichtiger Unterschied der Ruhe- und maximal erreichten Herzfrequenz.

Der linke Vorhof hat neben der kontraktilen Funktion auch anderen Funktionen. Er dient zum einen als Reservoir für das Blut und besitzt zum anderen Sensoren, die den Volumenstatus erkennen und die Produktion vom atrialen natriurischen Peptid (ANP) triggern. Außerdem beinhaltet er Rezeptoren, die als Afferenzen für multiple Reflexe dienen, inklusive Mechanorezeptoren, die die belastungsinduzierte Tachykardie und Erhöhung des venösen Rückflusses steuern. Das Vorhofflimmern fördert das Remodeling des linken Vorhofs, was sich auf strukturelle, kontraktile und metabolische Veränderungen bezieht. Auf zellulärer Ebene führt dies zu einer reduzierten Aktivität der Kalzium-Kanäle vom L-Typ, Überproduktion von Kollagen und Störung der interzellulären Kommunikation. Die Vorhofgröße nimmt zu und es kommt zu einer Alterierung der anderen oben genannten Funktionen des linken Vorhofs. Das Remodeling gestaltet sich langsam progredient. Die Verschlechterung der spiroergometrischen Parameter in der Verlaufskontrolle bei Patienten, die durchgehend im Vorhofflimmern bleiben, kann durch die fortschreitende Natur dieser Prozesse erklärt werden.

Die ventilatorische Effizienz, bestimmt durch den sogenannten  $\dot{V}_E/\dot{V}_{\text{CO}_2}$ -Slope, entspricht dem Ausmaß der Erhöhung der Minutenventilation in Zusammenhang mit der erhöhten Produktion von Kohlendioxid  $\dot{V}_{\text{CO}_2}$ . In dieser Arbeit zeigte sich bei Patienten im Vorhofflimmern, die erfolgreich ablatiert wurden und in einem stabilen Sinusrhythmus untersucht wurden, eine statistisch signifikante Besserung der ventilatorischen Effizienz. Auf der anderen Seite wurde bei Patienten mit weiterhin bestehendem Vorhofflimmern ein Jahr danach eine

klar statistisch signifikante Verschlechterung der ventilatorischen Effizienz nachgewiesen. Bei Patienten, die sich im Sinusrhythmus befanden, sowohl präinterventionell als auch ein Jahr nach der Intervention, konnte keine statistisch signifikante Änderung der ventilatorischen Effizienz gezeigt werden. Es ist daher anhand der Ergebnisse auszugehen, dass das Vorhofflimmern zu einer Einschränkung der ventilatorischen Effizienz führt. Diese ist reversibel und verbessert sich signifikant nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Ähnliche Ergebnisse haben auch andere Studien gezeigt [119, 120]. Die eingeschränkte ventilatorische Effizienz unter Vorhofflimmern deutet auf eine verminderte Lungenperfusion unter Belastung bei Patienten mit Vorhofflimmern hin.  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Werte über 60 sprechen für eine fortgeschrittene kardiopulmonale Störung und stehen in Zusammenhang mit einem verminderten Herzzeitvolumen, mit einem erhöhten pulmonalen Druck, einem eingeschränkten alveolokapillären Gasaustausch sowie einer verminderten Herzfrequenz-Variabilität [89]. Deutlich pathologische Werte wurden in dieser Arbeit nicht beobachtet.

Unsere Arbeit zeigt, dass eine erfolgreiche ablativ Behandlung des Vorhofflimmerns mit langfristiger Wiederherstellung und Erhalt des Sinusrhythmus zu einer signifikanten Verbesserung der kardiopulmonalen Parameter führen kann. Der Effekt der ablativen Behandlung entfaltet sich hauptsächlich über den Einfluss auf den kardialen Rhythmus selbst. Der positive Effekt der ablativen Behandlung beruht nicht nur auf ihrer hohen Effektivität [3, 123], sondern auch auf den fehlenden eventuellen Nebenwirkungen im Vergleich zur dauerhaften antiarrhythmischen Therapie, die einen direkten Einfluss auf die kardiopulmonale Belastbarkeit haben könnten [118, 124]. Das Fehlen einer negativen chronotropen und inotropen Wirkung scheint für die ablativ Behandlung im Hinblick auf die kardiopulmonale Belastbarkeit vorteilhaft zu sein im Vergleich zum Erhalt des Sinusrhythmus durch Antiarrhythmika [125, 126].

### 5.2. Limitationen

Eine wichtige Limitation diese Arbeit ist die eventuell eingeschränkte Erfassung von Vorhofflimmerrezidiven. Die Rhythmusbeurteilung erfolgte durch regelmäßige Langzeit-EKG-Messungen. Mögliche Episoden zwischen den Verlaufskontrollen, die von den Patienten nicht bemerkt wurden, blieben daher nicht erfasst. Es ist damit zu rechnen, dass die Erfolgsrate von ablativer Behandlung eventuell höher angesetzt wurde. Nur Patienten, die einen Eventrecorder nach der ablativen Behandlung implantiert bekommen, können genaue Ergebnisse bezüglich Häufigkeit und Dauer von Vorhofflimmerrezidiven liefern.

## *Diskussion*

Eine weitere Limitation ist die fehlende Randomisierung in einer Behandlungs-Gruppe (Vorhofflimmern-Ablation) und einer Kontroll-Gruppe. Durch diese Limitation lassen sich keine Rückschlüsse über den Einfluss anderer Faktoren außerhalb der ablativen Behandlung auf die kardiopulmonale Belastbarkeit ziehen (z.B. Veränderungen der sportlichen Tätigkeit und des Gewichts innerhalb des Beobachtungsraums).

