

**Dominik Tobias Gerhard Dees**

---

Unterschiede der linksatrialen Fibrose in der  
MRT-Bildgebung mittels Late-Gadolinium-Enhancement  
bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem  
Vorhofflimmern nach Behandlung mit  
Kryo- oder Hochfrequenz-Ablation



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*mit Leidenschaft*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autoren dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2020

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1<sup>st</sup> Edition 2020

© 2020 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFBENGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**Unterschiede der linksatrialen Fibrose in der MRT-Bildgebung mittels  
Late-Gadolinium-Enhancement bei Patienten mit paroxysmalem und  
persistierendem Vorhofflimmern nach Behandlung mit Kryo- oder  
Hochfrequenz-Ablation**

---

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dominik Tobias Gerhard Dees  
aus München

Gießen, 2020

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen  
und ihres Fachbereiches Medizin  
Abteilung für Kardiologie

Leitung Prof. Dr. med. Christian W. Hamm

Gutachter: Prof. Dr. T. Neumann

Gutachter: Prof. Dr. A. Böning

Tag der Disputation: 22.09.2020

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Definition und Klassifikation	5
1.2	Epidemiologie und Risikofaktoren	6
1.3	Komplikationen	10
1.4	Symptome und Klinik	14
1.5	Diagnostik	16
1.6	Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	17
1.7	Pathophysiologische Veränderungen	19
1.8	Therapie des Vorhofflimmerns	21
1.8.1	Rhythmuskontrollierte Behandlung	22
1.8.2	Frequenzkontrollierte Behandlung	25
1.8.3	Katheterablation	26
1.9	Kardiale Magnetresonanztomographie – Stellenwert in der Diagnostik kardialer Fibrose	35
1.10	Bezugnahme zur DECAAF-Studie	36
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	<b>37</b>
2.1	Patientenkollektiv	37
2.2	Ausschlusskriterien	38
2.3	Hochfrequenz- und Kryoisolation	38
2.4	Magnetresonanztomographie	39
2.5	Late-Gadolinium-Enhancement	40
<b>3</b>	<b>Bild-Analyse</b>	<b>40</b>
3.1	Software	40
3.2	MRT-Sequenzen	41
<b>4</b>	<b>Statistik</b>	<b>44</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>55</b>
6.1	Einleitung	55
6.2	Diskussion der Ablationsart	55
6.3	Visualisation linksatrialer Fibrose	56
6.4	Diskussion der Ergebnisse	57
6.4.1	Baseline-Charakteristika	57
6.4.2	Laborwerte	60
6.4.3	Prozedurale Daten	61
6.4.4	LGE-MRT	65
6.5	Bildbearbeitungsprogramm	67
6.6	Schlussfolgerung und Ausblick	67
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
<b>8</b>	<b>Summary</b>	<b>71</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>10</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>11</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>12</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>77</b>
<b>13</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>88</b>
<b>14</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung</b>	<b>89</b>
<b>15</b>	<b>Danksagung</b>	<b>90</b>



# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Klassifikation

Vorhofflimmern ist die weltweit am häufigsten vorkommende Rhythmusstörung (*Chalazan et al. 2018*). Sie ist gekennzeichnet durch schnelle Erregung des Vorhofmyokards mit Frequenzen bis zu 400-600 pro Minute. Durch die dekrementalen Eigenschaften des AV-Knotens kommt es zu einer Filterung der Frequenz mit unregelmäßiger Überleitung. Im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) sind aufgrund der hohen sowie regelhaft unkoordinierter Vorhoffrequenzen keine P-Wellen abgrenzbar (siehe Abbildung 1 im Vergleich mit Abbildung 2). Klassischerweise ist Vorhofflimmern durch elektrokardiographisch nachweisbare typische Flimmerwellen charakterisiert, jedoch kann, je nach eingestelltem Filter bzw. gewählter Vergrößerung im Elektrokardiogramm, auch eine undulierende Grundlinie detektiert werden (*Page et al. 1994*) (*Somma 2008*).

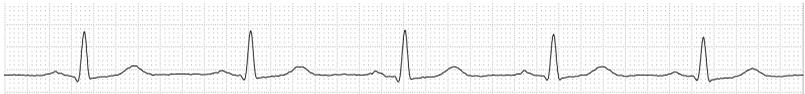


Abbildung 1: Oberflächen-EKG – Sinusrhythmus



Abbildung 2: Oberflächen-EKG – Vorhofflimmern

Nach den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aus dem Jahr 2016 können fünf Typen von Vorhofflimmern auf Grundlage der Klinik und der Dauer der Rhythmusstörung unterschieden werden (*Kirchhof et al. 2016*):

- Erstdiagnostiziertes Vorhofflimmern
- Paroxysmales Vorhofflimmern
- Persistierendes Vorhofflimmern
- Lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern
- Permanentes Vorhofflimmern

Patienten, die sich erstmalig aufgrund eines Vorhofflimmerns vorstellen, leiden an erstmalig diagnostiziertem Vorhofflimmern. Die Diagnose ist unabhängig des Vorliegens, der Dauer und der Schwere der Symptome.

Paroxysmales Vorhofflimmern ist üblicherweise innerhalb von 48 Stunden selbstterminierend, kann jedoch bis zu sieben Tage anhalten.

Als persistierendes Vorhofflimmern wird jenes bezeichnet, welches länger als sieben Tage anhält oder mittels elektrischer oder medikamentöser Kardioversion terminiert wurde.

Lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern erhält seine Klassifizierung, wenn eine rhythmuskontrollierte Behandlung angestrebt wird. Das Vorhofflimmern kann zu diesem Zeitpunkt über ein Jahr anhalten, wenn die Entscheidung zur Rhythmuskontrolle getroffen und umgesetzt wird.

Bei permanentem Vorhofflimmern wird die Rhythmusstörung vom Patienten und seinem behandelnden Arzt zugunsten einer reinen Frequenzkontrolle akzeptiert. Es werden keine weiteren Maßnahmen zur Rhythmuskontrolle unternommen (*Kirchhof et al. 2016*).

## **1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren**

Vorhofflimmern hat die weltweit höchste Prävalenz unter den kardialen Rhythmusstörungen und beeinträchtigt derzeit 2,3 Millionen Amerikaner (*Gersh et al. 2004*) und 6 Millionen Europäer (*Camm et al. 2010*) mit steigender Tendenz. Es von einer gesteigerten Inzidenz von 200.000 Neuerkrankungen pro Jahr auf weltweit 17 Millionen Erkrankte erwartet (*Zoni-Berisso et al. 2014*) (*Go et al. 2001*).

Die Erkrankung geht mit einem Lebenszeitrisiko von 25 % einher und zeigt eine deutliche Zunahme mit fortgeschrittenem Lebensalter (*Heeringa et al. 2006*).

Im Rahmen der Ergebnisse der Framingham-Heart-Studie wurde nachgewiesen, dass die Prävalenz im Alter von 50 bis 70 Jahren alle zehn Jahre ungefähr um den Faktor 3 ansteigt. Sie steigt bei den 70- 79-Jährigen auf einen Wert von 4,8 Prozent an (*Wolf et al. 1991*).

Vergleichbare Daten für Deutschland konnten im Zusammenhang mit der Gutenberg-Gesundheits-Studie erhoben werden. Es zeigte sich eine erhöhte Prävalenz für das männliche Geschlecht sowie eine ansteigende Prävalenz bei zunehmendem Alter, wie der angeführten Abbildung 3 aus den Erhebungen der Gutenberg-Gesundheitsstudie zu

entnehmen ist. Die Prävalenz bei Frauen fällt deutlich niedriger aus (Schnabel et al. 2015).

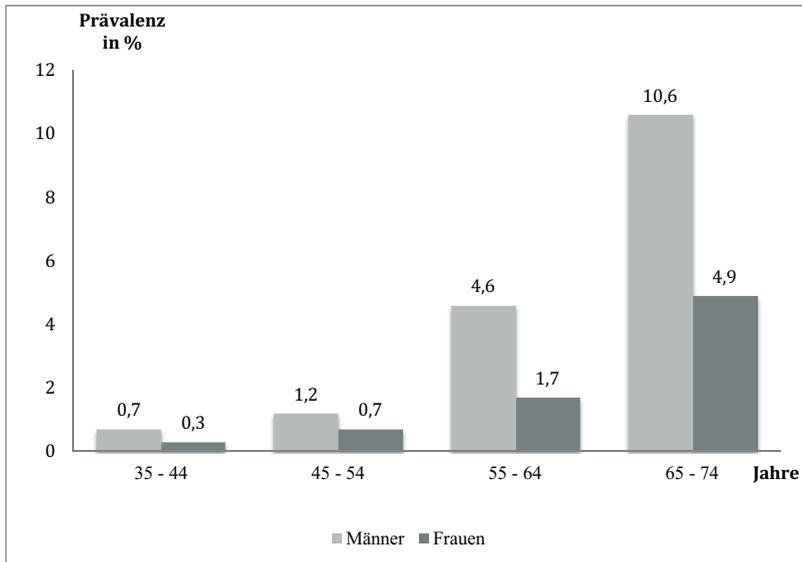


Abbildung 3: Prävalenz von Vorhofflimmern in Deutschland - Die Gutenberg-Gesundheitsstudie; modifiziert nach (Schnabel et al. 2015)

Veröffentlicht mit Genehmigung der Deutschen Ärzteverlag GmbH, aus „Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktorenprofil in der Allgemeinbevölkerung“, Renate B. Schnabel, Jg. 109, Heft 16, 20. April 2012; Erlaubnis genehmigt durch Copyright Clearance Center, Inc.

Es konnte in Studien dargestellt werden, dass Kaukasier häufiger an Vorhofflimmern erkranken als andere Ethnien. 85 % der Studienteilnehmer der ATRIA-Studie sind Kaukasier (Go et al. 2001).

Für den europäischen Raum wird davon ausgegangen, dass sich die Anzahl an Patienten mit Vorhofflimmern vom Jahr 2000 bis 2060 verdoppeln wird (Krijthe et al. 2013). Ähnliche Prognosen werden für die Vereinigten Staaten von Amerika formuliert (Go et al. 2001), vergleiche hierzu Abbildung 4.

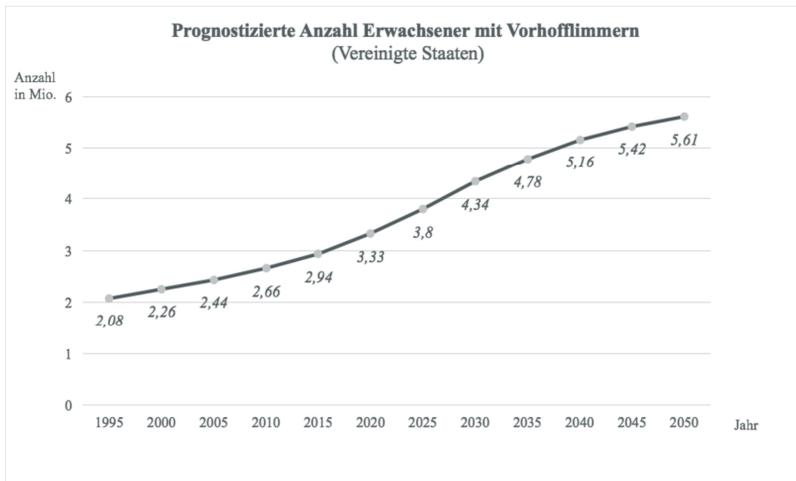


Abbildung 4: Prognostizierte Anzahl Erwachsener mit Vorhofflimmern in den Vereinigten Staaten von Amerika; modifiziert nach (Go et al. 2001)

Reproduziert mit Genehmigung von [Journal of the American Medical Association: Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults - National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. 2001. 285(18): doi:10.1001/jama.285.18.2370]. Copyright© (May 9, 2001) American Medical Association. All rights reserved

Prädisponierend für das Auftreten von Vorhofflimmern ist vor allem das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK), einer Herzinsuffizienz bzw. das Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus (Krahn et al. 1995) (Go et al. 2001). Es zeigt sich, dass ungefähr die Hälfte aller Patienten, welche an Vorhofflimmern erkrankt sind, an einem arteriellen Hypertonus leiden. Ein Drittel der Patienten leiden ebenfalls an einer koronaren Herzkrankheit und/oder an einer Herzinsuffizienz. Klappenerkrankungen gehen ebenfalls mit einem erhöhten Auftreten von Vorhofflimmern einher (Kannel et al. 1998) (siehe Tabelle 1). Weitere prädisponierende Faktoren sind unter anderem eine chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus (Go et al. 2001) und übermäßiger Alkoholkonsum (Krahn et al. 1995). Vorhofflimmern, welches nach übermäßigem Alkoholkonsum auftritt, wird als *holiday heart syndrome* bezeichnet (Greenspon et al. 1983). Die *Danish Diet Cancer and Health Study* konnte 2004 nachweisen, dass der Konsum von 20 g Alkohol vor allem bei Männern mit einem um 44 % erhöhten Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern einhergeht (Frost et al. 2004).

Bei ungefähr 10 % der Erkrankten tritt die Rhythmusstörung ohne Anwesenheit einer strukturellen Herzkrankheit als sogenanntes *lone atrial fibrillation* auf (Kanmanthareddy et al. 2015).

Das Auftreten von Vorhofflimmern ist verantwortlich für eine zweifach erhöhte Mortalität bei beiden Geschlechtern (Kannel et al. 1998), (Benjamin et al. 1998). Die Gründe hierfür sind unter anderem in den Komorbiditäten, welche mit Vorhofflimmern assoziiert sind, sowie dem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse zu sehen. In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die Baseline-Charakteristika der ATRIA-Kohorte als typische Verteilung der Patientencharakteristika anhand eines großen Kollektivs von Patienten, welche an Vorhofflimmern erkrankt sind, dargestellt.

Charakteristik	ATRIA-Kohorte in %
Mittleres Alter (SD), Jahre	71,2 (12,2)
≥ 80 Jahre	25,4
Frauen	43,4
Ethnische Herkunft <sup>1</sup>	
Weißer Hautfarbe	84,7
Bekannte Herzerkrankung	4,9
Ischämischer Schlaganfall in Vergangenheit	8,9
Diagnostizierte Herzinsuffizienz	29,2
Arterieller Hypertonus	49,3
Diabetes mellitus	17,1
Bekannte KHK	34,6
<sup>1</sup> 15.941 Patienten (89 % der ATRIA-Kohorte)	

Tabelle 1: Baseline Charakteristika – Daten der ATRIA-Studie – 17.974 Erwachsene; 1. Juli 1996 – 31. Dezember 1997; modifiziert nach (Go et al. 2001)

Reproduziert mit Genehmigung von [Journal of the American Medical Association: Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults - National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. 2001. 285(18): doi:10.1001/jama.285.18.2370]. Copyright©(May9, 2001) American Medical Association. All rights reserved.

### 1.3 Komplikationen

Das Hauptrisiko von Vorhofflimmern ist das Auftreten von Schlaganfällen aufgrund thrombembolischer Erkrankungen (Petersen et al. 1986) (Wolf et al. 1991).

Die Auswertung der Daten der *Framingham-Heart-Studie* konnte nachweisen, dass das Auftreten von Vorhofflimmern das relative Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um das 4 bis 4,5-fache erhöht. Altersabhängig zeigt sich eine Zunahme von 1,5 % im 5. Lebensjahrzehnt und auf 23,5 % in der 80. Lebensdekade (Kannel et al. 1998), siehe hierzu Abbildung 5.

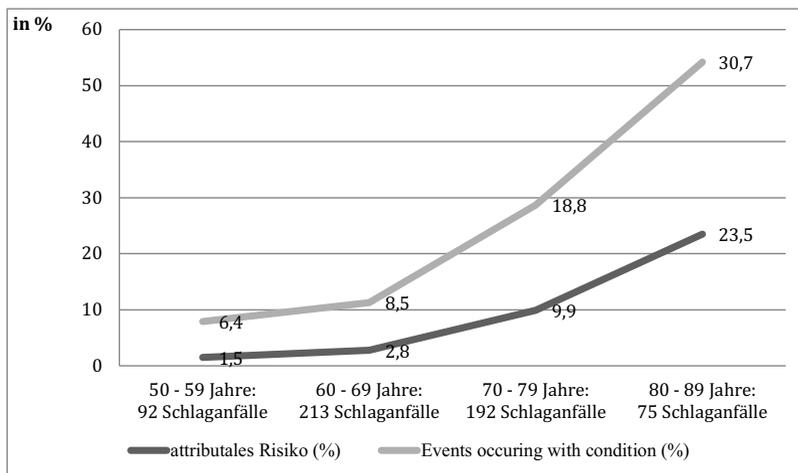


Abbildung 5: Attributales Risiko aufgrund von Vorhofflimmern in Bezug auf das Alter einen Schlaganfall zu erleiden; modifiziert nach (Wolf et al. 1991)

Adaptiert mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.: Wolf, P.A., „Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study“, *Stroke*, Volume 22, Issue 8, pages 983-988, <https://www.ahajournals.org/journal/str>

Die Identifikation der Tatsache, dass Vorhofflimmern ein Risikofaktor für das Erleiden eines thrombembolischen Ereignisses darstellt, hat zur Erstellung von verschiedenen Risikoberechnungen geführt. Anhand dieser Scores wird die Indikation einer Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern evaluiert. Im Jahr 2001 wurde von Gage et al. der CHADS<sub>2</sub>-Score vorgestellt. Dieser basiert auf einem Punktesystem und beinhaltet folgende Risikofaktoren: *Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Lebensalter*

> 75 Jahre, Diabetes mellitus und erlittener Schlaganfall. Bezüglich des Risikofaktors *Herzinsuffizienz* wird sowohl die Linksherzinsuffizienz, als auch die Rechtsherzinsuffizienz bzw. die globale Herzinsuffizienz berücksichtigt.

Mit Ausnahme des in Vergangenheit *erlittenen Schlaganfalls* werden alle Risikofaktoren mit einem Punkt bewertet. Der Risikofaktor *Schlaganfall* wird mit zwei Punkten bewertet. Das Risiko eines Schlaganfalls unter Auftreten von Vorhofflimmern zu erleiden wird nach Auswertung der Punkte auf einer Skala mit *niedrig, moderat* und *hoch* bewertet. Ab einer Punktezahl von > 2 wird die Einleitung einer oralen Antikoagulation empfohlen (Camm et al. 2010) (Gage et al. 2001).

Mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score wurde im Jahr 2010 eine Erweiterung des CHADS<sub>2</sub>-Scores vorgestellt (Lip et al. 2010). Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score stellt insofern eine Erweiterung des CHADS<sub>2</sub>-Scores dar, als dass zu den klassischen Risikofaktoren die Risikofaktoren *vaskuläre Erkrankung* (Zustand nach Herzinfarkt, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit, Interventionen im Bereich der Aorta), *Lebensalter 65 bis 74 Jahre* und *Geschlecht* hinzugezählt werden. Die Risikofaktoren *Alter > 75 Jahre* und *erlittener Schlaganfall* zählen zweifach, alle anderen Faktoren einfach (siehe Tabelle 2).

Merkmal	Punkte
Herzinsuffizienz/rechtsventrikuläre Dysfunktion	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter ≤ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Ischämischer Insult/ TIA/ systemische Embolie	2
Vaskuläre Erkrankungen	1
Alter 65 – 74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 2: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score; modifiziert nach (Lip et al. 2010)

Nachgedruckt aus: „Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thrombembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation“, Volume 137, Gregory Y.H. Lip, CHEST, pages 263-272, Copyright Feb 1, 2010, mit Genehmigung von Elsevier

Wie bei dem CHADS<sub>2</sub>-Score wird auch bei dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score das Risiko einen thrombembolischen Insult zu erleiden berechnet. Das Risiko eine intra- oder extrakranielle Blutung zu erleiden wird in der Literatur mit 0,3 % - 0,5 % pro Jahr angegeben (Shoeb et al. 2013). Einen Schlaganfall bei bestehendem Vorhofflimmern zu bekommen, wird bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von einem Punkt mit 2,01 % pro Jahr angegeben (Camm et al. 2010). Laut den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) sollte bei Männern ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von einem Punkt und bei Frauen ab einem errechnetem Wert von zwei Punkten mit einer Antikoagulation begonnen werden (Kirchhof et al. 2016). Laut Expertenmeinung ist es unabdingbar, das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden mit dem Blutungsrisiko unter antikoagulatorischer Therapie und der Patientenpräferenz in Einklang zu bringen (Kirchhof et al. 2016).

Ein adäquates Werkzeug, um das Blutungsrisiko einzuschätzen, wurde 2010 mit dem HAS-BLED-Score vorgestellt (Pisters et al. 2010) (siehe Tabelle 3). Bei diesem Score werden die Punkte arterieller Hypertonus, gestörte Leberfunktion/Nierenfunktion, Schlaganfall in der Anamnese, Blutung in Vergangenheit, instabiler INR, Alter > 65 Jahre, Alkoholkonsum und Medikamenteneinnahme bzw. Drogenkonsum mit jeweils einem Punkte bewertet und zusammengezählt. Insgesamt können neun Punkte erreicht werden. Je mehr Punkte erreicht werden, desto höher steigt das Blutungsrisiko (Pisters et al. 2010).

Merkmal	Punkte
Arterieller Hypertonus	1
Leberfunktionsstörung/Nierenfunktionsstörung	je 1
Schlaganfall	1
Früheres Blutungsereignis/ Prädisposition für Blutungsereignisse	1
Labiler INR	1
Alter > 65 Jahre	1
Drogenkonsum/ Alkoholkonsum	je 1

Tabelle 3: Der HAS-BLED-Score (Pisters et al. 2010)

Nachgedruckt aus „A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Study“, Volume 138, Pisters, R., Issue 5, pages 1093-1100, Copyright Nov 1, 2010, mit Genehmigung von Elsevier.

Die orale Antikoagulation kann mit einem Vitamin-K-Antagonisten unter INR-Monitoring bei einem Ziel-INR von 2 bis 3 oder mit den seit einiger Zeit erhältlichen „neuen oralen Antikoagulantien“ (NOAK) erfolgen. Da sich die neuen oralen Antikoagulantien seit einiger Zeit auf dem Markt befinden, hat sich der Begriff „direkte orale Antikoagulantien“ (DOAK) etabliert. Diese greifen in die Gerinnungskaskade ein und inhibieren entweder den Faktor Xa oder IIa. Die Wirkstoffe Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban inhibieren den Faktor Xa, Dabigatran als einzige derzeit zugelassene Substanz den Faktor IIa. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit konnte in großangelegten Studien nachgewiesen werden (*Bansilal et al. 2015*) (*Avezum et al. 2015*) (*Reilly et al. 2014*) und ihrer Einnahme wird im Rahmen der Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern in den aktuellen Leitlinien des ESC durch eine IA-Empfehlung den Vitamin-K-Antagonisten der Vorzug gegeben (*Kirchhof et al. 2016*).