Außerdem macht das Fehlen von Bildgebungs-Daten (Echokardiographie, kardiale Magnetresonanztomographie) in dieser Arbeit eine Korrelation zwischen anatomisch/funktionellen Daten (z.B. LVEF, Größe des linken Vorhofs, pulmonalarterieller Druck) und Spiroergometrie-Daten nicht möglich.

## Literaturverzeichnis

1. January, C.T., L.S. Wann, J.S. Alpert, H. Calkins, J.E. Cigarroa, J.C. Cleveland, Jr., J.B. Conti, P.T. Ellinor, M.D. Ezekowitz, M.E. Field, K.T. Murray, R.L. Sacco, W.G. Stevenson, P.J. Tchou, C.M. Tracy, C.W. Yancy, and A.A.T.F. Members, 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014. **130**(23): p. e199-267.
2. Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A.S. Manolis, J. Oldgren, B.A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas, S. Agewall, J. Camm, G. Baron Esquivias, W. Budts, S. Carerj, F. Casselman, A. Coca, R. De Caterina, S. Deftereos, D. Dobrev, J.M. Ferro, G. Filippatos, D. Fitzsimons, B. Gorenek, M. Guenoun, S.H. Hohnloser, P. Kolh, G.Y. Lip, A. Manolis, J. McMurray, P. Ponikowski, R. Rosenhek, F. Ruschitzka, I. Savelieva, S. Sharma, P. Suwalski, J.L. Tamargo, C.J. Taylor, I.C. Van Gelder, A.A. Voors, S. Windecker, J.L. Zamorano, and K. Zeppenfeld, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016. **50**(5): p. e1-e88.
3. Hindricks, G., T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J.J. Bax, C. Blomstrom-Lundqvist, G. Boriani, M. Castella, G.A. Dan, P.E. Dilaveris, L. Fauchier, G. Filippatos, J.M. Kalman, M. La Meir, D.A. Lane, J.P. Lebeau, M. Lettino, G.Y.H. Lip, F.J. Pinto, G.N. Thomas, M. Valgimigli, I.C. Van Gelder, B.P. Van Putte, C.L. Watkins, and E.S.C.S.D. Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2020.
4. Eckardt L., D.T., Diener H.-Ch., Hindricks G., Hoffmeister H.M., Hohnloser S., Kirchhof P., Stellbrink Ch., ECS Pocket Guidelines (ECS, DGK), Management von Vorhofflimmern. Vol. 2. Auflage. 2016, Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH. p. 8-9.
5. Fabritz, L., E. Guasch, C. Antoniades, I. Bardinnet, G. Benninger, T.R. Betts, E. Brand, G. Breithardt, G. Bucklar-Suchankova, A.J. Camm, D. Carlidge, B. Casadei, W.W. Chua, H.J. Crijns, J. Deeks, S. Hatem, F. Hidden-Lucet, S. Kaab, N. Maniadakis, S. Martin, L. Mont, H. Reinecke, M.F. Sinner, U. Schotten, T. Southwood, M. Stoll, P. Vardas, R. Wakili, A. West, A. Ziegler, and P. Kirchhof, Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol*, 2016. **13**(4): p. 230-7.
6. Lloyd-Jones, D.M., T.J. Wang, E.P. Leip, M.G. Larson, D. Levy, R.S. Vasan, R.B. D'Agostino, J.M. Massaro, A. Beiser, P.A. Wolf, and E.J. Benjamin, Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004. **110**(9): p. 1042-6.

7. Steinberg, B.A., S. Kim, G.C. Fonarow, L. Thomas, J. Ansell, P.R. Kowey, K.W. Mahaffey, B.J. Gersh, E. Hylek, G. Naccarelli, A.S. Go, J. Reiffel, P. Chang, E.D. Peterson, and J.P. Piccini, Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*, 2014. **167**(5): p. 735-42 e2.
8. Kirchhof, P., J. Schmalowsky, D. Pittrow, L. Rosin, W. Kirch, K. Wegscheider, T. Meinertz, and A.S. Group, Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol*, 2014. **37**(5): p. 277-84.
9. Lippi, G., F. Sanchis-Gomar, and G. Cervellin, Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*, 2020: p. 1747493019897870.
10. Colilla, S., A. Crow, W. Petkun, D.E. Singer, T. Simon, and X. Liu, Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*, 2013. **112**(8): p. 1142-7.
11. Krijthe, B.P., A. Kunst, E.J. Benjamin, G.Y. Lip, O.H. Franco, A. Hofman, J.C. Witteman, B.H. Stricker, and J. Heeringa, Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*, 2013. **34**(35): p. 2746-51.
12. Sanna, T., H.C. Diener, R.S. Passman, V. Di Lazzaro, R.A. Bernstein, C.A. Morillo, M.M. Rymer, V. Thijs, T. Rogers, F. Beckers, K. Lindborg, J. Brachmann, and C.A. Investigators, Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2014. **370**(26): p. 2478-86.
13. Kishore, A., A. Vail, A. Majid, J. Dawson, K.R. Lees, P.J. Tyrrell, and C.J. Smith, Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2014. **45**(2): p. 520-6.
14. Schnabel, R.B., X. Yin, P. Gona, M.G. Larson, A.S. Beiser, D.D. McManus, C. Newton-Cheh, S.A. Lubitz, J.W. Magnani, P.T. Ellinor, S. Seshadri, P.A. Wolf, R.S. Vasan, E.J. Benjamin, and D. Levy, 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*, 2015. **386**(9989): p. 154-62.
15. Manolis, A.J., E.A. Rosei, A. Coca, R. Cifkova, S.E. Erdine, S. Kjeldsen, G.Y. Lip, K. Narkiewicz, G. Parati, J. Redon, R. Schmieder, C. Tsioufis, and G. Mancia, Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2012. **30**(2): p. 239-52.
16. Nieuwlaat, R., A. Capucci, A.J. Camm, S.B. Olsson, D. Andresen, D.W. Davies, S. Cobbe, G. Breithardt, J.Y. Le Heuzey, M.H. Prins, S. Levy, H.J. Crijns, and I.

- European Heart Survey, Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2005. **26**(22): p. 2422-34.
17. Kotecha, D. and J.P. Piccini, Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*, 2015. **36**(46): p. 3250-7.
  18. Fatemi, O., E. Yuriditsky, C. Tsioufis, D. Tsachris, T. Morgan, J. Basile, T. Bigger, W. Cushman, D. Goff, E.Z. Soliman, A. Thomas, and V. Papademetriou, Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*, 2014. **114**(8): p. 1217-22.
  19. Benjamin, E.J., D. Levy, S.M. Vaziri, R.B. D'Agostino, A.J. Belanger, and P.A. Wolf, Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 1994. **271**(11): p. 840-4.
  20. Wanahita, N., F.H. Messerli, S. Bangalore, A.S. Gami, V.K. Somers, and J.S. Steinberg, Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J*, 2008. **155**(2): p. 310-5.
  21. Digby, G.C. and A. Baranchuk, Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev*, 2012. **8**(4): p. 265-72.
  22. Aizer, A., J.M. Gaziano, N.R. Cook, J.E. Manson, J.E. Buring, and C.M. Albert, Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2009. **103**(11): p. 1572-7.
  23. Heeringa, J., J.A. Kors, A. Hofman, F.J. van Rooij, and J.C. Witteman, Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J*, 2008. **156**(6): p. 1163-9.
  24. Kodama, S., K. Saito, S. Tanaka, C. Horikawa, A. Saito, Y. Heianza, Y. Anasako, Y. Nishigaki, Y. Yachi, K.T. Iida, Y. Ohashi, N. Yamada, and H. Sone, Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(4): p. 427-36.
  25. Frost, L., P. Vestergaard, and L. Mosekilde, Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(15): p. 1675-8.
  26. Hart, R.G., J.W. Eikelboom, K.S. Brimble, M.S. McMurry, and A.J. Ingram, Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*, 2013. **29**(7 Suppl): p. S71-8.

27. Mathew, J.P., M.L. Fontes, I.C. Tudor, J. Ramsay, P. Duke, C.D. Mazer, P.G. Barash, P.H. Hsu, D.T. Mangano, R. Investigators of the Ischemia, F. Education, and G. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research, A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*, 2004. **291**(14): p. 1720-9.
28. Staerk, L., J.A. Sherer, D. Ko, E.J. Benjamin, and R.H. Helm, Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*, 2017. **120**(9): p. 1501-1517.
29. Gorenek, B., A. Pelliccia, E.J. Benjamin, G. Boriani, H.J. Crijns, R.I. Fogel, I.C. Van Gelder, M. Halle, G. Kudaiberdieva, D.A. Lane, T.B. Larsen, G.Y. Lip, M.L. Lochen, F. Marin, J. Niebauer, P. Sanders, L. Tokgozoglu, M.A. Vos, D.R. Van Wagoner, L. Fauchier, I. Savelieva, A. Goette, S. Agewall, C.E. Chiang, M. Figueiredo, M. Stiles, T. Dickfeld, K. Patton, M. Piepoli, U. Corra, P.M. Marques-Vidal, P. Faggiano, J.P. Schmid, and A. Abreu, European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*, 2017. **19**(2): p. 190-225.
30. Wyse, D.G., I.C. Van Gelder, P.T. Ellinor, A.S. Go, J.M. Kalman, S.M. Narayan, S. Nattel, U. Schotten, and M. Rienstra, Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(17): p. 1715-23.
31. Haissaguerre, M., P. Jais, D.C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Metayer, and J. Clementy, Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998. **339**(10): p. 659-66.
32. Jais, P., M. Haissaguerre, D.C. Shah, S. Chouairi, L. Gencel, M. Hocini, and J. Clementy, A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, 1997. **95**(3): p. 572-6.
33. Ehrlich, J.R., T.J. Cha, L. Zhang, D. Chartier, P. Melnyk, S.H. Hohnloser, and S. Nattel, Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol*, 2003. **551**(Pt 3): p. 801-13.
34. Santangeli, P. and F.E. Marchlinski, Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2017. **14**(7): p. 1087-1096.
35. Moe, G.K. and J.A. Abildskov, Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 1959. **58**(1): p. 59-70.
36. Moe, G.K., W.C. Rheinboldt, and J.A. Abildskov, A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*, 1964. **67**: p. 200-20.