Bei Patienten, welche Kontraindikationen für eine andauernde orale Antikoagulation aufweisen, wird in den Leitlinien als IIB-Empfehlung ein interventioneller oder chirurgischer Verschluss des linken Vorhofohrs vorgeschlagen. Im Rahmen der PROTECT-AF-Studie zeigte sich ein interventioneller Vorhofohrverschluss zur Prävention von thrombembolischen Schlaganfällen einer oralen Antikoagulation nicht unterlegen (*Whitlock et al. 2014*).

Eine chirurgische Ausschaltung des linken Vorhofohrs wird vor allem zusätzlich im Rahmen herzchirurgischer Operationen oder chirurgischer Vorhofflimmer-Ablationen sowie alleiniger thorakoskopischer Eingriffe durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass eine inkomplette Ausschaltung des linken Vorhofohrs das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, erhöht (*Aryana et al. 2015*).

Das Risiko eines zerebralen Insults ist von der Art des Vorhofflimmerns abhängig. Vanassche et al. fanden heraus, dass bei Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern im Gegensatz zu Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um das 2-fache erhöht ist. Bei einem CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ab 4 Punkten liegt die Rate an thrombembolischen Komplikationen bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern bei 2,6 % pro Jahr im Gegensatz zu 5,0 % pro Jahr bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und 5,7 % pro Jahr bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern.

Als Gründe hierfür geben die Autoren das höhere Alter und Multimorbidität an, die bei Patienten mit persistierendem bzw. permanentem Vorhofflimmern vergesellschaftet ist (Vanassche et al. 2015). Eine Übersicht des Risikos eine Krankenhauseinweisung oder Tod aufgrund einer Thrombembolie zu erleiden publizierte Olesen et al. im Jahr 2011 in einer Untersuchung an 73538 Patienten (Olesen et al. 2011). Die Übersicht für das Risiko einer Krankenhauseinweisung oder Tod durch thrombembolische Ereignisse auf 100 Patientenjahre im 10-Jahres-Follow-Up sind in der angeführten Tabelle 4 angegeben.

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score</b>	<b>Ereignisrate (95% CI) thrombembolischer Ereignisse/100 Personenjahre</b>
0	0,66 (0,57 – 0,76)
1	1,45 (1,32 – 1,58)
2	2,92 (2,76 – 3,09)
3	4,28 (4,10 – 4,47)
4	6,46 (6,20 – 6,74)
5	9,97 (9,53 – 10,43)
6	12,52 (11,78 – 13,31)
7	13,96 (12,57 – 15,51)
8	14,10 (10,90 – 18,23)
9	15,89 (7,95 – 31,78)

Tabelle 4: Ereignisrate von Krankenhauseinweisungen und Tod infolge Thrombembolien in Bezug auf 100 Personenjahre, modifiziert nach (Olesen et al. 2011)

Reproduziert aus [„Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thrombembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study“, Olesen, J.B., Volume 342, pages 1-9, Copyright Jan 31, 2011] mit Genehmigung der BMJ Publishing Group Ltd.

#### 1.4 Symptome und Klinik

Vorhofflimmern führt überwiegend zu klinischen Symptomen. Am häufigsten werden Symptome wie Palpitationen, Präsynkopen, Schwindel, Dyspnoe und Brustenge bemerkt

(Peinado et al. 2010) (Hemmersdorf et al. 2001). Darüber hinaus können Benommenheit und eine allgemeine Schwäche auftreten (Aliot et al. 2014).

Symptome werden vor allem von Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern bemerkt (Peinado et al. 2010). Ungefähr 30 % der Patienten bemerken keine Symptome (Rienstra et al. 2014).

Der EHRA-Score wurde als Instrument zur Beurteilung von mit Vorhofflimmern assoziierten Symptomen geschaffen, um daraus eine Entscheidungshilfe zur Initiierung der weiteren Therapie zu erhalten. Er wurde 2007 durch eine Expertenkommission aus Mitgliedern des deutschen Kompetenznetzwerks Vorhofflimmern (Atrial Fibrillation Network - AFNET) und der European Heart Rhythm Association (EHRA) vorgestellt (Kirchhof et al. 2007).

Symptome, die im Rahmen eines Vorhofflimmerns auftreten, haben eine Einschränkung der Lebensqualität zur Folge (Kirchhof et al. 2007) und können anhand dieses objektiven Scores, welcher nachfolgend in Tabelle 5 dargestellt ist, beurteilt werden.

<b>EHRA-Score</b>	<b>Symptome</b>	<b>Normale tägliche Aktivität</b>
<b>I</b>	keine	-
<b>II</b>	mild	nicht gestört
<b>III</b>	schwer	gestört
<b>IV</b>	behindernd	eingestellt

Tabelle 5: EHRA-Score; modifiziert nach (Kirchhof et al. 2007)

Kirchhof, P. „Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)“, Europace, 2007, Volume 9, Issue 11, pages 1006-1023, mit Genehmigung der Oxford University Press.

Der EHRA-Score setzt die Schwere der Symptome hinsichtlich der täglichen Aktivität in Zusammenhang und fand in einer modifizierten Version Eingang in die Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern der ESC aus dem Jahr 2016 (Kirchhof et al. 2016).

Die modifizierte Version von Wynn et al. wurde etabliert, um den EHRA-Score zu validieren und zu verfeinern. Das gelang durch Überprüfung des Scores mittels allgemeiner und krankheitsspezifischer Quality-of-life-Fragebögen.

Der modifizierte mEHRA-Score unterscheidet nunmehr Patienten mit milden Symptomen und teilt sie, wie in Tabelle 6 dargestellt, in zwei Untergruppen ein (*Wynn et al. 2014*).

Ein ähnlicher Score, der CCS-SAF-Score, wurde durch ein Team aus Kanada im Jahr 2008 entwickelt (*Dorian et al. 2009*).

<b>mEHRA-Score</b>	<b>Symptome</b>	<b>Normale tägliche Aktivität</b>
<b>1</b>	keine	-
<b>2a</b>	mild	nicht gestört, Symptome stören Patienten nicht
<b>2b</b>	mäßig	nicht gestört, Symptome stören den Patienten
<b>3</b>	schwer	beeinflusst
<b>4</b>	behindernd	unterbrochen

Tabelle 6: mEHRA-Score; modifiziert nach (*Wynn et al. 2014*)

Wynn, Gareth; The European Heart Rhythm Society Associations symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification, *Europace*, 2014, Volume 16, Issue 7, page 965-972, mit Genehmigung der Oxford University Press.

## 1.5 Diagnostik

Das 12-Kanal-EKG ist der Goldstandard zur Detektion eines bestehenden Vorhofflimmerns (*Fitzmaurice et al. 2007*) (*Hobbs et al. 2004*). Begleitend ist zur Diagnosefindung neben der Anamnese auch die Auskultation des Herzens sowie das Palpieren des Pulses ggf. mit tastbarem Pulsdefizit zielführend.

Bei Herzrasen oder Palpitationen ohne bisherige Symptom-Rhythmus-Korrelation in Form eines EKG-Dokuments kann ein Langzeit-EKG eingesetzt werden. Eine Verlängerung des Untersuchungsintervalles erhöht dabei die Wahrscheinlichkeit Vorhofflimmern zu detektieren (*Grond et al. 2013*). Des Weiteren ist es bei symptomatischem Patienten und nicht diagnostizierbarer Rhythmusstörung möglich, einen Herzmonitor bzw. Ereignisrekorder zu implantieren.

Die Implantation eines solchen Gerätes hat sich in der jüngst publizierten CRYSTAL-AF-Studie als wirkungsvoll erwiesen. Von insgesamt 441 Patienten konnte in der Gruppe der Patienten, die einen Ereignisrekorder implantiert bekamen, bei 12,4 % Vorhofflimmern detektiert werden.

In der Gruppe der Patienten, die keinen Ereignisrekorder implantiert bekamen, konnte lediglich bei 2 % der Patienten Vorhofflimmern gefunden werden (*Sanna et al. 2014*).

### **1.6 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns**

Zugrunde liegende Studien zur Pathophysiologie des Vorhofflimmerns identifizieren zwei Faktoren als ursächlich für das Auftreten von Vorhofflimmern: einerseits Trigger, die die Arrhythmie induzieren und andererseits Substrate, die sie aufrechterhalten. Beispiele für Trigger sind sympathische und parasympathische Stimulation, vorzeitige atriale Schläge, Bradykardien und Tachykardien, akzessorische Leitungsbahnen (*Allessie et al. 2001*) sowie ektope atriale Foci (*Haissaguerre et al. 1998*).

In einer Langzeit-EKG-Studie einer englischen Arbeitsgemeinschaft konnte die Zunahme von ektope Extraschlägen bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern unmittelbar vor Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern beobachtet werden. Bei der Hälfte der in dieser Studie beobachteten Patienten wurde Vorhofflimmern durch einen einzelnen ektope Schlag ausgelöst (*Hnatkova et al. 1998*).

Es wurde ebenfalls gezeigt, dass bei Patienten mit *lone atrial fibrillation* das Vorhofflimmern durch einen iatrogenen Extrastimulus induziert werden konnte (*Zimmermann et al. 1998*). Haissaguerre et al. wiesen im Jahr 1998 erstmals die Pulmonalvenen als Ursprungsort für ektope Extraschläge nach. Bei 94 % der untersuchten Patienten hatten ektope Foci ihren Ursprungsort in einer Pulmonalvene. Bei dem Großteil der Patienten wurden die Foci in mehreren Pulmonalvenen nachgewiesen. Nach Ablation der Pulmonalvenen konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten nach ungefähr einem Jahr kein Vorhofflimmern mehr nachgewiesen werden (*Haissaguerre et al. 1998*). Der Ursprung ektope Erregungsbildung in den Pulmonalvenen als Ursache für Vorhofflimmern sowie die Katheterablation als wirkungsvolle Behandlung wurden in mehreren Studien bestätigt (*Shah et al. 2002*) (*Chen et al. 1999*).

Auf zellulärer Ebene konnten Muskelbrücken als anatomische Strukturen dargestellt werden, welche zirkumferenziell und longitudinal angeordnet sind und aus dem linken Vorhof in die Pulmonalvenen hineinreichen (*Nathan et al. 1966*) (*Haissaguerre et al. 2000*) (*Saito et al. 2000*) (*Chen et al. 1999*).

Neben den Pulmonalvenen als Ursprungsort für ektope Foci scheint es auch Foci außerhalb der Pulmonalvenen zu geben, die für das Auftreten von Vorhofflimmern prädisponieren. Diese sind vor allem in der Vena cava superior und den Wänden des linken Ventrikels lokalisiert (*Schmitt et al. 2002*) (*Shah et al. 2003*) (*Lin et al. 2003*). Schmitt et al. wiesen nach, dass in ihrem untersuchten Kollektiv der Ursprungsort von ektope Foci zu 47 % außerhalb der Pulmonalvenen zu finden war. 27 % der Patienten zeigten einen bifokalen Ursprung (*Schmitt et al. 2002*).

Substrate sind für das Aufrechterhalten des Vorhofflimmerns verantwortlich. Ein anerkannter Mechanismus ist die Vorstellung, dass Vorhofflimmern durch multiple Reentry-Kreisläufe aufrechterhalten wird. Ein Stimulus trifft einerseits auf erregbares und refraktäres Gewebe. Damit die Erregung aufrecht erhalten werden kann, muss der Weg der Erregung mindestens so lange sein, dass die Erregung nach Zurücklegen dieser Strecke erneut auf wieder erregbares Gewebe trifft (*Allessie et al. 1977*).

Zusammenfassend sind drei Faktoren zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs notwendig: Die Länge der Leitungsbahn, die Leitungsgeschwindigkeit und die Dauer der Refraktärzeit. Eine zirkulierende Erregung kann daher aufrechterhalten werden, wenn die Weglänge gleich oder größer dem Produkt aus der Leitungsgeschwindigkeit und der Refraktärzeit ist. Ist bei einer kreisenden Erregung die Weglänge größer als die Wellenlänge, welche das Produkt aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit und der Refraktärzeit darstellt, so trifft die Erregung wieder auf depolarisierbares Gewebe, sodass die zirkulierende Erregung aufrechterhalten werden kann. Ist der Weg kürzer als die Wellenlänge, so hebt sich die Erregung auf. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit ist maßgeblich vom Charakter des Gewebes abhängig. Ein verändertes, fibrotisches Gewebe sorgt für eine Reduktion der Ausbreitungsgeschwindigkeit und begünstigt die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern (*Allessie et al. 1977*).

Grundlage des Modells der kreisenden Erregungen ist die von Moe et al. aufgestellte Hypothese der *multiple wavelets*. Diese Hypothese wurde in der Mitte des letzten Jahrhunderts aufgestellt und besagt, dass im rechten und linken Vorhof zur selben Zeit multiple kreisende Erregungen bestehen, die sich in Anzahl und Zykluslänge verändern und so eine kreisende Erregung aufrechterhalten (*Moe et al. 1959*) (*Moe et al. 1964*). Es scheint eine kritische Anzahl von fünf Erregungswellen für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern nötig zu sein (*Levy 1997*).

Die Stabilität der Erregung entsteht aus einer kritischen Anzahl an gleichzeitig auftretenden Wellen, die neue Wellen an erregbarem Gewebe entstehen lassen. Durch Areale mit gleichzeitig erregbarem und refraktärem Gewebe entstehen Bereiche, um die die Erregungen kreisen können und somit den Prozess aufrechterhalten. Diese Theorie konnte von Moe et al. im Hundemodell bestätigt werden (*Veenhuyzen et al. 2004*).

### **1.7 Pathophysiologische Veränderungen**

Das Auftreten von Vorhofflimmern geht mit verschiedenen Veränderungen auf molekularer Ebene einher.

Frustraci et al. wiesen in histologischen Untersuchungen mit Biopsien aus dem atrialen Septum nach, dass es bei strukturell herzgesunden Patienten mit Vorhofflimmern im Gegensatz zu Patienten mit Sinusrhythmus zu histologischen Veränderungen im Sinne von Degeneration atrialer Myozyten, Nekrose und unregelmäßiger Fibrose kommt. Dies konnte ebenfalls bei Patienten, die Vorhofflimmern kombiniert mit einer Mitralklappenerkrankung aufwiesen, gezeigt werden (*Boldt et al. 2004*).

Frustraci stellte die Hypothese auf, dass diese Veränderungen auf molekularbiologischer Ebene ein organisches Substrat der elektrophysiologischen Veränderungen darstellen und das Auftreten und die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern begünstigen könnten (*Frustraci et al. 1997*).

Fibrose wird als eine exzessive Ansammlung der extrazellulären Matrix bezeichnet, welche als Resultat einer mechanischen Überlastung kombiniert mit dem Auftreten von anderen profibrotischen Faktoren oder als Folge von Gewebeschäden auftritt (*Bishop 1998*).

Aus den genannten Faktoren ergibt sich folgendes Modell (Abbildung 6):

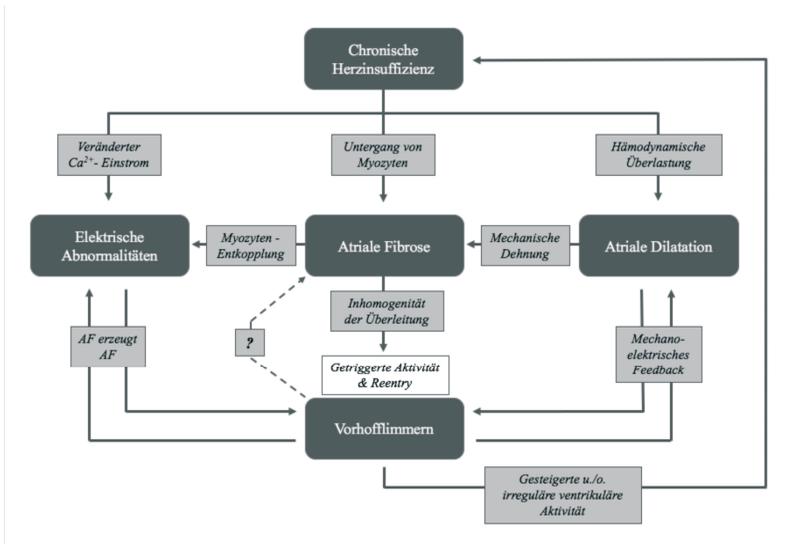


Abbildung 6: Mechanismen, die zu Vorhofflimmern führen, modifiziert nach (Burstein et al. 2008)

Nachdruck aus: Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation, Volume 51, Brett Burstein, Journal of the American College of Cardiology, pages 802-809, Copyright Feb 26 2008, mit Genehmigung von Elsevier.

Der Verlust von Myozyten aufgrund von Apoptose oder Nekrose wird parallel zum Auftreten von Fibrose beobachtet (Burstein et al. 2008). Man kann feststellen, dass reparative Fibrose degenerierte Myozyten ersetzt und eine interstitielle Expansion verursacht (Burstein et al. 2008) (Swynghedauw 1999).

Es wurde ebenfalls festgestellt, dass sich die im Rahmen von Vorhofflimmern entstandene Fibrose von der unter normalen Umständen im Myokard vorkommenden Fibrose im Hinblick auf veränderte Anteile an Kollagen-Subtypen unterscheidet (Xu et al. 2004) (Grammer et al. 2005).

## 1.8 Therapie des Vorhofflimmerns

Das Ziel der Behandlung einer Erkrankung an Vorhofflimmern besteht darin, thrombembolische Komplikationen sowie die Ausbildung einer Herzinsuffizienz zu verhindern und dem konsekutiven atrialen Remodeling vorzubeugen (*Anter et al. 2009*).

Vorhofflimmern sollte primär kausal therapiert werden. Ist das nicht möglich, so ist es wichtig, die begleitenden Komorbiditäten zu behandeln.

Kardiale Krankheiten, die mit Vorhofflimmern assoziiert sind, sind vorwiegend Vitien, Herzinsuffizienz und eine koronare Herzerkrankung bzw. myokardiale Ischämie (*Darby et al. 2012*).

Extrakardiale Ursachen für Vorhofflimmern sind insbesondere das gleichzeitige Auftreten eines arteriellen Hypertonus. Ein arterieller Hypertonus führt zu konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie und konsekutiver verminderter Ventrikelfüllung und damit zu linksatrialer Dilatation (*Healey et al. 2003*).

Weiterhin können unter anderem eine COPD (*Buch et al. 2003*), eine Hyperthyreose (*Selmer et al. 2012*), übermäßiger Alkoholkonsum (*Tonelo et al. 2013*) und Medikamente, wie z.B. Adenosin, Digoxin oder Prednisolon, zum Auftreten von Vorhofflimmern führen (*van der Hooft et al. 2004*).

Ist eine kausale, primäre Therapie nicht möglich, sollte sekundär therapiert werden.

In der Therapie von Vorhofflimmern werden zwei Strategien verfolgt: die rhythmuskontrollierte und die frequenzkontrollierte Behandlung.

Der Vergleich beider Strategien war Bestandteil multizentrischer, prospektiv randomisierter Studien, wie z.B. der AFFIRM-Studie 2002, der PIAF-Studie 2001 und der RACE-Studie 2005 (*Wyse et al. 2002*) (*Hohnloser et al. 2001*) (*Hagens et al. 2005*). Beide Therapiestrategien haben sich dabei in allen Studien als nahezu gleichwertig im Hinblick auf den Endpunkt Mortalität erwiesen. Die Gruppe an Patienten, die einer Rhythmuskontrolle zugeführt wurden, zeigte in der *AFFIRM-Studie* eine leicht höhere Mortalität. Weiterhin wurde eine höhere Hospitalisierungsrate für rhythmuskontrollierte Patienten nachgewiesen (*Hohnloser et al. 2001*) (*Wyse et al. 2002*), die außerdem in höherem Maß thrombembolische Komplikationen und Medikamentennebenwirkungen aufzeigten.

Rhythmuskontrollierte Patienten waren allerdings im Gegensatz zu frequenzkontrollierten Patienten hinsichtlich körperlicher Betätigung belastbarer (*Hohnloser et al. 2001*).

Die Entscheidung welche Behandlung angewendet wird, richtet sich nach individuellen Gesichtspunkten. Kriterien für die Auswahl der Behandlungsstrategie sind Komorbiditäten des Patienten, das Alter, die Vorhofgröße und mögliche Risiken der eingesetzten Verfahren. Diese Kriterien sind maßgeblich für das konservative, als auch für das invasive Vorgehen.

### **1.8.1 Rhythmuskontrollierte Behandlung**

#### **1.8.1.1 Elektrische Kardioversion**

Der rhythmuskontrollierten Behandlung liegt die Vorstellung zugrunde, dass sich die Etablierung eines Sinusrhythmus positiv auf thrombembolische Komplikationen und die Ausbildung einer Herzinsuffizienz auswirkt.

Zur Rhythmisierung werden entweder die elektrische Kardioversion oder rhythmisierende Medikamente gewählt.

Für die elektrische Kardioversion ist nach erfolgreicher Konversion in den Sinusrhythmus von einer hohen Rezidivrate auszugehen. In einer Untersuchung aus dem Jahr 1998 bei Patienten mit kürzlich zurückliegender Kardioversion wurden bei 61 % der Patienten vorzeitige atriale Schläge nachgewiesen. Von diesen Patienten hatten 62 % nach fünf Tagen ein Vorhofflimmer-Rezidiv. In der angeführten Untersuchung hatte die Einnahme von Kalzium-Antagonisten einen positiven Einfluss auf die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus (*Tieleman et al. 1998*).

Im Vorfeld einer Kardioversion muss bei Vorhofflimmern mit unbekannter oder über 48 Stunden persistierender Dauer ein Ausschluss linksatrialer Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie erfolgen, um thrombembolische Komplikationen zu verhindern. Alternativ kann vor einer Kardioversion eine Antikoagulation von mindestens drei Wochen erfolgen (*Kirchhof et al. 2016*).

Thrombembolische Komplikationen treten mit zunehmender Dauer des Vorhofflimmerns vor Kardioversion auf, wenn keine orale Antikoagulation besteht (*Nuotio et al. 2014*).

Eine Kardioversion findet unter Gabe von kurzwirksamen Sedativa, z.B. Propofol und

Midazolam (*Furniss et al. 2015*), und gleichzeitiger Monitorüberwachung mit Ableitung der Sauerstoffsättigung, des Blutdrucks und des Herzschlages statt. Zur Dokumentation des Kardioversionserfolges sollte während der Kardioversion ein 12-Kanal-EKG geschrieben werden (*Erdmann 2009*).

Die Schockabgabe erfolgt R-Zacken-synchron, d.h., dass die Schockabgabe mit dem QRS-Komplex synchronisiert wird, um das Einfallen in eine T-Welle zu verhindern (*Erdmann 2009*).

Die Anlage der Elektroden sollte in anterior-posteriorer Position vorgenommen werden (*Alp et al. 2000*). Die anschließende Energieabgabe erfolgt biphasisch (*Kirchhof et al. 2005*).

Elektroschocks mit 50 Joule (J) Energie beenden die meisten supraventrikulären Tachykardien. Für Vorhofflimmern soll die erste biphasische Schockabgabe mit 100 J begonnen werden. Bei frustraner Kardioversion kann die Energie bis 360 J gesteigert werden.

In Notfallsituationen sollte direkt mit 360 J begonnen werden (*Erdmann 2009*).

### **1.8.1.2 Medikamentöse Kardioversion**

Im Gegensatz zur elektrischen Kardioversion versucht man bei der medikamentösen Kardioversion eine Konversion in den Sinusrhythmus mit Hilfe von antiarrhythmischen Medikamenten durchzuführen. Antiarrhythmika werden traditionell nach Vaughan Williams in vier Gruppen, den Natrium-Kanal-Blockern, den Beta-Blockern, den Kalium-Kanal-Blockern und den Kalziumantagonisten klassifiziert (*Erdmann 2009*).

Die Natriumkanal-Blocker hemmen den Natrium-Einstrom durch Blockade der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle der Kardiomyozyten. Sie sorgen für eine Stabilisierung der Zellmembran. Die Medikamente werden, je nach Einfluss auf Aktionspotential nach Klasse Ia, Ib und Ic eingeteilt. Vertreter der Klasse Ia sind Chinidin und Ajmalin, der Klasse Ib Lidocain und Ic Propafenon und Flecainid.

In der Klasse II werden die Beta-Blocker zusammengefasst. Sie wirken über eine Blockade der Beta-Rezeptoren und führen zu Hemmung des Sympathikus. Beta-Blocker, die vor allem auf die Beta-1-Rezeptoren des Myokards wirken, werden kardioselektive Betablocker genannt. Wichtige Vertreter sind z.B. Metoprolol und Bisoprolol.

Klasse-III-Antiarrhythmika hemmen die Kalium-Kanäle der Kardiomyozyten und hemmen den Kaliumausstrom. Es kommt zu einer Verlängerung des Aktionspotentials. Vertreter sind Amiodaron und Sotalol.

Die Kalziumantagonisten stellen die Klasse IV dar. Sie wirken über eine Hemmung des langsamen Kalzium-Einstroms der Kardiomyozyten. Wichtige Vertreter sind Verapamil und Diltiazem.

Da einige Medikamente ausschließlich frequenzmodulierend wirken, kommen nicht alle Medikamente für die rhythmuskontrollierte Behandlung in Frage. Kardiovertierende Medikamente sind Medikamente der Klassen Ia, Ic und III. Vor Verabreichung dieser Medikamente bestehen dieselben Kriterien zum Thrombenausschluss wie vor einer elektrischen Kardioversion.

Bei der medikamentösen Kardioversion ist eine unmittelbare Konversion in den Sinusrhythmus seltener zu erreichen, als bei der elektrischen Kardioversion. In der RHYTHM-AF-Studie konnte eine unmittelbare Konversion in den Sinusrhythmus bei 87,8 % der Patienten, die sich einer elektrischen Kardioversion unterzogen hatten, erreicht werden. Bei der medikamentösen Kardioversion konnte ein Sinusrhythmus bei 75 % der Patienten beobachtet werden. Nach 60 Tagen zeigte sich jedoch ein nahezu gleicher Wert für beide Gruppen (elektrische Kardioversion: 76,8 %, pharmakologische Kardioversion: 77,3 %) (*Gitt et al. 2013*). Ein Vorteil der medikamentösen Kardioversion stellt die Tatsache dar, dass der behandelnde Arzt den Patienten nicht sedieren bzw. narkotisieren muss. Hervorzuheben ist außerdem, dass die Hospitalisierungsdauer bei einer elektrischen Kardioversion kürzer ist, als bei der medikamentösen Kardioversion. Als Grund ist der verzögerte Wirkungseintritt der Pharmaka zu nennen (*Kirchhof et al. 2016*).

Eine medikamentöse Kardioversion sollte vor allem während und nach der Injektion des Antiarrhythmikums, bis die Hälfte des Medikaments eliminiert wurde, unter ärztlicher Aufsicht und unter EKG-Kontrolle erfolgen. Der Grund hierfür liegt in einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von proarrhythmischen Potenzialen, Sinusarrest oder AV-Blöcken (*Camm et al. 2010*). Vor medikamentöser Kardioversion besteht wie vor elektrischer Kardioversion die Notwendigkeit eines Thrombenausschlusses mittels transösophagealer Echokardiographie oder einer antikoagulatorischen Anbehandlung von mindestens drei Wochen vor geplanter Kardioversion (*Kirchhof et al. 2016*).

Patienten mit kurzen Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern und adäquater Compliance können von der sogenannten *pill-in-the-pocket-Therapie* profitieren. Beim Auftreten von Vorhofflimmern nimmt der Patient eine festgelegte Dosis eines Antiarrhythmikums oral ein (*Camm et al. 2010*).

### **1.8.2 Frequenzkontrollierte Behandlung**

Bei der frequenzkontrollierten Behandlung wird das Vorhofflimmern toleriert und lediglich eine Herzfrequenzkontrolle angestrebt.

Die aktuellen Leitlinien des ESC unterscheiden bei der Auswahl der Medikamente einerseits, ob eine Akuttherapie oder eine langfristige Strategie verfolgt wird, und in welchem Maße die linksventrikuläre Ejektionsfraktion des Patienten eingeschränkt ist.

Patienten, die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von kleiner 40 % aufweisen, sollten zur akuten Senkung der Herzfrequenz die maximal tolerable Dosierung eines Betablockers sowie zusätzlich Digoxin bei unzureichender Frequenzsenkung erhalten (*Kirchhof et al. 2016*). Diltiazem und Verapamil sollten bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion aufgrund ihrer negativ inotropen Eigenschaften nicht eingesetzt werden (*Goldstein et al. 1991*) (*Elkayam et al. 1993*).

Bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion größer 40 % kann ein Betablocker, Diltiazem oder Verapamil mit Digoxin kombiniert werden (*Kirchhof et al. 2016*).

Für eine langfristige Strategie erfolgt die Therapie anhand des folgenden Schaubildes (Abbildung 7):

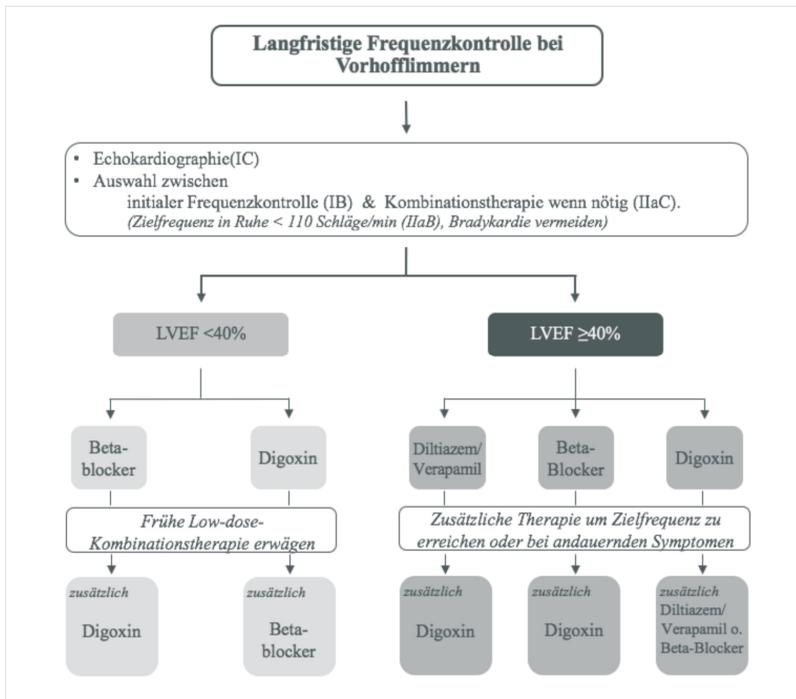


Abbildung 7: Langfristige Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern; modifiziert nach (Kirchhof et al. 2016)

Kirchhof, P., ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016, Volume 37, Issue 38, 2893-2962, by permission of Oxford University Press

Die Frequenzkontrolle gelingt über die Beeinflussung der AV-Knoten-Überleitung. Bei Therapieversagen der pharmakologischen Möglichkeiten kann nach vorheriger Versorgung mittels eines Herzschrittmachers eine AV-Knoten-Ablation bzw. His-Bündel-Ablation in Betracht gezogen werden (Erdmann 2009).

### 1.8.3 Katheterablation

Die kathetergestützte Ablation ist integraler Bestandteil der Therapie bei Vorhofflimmern und wird in den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie als eine I-A-Empfehlung bei Patienten mit medikamentös nicht zu beherrschendem paroxysmalem Vorhofflimmern aufgeführt (Kirchhof et al. 2016).

Randomisierte Studien zeigen als Erstlinientherapie für paroxysmales Vorhofflimmern eine bessere Rhythmuskontrolle nach Katheterablation im Vergleich zu medikamentöser antiarrhythmischer Therapie (*Morillo et al. 2014*). In der RAAFT-2-Studie konnte bei 66 Patienten, welche mit einer Katheterablation behandelt wurden, ein Rezidiv bei 36 Patienten (54,5 %) beobachtet werden. In der Gruppe, welche mit antiarrhythmischen Medikamenten behandelt werden, trat ein Rezidiv bei 44 Patienten (72,1 %) nach einem Jahr auf (*Morillo et al. 2014*).

Eine Katheterablation als Erstlinientherapie eignet sich besonders für junge, strukturell herzgesunde Patienten, wenn man die möglichen Risiken und Komplikationen in Bezug auf die Invasivität des Verfahrens berücksichtigt, jedoch ist die Untersuchung auch in höherem Alter sicher durchführbar und häufig die einzige Alternative bei Bradykardie-Tachykardie-Syndrom oder Unverträglichkeit von Antiarrhythmika (*Kirchhof et al. 2016*).

Die Anfänge der Ablation bei Vorhofflimmern basieren auf der chirurgischen Cox-Maze-Operation. Diese chirurgische Technik zur Behandlung von Vorhofflimmern geht auf den Chirurgen Dr. James Cox zurück. Er beschrieb 1987 zum ersten Mal chirurgische Schnittlinien zur Terminierung von Vorhofflimmern. Den linearen Inzisionen folgt eine physiologische Narbenbildung und damit eine elektrische Isolation. Durch die linearen Inzisionen wird ein elektrisches Labyrinth, auf Englisch „maze“, von Passagen generiert, durch die der Impuls aus dem Sinusknoten eine Route zum AV-Knoten findet (*Kirchhof et al. 2016*).

Für die Cox-Maze-III-Operation wird eine Erfolgsrate, d.h. Freiheit von Vorhofflimmer-Rezidiven, von 97 % angegeben (*Prasad et al. 2003*). Die Maze-III-Prozedur wurde entworfen, um alle möglichen Reentry-Kreise zu unterbrechen oder zu blockieren (*Calkins et al. 2012*) und wird mittels Sternotomie am offenen Herzen durchgeführt (*Cox et al. 1991*) (*Cox et al. 1995*).

Eine weitere chirurgische Maßnahme zur operativen Behandlung von Vorhofflimmern ist die sogenannte Korridor-Operation, die 1985 vorgestellt wurde. Bei dieser chirurgischen Therapie wird ein Korridor atrialen Gewebes im rechten und linken Vorhof chirurgisch isoliert, der die elektrische Ausbreitung vom Sinusknoten zum AV-Knoten gewährleisten soll (*Leitch et al. 1991*).

Die Korridor-Operation beendete Vorhofflimmern nicht. Es bestand weiterhin fibrillierendes Myokard, sodass die atriale Kontraktilität nicht wieder hergestellt werden konnte und auch das Thrombembolie-Risiko nicht abnahm (*Sie et al. 2003*), sodass sich diese Methode nicht durchsetzen konnte.

Aufgrund der Komplexität und des Aufwands der Verfahren wurde nach weniger invasiven Maßnahme zur Behandlung von Vorhofflimmern gesucht. In der Durchführung von Klappenoperationen wurden intraoperativ neuartige Ablationskatheter verwendet, die mittels Hochfrequenz- oder Kryoenergie Läsionen an den Pulmonalvenen setzten (*Melo et al. 2000*) (*Sueda et al. 2001*).

Erste Versuche einer kathetergestützten endokardialen Ablation des AV-Knotens zur Behandlung von supraventrikulären Tachykardien wurden 1982 beschrieben (*Scheinman et al. 1982*).

In den späten neunziger Jahren versuchte man Vorhofflimmern mit dem Erzeugen links- und rechtsatrialer linearer Läsionen im Rahmen kathetergestützter Hochfrequenz-Ablationen zu therapieren. Die Erfolgsrate blieb jedoch weit hinter den Erwartungen zurück (*Ernst et al. 1999*). Von 45 untersuchten Patienten wurden die ersten 13 mittels linksatrialer linearer Läsionen behandelt. Nachfolgend wurde aus den 13 Patienten zwölf mittels rechtsatrialer Läsionen versucht zu therapieren. Alle Patienten hatten nach spätestens sechs Monaten ein Vorhofflimmerrezidiv. Die übrigen 32 Patienten wurden aufgrund technischer Schwierigkeiten nur rechtsatrial ablatiert. Es zeigte sich bei 94 % der Patienten spätestens nach sechs Monaten ein Vorhofflimmerrezidiv (*Ernst et al. 1999*).

Bei der Hochfrequenz-Ablation werden durch transvenöse Katheter, die sich auf mehr als 50°C erhitzen, hyperthermische transmurale Läsionen gesetzt. Es entstehen Koagulationsnekrosen mit konsekutiver, elektrisch nicht erregbarer Narbe (*Haines 1993*). Eine hohe Energieabgabe und guter Gewebkontakt sind bei dieser Prozedur wichtig für den Interventionserfolg (*Matiello et al. 2008*). Läsionen können entweder Punkt für Punkt mittels eines gekühlten Katheters oder zirkulär mittels eines zirkulären Katheters gesetzt werden. Durch die innovative Technik von gekühlten Kathetern können tiefere Läsionen erzeugt werden.

Der Weg zum linken Vorhof erfolgt durch Zugang über die Vena femoralis sowie eine Punktion des intraatrialen Septums.

Die Hochfrequenz-Ablation kann aufgrund der Invasivität des Verfahrens mit Komplikationen assoziiert sein, welche zum Teil lebensbedrohlich, aber überwiegend beherrschbar sind. Die häufigsten lebensgefährlichen Komplikationen bei Hochfrequenz-Ablationen sind die Perikardtamponade und der periprozedurale Schlaganfall bzw. die transitorisch ischämische Attacke (TIA). Eine Ösophagusfistel tritt hingegen mit weniger als 0,5 % sehr selten auf. Die Perikardtamponade ist die häufigste schwerwiegende Komplikation und wird in Metaanalysen mit einer Häufigkeit von 1 bis 2 % angegeben (*Cappato et al. 2010*) (*Kirchhof et al. 2016*). Der periprozedurale Schlaganfall bzw. die periprozedurale TIA im Rahmen von Embolisierungen wird in der Häufigkeit von < 1 % angegeben. Als Grund hierfür wird unter anderem die traumatische Unterbrechung des Gewebes angegeben (*Tse et al. 2003*). Gewebsläsionen sind thrombogen und erfordern postinterventionell die Fortführung einer oralen Antikoagulation für mindestens drei Monate. Weiterhin kann es periinterventionell zu Luftembolien oder auch zu katheterassozierten Gerinnselbildungen kommen.

Weitere ernste Komplikationen sind die Phrenicusläsion und die Pulmonalvenenstenose. Die Phrenicusläsion tritt in 1 bis 2 % der Interventionen auf, eine Pulmonalvenenstenose ist heutzutage selten. Sie wird in der Häufigkeit von < 1 % angegeben. In 10 % der Fälle werden postprozedurale Schlaganfälle beschrieben (*Cappato et al. 2010*) (*Kirchhof et al. 2016*).

Haïssaguerre et al. zeigten im Jahr 1996 bei Patienten mit medikamentös nicht therapierbarem Vorhofflimmern, dass das Setzen von linearen Läsionen sowie fokaler Ablation von arrhythmogenen Foci im rechten und linken Atrium bei einem Großteil der Patienten zur Terminierung der Rhythmusstörung führte. Da als einziger kurativer Ansatz lediglich die chirurgische Sanierung in Frage kam, strebte Haïssaguerre für die Behandlung von Vorhofflimmern eine interventionelle Lösung an. Auch bei der fokalen Ablation reichte die Erfolgsrate hinsichtlich Freiheit von Vorhofflimmern nicht an die chirurgische Maze-Operation heran (*Haïssaguerre et al. 1996*).

Während für die Cox-Maze-III-Operation eine Freiheit von Vorhofflimmern von 97 %

(von 198 behandelnden Patienten) angegeben wird (Prasad et al. 2003), konnte bei 33 % der von Haïssaguerre behandelten 45 Patienten eine Rezidivfreiheit erreicht werden (Haïssaguerre et al. 1996).

Im Jahr 1998 wiesen Haïssaguerre et al. nach, dass die Mehrheit von vorzeitigen atrialen Extraschlägen, die Paroxysmen auslösen, in den Pulmonalvenen lokalisiert sind. Bei 45 untersuchten Patienten wurden 94 % der atrialen Trigger in den Pulmonalvenen detektiert (siehe Abbildung 8).

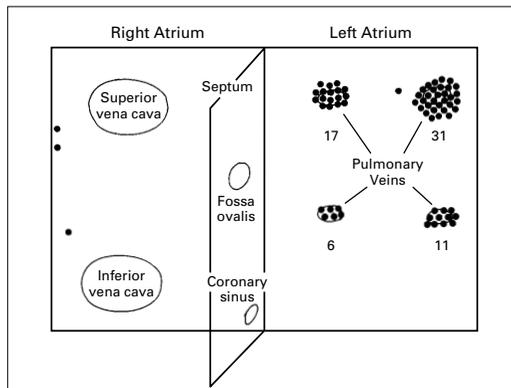


Abbildung 8: Lage der Foci, aus (Haïssaguerre et al. 1998)

Reproduziert mit Genehmigung von (Haïssaguerre et al. 1998), Copyright Massachusetts Medical Society

Die folgende fokale bzw. segmentale Ablation der ektopten Foci zeigte gute Ergebnisse (Haïssaguerre et al. 1998), jedoch weiterhin nicht die Erfolgsrate der chirurgischen Therapie. Nach einer Follow-Up-Periode von  $8 \pm 6$  Monaten konnte eine Rezidivfreiheit von 62 % der 45 untersuchten Patienten erreicht werden (Haïssaguerre et al. 1998). Darüber hinaus trat bei der Ablation überdurchschnittlich häufig die Komplikation einer Pulmonalvenenstenose auf (Robbins et al. 1998) (Saad et al. 2003). Der Grund hierfür liegt in der Tatsache begründet, dass Hochfrequenzenergie zu einer inhomogenen, dichten Fibrosierung führt, die das Gewebe schrumpfen lässt. Da meist tief in den Pulmonalvenen ablatiert wird, steht ein ohnehin kleinerer Durchmesser zur Verfügung.

Als Gründe für den ausbleibenden Erfolg der Ablation der arrhythmogenen, ektopten Foci wird die schwierige Reproduzierbarkeit der ektopten Trigger als auch die anfangs

limitierte dreidimensionale Darstellung der venösen Strukturen angeführt (*Calkins et al. 2012*).

Um die angeführten Probleme, vor allem die der Pulmonalvenenstenose, zu vermeiden, ging man dazu über, Strukturen im Bereich der proximalen Pulmonalvenen und des linken Vorhofs zu isolieren. Einerseits wurde versucht, die Pulmonalvenen mittels segmentaler andererseits mittels zirkumferentieller Ablation zu isolieren.

Die segmentale Pulmonalvenenisolation wurde unter Führung eines zirkulären Mappingkatheters durchgeführt, der nahe am Pulmonalvenenostium positioniert wird (*Oral et al. 2002*).

Bei der zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation wird eine zirkuläre Linie um die Ostien der Pulmonalvenen gezogen (*Pappone et al. 2000*).

Bei der zirkulären Pulmonalvenenisolation kann entweder jede Pulmonalvene individuell oder zwei ipsilaterale Pulmonalvenen mittels einer Ablationslinie isoliert werden. Arentz et al. zeigten, dass die zirkuläre ipsilaterale Pulmonalvenenisolation (siehe hierzu Abbildung 9) der individuellen Isolation der Pulmonalvenen bezüglich Freiheit von Vorhofflimmern und niedriger Durchleuchtungszeit überlegen ist (*Arentz et al. 2007*).

Es konnte dargestellt werden, dass die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation eine effektivere Methode bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ist, als die segmentale Ablation (*Arentz et al. 2007*) (*Kuck et al. 2016*).

Die Freiheit von paroxysmalem Vorhofflimmern wird bei der zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation mit ungefähr 80% der untersuchten Patienten angegeben (*Kettering et al. 2017*). In einer Untersuchung von Kettering et al. konnte in der Subgruppe von Patienten, welche mit zirkumferentieller Pulmonalvenenisolation behandelt wurden, für 80 % der Patienten eine Freiheit von Vorhofflimmern im 3-Jahres-Follow-Up erreicht werden. Für die segmentale Ablationsmethode werden niedrigere Erfolgsraten für paroxysmales Vorhofflimmern angegeben (*Oral et al. 2002*).

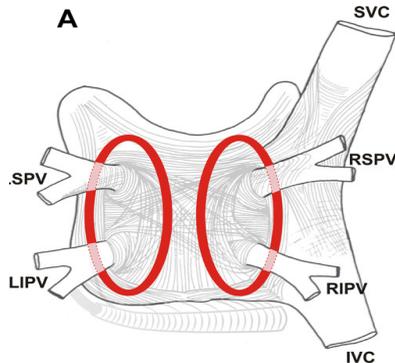


Abbildung 9: Ablationslinien der ipsilateralen Pulmonalvenen; modifiziert nach (Calkins et al. 2012)

Calkins, H., 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation, 2012, Volume 14, Issue 4, 528-606, by permission of Oxford University Press

Für Patienten, die unter persistierendem und lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern leiden, sind weniger Daten hinsichtlich der Wahl der optimalen Ablationsmethode im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern vorhanden. Diese Patienten weisen größtenteils strukturelle Schädigungen im Bereich der Vorhöfe auf, sodass eine einfache Pulmonalvenenisolation zur Behandlung von Vorhofflimmern insuffizient erscheint. Es werden jedoch bessere Rezidivraten nach interventioneller Therapie angegeben, als nach medikamentöser Therapie (Kirchhof et al. 2016) (Mont et al. 2014). In der SARA-Studie wurden von 146 eingeschlossenen Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern 98 mittels einer Pulmonalvenenisolation behandelt. 48 Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie. Nach einem Jahr waren 59 Patienten (60,2 %) der interventionell behandelten Patienten frei von Vorhofflimmern. In der Gruppe, welche allein medikamentös behandelt wurde, waren es nur 29,2 % der 48 Patienten (Mont et al. 2014).