37. He, B., B.J. Scherlag, H. Nakagawa, R. Lazzara, and S.S. Po, The intrinsic autonomic nervous system in atrial fibrillation: a review. *ISRN Cardiol*, 2012. **2012**: p. 490674.
38. Lo, L.W., C.W. Chiou, Y.J. Lin, S.H. Lee, and S.A. Chen, Neural mechanism of atrial fibrillation: insight from global high density frequency mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011. **22**(9): p. 1049-56.
39. Pappone, C., V. Santinelli, F. Manguso, G. Vicedomini, F. Gugliotta, G. Augello, P. Mazzone, V. Tortoriello, G. Landoni, A. Zangrillo, C. Lang, T. Tomita, C. Mesas, E. Mastella, and O. Alfieri, Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2004. **109**(3): p. 327-34.
40. Pokushalov, E., A. Romanov, D.G. Katritsis, S. Artyomenko, N. Shirokova, A. Karaskov, S. Mittal, and J.S. Steinberg, Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: a randomized comparison. *Heart Rhythm*, 2013. **10**(9): p. 1280-6.
41. Nattel, S. and M. Harada, Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(22): p. 2335-45.
42. Jalife, J. and K. Kaur, Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*, 2015. **25**(6): p. 475-84.
43. Dewland, T.A., E. Vittinghoff, T.B. Harris, J.W. Magnani, Y. Liu, F.C. Hsu, S. Satterfield, C. Wassel, and G.M. Marcus, Inflammation as a Mediator of the Association Between Race and Atrial Fibrillation: Results from the Health, Aging, and Body Composition Study. *JACC Clin Electrophysiol*, 2015. **1**(4): p. 248-255.
44. Dudley, S.C., Jr., N.E. Hoch, L.A. McCann, C. Honeycutt, L. Diamandopoulos, T. Fukai, D.G. Harrison, S.I. Dikalov, and J. Langberg, Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation*, 2005. **112**(9): p. 1266-73.
45. Neefs, J., N.W. van den Berg, J. Limpens, W.R. Berger, S.M. Boekholdt, P. Sanders, and J.R. de Groot, Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol*, 2017. **231**: p. 155-161.
46. Swedberg, K., F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum, D.J. van Veldhuisen, H. Shi, J. Vincent, B. Pitt, and E.-H.S. Investigators, Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **59**(18): p. 1598-603.
47. Lim, H.S., S.R. Willoughby, C. Schultz, C. Gan, M. Alasady, D.H. Lau, D.P. Leong, A.G. Brooks, G.D. Young, P.M. Kistler, J.M. Kalman, M.I. Worthley, and P. Sanders,

- Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(8): p. 852-60.
48. Sposato, L.A., L.E. Cipriano, G. Saposnik, E. Ruiz Vargas, P.M. Riccio, and V. Hachinski, Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2015. **14**(4): p. 377-87.
49. Wynn, G.J., D.M. Todd, M. Webber, L. Bonnett, J. McShane, P. Kirchhof, and D. Gupta, The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*, 2014. **16**(7): p. 965-72.
50. Jahangir, A., V. Lee, P.A. Friedman, J.M. Trusty, D.O. Hodge, S.L. Kopecky, D.L. Packer, S.C. Hammill, W.K. Shen, and B.J. Gersh, Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*, 2007. **115**(24): p. 3050-6.
51. Pathak, R.K., M.E. Middeldorp, D.H. Lau, A.B. Mehta, R. Mahajan, D. Twomey, M. Alasady, L. Hanley, N.A. Antic, R.D. McEvoy, J.M. Kalman, W.P. Abhayaratna, and P. Sanders, 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): p. 2222-31.
52. Abed, H.S., G.A. Wittert, D.P. Leong, M.G. Shirazi, B. Bahrami, M.E. Middeldorp, M.F. Lorimer, D.H. Lau, N.A. Antic, A.G. Brooks, W.P. Abhayaratna, J.M. Kalman, and P. Sanders, Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013. **310**(19): p. 2050-60.
53. Patel, D., P. Mohanty, L. Di Biase, M. Shaheen, W.R. Lewis, K. Quan, J.E. Cummings, P. Wang, A. Al-Ahmad, P. Venkatraman, E. Nashawati, D. Lakkireddy, R. Schweikert, R. Horton, J. Sanchez, J. Gallingerhouse, S. Hao, S. Beheiry, D.S. Cardinal, J. Zagrodzky, R. Canby, S. Bailey, J.D. Burkhardt, and A. Natale, Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. **3**(5): p. 445-51.
54. Pathak, R.K., M.E. Middeldorp, M. Meredith, A.B. Mehta, R. Mahajan, C.X. Wong, D. Twomey, A.D. Elliott, J.M. Kalman, W.P. Abhayaratna, D.H. Lau, and P. Sanders, Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(20): p. 2159-69.
55. Wong, C.X., A.N. Ganesan, and J.B. Selvanayagam, Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*, 2017. **38**(17): p. 1294-1302.

56. Middeldorp, M.E., R.K. Pathak, M. Meredith, A.B. Mehta, A.D. Elliott, R. Mahajan, D. Twomey, C. Gallagher, J.M.L. Hendriks, D. Linz, R.D. McEvoy, W.P. Abhayaratna, J.M. Kalman, D.H. Lau, and P. Sanders, PREVENTion and regReSSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace*, 2018. **20**(12): p. 1929-1935.
57. Goette, A., M. Hammwohner, and A. Bukowska, [Upstream therapy for atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2014. **25**(1): p. 33-40.
58. Schotten, U., S. Verheule, P. Kirchhof, and A. Goette, Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*, 2011. **91**(1): p. 265-325.
59. Ziegler, P.D., T.V. Glotzer, E.G. Daoud, D.E. Singer, M.D. Ezekowitz, R.H. Hoyt, J.L. Koehler, J. Coles, Jr., and D.G. Wyse, Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol*, 2012. **110**(9): p. 1309-14.
60. Gage, B.F., A.D. Waterman, W. Shannon, M. Boehler, M.W. Rich, and M.J. Radford, Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001. **285**(22): p. 2864-70.
61. Lip, G.Y., R. Nieuwlaat, R. Pisters, D.A. Lane, and H.J. Crijns, Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010. **137**(2): p. 263-72.
62. Pisters, R., D.A. Lane, R. Nieuwlaat, C.B. de Vos, H.J. Crijns, and G.Y. Lip, A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010. **138**(5): p. 1093-100.
63. Van Gelder, I.C., H.F. Groenveld, H.J. Crijns, Y.S. Tuininga, J.G. Tijssen, A.M. Alings, H.L. Hillege, J.A. Bergsma-Kadijk, J.H. Cornel, O. Kamp, R. Tukkie, H.A. Bosker, D.J. Van Veldhuisen, M.P. Van den Berg, and R.I. Investigators, Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010. **362**(15): p. 1363-73.
64. Olshansky, B., L.E. Rosenfeld, A.L. Warner, A.J. Solomon, G. O'Neill, A. Sharma, E. Platia, G.K. Feld, T. Akiyama, M.A. Brodsky, H.L. Greene, and A. Investigators, The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(7): p. 1201-8.
65. Tse, H.F., Y.M. Lam, C.P. Lau, B.M. Cheung, and C.R. Kumana, Comparison of digoxin versus low-dose amiodarone for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001. **28**(5-6): p. 446-50.