Die STAR-AF-Studie konnte zeigen, dass eine Pulmonalvenenisolation kombiniert mit der Ablation von komplex fraktionierten Elektrogrammen einen Vorteil hinsichtlich der Freiheit von Vorhofflimmern gegenüber einer alleinigen Pulmonalvenenisolation sowie einer alleinigen Ablation komplex fraktionierter Elektrogramme hat. Untersucht wurden in der STAR-AF-Studie 101 Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern, welche eine besonders hohe Belastung in Bezug auf Vorhofflimmern erfuhren.

Jeweils 34 Patienten wurden in drei Studienarmen mit einer der oben genannten Methoden behandelt. Nach einem Jahr berichteten 74 % der Patienten, die mit einer Pulmonalvenenisolation kombiniert mit der Ablation von komplex fraktionierten Elektrogrammen behandelt wurden, über eine Rezidivfreiheit. Bei Patienten, die nur mittels einer Pulmonalvenenisolation behandelt wurden, waren 48 % der Patienten frei von Rezidiven, in der Gruppe der Patienten, die mittels Ablation von komplex fraktionierten Elektrogrammen behandelt wurden, waren es 29 % (*Verma et al. 2010*).

Ausgedehntere Ablationen haben bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern bezüglich der Rezidivfreiheit einen womöglich besseren Effekt (*Haissaguerre et al. 2005*) (*Ernst et al. 2003*) (*Calkins et al. 2012*). Darüber hinaus kann ein sogenanntes stufenweises Vorgehen in Erwägung gezogen werden (*Rostock et al. 2011*).

Patienten, welche unter permanentem Vorhofflimmern leiden, erhalten üblicherweise keine Rhythmuskontrolle.

Hinsichtlich der Wahl der Energieform wurde neben der etablierten Ablationsmethode mit Hochfrequenz-Strom eine weitere Methode mittels kryothermaler Energie entwickelt. Kryothermale Energie hatte in der Vergangenheit vor allem Verwendung in der Herzchirurgie (*Andrade et al. 2013*), um kardiale Arrhythmien intraoperativ zu behandeln sowie in der pädiatrischen Kardiologie. Zuletzt wurden Kryo-Ballon-Systeme für endokardiale Ablationen eingeführt. Diese Systeme leiten flüssigen Stickstoff unter Druck durch den Katheter zu seiner Spitze, wo sich der Stickstoff in Gas umwandelt und durch Freisetzen von Kälte das umgebende Gewebe verödet. Die Gewebsverletzung erfolgt durch Einfrieren des Gewebes und konsekutiver Zerstörung der Zellstrukturen. Für effektive Läsionen ist ein optimaler Zellkontakt des Katheters nötig (*Calkins et al. 2012*).

Endokardiale Läsionen, die mit kryothermaler Energie erzeugt werden, zeigen nur schwaches arrhythmogenes Potential (*Klein et al. 1979*).

Der Mechanismus, der kryothermalen Läsionen unterliegt, beinhaltet folgende Stufen: Einfrieren und Auftauen, Hämorrhagie und Inflammation, Bildung von Fibrose und Apoptose. Hämorrhagie und Inflammation charakterisiert die zweite späte Phase der kryothermalen Läsionen. Es kommt zur Störung des osmotischen Gleichgewichts des Gewebes und zu einem Ödem.

Im Anschluss bildet sich eine ischämische Nekrose der Endothelzellen und in einer dritten Phase kommt es zur Bildung von Fibrose und zur Apoptose der peripheren Zonen der Läsion (*Khairy et al. 2008*).

Im Unterschied zu Läsionen, die mit Hochfrequenz-Strom erzeugt werden, zeigen kryothermale Läsionen eine kleinere Oberfläche und ein kleineres Volumen (siehe Abbildung 10). Sie sind homogener und scharf abgegrenzt vom nicht affektierten Myokard (*Andrade et al. 2013*). Es wurde nachgewiesen, dass die Rate an thrombembolischen Komplikationen für kryothermale Läsionen deutlich geringer ausfällt, als es bei hyperthermischen Läsionen der Fall ist (*Khairy et al. 2003*).

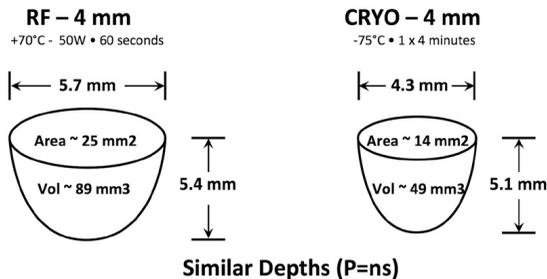


Abbildung 10: Vergleich von Hochfrequenz- und kryothermaler Ablationsläsion verursacht durch eine 4mm-Katheter-Spitze; modifiziert nach (*Andrade et al. 2013*)

Adaptiert mit Genehmigung von Wolter Kluwer Health, Inc.: Andrade, J.G., Catheter Ablation, Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, Volume 6, Issue 1, pages 218-227, <https://www.ahajournals.org/journal/circep>

Kryo-Ballon-Katheter sind seit 2006 auf dem europäischen Markt erhältlich. Diese werden an den Ostien der Pulmonalvenen positioniert und erzeugen eine zirkuläre kryothermale Läsion, wie in Abbildung 11 dargestellt ist.

Die FIRE-and-ICE-Studie aus dem Jahr 2016 konnte nachweisen, dass bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die Kryoisolation der Hochfrequenz-Ablation nicht unterlegen ist. Des Weiteren wurde für die Kryoisolation eine kürzere linksatriale Verweildauer sowie eine kürzere Gesamtprozedurdauer erreicht. Kürzere Durchleuchtungszeiten konnten bei der Hochfrequenz-Ablation ausgemacht werden (*Kuck et al. 2016*).

Komplikationen der Kryoisolation werden hauptsächlich hinsichtlich Läsionen des Nervus phrenicus beschrieben. Er liegt in anatomischer Lage zur rechten oberen Pulmonalvene und ist daher häufig gefährdet. Eine meistens passagere Lähmung tritt vermehrt bei Kryoisolation im Gegensatz zu Hochfrequenz-Ablationen auf (*Schmidt et al. 2014*) (*Van Belle et al. 2008*).

Embolisationen und damit periprozedurale Insulte treten in großen Untersuchungen in vergleichbarer Anzahl wie bei Hochfrequenzablation auf. Im deutschen Ablationsregister zeigten 9 von 2470 Patienten (0,3 %), die mit Hochfrequenz-Ablation behandelt wurden, zerebrale embolische Komplikationen, für die Kryoisolation waren es 3 von 905 Patienten (0,3 %) (*Schmidt et al. 2014*). In der FIRE-and-ICE-Studie erlitten 2 von 376 Patienten (0,5 %) in der Gruppe, welche mit Hochfrequenzablation behandelt wurden, einen Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke, im Gegensatz zu 2 von 374 Patienten (0,5 %) in der Gruppe, welche sich einer Kryoisolation unterzogen (*Kuck et al. 2016*).

In tierexperimentellen Studien traten Thrombusformationen bei Kryoisolation in deutlich verminderter Frequenz als bei Hochfrequenz-Ablationen auf (*Khairy et al. 2003*). In der angesprochenen Untersuchung wurden an 22 Hunden gesamt 176 Läsionen induziert, wovon 143 kryoisoliert und 33 mittels Hochfrequenz induziert wurden. Eine Thrombusbildung konnte für die Kryoisolation in 30,1 % der induzierten Läsionen beobachtet werden. Für die Hochfrequenz-Ablation zeigte sich eine Thrombusbildung in 75,8 % der Läsionen (*Khairy et al. 2003*).

### **1.9 Kardiale Magnetresonanztomographie – Stellenwert in der Diagnostik kardialer Fibrose**

Die kardiale MRT unter Einbeziehung von Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) ist heute eine etablierte Methode zur Darstellung von nekrotischem Gewebe oder fokaler Fibrose bei Myokardinfarkten (*Kim et al. 2000*) sowie bei entzündlichen Prozessen bei Myokarditiden (*De Cobelli et al. 2006*). Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln angeführt, konnte bei Patienten mit Vorhofflimmern nachgewiesen werden, dass atriale Fibrose mit der Erkrankung einhergeht und seine Pathophysiologie unterhält (*Burstein et al. 2008*).

Diese fibrotischen Umbauvorgänge stellen Indikatoren der Schwere der Erkrankung dar und sollen zur Bewertung eines Ablationserfolges beurteilt werden (*Oakes et al. 2009*).

Oakes et al. stellten 2009 eine Methode vor, in der sie linksatriale Fibrose bei Patienten vor geplanter Katheterablation bei Vorhofflimmern mittels LGE-MRT darstellten. Anhand der Quantität der gemessenen Fibrose konnten Voraussagen zum Ablationserfolg getroffen werden. Patienten mit extensivem Late-Gadolinium-Enhancement zeigten einen niedrigeren postprozeduralen Erfolg (*Oakes et al. 2009*).

Vergara et al. veröffentlichten im Jahr 2011 erstmals ein Staging-System, den UTAH-Score, welcher die Patienten anhand der Quantität des gemessenen Late-Gadolinium-Enhancements in vier Gruppen I-IV einteilt. UTAH I bedeutet einen Anteil der Fibrose in der linksatrialen Wand von  $\leq 5\%$ , UTAH II von  $> 5\%$  bis  $20\%$ , UTAH III von  $> 20\%$  bis  $35\%$  und UTAH IV von  $> 35\%$  (*Vergara et al. 2011*) (*Vlachos et al. 2016*).

Mit Hilfe dieses Instruments sollte ein individuelleres Management von Vorhofflimmern ermöglicht werden. Patienten konnten einerseits anhand eines möglichen Ablationserfolges präinterventionell triagiert werden, andererseits sollten Ablationsläsionen charakterisiert werden, um einen möglichen Re-Ablationserfolg vorherzusagen (*Vergara et al. 2011*).

### **1.10 Bezugnahme zur DECAAF-Studie und Zielsetzung der Arbeit**

Zur invasiven Behandlung von Vorhofflimmern sind heute mit der Hochfrequenz- und der Kryoisolation zwei verschiedene Verfahren etabliert. Eine Voraussage hinsichtlich einer erfolgreichen Ablation, also die Freiheit von Vorhofflimmern nach erfolgter Ablation, ist nicht leicht zu treffen. Es ist bewiesen, dass das Auftreten von Vorhofflimmern eine konsekutive Bildung von linksatrialer Fibrose nach sich zieht. Eine Korrelation des Andauerns von Vorhofflimmern und der quantitativen Menge an Fibrose konnte in monozentrischen Studien (*Oakes et al. 2009*) (*Akoum et al. 2011*) nachgewiesen werden.

Mit der DECAAF (Delayed Enhancement – MRI determinant of successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation) -Studie, welche von August 2010 bis August 2011 in 6 Ländern durchgeführt wurde, konnte erstmals in einer multizentrischen Studie mit Hilfe Late-Gadolinium-Enhancement-Magnetresonanztomographie (LGE-MRT) gezeigt werden, dass weniger Fibrose, dargestellt mit LGE-MRT, zu besserem postprozeduralem Outcome führt.

In die DECAAF-Studie wurden alle Typen von Vorhofflimmern eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder mit Hochfrequenz- oder Kryoisolation behandelt (*Marrouche et al. 2014*).

Ein Ausschluss von Patienten mit extensiver linksatrialer Fibrose, welche mit Hilfe von LGE-MRT gemessen wurde, führte zu verbesserten postprozeduralen Resultaten.

Das Ziel dieser Untersuchung ist der Vergleich beider Verfahren hinsichtlich der Läsionsgröße, welche mittels LGE-MRT dargestellt wird, sowie der Vergleich der verschiedenen Gruppen anhand der Baseline-Fibrose.

Eine Subgruppenanalyse in Bezug auf den Vergleich der verschiedenen Verfahren wurde in der DECAAF-Studie nicht vorgenommen.

## **2 Methodik**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Im Rahmen der Studie wurden prospektiv von September 2010 bis 2013 Patienten der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim eingeschlossen.

Patienten kamen für die Berücksichtigung der Studie in Frage, wenn sie sich in der Kerckhoff-Klinik aufgrund von persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern einer Hochfrequenz- oder Kryoisolation unterzogen. Alle Patienten erhielten obligat eine MRT-Untersuchung mit LGE-Scan vor der Prozedur sowie drei Monate nach der Prozedur im Rahmen eines geplanten Follow-Up-Termins in der Rhythmusambulanz der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim.

Indikationen für den Einschluss in die Studie:

- Diagnose eines paroxysmalen oder persistierenden Vorhofflimmerns mittels 12-Kanal-Elektrokardiogramm
- geplante Hochfrequenz- oder Kryoisolation
- Alter  $\geq$  18 Jahre

## **2.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien für die kardiale MRT

- Unverträglichkeit gegenüber Gadolinium
- Vorangegangene linksatriale Hochfrequenz- oder Kryoisolation
- Vorangegangene herzchirurgische Operation
- Body-Mass-Index > 35
- GFR < 30ml/min/1,72cm<sup>2</sup>
- Schwere Klaustrophobie
- Implantate und Schrittmacher- bzw. ICD-Systeme
- Schwangerschaft/Stillzeit
- Mentale oder physische Instabilität

## **2.3 Hochfrequenz- und Kryoisolation**

Die Patienten unterzogen sich in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim entweder einer Hochfrequenz- oder einer Kryoisolation.

Die Patienten wurden einen Tag vor geplanter Ablation aufgenommen. Es erfolgt eine körperliche Untersuchung, die Erhebung der Anamnese sowie die Durchführung einer Blutentnahme, eines 12-Kanal-EKGs und einer Echokardiographie. 24 Stunden vor der geplanten Intervention wurden die Patienten mit einem Aufklärungsbogen der Firma Thieme Compliance GmbH über die geplante Prozedur aufgeklärt. Patienten unter Medikation mit Marcumar wurden auf einen INR von 2 bis 2,5 eingestellt. Patienten, welche NOAKs einnahmen, wurden gebeten, ihre antikoagulatorische Medikation weiter einzunehmen.

Die Durchführung der Katheterablationen erfolgte unter sterilen Bedingungen im elektrophysiologischen (EPU) Labor der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim. Während der Prozedur wurden die Vitalparameter der Patienten, respektive Elektrokardiogramm, Sauerstoffsättigung und der invasive Blutdruck über die EPU-Anlage gemessen. Eine Temperaturmessung erfolgte über eine nasal eingebrachte Ösophagussonde. Während der Vorhofflimmerablation wurden die Patienten einer leichten Sedierung mit Propofol, Midazolam oder Fentanyl zugeführt.

Als Zugangsweg für die Ablationen wurden venöse Schleusen in den Venae femorales gewählt. Nach erfolgreicher venöser Punktion wurde das linke Atrium über eine transeptale Punktion erreicht. Da für eine Vorhofflimmerablation ein Ablationskatheter und ein Mapping-Katheter benötigt wurden, erfolgte eine doppelte transeptale Punktion. Eine Orientierung wurde mittels Fluoroskopie und Druckmessung über die Punktionsnadel gewährleistet. Nach Einbringung der Schleusen in den linken Vorhof wurden die Pulmonalvenen zur Darstellung der Anatomie und zum Ausschluss einer Pulmonalvenenstenose durch Kontrastmittel dargestellt.

Bei der Hochfrequenz-Ablation wurde entweder eine dreidimensionale Darstellung des linken Vorhofs und der Pulmonalvenenostien hergestellt oder umgehend mit der Ablation begonnen. Die Führung der Katheter erfolgte über Fluoroskopie und mithilfe dreidimensionaler elektrokardiographischer Signale. Im Folgenden wurden die Pulmonalvenenostien zirkulär isoliert. Signale im linken Vorhof konnten mit linearen Läsionen ablatiert werden. Die Isolation konnte beendet werden, wenn keine Signale im Elektrokardiogramm mehr abgeleitet wurden.

Bei der Kryoisolation wurde der Ballon unter fluroskopischer Führung und unter manuellem Druck in den Pulmonalvenen platziert. Die Abkühlung des Ballons gelang mittels Einleitung von flüssigem N<sub>2</sub>O und generierte eine zirkuläre Kryoläsion an den Pulmonalvenenostien. Die Isolation wurde beendet, wenn keine elektrischen Signale mehr abgeleitet wurden.

## **2.4 Magnetresonanztomographie**

Die Untersuchung der linksatrialen Fibrose wurde mit einem 1.5-Tesla-Scanner der Firma Siemens (Siemens Sonata® 1,5 T MR Scanner, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer *six-element-phased-array-surface* in Rückenlage, Kopf voran bewerkstelligt. Alle Aufnahmen wurden mit einem 4-Kanal-EKG getriggert.

Die Patienten erhielten eine Untersuchung vor geplanter Ablation und im Rahmen eines 3-Monats-Follow-Ups. Alle Untersuchungen fanden nach Aufklärung mittels eines Aufklärungsbogens der Firma Thieme Compliance GmbH statt.

Für die Untersuchung war eine Venenverweilkanüle in einer antekubitalen Vene von Nöten, um die Kontrastmittelinjektion zu ermöglichen.

## 2.5 Late-Gadolinium-Enhancement

Die Late-Gadolinium-Sequenzen wurden ungefähr 10 bis 20 Minuten nach intravenöser Applikation des Kontrastmittels (0,2mmol Gadolinium-DTPA/kg/KG, Omniscan®, Amersham, England) mit 3D navigator gesteuerter *spoiled Gradient recall echo* Sequenz: Flip Winkel 18°, TE1.6 ms TR 5 ms TI 230 ms (angepasst zur optimalen Nullung des Myokards), Schichtdicke 2.5 mm, *Inplane Resolution* 1,5 x 1,5 mm gefahren.

Bei der Auswertung wurde der Schwellenwert für ein Late-Gadolinium-Enhancement als Signalaktivität > 2,5 Standardabweichungen über dem Referenzgewebe, in unserem Fall dem Blutpool, definiert.

## 3 Bild-Analyse

### 3.1 Software

Zur Quantifizierung der linksatrialen Fibrose wurden die Sequenzen mittels *MyoSeg* für OsiriX 3.7.132 bearbeitet. Osirix ist eine Open-Source-Software zur Darstellung und Verarbeitung von DICOM-Daten. *MyoSeg* wiederum ist ein Plug-in für Osirix, welches 2010 von Andreas Hahn entwickelt wurde. Es erlaubt die Visualisierung der linksatrialen Fibrose in 3D, sowie die Berechnung des prozentualen Anteils der fibrotischen Wandanteile im Vergleich zu Blut und normalem Gewebe.

Die Bildbearbeitung erfolgte unter manueller Segmentierung des linken Atriums. Hierzu wurden die Navigator- und flash-Sequenzen verwendet. Unter der Verwendung von OsiriX wurden die Angiographie sowie die LGE-Sequenzen fusioniert. Danach wurden die Helligkeit und der Kontrast angepasst, um die Konturen des Myokards hervorzuheben und das Segmentieren zu erleichtern. Die Segmentierung erfolgte händisch unter Markierung der endo- und epikardialen Anteile in jeweils einem Stück. Zum Segmentieren wurden bis zu 30 Schnitte benötigt.

Nach Segmentierung aller vorhandenen Schnitte wurde mittels eines im Plug-in implementierten Multipliers der Schwellenwert für das Late-Gadolinium-Enhancement nach der Formel  $DE-Threshold = mean + Standard-Deviation * 2,5$  für jeden Schnitt berechnet. Zuletzt wurden alle Berechnungen zusammengeführt.

### 3.2 MRT-Sequenzen

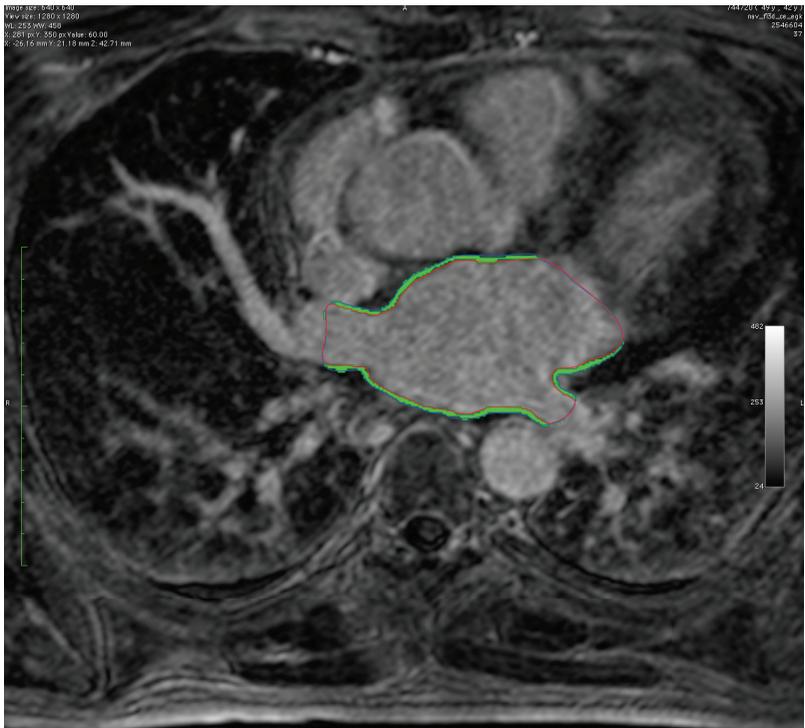


Abbildung 11: Markierung der atrialen Wand mit MyoSeg

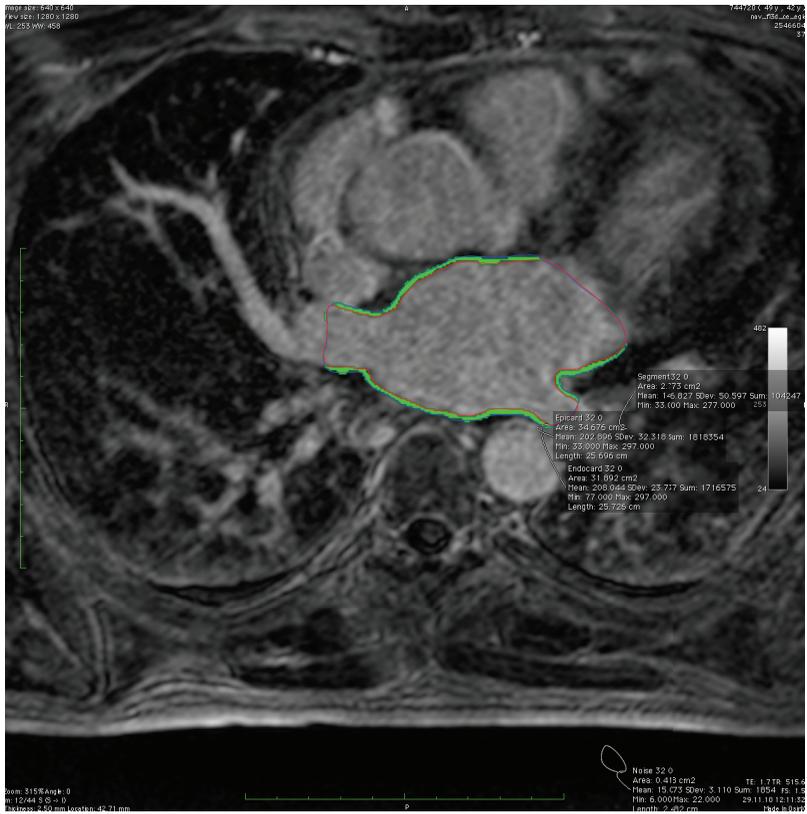


Abbildung 12: Berechnung der endo- und epikardialen atrialen Wandabschnitte mit MyoSeg

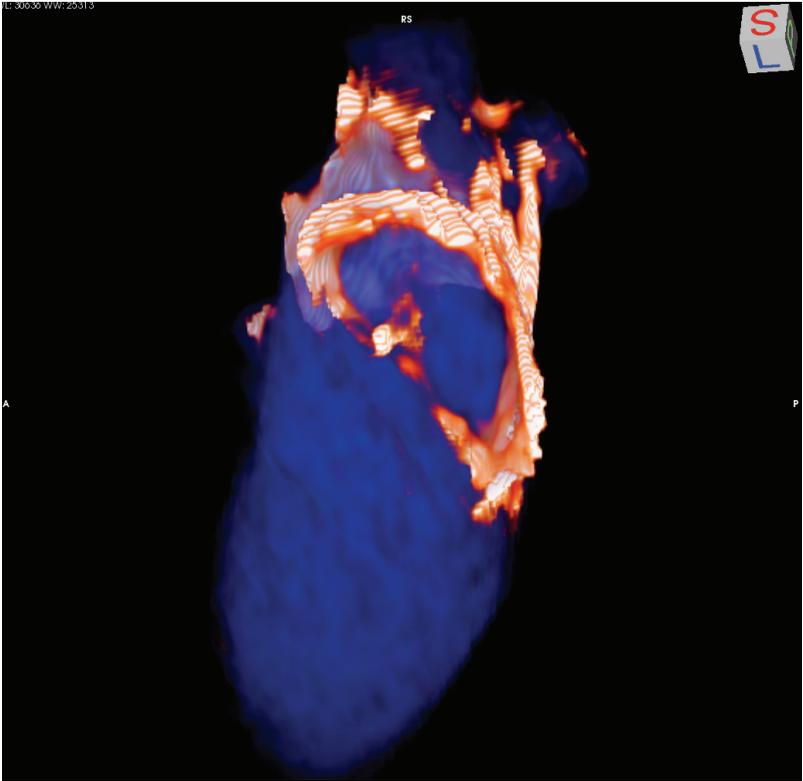


Abbildung 13: Dreidimensionale Darstellung des LGEs mit MyoSeg

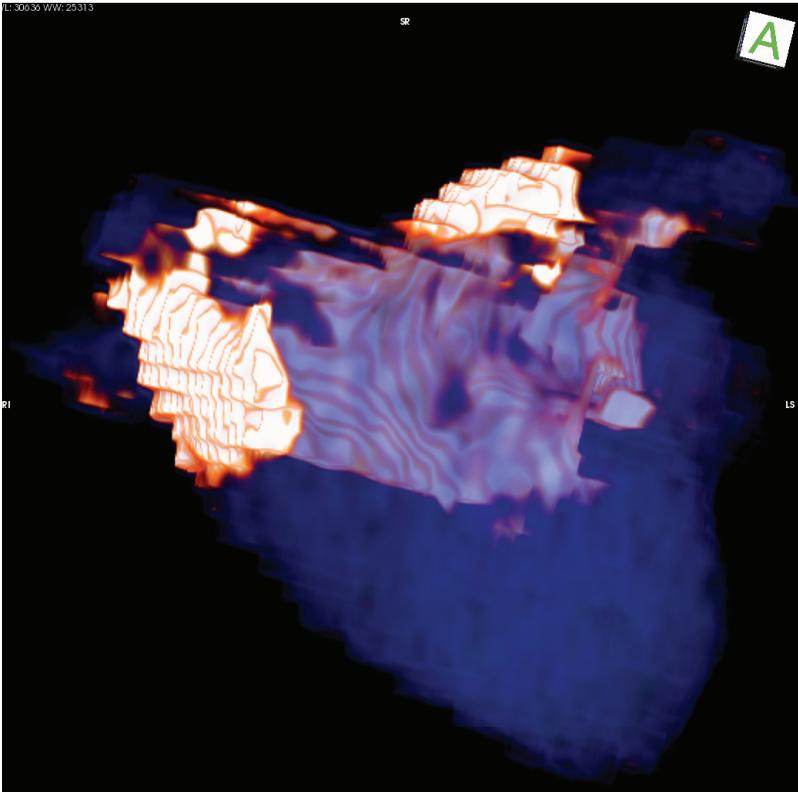


Abbildung 14: Dreidimensionale Darstellung des LGEs mit MyoSeg

## 4 Statistik

Nach Einschluss der Patienten in die Untersuchung wurden die Daten nach Patienten in einer Tabelle aufgelistet.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung der Computersoftware STATA<sup>®</sup> – Statistics/Data Analysis Version 11.2 der Firma Stata Corp. In der deskriptiven Statistik wurden die normalverteilten Variablen unter Angabe des Mittelwertes  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Die Prüfung, ob Unterschiede eine Signifikanz aufweisen, erfolgte unter Zuhilfenahme von T-Tests sowie des exakten Tests nach Fisher. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq .05$  wurde als signifikant bewertet.

## 5 Ergebnisse

In unserer Untersuchung wurden zwischen Januar 2010 und Januar 2013 in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim 104 Patienten gescreent. Von 104 Patienten konnten 51 in die Studie eingeschlossen werden, da hier ein präinterventioneller LGE-MRT-Scan durchgeführt wurde. Bei den restlichen 53 Patienten konnte keine MRT-Untersuchung stattfinden. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich daher auf die 51 Patienten mit präinterventionellem LGE-MRT-Scan. Von den 51 Patienten erhielten 45 Patienten ein MRT im Rahmen des 3-Monats-Follow-Ups. Bei keinem der Patienten traten während des kompletten Untersuchungszeitraums Komplikationen auf.

	Beide Gruppen	Hochfrequenz-Gruppe (n=29)	Kryoballon-Gruppe (n=22)
Anzahl n°	51	29	22
Persistierendes Vorhofflimmern n°	15	15	-
Paroxysmales Vorhofflimmern n°	36	14	22
Lebensalter (Jahre)	55,4 ± 9,5	55,3 ± 8,6	55,5 ± 10,8
Männliches Geschlecht	36 (70,6)	18 (62,1)	18 (81,8)
Gewicht (kg)	85,7 ± 16	87,1 ± 18,4	83,9 ± 12,4
Body Mass Index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	27,8 ± 5,1	28,8 ± 5,8	26,5 ± 4,8
Body Surface Area (BSA) (m <sup>2</sup> )	2,04 ± 0,2	2,04 ± 0,2	2,03 ± 0,2

Tabelle 7: Allgemeine Charakteristika

### Demographie:

Bei 51 untersuchten Patienten dominierte mit 36 Patienten (70,6 %) das männliche Geschlecht. 15 der Patienten (29,4 %) waren weiblich. Im Mittel waren die Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses 55,4 Jahre alt. Die Patienten wogen durchschnittlich 85,7 kg und waren durchschnittlich 175,6 cm groß. Daraus errechnet sich ein mittlerer BMI von 27,8 kg/m<sup>2</sup> bei einer mittleren Körperoberfläche (BSA) von 2,04 m<sup>2</sup>.

Der prozentuale Anteil von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern der untersuchten Kohorte lag bei 72,5 % (37 Patienten), der prozentuale Anteil von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern lag bei 27,5 % (14 Patienten). Von 36 Patienten, die an paroxysmalem Vorhofflimmern litten, wurden 14 der Patienten (38,9 %) mit einer Hochfrequenz-Ablation behandelt, 22 der Patienten (61,1 %) mit Kryoballon-Ablation.

	<b>Beide Gruppen</b>	<b>Hochfrequenz-Gruppe (n=29)</b>	<b>Kryoballon-Gruppe (n=22)</b>
LVEF (%)	60,8 ± 5,9	59,6 ± 7,2	62,5 ± 3
Linker Vorhof (LA)-Diameter (mm) lange Achse	40,5 ± 6,4	41,7 ± 6,9	38,9 ± 5,5
LA-Fläche (cm <sup>2</sup> )	21,4 ± 5	22,6 ± 5,7	19,8 ± 3,6
IVSD (mm)	10,3 ± 1,7	10,2 ± 2	10,4 ± 1,3

Tabelle 8: Echokardiographische Parameter

Bei allen untersuchten Patienten zeigte sich echokardiographisch eine im Mittel gute linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF) von 60,8 %\*. Der linke Vorhof maß bei 51 untersuchten Patienten im Mittel 40,5 mm. Die durchschnittliche linksatriale Fläche der untersuchten Patienten zeigte einen Wert von 21,4 cm<sup>2</sup> \*. Ausgehend von den erhobenen Werten zeigt sich damit durchschnittlich eine leichtgradige Vergrößerung des linken Atriums der untersuchten Patienten. Das interventrikuläre Septum maß enddiastolisch im Mittel 10,3 mm und war im Schnitt normwertig konfiguriert \*.

Eine echokardiographisch nachweisbare höhergradige Klappenerkrankung wurde im untersuchten Kollektiv nicht nachgewiesen.

---

\* (Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, et al. (2008). European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. Eur J Echocardiogr, 9: 438-448.

	<b>Beide Gruppen</b>	<b>Hochfrequenz- Gruppe (n=29)</b>	<b>Kryoballon- Gruppe (n=22)</b>
Arterieller Hypertonus no. (%)	30 (58,8)	17 (56,7)	13 (43,3)
Diabetes mellitus Typ 2 no. (%)	2 (3,9)	1 (1,96)	1 (1,96)
Hyperlipidämie no. (%)	14 (27,5)	8 (15,7)	6 (11,8)
Familiäre Disposition KHK no.(%)	14 (27,5)	8 (15,7)	6 (11,8)
KHK no. (%)	2 (3,96)	1 (1,96)	1 (1,96)
Früherer Myokardinfarkt no. (%)	1 (1,96)	1 (1,96)	-
Chronische Niereninsuffizienz no.(%)	3 (5,9)	3 (5,9)	-
COPD no. (%)	3 (5,9)	1 (1,96)	2 (3,9)

Tabelle 9: Vorerkrankungen

Alle Patienten wurden umfassenden laborchemischen Untersuchungen zugeführt. Von 46 Patienten (90,2 %) waren digital Labordaten vorhanden, von fünf Patienten (9,8 %) waren Labordaten nur in Papierform vorhanden und daher nicht verwertbar.

Es zeigte sich, dass elf der Patienten (von 44 Patienten) einen LDL-Cholesterin-Wert von > 160 mg/dl innehatten. Das bedeutet, dass bei 25 % der untersuchten Patienten ein pathologisch erhöhter LDL-Cholesterin-Wert vorlag. Der mittlere LDL-Cholesterin-Wert lag bei 129,1 mg/dl.

Der TSH-Wert lag im Schnitt bei 2,9  $\mu$ U/ml bei 45 untersuchten Patienten. Fünf der untersuchten Patienten (11,1 %) wiesen eine mit Levothyroxin substituierte Hypothyreose auf. Eine Hyperthyreose trat nicht in Erscheinung.

Hinsichtlich der Vorerkrankungen waren zwei Patienten (3,9 %) an einem Typ-2-Diabetes erkrankt. Laborchemisch zeigte sich ein HbA1c-Wert von im Mittel 5,7 % bei 45 untersuchten Patienten.

Der mittlere Kreatinin-Wert lag bei den in der Studie beobachteten Personen bei 0,9 mg/dl bei 46 untersuchten Patienten. Eine Niereninsuffizienz imponierte bei drei der Patienten (6,5 %). Die übrigen untersuchten Personen zeigten keine Auffälligkeiten der Nierenwerte.

An weiteren Vorerkrankungen litten zwei Patienten an einer koronaren Herzerkrankung (3,9 %), einer der Patienten (1,96 %) hatte in Vergangenheit einen Myokardinfarkt erlitten.

Eine familiäre Disposition bezüglich KHK wiesen 14 der Patienten (27,5 %) auf.

Im Rahmen der Befragung berichteten 14 Patienten (50 % von 28 Patienten) über einen quitierten Nikotinkonsum. Zwölf der Patienten (42,9%) verneinten einen Nikotinkonsum, zwei Patienten (7,1%) berichteten über einen fortgesetzten Nikotinkonsum.

An einem arteriellen Hypertonus waren 30 Patienten (58,8 %) erkrankt und auch medikamentös behandelt.

Eine Hyperlipoproteinämie war bei 14 der Patienten (27,5 %) aufzufinden.

### Bildbearbeitung:

Nach Bearbeitung der durch die LGE-MRT-Untersuchung generierten Bilder mit *MyoSeg* für OsiriX sahen wir ein präinterventionelles Late-Gadolinium-Enhancement, welches bei den 51 eingeschlossenen Patienten im Schnitt 29,7 % des Myokards ausfüllte (DE-myo-baseline).

Die Untersuchung, die im Rahmen des 3-Monats-Follow-Ups durchgeführt wurde, zeigte ein Enhancement, welches durchschnittlich 36,6 % der linksatrialen Wand einnahm (DE-myo-post).

Aufgeschlüsselt auf die beiden untersuchten Vorhofflimmer-Typen ergab sich, wie in der nachfolgenden Abbildung 15 dargestellt, für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ein Wert von 28,6 % für die präinterventionelle Baseline-Fibrose, sowie ein Wert von 32,3 % für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, ermittelt anhand des zugrunde liegenden Late-Gadolinium-Enhancements. Der Unterschied zwischen den Ablationsmethoden stellte sich statistisch nicht signifikant dar ( $p = .15$ ).

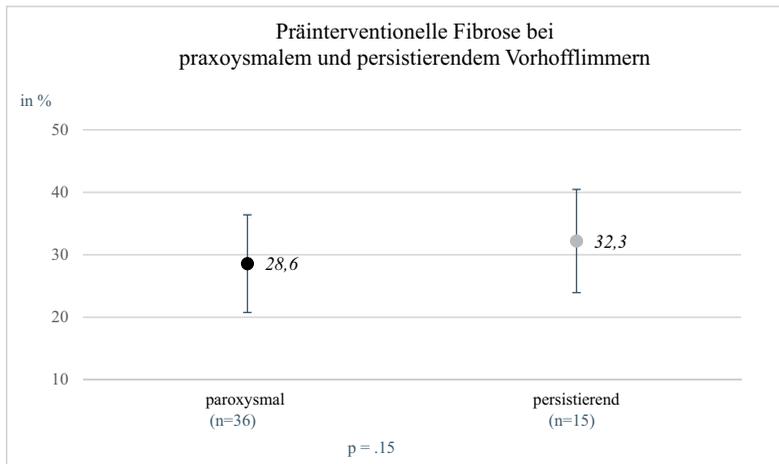


Abbildung 15: Präinterventionelle Fibrose bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern

Hinsichtlich der gewählten Ablationsmethode ergab sich für die Hochfrequenz-Ablation ein Wert von 30,5 % für die präinterventionell gemessene Fibrose. Für die Kryoisolation ergab sich ein Wert von 28,5 %. Kombiniert stellte sich ein Wert von 29,7 % für den Wert der präinterventionell gemessenen Fibrose dar. Der Unterschied für beide Ablationsmethoden hinsichtlich der Baseline-Fibrose stellte sich ebenfalls statistisch nicht signifikant dar ( $p = .38$ ), siehe hierzu Abbildung 16.

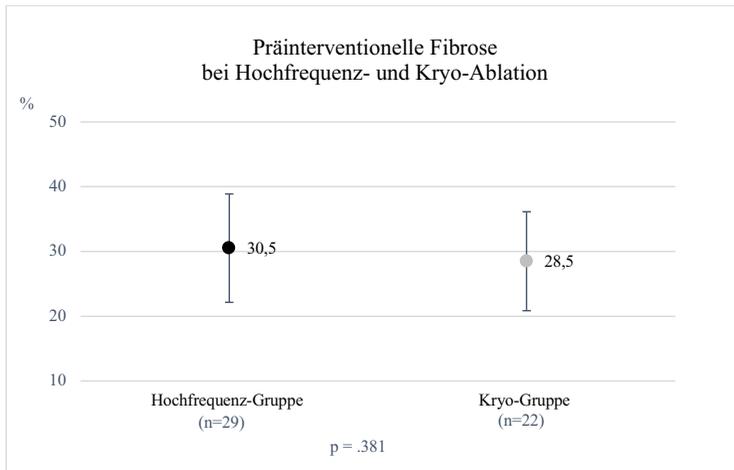


Abbildung 16: Präinterventionelle Fibrose bei Hochfrequenz- und Kryoisolation

Postinterventionell zeigte sich ein Enhancement, welches im Durchschnitt 36,6 % der linksatrialen Wand einnahm. Bezogen auf die gewählte Intervention stellte sich für die Patienten, die sich einer Hochfrequenz-Ablation unterzogen haben, einen Wert von 37,5% für die postinterventionell gemessene Fibrose dar. In der Kryo-Gruppe imponierte ein niedriger Wert von 33,4%. Der Unterschied der postinterventionellen Fibrose stellte sich, wie in der nachfolgenden Abbildung 17 dargestellt, als signifikant dar.

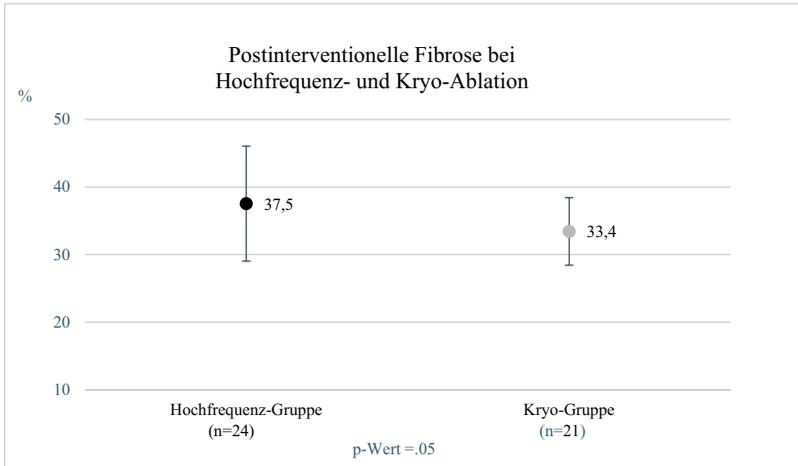


Abbildung 17: Postinterventionelle Fibrose bei Hochfrequenz- und Kryoisolation

Von den 51 untersuchten Patienten gaben 37 der Patienten (72,5 %) Rezidivfreiheit an. 14 Patienten (27,5 %) beklagten erneut Symptome im Sinne eines Rezidivs hinsichtlich Vorhofflimmerns, Narben-Reentry-Tachykardien oder Vorhofflattern. Die Verteilung auf die beiden Gruppen ist in Abbildung 18 dargestellt.

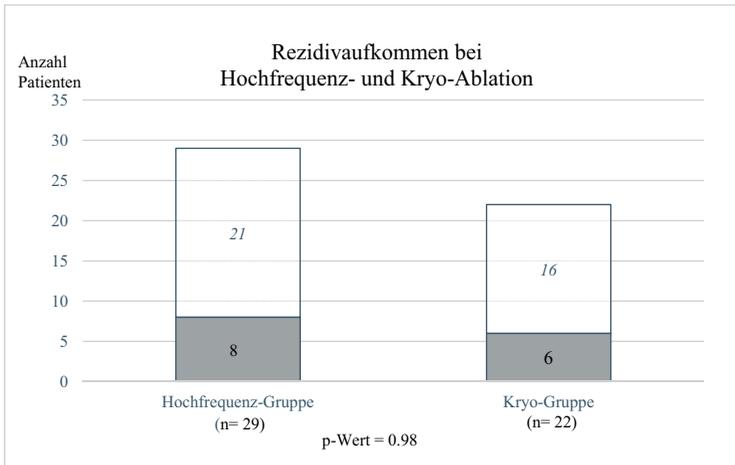


Abbildung 18: Rezidivaukommen bei Hochfrequenz- und Kryoisolation

In der Hochfrequenz-Gruppe sahen wir jeweils vier Rezidive bezogen auf den Vorhofflimmer-Phänotyp. Bei paroxysmalem Vorhofflimmern konnten vier Rezidive bei 14 behandelten Patienten (71,4%) dargestellt werden, bei persistierendem Vorhofflimmern konnten ebenfalls vier Rezidive bei 15 behandelten Patienten (73,3%) ausgemacht werden. Die Verteilung zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p = .98$ )

Bei paroxysmalem Vorhofflimmern konnte in Bezug auf die Rezidive und die Ablationsmethode kein statistisch signifikanter Unterschied dargestellt werden ( $p = .93$ ) Es zeigten sich 6 Rezidive bei 22 Patienten in der Kryo-Gruppe und 4 Rezidive bei 14 Patienten in der Hochfrequenz-Gruppe.

Bezogen auf die Rezidive sahen wir 12 Vorhofflimmerrezidive, ein Patient mit einem Fall von Narben-Reentry-Tachykardie sowie einen Fall von Vorhofflattern (siehe Abbildung 19).

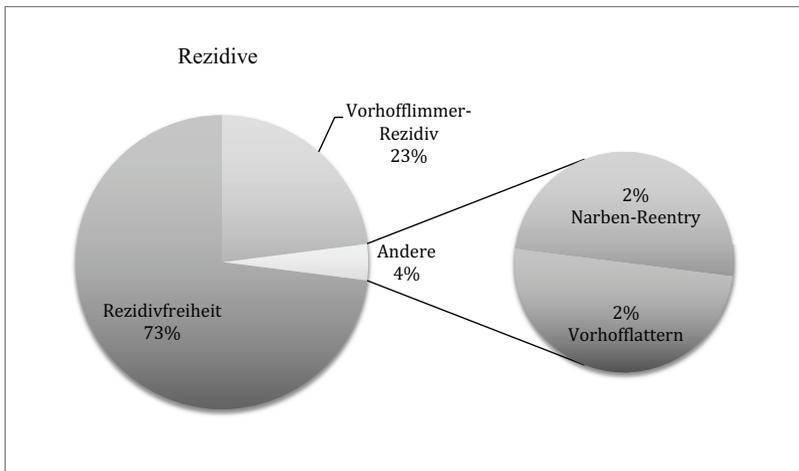


Abbildung 19: Rezidive

Beobachtete man Narbengewebe postinterventionell, so stellte sich bei Patienten eine Rezidivfreiheit bei kleinerer Narbe mit 5,7 % dar. Bei den untersuchten Patienten mit Rezidiven lag der Wert für die Narbe bei 9,1 % (siehe Abbildung 20). Der Narbenanteil generiert sich aus der Subtraktion des postinterventionellen Wertes des LGE mit dem präinterventionellen Wert des LGE. Wir sahen keinen signifikanten Unterschied ( $p = .14$ ).