66. Lim, K.T., M.J. Davis, A. Powell, L. Arnolda, K. Moulden, M. Bulsara, and R. Weerasooriya, Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace*, 2007. **9**(7): p. 498-505.
67. Kirchhof, P., D. Andresen, R. Bosch, M. Borggrefe, T. Meinertz, U. Parade, U. Ravens, A. Samol, G. Steinbeck, A. Treszl, K. Wegscheider, and G. Breithardt, Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*, 2012. **380**(9838): p. 238-46.
68. Arbelo, E., J. Brugada, G. Hindricks, A.P. Maggioni, L. Tavazzi, P. Vardas, C. Laroche, F. Anselme, G. Inama, P. Jais, Z. Kalarus, J. Kautzner, T. Lewalter, G.H. Mairesse, J. Perez-Villacastin, S. Riahi, M. Taborsky, G. Theodorakis, S.A. Trines, and I. Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2014. **35**(22): p. 1466-78.
69. Calkins, H., G. Hindricks, R. Cappato, Y.H. Kim, E.B. Saad, L. Aguinaga, J.G. Akar, V. Badhwar, J. Brugada, J. Camm, P.S. Chen, S.A. Chen, M.K. Chung, J.C. Nielsen, A.B. Curtis, D.W. Davies, J.D. Day, A. d'Avila, N. de Groot, L. Di Biase, M. Duytschaever, J.R. Edgerton, K.A. Ellenbogen, P.T. Ellinor, S. Ernst, G. Fenelon, E.P. Gerstenfeld, D.E. Haines, M. Haissaguerre, R.H. Helm, E. Hylek, W.M. Jackman, J. Jalife, J.M. Kalman, J. Kautzner, H. Kottkamp, K.H. Kuck, K. Kumagai, R. Lee, T. Lewalter, B.D. Lindsay, L. Macle, M. Mansour, F.E. Marchlinski, G.F. Michaud, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, K. Okumura, D. Packer, E. Pokushalov, M.R. Reynolds, P. Sanders, M. Scanavacca, R. Schilling, C. Tondo, H.M. Tsao, A. Verma, D.J. Wilber, and T. Yamane, 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Heart Rhythm*, 2017. **14**(10): p. e445-e494.
70. Tamborero, D., L. Mont, S. Nava, T.M. de Caralt, I. Molina, A. Scalise, R.J. Perea, E. Bartholomay, A. Berruezo, M. Matiello, and J. Brugada, Incidence of pulmonary vein stenosis in patients submitted to atrial fibrillation ablation: a comparison of the Selective Segmental Ostial Ablation vs the Circumferential Pulmonary Veins Ablation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2005. **14**(1): p. 21-5.
71. Pappone, C., S. Rosanio, G. Oreto, M. Tocchi, F. Gugliotta, G. Vicedomini, A. Salvati, C. Dicandia, P. Mazzone, V. Santinelli, S. Gulletta, and S. Chierchia, Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 2000. **102**(21): p. 2619-28.
72. Kuck, K.H., B.A. Hoffmann, S. Ernst, K. Wegscheider, A. Treszl, A. Metzner, L. Eckardt, T. Lewalter, G. Breithardt, S. Willems, and A.F.A.I. Gap, Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-

- Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016. **9**(1): p. e003337.
73. McLellan, A.J., L.H. Ling, S. Azzopardi, G.A. Lee, G. Lee, S. Kumar, M.C. Wong, T.E. Walters, J.M. Lee, K.L. Looi, K. Halloran, M.K. Stiles, N.A. Lever, S.P. Fynn, P.M. Heck, P. Sanders, J.B. Morton, J.M. Kalman, and P.M. Kistler, A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur Heart J*, 2015. **36**(28): p. 1812-21.
74. Verma, A., P. Sanders, L. Macle, I. Deisenhofer, C.A. Morillo, J. Chen, C.Y. Jiang, S. Ernst, and R. Mantovan, Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial-Part II (STAR AF II): design and rationale. *Am Heart J*, 2012. **164**(1): p. 1-6 e6.
75. Verma, A., C.Y. Jiang, T.R. Betts, J. Chen, I. Deisenhofer, R. Mantovan, L. Macle, C.A. Morillo, W. Haverkamp, R. Weerasooriya, J.P. Albenque, S. Nardi, E. Menardi, P. Novak, P. Sanders, and S.A.I. Investigators, Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2015. **372**(19): p. 1812-22.
76. Providencia, R., P.D. Lambiase, N. Srinivasan, G. Ganesh Babu, K. Bronis, S. Ahsan, F.Z. Khan, A.W. Chow, E. Rowland, M. Lowe, and O.R. Segal, Is There Still a Role for Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Pulmonary Vein Isolation in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation? Meta-Analysis of 1415 Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015. **8**(5): p. 1017-29.
77. Mohanty, S., C. Gianni, P. Mohanty, P. Halbfass, T. Metz, C. Trivedi, T. Deneke, G. Tomassoni, R. Bai, A. Al-Ahmad, S. Bailey, J.D. Burkhardt, G.J. Gallinghouse, R. Horton, P.M. Hranitzky, J.E. Sanchez, L. Di Biase, and A. Natale, Impact of Rotor Ablation in Nonparoxysmal Atrial Fibrillation Patients: Results From the Randomized OASIS Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **68**(3): p. 274-282.
78. Scherr, D., P. Khairy, S. Miyazaki, V. Aurillac-Lavignolle, P. Pascale, S.B. Wilton, K. Ramoul, Y. Komatsu, L. Roten, A. Jadidi, N. Linton, M. Pedersen, M. Daly, M. O'Neill, S. Knecht, R. Weerasooriya, T. Rostock, M. Manninger, H. Cochet, A.J. Shah, S. Yeim, A. Denis, N. Derval, M. Hocini, F. Sacher, M. Haissaguerre, and P. Jais, Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015. **8**(1): p. 18-24.
79. Rolf, S., S. Kircher, A. Arya, C. Eitel, P. Sommer, S. Richter, T. Gaspar, A. Bollmann, D. Altmann, C. Piedra, G. Hindricks, and C. Piorkowski, Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014. **7**(5): p. 825-33.
80. Morillo, C.A., A. Verma, S.J. Connolly, K.H. Kuck, G.M. Nair, J. Champagne, L.D. Sterns, H. Beresh, J.S. Healey, A. Natale, and R.-. Investigators, Radiofrequency

- ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*, 2014. **311**(7): p. 692-700.
81. Walfridsson, H., U. Walfridsson, J.C. Nielsen, A. Johannessen, P. Raatikainen, M. Janson, L.A. Levin, M. Aronsson, G. Hindricks, O. Kongstad, S. Pehrson, A. Englund, J. Hartikainen, L.S. Mortensen, and P.S. Hansen, Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace*, 2015. **17**(2): p. 215-21.
82. Packer, D.L., D.B. Mark, R.A. Robb, K.H. Monahan, T.D. Bahnson, K. Moretz, J.E. Poole, A. Mascette, Y. Rosenberg, N. Jeffries, H.R. Al-Khalidi, K.L. Lee, and C. Investigators, Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J*, 2018. **199**: p. 192-199.
83. Marrouche, N.F., J. Brachmann, D. Andresen, J. Siebels, L. Boersma, L. Jordaens, B. Merkely, E. Pokushalov, P. Sanders, J. Proff, H. Schunkert, H. Christ, J. Vogt, D. Bansch, and C.-A. Investigators, Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*, 2018. **378**(5): p. 417-427.
84. Guiraudon, G.M., G.J. Klein, A.D. Sharma, R. Yee, and D.G. McLellan, Surgical treatment of supraventricular tachycardia: a five-year experience. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1986. **9**(6 Pt 2): p. 1376-80.
85. Cox, J.L., R.B. Schuessler, H.J. D'Agostino, Jr., C.M. Stone, B.C. Chang, M.E. Cain, P.B. Corr, and J.P. Boineau, The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991. **101**(4): p. 569-83.
86. Edgerton, J.R., J.H. McClelland, D. Duke, M.W. Gerdisch, B.M. Steinberg, S.H. Bronleewe, S.L. Prince, M.A. Herbert, S. Hoffman, and M.J. Mack, Minimally invasive surgical ablation of atrial fibrillation: six-month results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. **138**(1): p. 109-13; discussion 114.
87. Lawrance, C.P., M.C. Henn, J.R. Miller, L.A. Sinn, R.B. Schuessler, H.S. Maniar, and R.J. Damiano, Jr., A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. **148**(3): p. 955-61; discussion 962-2.
88. Boersma, L.V., M. Castella, W. van Boven, A. Berruezo, A. Yilmaz, M. Nadal, E. Sandoval, N. Calvo, J. Brugada, J. Kelder, M. Wijffels, and L. Mont, Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation*, 2012. **125**(1): p. 23-30.
89. Balady, G.J., R. Arena, K. Sietsema, J. Myers, L. Coke, G.F. Fletcher, D. Forman, B. Franklin, M. Guazzi, M. Gulati, S.J. Keteyian, C.J. Lavie, R. Macko, D. Mancini, R.V. Milani, C.R. American Heart Association Exercise, C. Prevention Committee of the