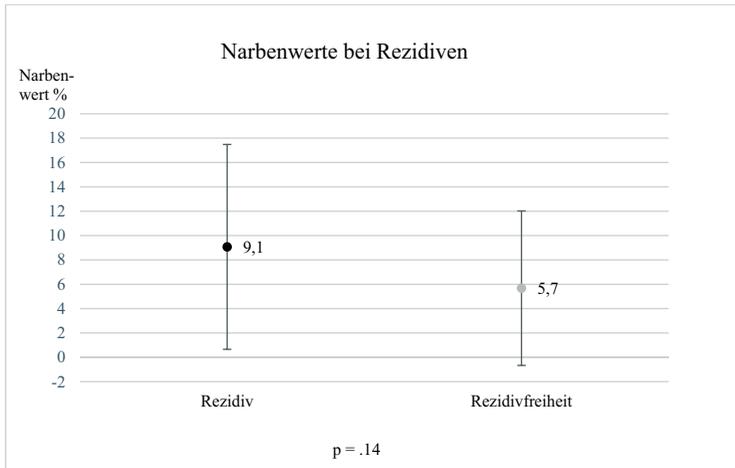


Abbildung 20: Narbenwerte bei Rezidiven

Die Werte für die Narbe als Anteil an der atrialen Wand aufgeschlüsselt auf die beiden interventionellen Verfahren ergab einen Wert von 8,1% in der Hochfrequenz-Gruppe und einen Wert von 5,1% in der Kryo-Gruppe, dargestellt in Abbildung 21. Auch hier sahen wir keinen signifikanten Unterschied ( $p = .16$ ).

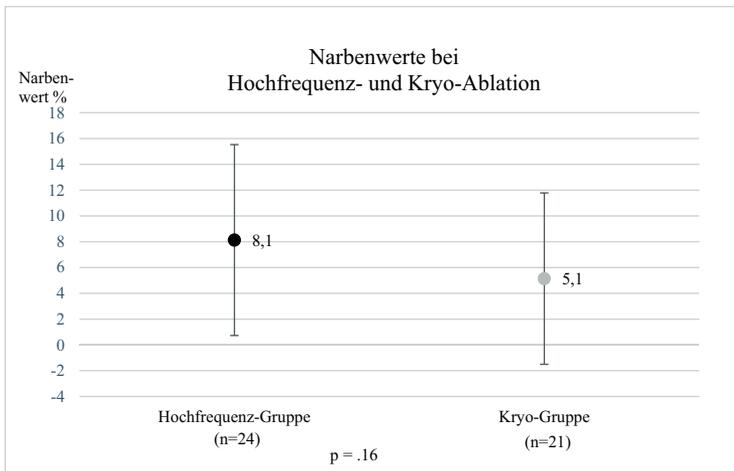


Abbildung 21: Narbenwerte bei Hochfrequenz- und Kryoisolation

Die gemessene Durchleuchtungszeit stellt sich für die Kryo-Gruppe mit 36,4 Minuten gegenüber der Hochfrequenz-Gruppe mit 54,4 Minuten (dargestellt in Abbildung 22) als statistisch signifikant niedriger dar ( $p = .02$ ).

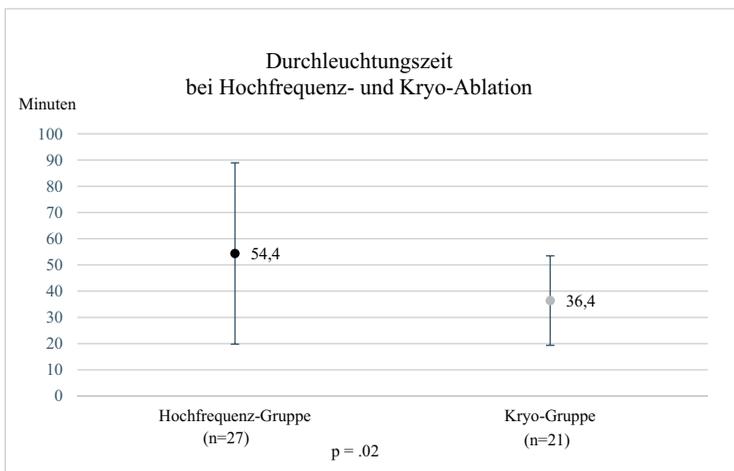


Abbildung 22: Durchleuchtungszeit bei Hochfrequenz- und Kryoisolation

## **6 Diskussion**

### **6.1 Einleitung**

Die Katheterablation bei Patienten mit Vorhofflimmern wird in den ESC-Leitlinien von 2016 als Option nach fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine medikamentöse Therapie geführt (*Kirchhof et al. 2016*).

Allerdings wird der Ablation als First-Line-Therapie auch in diesen Leitlinien zunehmend Bedeutung gegeben, wenn es der Patientenwunsch erfordert.

Die MANTRA-PAF-Studie konnte darstellen, dass Patienten, die sich einer Katheterablation als Erst-Linien-Therapie bei paroxysmalem Vorhofflimmern unterzogen, in einem sehr selektierten Patientengut gegenüber der medikamentösen Therapie als Erst-Linien-Therapie in Bezug auf die Freiheit von Vorhofflimmern überlegen zeigten, wenn von den Risiken, die eine invasive Methode mit sich bringt, abgesehen wird (*Nielsen et al. 2012*). Bei persistierendem bzw. lang anhaltendem Vorhofflimmern werden in höherem Maße Zweitprozeduren benötigt (*Ganesan et al. 2013*).

In Single-Center-Studien konnte gezeigt werden, dass das vermehrte Vorkommen von linksatrialer Fibrose mit einem erhöhten Vorkommen von Rezidiven nach Ablationstherapie assoziiert ist. Das Auftreten von linksatrialer Fibrose wurde mittels LGE-MRT quantifiziert (*Akoum et al. 2011*) (*Oakes et al. 2009*).

Bei der DECAAF-Studie wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Late-Enhancements als Zeichen einer atrialen Fibrose und dem Outcome nach Katheterablation bei Vorhofflimmern untersucht (*Marrouche et al. 2014*).

### **6.2 Diskussion der Ablationsart**

Im vorliegenden Kollektiv wurden Patienten eingeschlossen, die sich entweder einer Kryoisolation oder einer Hochfrequenz-Ablation unterzogen hatten.

Die Ablation der Pulmonalvenen ist heute die interventionelle Methode der Wahl, zur primären Behandlung von Vorhofflimmern.

Die Wahl der Ablationsmethode, respektive Hochfrequenz- oder Kryoisolation, ist Bestandteil einiger klinischer Studien.

Für paroxysmales Vorhofflimmern sieht die Studienlage keinen Vorteil einer der genannten Techniken (*Luik et al. 2015*) (*Schmidt et al. 2014*) (*Andrade et al. 2011*).

Zudem hat die FIRE-and-ICE-Studie keinen Nachteil einer Ablationsform für paroxysmales Vorhofflimmern hervorheben können (*Kuck et al. 2016*).

In der Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern stellt sich die Studienlage indifferent dar. Bei persistierendem Vorhofflimmern reicht die Kryoisolation als alleiniges prozedurales Instrument in der Akutphase und der mittelfristigen postprozeduralen Phase auch an die Ergebnisse der Hochfrequenz-Ablation heran (*Ciconte et al. 2015*) (*Koektuerk et al. 2015*).

### **6.3 Visualisation linksatrialer Fibrose**

Die Visualisation linksatrialer Fibrose mittels Late-Gadolinium-Enhancement sowie die Korrelation des Auftretens von Fibrose und eines möglichen Ablationserfolges ist seit einigen Jahren Bestandteil der klinischen Forschung. Das MRT zur Darstellung von kardialer Fibrose mittels Late-Gadolinium-Enhancement hat sich dazu als eine mögliche Methode erwiesen (*Bello et al. 2005*) (*Assomull et al. 2006*).

In 2010 konnte von Oakes et al. der Zusammenhang des Auftretens linksatrialer Fibrose und dem erneuten Auftreten von Vorhofflimmern nach Pulmonalvenenisolation gezeigt werden. Die Visualisation der linksatrialen Fibrose gelang mittels Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenzen im Rahmen kardialer MRT (*Oakes et al. 2009*).

Oakes et al. benutzten zur Segmentierung der Late-Gadolinium-Sequenzen die Bildbearbeitungssoftware OsiriX 2.7.5. Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von fibrotischem und vernarbtem Gewebe, dargestellt mit Hilfe von LGE-MRT, den Erfolg der Ablationstherapie reduziert. Dieser Umstand wurde 2005 von Verma et al. in einer Ablationsstudie beschrieben. Es zeigte sich, dass linksatriale Narbenbildung ein unabhängiges Anzeichen für prozeduralen Misserfolg darstellt (*Verma et al. 2005*).

Mit der DECAAF-Studie konnte in einer multizentrischen Studie erstmals die Evaluation der linksatrialen Fibrose durch LGE-MRT etabliert werden. Die Untersucher der DECAAF-Studie quantifizierten Fibrose unter Zuhilfenahme des Bildbearbeitungsprogrammes Coreview (Marrek), welches die Darstellung der linksatrialen Fibrose auch in 3D ermöglichte. Eine Aufschlüsselung der einzelnen Therapieformen hinsichtlich Hochfrequenz- und Kryotherapie erfolgte in diesem Zusammenhang bisher nicht (*Marrouche et al. 2014*).

Eine Untersuchung von Patienten mit permanentem Vorhofflimmern erfolgte in der vorliegenden Analyse nicht.

## **6.4 Diskussion der Ergebnisse**

### **6.4.1 Baseline-Charakteristika**

In der vorliegenden Untersuchung wurden 51 Patienten eingeschlossen. Hiervon waren 36 Patienten (70,6 %) männlichen und 15 weiblichen Geschlechts (26,4 %). An Vorhofflimmern erkrankten laut einer epidemiologischen Untersuchung von Chugh et al. leicht häufiger Patienten männlichen Geschlechts (*Chugh et al. 2014*).

Im Mittel waren unsere untersuchten Patienten 55,4 Jahre (31 bis 74 Jahre) alt, was einer jungen und daher gesunden Kohorte entspricht. Die Kryo- und Hochfrequenz-Gruppe zeigten eine homogene Verteilung bezüglich des Alters. Der Altersdurchschnitt innerhalb der Gruppe, welche sich einer Kryoisolation unterzog, lag im Mittel bei 55,5 Jahren. Der Altersdurchschnitt in der Hochfrequenzgruppe lag im Mittel bei 55,3 Jahren. Untersuchungen ähnlicher, größerer und multizentrischer Studien schlossen Patienten mit ähnlichem und leicht älterem Altersdurchschnitt ein (*Kuck et al. 2016*) (*Luik et al. 2015*). Unsere Untersuchung ist daher vergleichbar mit ähnlichen Untersuchungen und spiegelt die Tatsache wieder, dass Vorhofflimmern eine erhöhte Prävalenz mit zunehmendem Alter hat.

Der in der vorliegenden Arbeit ermittelte BMI zeigt einen Wert von 27,81 kg/m<sup>2</sup> im Mittel und liegt im Bereich der Präadipositas. Der ermittelte BMI-Wert stellt den Trend dar, dass ein erhöhter BMI mit einem erhöhten Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert ist (*Nalliah et al. 2016*). Aufgeschlüsselt auf die Hochfrequenz-Ablation sehen wir im Mittel einen BMI-Wert von 28,8 kg/m<sup>2</sup>, für die Kryoisolation einen Wert von 26,5 kg/m<sup>2</sup> und damit eine nahezu gleiche Verteilung hinsichtlich des Gewichts in den beiden Gruppen unterschiedlicher Ablationsart. Dieses Ergebnis zeigt die Bedeutung von life-style-Veränderungen in der erfolgreichen Behandlung von Vorhofflimmern neben der Pulmonalvenenisolation wieder.

Im untersuchten Kollektiv waren 30 Patienten (58,8 %) an einer arteriellen Hypertonie erkrankt. Von diesen 30 Patienten unterzogen sich 13 Patienten (43,3 %) einer Kryoisolation. Einer Hochfrequenz-Ablation unterzogen sich 17 Patienten (56,7 %).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Tatsache, dass Vorhofflimmern mit arterieller Hypertonie vergesellschaftet ist. Arterieller Hypertonus führt zu konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie und konsekutiv verminderter Ventrikelfüllung und damit zu linksatrialer Dilatation (*Healey et al. 2003*). Diese mechanische Dehnung resultiert in atrialer Fibrose. Atriale Fibrose bedingt ungleichmäßige Überleitung. Diese Heterogenität innerhalb des Gewebes könnte zu Vorhofflimmern führen, d.h. es könnte ein möglicher mechanischer Induktionsmechanismus für diese Arrhythmie sein.

Die vorliegenden Ergebnisse bezüglich des gleichsinnigen Auftretens von Vorhofflimmern und arterieller Hypertonie decken sich mit den Ergebnissen z.B. der FREEZE-AF-Studie (*Luik et al. 2015*), der DECAAF-Studie (*Marrouche et al. 2014*) oder Erhebungen des *Deutschen Ablationsregisters* (*Schmidt et al. 2014*).

Die geringere Anzahl an Patienten in der Gruppe der Kryoisolationen, die an einer arteriellen Hypertonie leiden, ist dadurch zu erklären, dass in unserem Fall eher Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern - und damit perspektivisch eher gesündere Patienten - einer Kryoisolation zugeführt wurden. Der Umstand eines besseren Allgemeinzustandes könnte auch in dem leicht geringeren BMI-Wert der Kryo-Gruppe begründet liegen.

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich eine homogene Altersverteilung zwischen der Kryo- und der Hochfrequenz-Gruppe. Das durchschnittliche Alter der Hochfrequenz-Gruppe lag in unserem Fall bei 55,3 Jahren, in der Kryo-Gruppe bei 55,5 Jahren. Es zeigt sich jedoch in der Kryo-Gruppe eine im Mittel leicht bessere linksventrikuläre systolische Pumpfunktion von 62,5 % im Gegensatz zu 59,6 % in der Hochfrequenz-Gruppe. Die systolische linksventrikuläre Pumpfunktion war in der Kryo-Gruppe im Mittel „gut“, während sich diese in der Hochfrequenz-Gruppe als „niedrignormal“ darstellte. Des Weiteren zeigt sich die linksatriale Fläche im Mittel größer in der Hochfrequenz-Gruppe (22,6 cm<sup>2</sup>) als in der Kryo-Gruppe (19 cm<sup>2</sup>). Die enddiastolische interventrikuläre Septumdicke war ebenfalls leicht dicker in der Hochfrequenz-Gruppe. Diese erhobenen echokardiographischen Parameter veranschaulichen einen besseren kardialen Status in der Kryo-Gruppe und können daher mit einer besseren körperlichen Gesamtsituation und weniger Vorerkrankungen, insbesondere eines arteriellen Hypertonus, angesehen werden. Im untersuchten Kollektiv waren zwei Patienten (3,9 %) an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. Beide Erkrankten waren medikamentös auf Metformin eingestellt und zeigten eine suffiziente Diabetes-Einstellung mit einem HbA1c-Wert von 6,0 % und 6,5 %. Es ist bekannt, dass das Auftreten von Vorhofflimmern mit einem Diabetes mellitus assoziiert sein kann, bzw. eine reziproke Abhängigkeit besitzt. Es scheint einen bisher

unverstandenen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und dem Auftreten von Vorhofflimmern auf molekularer Ebene zu geben (*De Sensi et al. 2015*). In bereits oben angeführten vergleichbaren Studien, z.B. der FIRE-and-ICE-Studie und der FREEZE-AF-Studie, ist die Anzahl an Patienten, die an einem Diabetes mellitus erkrankten, leicht höher. Beide Erkrankte sind in unserer Untersuchung jeweils einer der beiden untersuchten Subgruppen zuzuordnen. Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht nachweisen.

Zwei der untersuchten Patienten (3,9 %) hatten bei Einschluss eine diagnostizierte koronare Herzkrankheit. Einer dieser Patienten (1,96 %) hatte bereits einen Myokardinfarkt in der Vergangenheit erlitten. Eine familiäre Disposition bezüglich koronarer Herzkrankheit hatten 14 Patienten (27,5 %) des Studienkollektivs. Neuere Publikationen diskutieren einen Zusammenhang zwischen koronarer Herzkrankheit und Myokardinfarkt und dem Auftreten von Vorhofflimmern. Als Gründe für die kardiale Prädisposition von Patienten mit Vorhofflimmern im Allgemeinen und speziell im vorliegenden Kollektiv kann einerseits herangezogen werden, dass Vorhofflimmern dieselben kardialen Risikofaktoren wie eine koronare Herzkrankheit hinsichtlich Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, fortgeschrittenem Lebensalter und arteriellem Hypertonus teilt. Eine andere Erklärung für stattgehabte myokardiale Ischämien könnte sein, dass diese ebenso wie Schlaganfälle die gleiche thrombembolische Pathogenese wie Vorhofflimmern innehaben. Beide Theorien erscheinen spekulativ, da die koronare Herzerkrankung, ebenso wie Vorhofflimmern, eine chronisch degenerative Erkrankung ist, die eine ähnliche Prävalenz im gleichen Lebensalter aufweist.

Es wird diskutiert, dass Vorhofflimmern zur Bildung von inflammatorischen und prothrombotischen Faktoren führt. Diese Faktoren erhöhen das periphere prothrombotische Risiko durch systemische Plättchenaktivierung, Bildung von Thrombin sowie endotheliale Dysfunktion und erhöhen somit die Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt (*Soliman et al. 2013*).

Umgekehrt ist Vorhofflimmern eine der Hauptkomplikationen nach einer myokardialen Ischämie. Das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern im Rahmen einer myokardialen Ischämie erhöht unabhängig von der zeitlichen Persistenz der Rhythmusstörung die Mortalität (*Jabre et al. 2011*).

Als Gründe für die Übersterblichkeit im Zusammenhang mit Vorhofflimmern nach akutem Myokardinfarkt werden ungünstige hämodynamische Effekte, wie z.B. der Verlust der atrialen Kontraktion, schnelle ventrikuläre Herzschläge, der Verlust an

atrioventrikulärer Synchronität, benannt, die einen verminderten Auswurf zur Folge habe. Die vorliegende Untersuchung lässt einen möglichen bidirektionalen Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und koronarer Herzerkrankung vermuten, da sich beide Erkrankungen die gleichen Risikofaktoren teilen. Sie war jedoch einerseits nicht auf das Untersuchen des Auftretens von Vorhofflimmern nach myokardialer Ischämie ausgelegt, andererseits zeigte sich der Prozentsatz von Patienten mit stattgehabter myokardialer Ischämie als zu gering um eine dezidierte Aussage hinsichtlich des erwähnten Umstands treffen zu können.

Weitere drei vorerkrankte Patienten (5,9 %) litten an einer chronischen Niereninsuffizienz. Alle drei Patienten wurden bei persistierendem Vorhofflimmern mit einer Hochfrequenz-Ablation behandelt.

Verschiedene Studien stellen dar, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine erhöhte Prävalenz von Vorhofflimmern aufweisen (*Kirchhof et al. 2016*). Im untersuchten Kollektiv war die Zahl der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (n = 3) gering. Es erscheint plausibel, dass eine chronische Niereninsuffizienz Vorhofflimmern nicht bedingt, sondern dass eine chronische Niereninsuffizienz so wie Vorhofflimmern mit zunehmendem Alter und Multimorbidität einhergeht.

#### **6.4.2 Laborwerte**

In der vorliegenden Untersuchung wurden für 45 Patienten der Wert des HbA1c sowie für das TSH ausgewertet. Für 46 Patienten wurde der Wert für das Kreatinin erhoben und für 44 Patienten wurde das LDL-Cholesterin bestimmt.

Es zeigte sich ein mittlerer HbA1c-Wert von 5,7 %. Der höchste gemessene Wert lag bei 6,7 %. Im untersuchten Kollektiv litten, wie bereits erwähnt, zwei Patienten (3,9 %) an einem diagnostizierten, medikamentös behandelten Diabetes mellitus Typ 2. Wie zuvor angeführt ist es bewiesen, dass ein Diabetes mellitus mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert ist (*De Sensi et al. 2015*). Die geringe Anzahl an Patienten mit Diabetes sowie der nicht pathologisch erhöhte Wert des mittleren HbA1c-Wertes liegt am ehesten an der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten.

Zudem spricht das geringe Auftreten eines Diabetes mellitus im untersuchten Kollektiv einerseits für eine gute Selektion sowie andererseits für eine gute medikamentöse Behandlung seitens der Patienten.

Der mittlere Wert für das gemessene LDL-Cholesterin (44 untersuchte Patienten) liegt bei 129 mg/dl. Der höchste gemessene Wert lag bei 210 mg/dl, bei 11 Patienten (25 %) wurden Werte > 150 mg/dl erreicht. Bei 14 Patienten (von 51 Patienten des Gesamtkollektivs (28 %) lag eine diagnostizierte Hyperlipoproteinämie vor. Auch hier ergibt sich trotz des kleinen Kollektivs eine gute Deckung mit anderen Studien. In zurückliegenden Untersuchungen zeigte sich, dass eine behandelte Hyperlipoproteinämie die Prävalenz von Vorhofflimmern reduziert (*Hanna et al. 2006*).

Eine bekannte chronische Niereninsuffizienz zeigten drei Patienten (5,9 %) des untersuchten Kollektivs. Bei diesen drei Patienten waren die Werte für Kreatinin chronisch erhöht. Der mittlere Wert des gemessenen Kreatinins des Kollektivs lag bei 0,9 mg/dl. Chronische Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern treten gehäuft bei zunehmendem Alter und Komorbiditäten auf. Es erscheint daher plausibel, dass zwischen den beiden Erkrankungen eine Koinzidenz im Rahmen altersbedingter Komorbidität besteht.

#### **6.4.3 Prozedurale Daten**

Die Ablationstherapie, respektive Hochfrequenz- und Kryoisolation, stellt eine IA-Empfehlung der ESC-Leitlinien 2016 dar, wenn es unter antiarrhythmischer Therapie zu wiederholtem Vorhofflimmern kommt oder sobald eine Medikamentenunverträglichkeit auftritt (*Kirchhof et al. 2016*).