- Council on Clinical, E. Council on, Prevention, D. Council on Peripheral Vascular, C. Interdisciplinary Council on Quality of, and R. Outcomes, Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010. **122**(2): p. 191-225.
90. Laboratories, A.T.S.C.o.P.S.f.C.P.F., ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(1): p. 111-7.
91. Holland, A.E., M.A. Spruit, T. Troosters, M.A. Puhan, V. Pepin, D. Saey, M.C. McCormack, B.W. Carlin, F.C. Sciurba, F. Pitta, J. Wanger, N. MacIntyre, D.A. Kaminsky, B.H. Culver, S.M. Revill, N.A. Hernandez, V. Andrianopoulos, C.A. Camillo, K.E. Mitchell, A.L. Lee, C.J. Hill, and S.J. Singh, An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*, 2014. **44**(6): p. 1428-46.
92. Matthys H., S.W., *Klinische Pneumologie*. Vol. 4. Auflage. 2008, Heidelberg: Springer. p. 84-85.
93. Rolf F. Kroidl, S.S., Burghart Lehnigk, *Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht*. Vol. 2. Auflage. 2010, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 5-6.
94. Wasserman, K., B.J. Whipp, S.N. Koyle, and W.L. Beaver, Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*, 1973. **35**(2): p. 236-43.
95. Weber, K.T., G.T. Kinasewitz, J.S. Janicki, and A.P. Fishman, Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*, 1982. **65**(6): p. 1213-23.
96. Mancini, D.M., H. Eisen, W. Kussmaul, R. Mull, L.H. Edmunds, Jr., and J.R. Wilson, Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 1991. **83**(3): p. 778-86.
97. Osada, N., B.R. Chaitman, L.W. Miller, D. Yip, M.B. Cishek, T.L. Wolford, and T.J. Donohue, Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **31**(3): p. 577-82.
98. Chomsky, D.B., C.C. Lang, G.H. Rayos, Y. Shyr, T.K. Yeoh, R.N. Pierson, 3rd, S.F. Davis, and J.R. Wilson, Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation*, 1996. **94**(12): p. 3176-83.
99. Guazzi, M., F. Bandera, C. Ozemek, D. Systrom, and R. Arena, Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol*, 2017. **70**(13): p. 1618-1636.
100. Adachi, H., Cardiopulmonary Exercise Test. *Int Heart J*, 2017. **58**(5): p. 654-665.

101. Wonisch M, F.F., Hoffmann P, Hödl R, Klein W, Kraxner W, Maier R, Pokan R, Smekal G, Watzinger N, Spiroergometrie in der Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*, 2003. **10**: p. 383-390.
102. Gibbons, R.J., G.J. Balady, J.T. Bricker, B.R. Chaitman, G.F. Fletcher, V.F. Froelicher, D.B. Mark, B.D. McCallister, A.N. Mooss, M.G. O'Reilly, W.L. Winters, Jr., R.J. Gibbons, E.M. Antman, J.S. Alpert, D.P. Faxon, V. Fuster, G. Gregoratos, L.F. Hiratzka, A.K. Jacobs, R.O. Russell, S.C. Smith, Jr., and G. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*, 2002. **106**(14): p. 1883-92.
103. Fletcher, G.F., G.J. Balady, E.A. Amsterdam, B. Chaitman, R. Eckel, J. Fleg, V.F. Froelicher, A.S. Leon, I.L. Pina, R. Rodney, D.A. Simons-Morton, M.A. Williams, and T. Bazzarre, Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2001. **104**(14): p. 1694-740.
104. Santos, E.L. and A. Giannella-Neto, Comparison of computerized methods for detecting the ventilatory thresholds. *Eur J Appl Physiol*, 2004. **93**(3): p. 315-24.
105. Gaskill, S.E., B.C. Ruby, A.J. Walker, O.A. Sanchez, R.C. Serfass, and A.S. Leon, Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. **33**(11): p. 1841-8.
106. Maeder, M.T., T. Wolber, P. Ammann, J. Myers, H.P. Brunner-La Rocca, D. Hack, W. Riesen, and H. Rickli, Cardiopulmonary exercise testing in mild heart failure: impact of the mode of exercise on established prognostic predictors. *Cardiology*, 2008. **110**(2): p. 135-41.
107. Bensimhon, D.R., E.S. Leifer, S.J. Ellis, J.L. Fleg, S.J. Keteyian, I.L. Pina, D.W. Kitzman, R.S. McKelvie, W.E. Kraus, D.E. Forman, A.J. Kao, D.J. Whellan, C.M. O'Connor, S.D. Russell, and H.-A.T. Investigators, Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise testing parameters in patients with heart failure (from the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise traiNing). *Am J Cardiol*, 2008. **102**(6): p. 712-7.
108. Mohanty, S., P. Santangeli, P. Mohanty, L. Di Biase, S. Holcomb, C. Trivedi, R. Bai, D. Burkhardt, R. Hongo, S. Hao, S. Beheiry, F. Santoro, G. Forleo, J.G. Gallinhouse, R. Horton, J.E. Sanchez, S. Bailey, P.M. Hranitzky, J. Zagrodzky, and A. Natale, Catheter ablation of asymptomatic longstanding persistent atrial fibrillation: impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014. **25**(10): p. 1057-64.

109. Lewalter, T., H. Rickli, D. MacCarter, P. Schwartz, R. Schimpf, B. Schumacher, W. Jung, R. Candinas, and B. Luderitz, Oxygen uptake to work rate relation throughout peak exercise in normal subjects: relevance for rate adaptive pacemaker programming. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1999. **22**(5): p. 769-75.
110. Mujovic, N.M., M.M. Marinkovic, I. Nedeljkovic, N. Markovic, M. Banovic, V. Vucicevic, G. Stankovic, and T.S. Potpara, Improvement of Maximal Exercise Performance After Catheter-Ablation of Atrial Fibrillation and Its Prognostic Significance for Long-Term Rhythm Outcome. *J Am Heart Assoc*, 2021. **10**(3): p. e017445.
111. Fiala, M., V. Bulkova, L. Sknouril, R. Nevrilova, O. Toman, J. Januska, J. Spinar, and D. Wichterle, Functional improvement after successful catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation. *Europace*, 2017. **19**(11): p. 1781-1789.
112. Oliveira, I.M., E.L.D. Silva Junior, Y.O. Martins, H.A.L. Rocha, M.I. Scanavacca, and P.S. Gutierrez, Cardiac Autonomic Nervous System Remodeling May Play a Role in Atrial Fibrillation: A Study of the Autonomic Nervous System and Myocardial Receptors. *Arq Bras Cardiol*, 2021. **117**(5): p. 999-1007.
113. Lo, L.W., C.W. Chiou, Y.J. Lin, S.L. Chang, Y.F. Hu, H.M. Tsao, T.F. Chao, C.H. Li, H.Y. Chang, F.P. Chung, and S.A. Chen, Differences in the atrial electrophysiological properties between vagal and sympathetic types of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013. **24**(6): p. 609-16.
114. Umehara, S., X. Tan, Y. Okamoto, K. Ono, A. Noma, A. Amano, and Y. Himeno, Mechanisms Underlying Spontaneous Action Potential Generation Induced by Catecholamine in Pulmonary Vein Cardiomyocytes: A Simulation Study. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(12).
115. Stavrakis, S., M.B. Humphrey, B.J. Scherlag, Y. Hu, W.M. Jackman, H. Nakagawa, D. Lockwood, R. Lazzara, and S.S. Po, Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(9): p. 867-75.
116. Hansson, A., B. Madsen-Hardig, and S.B. Olsson, Arrhythmia-provoking factors and symptoms at the onset of paroxysmal atrial fibrillation: a study based on interviews with 100 patients seeking hospital assistance. *BMC Cardiovasc Disord*, 2004. **4**: p. 13.
117. Skielboe, A.K., T.Q. Bandholm, S. Hakmann, M. Mourier, T. Kallemose, and U. Diken, Cardiovascular exercise and burden of arrhythmia in patients with atrial fibrillation - A randomized controlled trial. *PLoS One*, 2017. **12**(2): p. e0170060.
118. Smarz, K., M. Tysarowski, B. Zaborska, E. Pilichowska-Paszkiel, M. Sikora-Frac, A. Budaj, and T. Jaxa-Chamiec, Chronotropic Incompetence Limits Aerobic Exercise Capacity in Patients Taking Beta-Blockers: Real-Life Observation of Consecutive Patients. *Healthcare (Basel)*, 2021. **9**(2).

119. Elshazly, M.B., T. Senn, Y. Wu, B. Lindsay, W. Saliba, O. Wazni, and L. Cho, Impact of Atrial Fibrillation on Exercise Capacity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Cardiopulmonary Stress Testing. *J Am Heart Assoc*, 2017. **6**(11).
120. Zakeri, R., B.A. Borlaug, S.E. McNulty, S.F. Mohammed, G.D. Lewis, M.J. Semigran, A. Deswal, M. LeWinter, A.F. Hernandez, E. Braunwald, and M.M. Redfield, Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail*, 2014. **7**(1): p. 123-30.
121. Lam, C.S., M. Rienstra, W.T. Tay, L.C. Liu, Y.M. Hummel, P. van der Meer, R.A. de Boer, I.C. Van Gelder, D.J. van Veldhuisen, A.A. Voors, and E.S. Hoendermis, Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC Heart Fail*, 2017. **5**(2): p. 92-98.
122. Zipes D.P., L.P., Bonow R.O., Mann D.L., Tomaselli G.F., Braunwald E., Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine, 10. Edition. 2010, Philadelphia: ELSEVIER. p. 449-452.
123. Elsayed, M., O.M. Abdelfattah, A. Sayed, R.M. Prasad, A.F. Barakat, I.Y. Elgendy, J. Andrade, T. Jared Bunch, A. Thosani, W.I. Saliba, O.M. Wazni, and A.A. Hussein, Bayesian network meta-analysis comparing cryoablation, radiofrequency ablation, and antiarrhythmic drugs as initial therapies for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2022. **33**(2): p. 197-208.
124. Asad, Z.U.A., A. Yousif, M.S. Khan, S.M. Al-Khatib, and S. Stavrakis, Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019. **12**(9): p. e007414.
125. Brubaker, P.H. and D.W. Kitzman, Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*, 2011. **123**(9): p. 1010-20.
126. Melzer, C., M. Bohm, H.J. Bondke, W. Combs, G. Baumann, and H. Theres, Chronotropic incompetence in patients with an implantable cardioverter defibrillator: prevalence and predicting factors. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005. **28**(10): p. 1025-31.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lida Alibesi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effekt der ablativen Behandlung von Vorhofflimmern auf die kardiopulmonale Belastbarkeit“ „Effect of ablation of atrial fibrillation on the cardiopulmonary excercise capacity“ 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 erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

Ich möchte mich herzlichst bei Herrn PD Dr. Kriatselis bedanken, der mit seiner enormen Unterstützung als Doktorvater mir den Weg zur Promotion ermöglichte. Er hat mit seiner positiven Ausstrahlung sowie mit seiner Intelligenz und der brillanten Fachkompetenz meine berufliche Entwicklung zutiefst geprägt.

Mein besonderer Dank gilt meiner ganzen Familie und insbesondere meinen liebevollen Eltern, Kimete und Rexhep Alibesi. Sie haben mir die Wichtigkeit von Menschlichkeit, Hilfsbereitschaft und Pflichtbewusstsein beigebracht und damit meinen Weg in der Medizin viel einfacher gemacht. Diese Arbeit, genauso wie jeder einzelne bisherige Erfolg in meinem Leben, ist meinen Eltern gewidmet. Die Entfernung hat zu keinem Zeitpunkt die besondere Bindung zwischen uns beeinflussen können und dafür kann ich nur dankbar sein.