Alle untersuchten Patienten hatten im Vorfeld leitliniengerecht einen medikamentösen Therapieversuch erhalten. Von 51 untersuchten Patienten litten 36 Patienten (70,6 %) an paroxysmalem und 15 Patienten (29,4 %) an persistierendem Vorhofflimmern. Die höhere Zahl an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ist aufgrund des jungen Alters der Patienten zu erklären. Persistierendes Vorhofflimmern tritt eher bei älteren und multimorbiden Patienten auf (*Kirchhof et al. 2016*) (*Nabauer et al. 2009*).

Bezogen auf den Typ der Ablation unterzogen sich 29 Patienten (56,9 %) einer Hochfrequenz-Ablation und 22 Patienten (43,1 %) einer Kryoisolation, was wiederholt ein ausgeglichenes Kollektiv darstellt.

Alle Patienten der Kryo-Gruppe litten an paroxysmalem Vorhofflimmern. Unter den Patienten der Hochfrequenz-Gruppe litten 14 Patienten (48,3 %) an paroxysmalem Vorhofflimmern und 15 Patienten an persistierendem Vorhofflimmern (51,7 %).

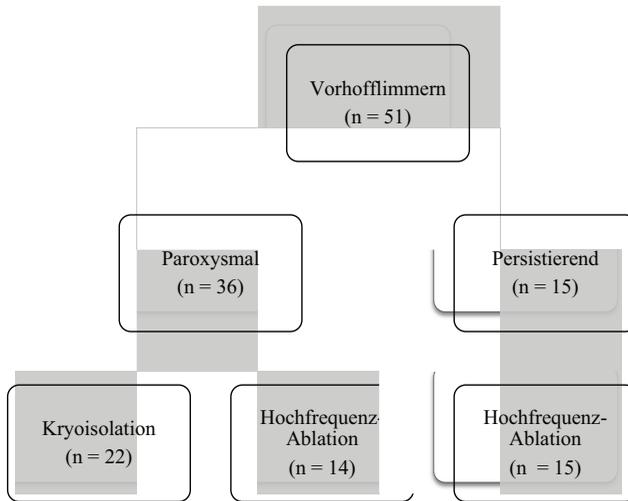


Abbildung 23: Patienten aufgeschlüsselt auf Ablationsformen

Die Verteilung der Therapieverfahren und die Art des Vorhofflimmerns zeigen in unserer Untersuchung eine eindeutige Verteilung zugunsten der Kryoisolation bei paroxysmalem Vorhofflimmern und zugunsten der Hochfrequenz-Ablation bei persistierendem Vorhofflimmern. Keiner der eingeschlossenen Patienten der Gruppe mit persistierendem Vorhofflimmern wurde einer Kryoisolation unterzogen, bzw. alle Patienten, die sich einer Kryoisolation unterzogen, litten an paroxysmalem Vorhofflimmern. Als Gründe können folgende angeführt werden: Die Studie wurde von 2010 bis 2013 durchgeführt. Die Veröffentlichung des ersten Kryo-Katheter-Systems erfolgte in 2006 in Europa und im Jahr 2010 in den Vereinigten Staaten von Amerika. Hierbei muss betont werden, dass die Erfahrung in der Handhabung der Kryo-Katheter und die bis dato aktuelle Datenlage limitiert waren. Kryo-Ballon-Katheter der ersten und zweiten Generation setzen lediglich eine zirkuläre Läsion nach Positionierung in den Pulmonalvenen (*Kuck et al. 2016*).

Mehrere Arbeiten sehen die Kryoisolation eher als Therapiemöglichkeit für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern an (*Kuck et al. 2016*) (*Haegeli et al. 2014*). Eine Umsetzung dieser Herangehensweise in der interventionellen Behandlung von Vorhofflimmern ist in der vorliegenden Untersuchung ersichtlich.

Neue Untersuchungen zeigen gute Ergebnisse für Patienten, die mittels Kryoisolation bei persistierendem Vorhofflimmern behandelt wurden. Koektuerk et al. konnten in einer

Untersuchung von 100 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern mittels Kryo-Katheter-Systemen der zweiten Generation im 1-Jahres-Follow-Up eine Freiheit von Vorhofflimmern bei 67 % der Untersuchten erreichen (*Koektuerek et al. 2015*).

Ciconte et al. verglichen Hochfrequenz-Ablation zu Kryoisolation bei persistierendem Vorhofflimmern in einem Kollektiv von 100 Patienten, welche 1:1 auf die beiden Techniken verteilt wurden. Freiheit von Vorhofflimmern in einem 1-Jahres-Follow-Up wurde in 56 % der Patienten erreicht, die sich einer Hochfrequenzablation unterzogen hatten. In der Gruppe, welche mittels Kryoisolation behandelt wurden, zeigte sich im 1-Jahres-Follow-Up bei 60 % der Patienten eine Freiheit von Vorhofflimmern (*Ciconte et al. 2015*).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung ist die Datenlage hinsichtlich der Anwendung von Kryo-Ablationen bei persistierendem Vorhofflimmern noch unklar, so dass in unserer Untersuchung nur Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern einer Kryo-Ablation unterzogen wurden.

Es zeigt sich ein deutliches Bild im Hinblick auf die Durchleuchtungszeit. Im vorliegenden Kollektiv gibt es einen klaren Vorteil der Durchleuchtungszeit in der Kryo-Gruppe mit einer mittleren Durchleuchtungszeit von 36,4 Minuten, die sich als statistisch signifikant niedriger erweist ( $p = .02$ ). In der Hochfrequenz-Gruppe sehen wir mit 54,4 Minuten eine deutlich längere Durchleuchtungszeit. In der Literatur werden im Allgemeinen kürzere Durchleuchtungszeiten in der Durchführung der Hochfrequenz-Ablation angegeben. Kryoisolationen haben auch in neueren Arbeiten längere Durchleuchtungszeiten (*Schmidt et al. 2014*) (*Kuck et al. 2016*). Das mag im vorliegenden Fall darin begründet sein, dass in der Gruppe der Kryoisolation eine gesündere und wenig symptomatische Kohorte selektiert wurde. Ein weiterer Grund kann in einer möglichen fortgeschrittenen Lernkurve der Untersucher liegen.

Hinsichtlich des Vorhandenseins von Rezidiven nach erfolgter Intervention waren bei 51 postinterventionell begutachteten Patienten 12 Vorhofflimmer-Rezidive im 3-Monats-Follow-Up zu sehen. In der Hochfrequenz-Gruppe trat zudem ein Fall von Narbenreentry-Tachykardie auf, in der Kryo-Gruppe einmaliges Vorhofflattern, sodass insgesamt 14 Rezidive (31,1 %) auftraten. Davon waren 8 Rezidive der Gruppe der Hochfrequenz-Ablation zuzuordnen und 6 der Gruppe der Kryoisolation.

Im Vergleich zu großen multizentrischen Studien, in denen Patienten nach Kryo- und Hochfrequenz-Ablation mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern untersucht wurden, sind ähnliche Resultate bezogen auf die Rezidivfreiheit zu sehen. Alle angeführten Studien haben zusätzlich eine „Blanking-Periode“ eingerichtet (FIRE-and-ICE: 90 Tage, STOP-AF 90 Tage, FREEZE-AF 90 Tage), welche in der vorliegenden Untersuchung nicht eingerichtet wurde. In dieser Zeit werden Rezidive als Teil der Untersuchung angesehen und toleriert.

Die Untersuchung endete nach dem 3-Monats-Follow-Up, während die angeführten multizentrischen Studien einen Beobachtungszeitraum von mindestens zwölf Monaten hatten (*Kuck et al. 2016*) (*Packer et al. 2013*) (*Luik et al. 2015*). Um eine suffizientere Aussage bezüglich der Rezidivfreiheit hätte ein Untersuchungszeitraum von mindestens zwölf Monaten anberaumt werden müssen.

Das untersuchte Kollektiv zeigt nicht signifikante Unterschiede, wenn die Rezidivfreiheit für Hochfrequenz-Ablation der Pulmonalvenen bezüglich paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern beobachtet wird. In unserem Kollektiv waren von 14 Patienten, die sich mit paroxysmalem Vorhofflimmern einer Hochfrequenz-Ablation unterzogen, 10 Patienten frei von Rezidiven im 3-Monats-Follow-Up. In der Gruppe der 15 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, die sich einer Hochfrequenz-Ablation unterzogen hatten, waren im 3-Monats-Follow-Up 11 Patienten frei von Rezidiven.

Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern zeigten in mehreren Studien eine deutlich höhere Freiheit von Rezidiven als Patienten, die sich mit persistierendem Vorhofflimmern einer Ablationstherapie unterzogen (*Oral et al. 2002*) (*Haissaguerre et al. 2005*) (*Pappone et al. 2000*). Unsere Ergebnisse zeigten keinen Unterschied in Bezug auf die Rezidivfreiheit bezogen auf den Phänotyp nach Hochfrequenz-Ablation. Dieser Umstand kann sich damit erklären lassen, dass bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern einen ausgedehnter Ablationsstil gewählt wurde, um Rezidivfreiheit zu erreichen. Die Auswertung der MRT-Untersuchungen lassen diese Erklärung bei einem höher gemessenen Anteil von postinterventionell gemessener Fibrose als plausibel erscheinen. Eine weitere Erklärung für eine ausgedehntere Intervention bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ist der größere mittlere Durchmesser des linken Atriums mit 43 mm im Gegensatz zu 40 mm bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

Patienten, die zuvor ein Rezidiv erlitten, zeigten in zurückliegenden Studien einen größeren Diameter des linken Vorhofs sowie eine prozentuell kleinere abladierte Fläche (*Pappone et al.*).

#### **6.4.4 LGE-MRT**

Die kardiale MRT hat sich in den letzten Jahren als ein sehr gutes Diagnostikum für kardiale Fibrose etabliert. Zahlreiche Studien konnten belegen, dass Veränderungen in der Gewebestruktur hinsichtlich Fibrose von der kardialen MRT detektiert werden können. Dazu gehören auch fibrotische Umbauvorgänge bei myokardialer Ischämie und Myokarditis (*Oakes et al. 2009*) (*Kim et al. 2000*) (*De Cobelli et al. 2006*).

In den neuesten „Guidelines for the management of atrial fibrillation“ empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie 2016 die kardiale MRT als entscheidungsleitendes Instrumentarium in der Behandlung von Vorhofflimmern (*Kirchhof et al. 2016*).

In der vorliegenden Untersuchung konnten 51 Patienten vor geplanter Ablationstherapie einer MRT-Untersuchung unterzogen werden. Im Rahmen eines Follow-Ups nach drei Monaten nahmen 45 Patienten die MRT-Untersuchung war.

Für die Fibrosierung in der präinterventionellen Untersuchung wird bei den untersuchten Probanden für den prozentualen Anteil des Late-Gadolinium-Enhancements an der Fläche der atrialen Wand ein mittlerer Wert von 28,6 % bei paroxysmalem Vorhofflimmern angegeben.

Bei persistierendem Vorhofflimmern zeigt sich mit 32,2 % ein höherer Wert. Die Verteilung der Fibrosierung bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern in der Untersuchung kann Ausdruck des zeitlichen Bestehens des Vorhofflimmerns sein. Während paroxysmales Vorhofflimmern in Episoden auftritt, hält persistierendes Vorhofflimmern einen längeren durchgehenden Zeitraum an und kann zu dem erwähnten vermehrten strukturellen und elektrischen Remodelling und somit zur Ausprägung extensiverer Verteilung atrialer Fibrosierung führen. Die Verteilung atrialer Fibrose in der vorliegenden Untersuchung zwischen den verschiedenen Phänotypen des Vorhofflimmerns entspricht den Ergebnissen zuvor publizierten Daten (*Akoum et al. 2011*) (*Oakes et al. 2009*).

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Ausprägung der Fibrose zwischen den Phänotypen ( $p = .15$ ). Es kann in unserer

Untersuchung nicht davon ausgegangen werden, dass das extensive Auftreten von Fibrose eher bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern einhergeht. Die schwache Korrelation bezüglich des Auftretens von Fibrose in den unterschiedlichen Vorhofflimmerphänotypen wurde von der DECAAF-Studie bestätigt (*Marrouche et al. 2014*).

Im Hinblick auf die Verteilung der Fibrose, gemessen anhand des Late-Gadolinium-Enhancements, bei Einschluss in die Untersuchung und bezogen auf den gewählten Ablationstyp, zeigt sich für die Patienten, die sich nachfolgend einer Hochfrequenz-Ablation unterzogen, ein Wert von 30,5 % und für die Patienten mit nachfolgender Kryoisolation einen Wert von 28,5 %. Diese Verteilung ist damit zu erklären, dass bei einem größeren Prozentsatz an Late-Gadolinium-Enhancement und damit erhöhtem Anteil an atrialer Fibrose eher auf etabliertere Therapieverfahren wie der Hochfrequenz-Ablation zurückgegriffen wurde. Des Weiteren könnte ein höherer Anteil an Fibrose eine extensivere Ablation bedeuten. Eine eindeutige Positionierung zu einem Therapieverfahren bei ausgeprägter Fibrose ist bisher nicht in den Leitlinien implementiert.

Nach Generierung der Ergebnisse für die Fibrose bezogen auf den Phänotyp und den Ablationstyp wurden die Ergebnisse des Late-Gadolinium-Enhancements aus den Daten der MRT-Untersuchung des 3-Monats-Follow-UPS und die der Untersuchung nach Einschluss in Zusammenhang gesetzt, sodass die Werte für die Narbe generiert werden konnten. Hier zeigte sich für die Hochfrequenz-Ablation ein Wert von 8,1 % und für die Kryoisolation ein Wert von 5,1 %. Die gewonnenen Ergebnisse zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = .16$ ), jedoch sahen wir prozentual größeres Narbengewebe bei Patienten, die mit Hyperthermie behandelt wurden. Die bezüglich der Narbe gewonnenen Daten zeigen sich in der Untersuchung plausibel und vergleichbar zu den publizierten Daten. Histologisch resultiert Kryothermie in dichter und homogener Fibrose, die eindeutig vom normalen Myokard demarkiert ist. Hyperthermie induziert eine diffuse Zellzerstörung, die weniger eindeutig vom übrigen Myokard abgegrenzt werden kann. Die Läsionen sind bei beiden Arten der Energieabgabe gleich tief, jedoch zeigt Hyperthermie im Vergleich zu Kryothermie bei Verwendung des gleichen Katheterdurchmessers ausgedehntere Läsionen (*Andrade et al. 2013*), was in unserer Untersuchung dargestellt werden konnte.

Nach erfolgter Ablation zeigt sich für die Patienten mit Rezidiven (14 Rezidive bei 45 beobachteten Patienten) ein Wert für die gemessene Narbe von 9,1 %, bei Patienten ohne Rezidiv zeigt sich ein Wert von 5,7 %. Es zeigt sich, dass weniger Narbe zu weniger Rezidiven führt, bzw. ein höherer Anteil an Narbe mehr Rezidive nach sich zieht. Diese Ergebnisse passen zu den publizierten Ergebnissen anderer Untersuchungen. Im Rahmen der STAR-AF-II-Studie vermuteten Verma et al., dass ausgedehnte Ablation mit konsekutiver Narbenbildung neue, iatrogen verursachte, arrhythmogene Areale schafft (Verma et al. 2015).

Linksatriale Narbenbildung könnte daher ein unabhängiges Anzeichen für prozeduralen Misserfolg darstellen.

### **6.5 Bildbearbeitungsprogramm**

Mit der DECAAF-Studie konnte in einer multizentrischen Studie erstmals die Evaluation der linksatrialen Fibrose durch LGE-MRT etabliert werden. Die Untersucher der DECAAF-Studie quantifizierten Fibrose unter Zuhilfenahme des Bildbearbeitungsprogrammes Corview (Marrek), welches die Darstellung der linksatrialen Fibrose in 3D ermöglichte (Marrouche et al. 2014).

Die Bearbeitung der MRT-Scans in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim erfolgte mit dem Bildbearbeitungsprogramm OsiriX 3.7.132 sowie einem eigens für die Quantifizierung der Fibrose entwickeltem Plug-in mit dem Namen *MyoSeg*. Unter Verwendung von *MyoSeg* konnte eine 3D-Darstellung der linksatrialen Fibrose erfolgen. Die Ergebnisse zeigen ähnliche Ergebnisse wie die DECAAF-Studie, sodass das Plug-in als zuverlässig erachtet werden kann.

### **6.6 Schlussfolgerung und Ausblick**

Unsere Untersuchung war die erste Subgruppenanalyse bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern, die sich vor und nach Behandlung der Rhythmusstörung mit Hochfrequenz- oder Kryoisolation einem LGE-MRT unterzogen hatten.

Unsere Untersuchung konnte aufzeigen, dass es sinnvoll ist, das postprozedurale Outcome unter Darstellung der linksatriale Fibrose präinterventionell zu evaluieren und geht damit mit den Ergebnissen der DECAAF-Studie einher (Marrouche et al. 2014).

Es konnte gezeigt werden, dass größere konsekutive Narbenbildung, dargestellt mittels LGE-MRT, mit einer höheren Rezidivrate vergesellschaftet sind, was schon in vorangegangenen Untersuchungen belegt wurde (*Akoum et al. 2011*) (*Verma et al. 2015*). Beide untersuchten Methoden zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung gleichwertig in der Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Rezidive ausgemacht werden. Auch dieses Ergebnis konnten in Multicenter-Studien nachvollzogen werden (*Kuck et al. 2016*).

Abschließend konnten wir aufzeigen, dass unser Programm *MyoSeg* für OsiriX Werte für Fibrose anhand des LGE sicher darstellen konnte.

Es sei erwähnt, dass präinterventionelle LGE-MRT-Untersuchungen mit einem erhöhten logistischen und finanziellen Aufwand verbunden sind. Daher scheint es fraglich, ob die LGE-MRT-Untersuchung standardmäßig in die präinterventionelle Vorbereitung vor Ablationstherapien aufgenommen werden kann.

Die vorliegende Arbeit zeigt den Bedarf an angepasster Therapie, um einen möglichen Ablationserfolg präinterventionell evaluieren zu können. Es erscheint insofern plausibel, dass es in den nächsten Jahren eine randomisierte DECAAF-II-Studie geben wird, die Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern bezüglich alleiniger Pulmonalvenenisolation versus zusätzlicher Fibroseablation im linken Vorhof vergleichen wird.

## 7 Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die weltweit am häufigsten vorkommende Herzrhythmusstörung. Sie besitzt eine zunehmende Prävalenz mit dem Lebensalter und geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher. Neben der medikamentösen Behandlung hat sich die Katheterablation in den letzten Jahren als unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung von Vorhofflimmern etabliert. Es ist bekannt, dass Vorhofflimmern zur Ausbildung von linksatrialer Fibrose führt. Mit der DECAAF-Studie konnte erstmals in einer multizentrischen Untersuchung eine Assoziation zwischen dem vermehrten präinterventionellem Auftreten linksatrialer Fibrose bei Vorhofflimmern und einem schlechteren Outcome in Bezug auf Rezidive nach Vorhofflimmer-Ablation nachgewiesen werden. Eine Subgruppen-Analyse wurde nicht vorgenommen.

Im Rahmen unserer prospektiven Untersuchung wurden 51 Patienten, die unter paroxysmale und persistierendem Vorhofflimmern litten, nach erfolgter Hochfrequenz- oder Kryoisolation begutachtet. Alle Patienten erhielten ein präinterventionelles LGE-MRT, 45 der Patienten unterzogen sich einem postinterventionellen LGE-MRT. Die erhobenen radiologischen Befunde wurden mit anamnestischen, laborchemischen und echokardiographischen Daten in Zusammenhang gesetzt. Die Auswertung der MRT-Sequenzen erfolgte mit Hilfe des Inhouse-Programmes *MyoSeg* über OsiriX.

Unsere Untersuchung zeigte erhöhte Werte der präinterventionellen Fibrose bei persistierendem Vorhofflimmern (32,3 %) im Gegensatz zu paroxysmale Vorhofflimmern (28,6 %). Hier zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = .15$ ). Hinsichtlich der Ablationstypen zeigten sich erhöhte Werte der präinterventionellen Fibrose bei Patienten, die sich einer Hochfrequenz-Ablation (30,5 %) im Gegensatz zu Patienten, die sich einer Kryoisolation unterzogen (28,5 %). Auch hier konnte sich kein statistisch signifikanter Unterschied darstellen lassen ( $p = .38$ ). Postinterventionell konnten für die Hochfrequenz-Ablation erhöhte Werte (37,5 %) gegenüber der Kryoisolation (33,4 %) gemessen werden ( $p = .05$ ).

Narbenwerte waren höher in der Hochfrequenz-Gruppe (8,1 %) im Vergleich zur Kryoisolation-Gruppe (5,1 %) ( $p = .16$ ). Bezogen auf das Rezidivauftreten konnten wir bei Patienten mit Rezidiven höhere Narbenwerte (9,1 %) gegenüber Patienten ohne Rezidive detektieren (3,7 %) ( $p = .14$ ).

Die gemessene Durchleuchtungszeit war bei Patienten nach Kryoisolation signifikant niedriger ( $p = .02$ ) als bei Patienten nach Hochfrequenz-Ablation.

Es erscheint insofern plausibel, dass es in den nächsten Jahren eine randomisierte DECAAF-II-Studie geben wird, die Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern bezüglich alleiniger Pulmonalvenenisolation versus zusätzlicher Fibroseablation im linken Vorhof vergleichen wird.

Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie zeigen, dass Fibrosierung eher bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern gegenüber paroxysmalem Vorhofflimmern auftritt ohne dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied darstellen konnte. Des Weiteren wurden zum Zeitpunkt der Studie eher gesündere Patienten mit einem niedrigeren Wert für präinterventionelle Fibrose einer Kryoisolation zugeführt.

Die Methode der präinterventionellen LGE-MRT-Untersuchung zeigte sich sicher sowie von guter diagnostischer Qualität, jedoch war sie mit einem hohen organisatorischen Aufwand verbunden. Sie hat das Potential Patienten vor einer geplanten Ablationstherapie auf einen möglichen Ablationserfolg hin zu untersuchen.

Ausblickend scheint es fraglich, ob, auch im Hinblick auf die zu erwartenden Kosten, eine flächendeckende Verfügbarkeit zu gewährleisten ist.

## 8 Summary

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia worldwide. It has an increasing prevalence with age and is associated with increased morbidity and mortality. In addition to drug treatment, catheter ablation has become established as an indispensable component of the treatment of atrial fibrillation in recent years. It is also known that atrial fibrillation leads to the formation of intraatrial fibrosis. The DECAAF study showed for the first time in a multicenter study an association between the increased pre-interventional occurrence of intra-atrial fibrosis in atrial fibrillation and a worse outcome after atrial fibrillation ablation. Subgroup analysis was not performed.

In our prospective study, 51 patients suffering from paroxysmal and persistent atrial fibrillation were examined after radiofrequency ablation or cryo-isolation. All patients underwent pre-interventional LGE-MRI, 45 also underwent post-interventional LGE-MRI. Radiological findings were correlated with laboratory and echocardiographic findings and clinical histories. The MRI sequences were analyzed using the in-house program MyoSeg via OsiriX.

Our study showed slightly elevated [but not statistically significant ( $p = .15$ )] pre-interventional fibrosis in persistent atrial fibrillation (32.3%) compared with paroxysmal atrial fibrillation (28.6%). This fibrosis was somewhat greater [although not significantly ( $p = .38$ )] among patients undergoing high-frequency ablation (30.5%) compared with patients undergoing cryo-isolation (28.5%). Post-interventionally, radiofrequency ablation increased (37.5%) over cryo-isolation (33.4%). Scar scores were higher in the high-frequency group (8.1%) than in the cryo group (5.1%), and they were higher (9.1%) in patients with recurrences compared with patients without recurrences (3.7%). The fluoroscopy time was significantly lower in patients who underwent cryo-isolation ( $p = .02$ ) than in those who underwent radiofrequency ablation.

It will not be surprising if in the next few years there will be a randomized DECAAF-II study of patients with persistent atrial fibrillation will be undertaken to compare pulmonary vein isolation alone with additional ablation of left atrial fibrosis.

In summary, we have shown that fibrosis is more common in patients with persistent atrial fibrillation without a detectable significant difference.

Furthermore, at the time of the study, healthier patients with a lower pre-interventional fibrosis score were more likely to be treated to cryo-isolation.

The method of pre-interventional LGE-MRI was safe and yielded diagnostic quality, but it was associated with a high organizational effort. Looking ahead, it seems questionable whether, especially considering the expected costs, a nationwide availability of pre-interventional LGE-MRI will must guaranteed.

## 9 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
a.e.	am ehesten
AF	Atrial fibrillation: Vorhofflimmern
AFFIRM	Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management
AFNET	German Atrial Fibrillation Competence Network
AP	Aktionspotential
ATRIA	Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body Surface Area: Körperoberfläche
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
Ca <sup>++</sup>	Kalzium
CABG	Coronary artery bypass graft
cAVK	zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CHADS2-Score	Risikobewertung einen Schlaganfall zu erleiden
CHA2DS2-VASc-Score	Risikobewertung einen Schlaganfall zu erleiden
COPD	chronic obstructive pulmonary disease:
DE	Delayed Enhancement
DECAAF	DE-MRI Determinant Of Successful Radiofrequency Catheter Ablation Of Atrial Fibrillation
dl	Deziliter
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DOAKs	Direkte orale Antikoagulantien
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
Dr.	Doktor
EHRA-Score	European Heart Rythm Association-Score

EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
FEV1	Einsekundenkapazität
FREEZE-AF	
Gadolinium-DPTA	Gadopentetat-Dimeglumin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HbA1c	Form
HF	Hochfrequenz
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
INR	International Normalized Ratio
IVSD	diastolische Septumdicke
J	Joule
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linker Vorhof
LDL	Low Density Lipoprotein
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mEHRA-Score	modifizierter European Heart Rhythm Association-Score
MR	Magnetic resonance
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter
ms	Millisekunde
n	Anzahl/Grundgesamtheit

N <sub>2</sub> O	Distickstoffmonoxid
Na <sup>+</sup>	Natrium
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention
STAR-AF	Substrate and trigger ablation for reduction of atrial fibrillation
STOP-AF	Sustained treatment of paroxysmal atrial fibrillation
T	Tesla
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UTAH-Score	vierstufige Klassifikation, basierend auf dem Grad der Fibrose quantifiziert mittels LGE-MRT
VHF	Vorhofflimmern
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
z.B.	zum Beispiel
3d/3D	dreidimensional

## 10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Oberflächen-EKG – Sinusrhythmus.....	5
Abbildung 2: Oberflächen-EKG – Vorhofflimmern .....	5
Abbildung 3: Prävalenz von Vorhofflimmern in Deutschland - Die Gutenberg-Gesundheitsstudie; modifiziert nach (Schnabel et al. 2015).....	7
Abbildung 4: Prognostizierte Anzahl Erwachsener mit Vorhofflimmern in den Vereinigten Staaten von Amerika; modifiziert nach (Go et al. 2001).....	8
Abbildung 5: Attributales Risiko aufgrund von Vorhofflimmern in Bezug auf das Alter einen Schlaganfall zu erleiden; modifiziert nach (Wolf et al. 1991) .....	10
Abbildung 6: Mechanismen, die zu Vorhofflimmern führen, modifiziert nach (Burstein et al. 2008).....	20
Abbildung 7: Langfristige Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern; modifiziert nach (Kirchhof et al. 2016).....	26
Abbildung 8: Lage der Foci, aus (Haïssaguerre et al. 1998).....	30
Abbildung 9: Ablationslinien der ipsilateralen Pulmonalvenen; modifiziert nach (Calkins et al. 2012).....	32
Abbildung 10: Vergleich von Hochfrequenz-und kryothermaler Ablationsläsion verursacht durch eine 4mm-Katheter-Spitze; modifiziert nach (Andrade et al. 2013).....	34
Abbildung 11: Markierung der atrialen Wand mit MyoSeg .....	41
Abbildung 12: Berechnung der endo- und epikardialen atrialen Wandabschnitte mit MyoSeg.....	42
Abbildung 13: Dreidimensionale Darstellung des LGEs mit MyoSeg .....	43
Abbildung 14: Dreidimensionale Darstellung des LGEs mit MyoSeg .....	44
Abbildung 15: Präinterventionelle Fibrose bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern.....	49
Abbildung 16: Präinterventionelle Fibrose bei Hochfrequenz- und Kryoisolation.....	50
Abbildung 17: Postinterventionelle Fibrose bei Hochfrequenz- und Kryoisolation .....	51
Abbildung 18: Rezidivaufkommen bei Hochfrequenz- und Kryoisolation .....	51
Abbildung 19: Rezidive.....	52
Abbildung 20: Narbenwerte bei Rezidiven .....	53
Abbildung 21: Narbenwerte bei Hochfrequenz- und Kryoisolation .....	54
Abbildung 22: Durchleuchtungszeit bei Hochfrequenz- und Kryoisolation.....	54
Abbildung 23: Patienten aufgeschlüsselt auf Ablationsformen .....	62

## 11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Charakteristika – Daten der ATRIA-Studie – 17.974 Erwachsene; 1. Juli 1996 – 31. Dezember 1997; modifiziert nach (Go et al. 2001).....	9
Tabelle 2: CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc-Score; modifiziert nach (Lip et al. 2010).....	11
Tabelle 3: Der HAS-BLED-Score (Pisters et al. 2010).....	12
Tabelle 4: Ereignisrate von Krankenhauseinweisungen und Tod infolge Thrombembolien in Bezug auf 100 Personenjahre, modifiziert nach (Olesen et al. 2011) .....	14
Tabelle 5: EHRA-Score; modifiziert nach (Kirchhof et al. 2007) .....	15
Tabelle 6: mEHRA-Score; modifiziert nach (Wynn et al. 2014).....	16
Tabelle 7: Allgemeine Charakteristika.....	45
Tabelle 8: Echokardiographische Parameter .....	46
Tabelle 9: Vorerkrankungen.....	47

## 12 Literaturverzeichnis

Akoum N, Daccarett M, McGann C, et al. (2011). Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *Journal Of Cardiovascular Electrophysiology*, 22: 16-22.

Aliot E, Botto G L, Crijns H J, et al. (2014). Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Europace*, 16: 787-796.

Allessie M A, Bonke F I M, Schopman F J G (1977). Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circulation*, 41: 9-18.

Allessie M A, Boyden P A, Camm A J, et al. (2001). Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*, 103: 769-777.

Alp N J, Rahman S, Bell J A, et al. (2000). Randomised comparison of antero-lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, 75: 211-216.

Andrade J G, Khairy P, Dubuc M (2013). Catheter cryoablation: biology and clinical uses. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 6: 218-227.

Andrade J G, Khairy P, Guerra P G, et al. (2011). Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm*, 8: 1444-1451.

Anter E, Jessup M, Callans D J (2009). Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*, 119: 2516-2525.

Arentz T, Weber R, Burkle G, et al. (2007). Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation*, 115: 3057-3063.

Aryana A, Singh S K, Singh S M, et al. (2015). Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*, 12: 1431-1437.

Assomull R G, Prasad S K, Lyne J, et al. (2006). Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 48: 1977-1985.

Avezum A, Lopes R D, Schulte P J, et al. (2015). Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*, 132: 624-632.

Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin J L, et al. (2015). Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention

of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J*, 170: 675-682 e678.

Bello D, Fieno D S, Kim R J, et al. (2005). Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 45: 1104-1108.

Benjamin E J, Wolf P A, D'Agostino R B, et al. (1998). Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 98: 946-952.

Bishop J E (1998). Regulation of cardiovascular collagen deposition by mechanical forces. *Molecular Medicine Today*, 4: 69-75.

Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, et al. (2004). Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*, 90: 400-405.

Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. (2003). Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Euro Respiratory Journal*, 21: 1012-1016.

Burstein B, Nattel S (2008). Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 51: 802-809.

Calkins H, Kuck K-H, Cappato R, et al. (2012). 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Heart Rhythm*, 9: 632-696.

Camm J, Kirchhof P, Lip G Y H, et al. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 12: 1360-1420.

Cappato R, Calkins H, Chen S A, et al. (2010). Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 3: 32-38.

Chalazan B, Mol D, Sridhar A, et al. (2018). Genetic modulation of atrial fibrillation risk in a Hispanic/Latino cohort. *PLoS One*, 13: e0194480.

Chen S A, Hsieh M H, Tai C T, et al. (1999). Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, 100: 1879-1886.

Chugh S S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. (2014). Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 129: 837-847.

Ciconte G, Baltogiannis G, de Asmundis C, et al. (2015). Circumferential pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: a comparison between radiofrequency catheter ablation and second-generation cryoballoon ablation. 17, 4:

- Cox J L, Boineau J B, Schuessler R B, et al. (1995). Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 110: 473-484.
- Cox J L, Schuessler R B, D'Agostino H J, Jr., et al. (1991). The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 101: 569-583.
- Darby A E, Dimarco J P (2012). Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*, 125: 945-957.
- De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, et al. (2006). Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 47: 1649-1654.
- De Sensi F, De Potter T, Cresti A, et al. (2015). Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 5: 364-373.
- Dorian P, Guerra P G, Kerr C R, et al. (2009). Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2: 218-224.
- Elkayam U, Shotan A, Mehra A, et al. (1993). Calcium channel blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 22: 139A-144A.
- Erdmann E (2009). *Klinische Kardiologie - Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*,
- Ernst S, Ouyang F, Lober F, et al. (2003). Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol*, 42: 1271-1282.
- Ernst S, Schlüter M, Ouyang F, et al. (1999). Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation*, 100: 2085-2092.
- Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, et al. (2008). European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr*, 9: 438-448.
- Fitzmaurice D A, Hobbs F D, Jowett S, et al. (2007). Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 335: 383.
- Frost L, Vestergaard P (2004). Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch Intern Med*, 164: 1993-1998.
- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. (1997). Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 96: 1180-1184.

Furniss S S, Sneyd J R (2015). Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart*, 101: 1526-1530.

Gage B F, Waterman A D, Shannon W, et al. (2001). Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Journal Of The American Medical Association*, 285: 2864-2870.

Ganesan A N, Shipp N J, Brooks A G, et al. (2013). Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal Of The American Heart Association*, 2: 1-14.

Gersh B J, Tsang Ts Fau - Seward J B, Seward J B (2004). The changing epidemiology and natural history of nonvalvular atrial fibrillation: clinical implications. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 115: 149-159; discussion 159-160.

Gitt A K, Smolka W, Michailov G, et al. (2013). Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol*, 102: 713-723.

Go A S, Hylek E M, Phillips K A, et al. (2001). Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 285: 2370-2375.

Goldstein R E, Boccuzzi S J, Cruess D, et al. (1991). Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*, 83: 52-60.

Grammer J B, Bohm J, Dufour A, et al. (2005). Atrial fibrosis in heart surgery patients. Decreased collagen III/I ratio in postoperative atrial fibrillation. *Basic Research in Cardiology*, 100: 288-294.

Greenspon A J, Schaal S F (1983). The "holiday heart": electrophysiologic studies of alcohol effects in alcoholics. *Annals of Internal Medicine*, 98: 135 - 139.

Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. (2013). Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*, 44: 3357-3364.

Haegeli L M, Calkins H (2014). Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. *European Heart Journal*, 35: 2454-2459.

Hagens V E, Crijns H J, Van Veldhuisen D J, et al. (2005). Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *American Heart Journal*, 149: 1106-1111.

Haines D E (1993). The biophysics of radiofrequency catheter ablation in the heart: the importance of temperature monitoring. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 16: 586-591.

- Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. (2005). Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 16: 1138-1147.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah D C, et al. (1996). Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 7: 1132-1144.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah D C, et al. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*, 339: 659-666.
- Haissaguerre M, Shah D C, Jais P, et al. (2000). Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*, 102: 2463-2465.
- Hanna I R, Heeke B, Bush H, et al. (2006). Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Hearth Rhythm*, 3: 881-886.
- Healey J S, Connolly S J (2003). Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *American Journal of Cardiology*, 91: 9G-14G.
- Heeringa J, van der Kuip D A, Hofman A, et al. (2006). Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*, 27: 949-953.
- Hennersdorf M G, Strauer B E (2001). Vorhofflimmern. *Der Internist*, 47: 997-1000.
- Hnatkova K, Waktare J E, Murgatroyd F D, et al. (1998). Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *American Heart Journal*, 135: 1010-1019.
- Hobbs F D, Fitzmaurice D A, Mant J, et al. (2004). A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *British Medical Journal Cardiovascular Disorders*, 4: 1-12.
- Hohnloser S H, Kuck K H, Lilienthal J (2001). Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *The Lancet*, 356: 1789-1794.
- Jabre P, Roger V L, Murad M H, et al. (2011). Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 123: 1587-1593.
- Kanmanthareddy A, Emert M P, Pimentel R C, et al. (2015). Lone atrial fibrillation: electrophysiology, risk factors, catheter ablation and other non-pharmacologic treatments. *Curr Pharm Des*, 21: 580-590.
- Kannel W B, Wolf P A, Benjamin E J, et al. (1998). Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *American Journal of Cardiology*, 82: 2N-9N.

Kettering K, Yim D H, Benz A, et al. (2017). Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: circumferential pulmonary vein ablation: success rates with and without exclusion of areas adjacent to the esophagus. *Circulation*, 135, 9: 743-751.

Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, et al. (2003). Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*, 107: 2045-2050.

Khairy P, Dubuc M (2008). Transcatheter cryoablation part I: preclinical experience. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 31: 112-120.

Kim R J, Wu E, Rafael A, et al. (2000). The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *The New England Journal of Medicine*, 343: 1445-1453.

Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. (2007). Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 9: 1006-1023.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37 2893-2962.

Kirchhof P, Calkins H (2016). Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 38: 20-26.

Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, et al. (2005). A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *European Heart Journal*, 26: 1292-1297.

Klein G J, Harrison L, Ideker R F, et al. (1979). Reaction of the myocardium to cryosurgery: electrophysiology and arrhythmogenic potential. *Circulation*, 59: 364-372.

Koektuerk B, Yorgun H, Hengeoz O, et al. (2015). Cryoballoon Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: One-Year Outcome Using Second Generation Cryoballoon. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 8: 1073-1075.

Krahn A D, Manfreda J, Tate R B, et al. (1995). The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *American Journal of Medicine*, 98: 476-484.

Krijthe B P, Kunst A, Benjamin E J, et al. (2013). Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*, 34: 2746-2751.

Kuck K-H, Brugada J, Fuernkranz A, et al. (2016). Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 374: 2235-2245.

- Kuck K H, Hoffmann B A, Ernst S, et al. (2016). 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. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 9: 1-10.
- Leitch J W, Klein G, Yee R, et al. (1991). Sinus node-atrioventricular node isolation: long-term results with the "corridor" operation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 17: 970-975.
- Levy S (1997). Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 20: 2670-2674.
- Lin W S, Tai C T, Hsieh M H, et al. (2003). Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*, 107: 3176-3183.
- Lip G Y, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. (2010). 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*, 137: 263-272.
- Luik A, Radzewitz A, Kieser M, et al. (2015). Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*, 132: 1311-1319.
- Marrouche N F, Wilber D, Hindricks G, et al. (2014). Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *Journal Of The American Medical Association*, 311: 498-506.
- Matiello M, Mont L, Tamborero D, et al. (2008). Cooled-tip vs. 8 mm-tip catheter for circumferential pulmonary vein ablation: comparison of efficacy, safety, and lesion extension. *Europace*, 10: 955-960.
- Melo J, Adragao P, Neves J, et al. (2000). Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 18: 182-186.
- Moe G K, Abildskov J A (1959). Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American Heart Journal*, 58: 59-70.
- Moe G K, Rheinboldt W C, Abildskov J A (1964). A computer model of atrial fibrillation. *American Heart Journal*, 67: 200-220.
- Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, et al. (2014). Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *European Heart Journal*, 35: 501-507.
- Morillo C A, Verma A, Connolly S J, et al. (2014). Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *Journal Of The American Medical Association*, 311: 692-700.

Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. (2009). The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*, 11: 423-434.

Nalliah C J, Sanders P, Kottkamp H, et al. (2016). The role of obesity in atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 37: 1565-1572.

Nathan H, Eliakim M (1966). The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*, 34: 412-422.

Nielsen J C, Mortensen L S, Hansen P S (2012). Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 367: 1587-1595.

Nuotio I, Hartikainen J E, Gronberg T, et al. (2014). Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *Journal Of The American Medical Association*, 312: 647-649.

Oakes R S, Badger T J, Kholmovski E G, et al. (2009). Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 119: 1758-1767.

Olesen J B, Lip G Y, Hansen M L, et al. (2011). Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*, 342: d124.

Oral H, Knight B P, Ozaydin M, et al. (2002). Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation*, 106: 1256-1262.

Oral H, Knight B P, Tada H, et al. (2002). Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 105: 1077-1081.

Packer D L, Kowal R C, Wheelan K R, et al. (2013). Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 61: 1713-1723.

Page R L, Wilkinson W E, Clair W K, et al. (1994). Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*, 89: 224-227.

Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. (2000). Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 102: 2619-2628.

Pappone C, Santinelli V, Fau - Manguso F, Manguso F Fau - Vicedomini G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation.

Peinado R, Arribas F, Ormaetxe J M, et al. (2010). Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Revista Española de Cardiología*, 63: 1402-1409.

- Petersen P, Godtfredsen J (1986). Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke*, 17: 622 - 626.
- Pisters R, Lane D A, Nieuwlaat R, et al. (2010). 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*, 138: 1093-1100.
- Prasad S M, Maniar H S, Camillo C J, et al. (2003). The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 126: 1822-1828.
- Reilly P A, Lehr T, Haertter S, et al. (2014). The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*, 63: 321-328.
- Rienstra M, Vermond R A, Crijns H J, et al. (2014). Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: results of the RACE study. *Heart Rhythm*, 11: 939-945.
- Robbins I M, Colvin E V, Doyle T P, et al. (1998). Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 98: 1769-1775.
- Rostock T, Salukhe T V, Steven D, et al. (2011). Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 8: 1391-1397.
- Saad E B, Marrouche N F, Saad C P, et al. (2003). Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation: emergence of a new clinical syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 138: 634-638.
- Saito T, Waki K, Becker A E (2000). Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 11: 888-894.
- Sanna T, Diener H C, Passman R S, et al. (2014). Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 370: 2478-2486.
- Scheinman M M, Morady F, Hess D S, et al. (1982). Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *Journal Of The American Medical Association*, 48: 851-855.
- Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. (2014). Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 25: 1-7.
- Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, et al. (2002). Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, 89: 1381-1387.
- Schnabel R B, Johannsen S S, Wild P S, et al. (2015). Prevalence and risk factors of atrial fibrillation in Germany : data from the Gutenberg Health Study. *Herz*, 40 8-15.

Selmer C, Olesen J B, Hansen M L, et al. (2012). The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *British Medical Journal*, 345: 1-12.

Shah D, Haissaguerre M, Jais P (2002). Current perspectives on curative catheter ablation of atrial fibrillation. *Hearth*, 87: 6-8.

Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. (2003). Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 26: 1631-1635.

Shoeb M, Fang M C (2013). Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*, 35: 312-319.

Sie H T, Beukema W P, Elvan A, et al. (2003). New strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 58: 501-509.

Soliman E Z, Safford M M, Muntner P, et al. (2013). Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *Journal Of The American Medical Association*, 174: 107-114.

Sonna J (2008). Vergleich zweier dreidimensionaler Navigationssysteme (Carto® versus NavX®) bei der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation zur Behandlung von Vorhofflimmern unter Einbeziehung einer 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs aus den CT-Daten.

Sueda T, Imai K, Ishii O, et al. (2001). Efficacy of pulmonary vein isolation for the elimination of chronic atrial fibrillation in cardiac valvular surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 71: 1189-1193.

Swynghedauw B (1999). Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiological Reviews*, 79: 215-262.

Tieleman R G, Van Gelder I C, Crijns H J, et al. (1998). Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol*, 31: 167-173.

Tonelo D, Providencia R, Goncalves L (2013). Holiday heart syndrome revisited after 34 years. 101, 2:

Tse H-F, Reek S, Timmermans C, et al. (2003). Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 42: 752-758.

Van Belle Y, Janse P, Theuns D, et al. (2008). One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*, 10: 1271-1276.

van der Hooft C S, Heeringa J, van Herpen G, et al. (2004). Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 44: 2117-2124.

Vanassche T, Lauw M N, Eikelboom J W, et al. (2015). Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *European Heart Journal*, 36: 281-287.

- Veenhuyzen G D, Simpson C, Abdollah H (2004). Atrial fibrillation. Canadian Medical Association Journal, 171: 755-760.
- Vergara G R, Marrouche N F (2011). Tailored management of atrial fibrillation using a LGE-MRI based model: from the clinic to the electrophysiology laboratory. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 22: 481-487.
- Verma A, Jiang C Y, Betts T R, et al. (2015). Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. New England Journal of Medicine, 372: 1812-1822.
- Verma A, Mantovan R, Macle L, et al. (2010). Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. Eur Heart J, 31: 1344-1356.
- Verma A, Wazni O M, Marrouche N, et al. (2005). Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. J Am Coll Cardiol, 45: 285-292.
- Vlachos K, Letsas K P, Korantzopoulos P, et al. (2016). Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives. World Journal of Cardiology, 8: 267-276.
- Whitlock R, Healey J, Vincent J, et al. (2014). Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. Ann Cardiothorac Surg, 3: 45-54.
- Wolf P A, Abbott R D, Kannel W B (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke, 22: 983-988.
- Wynn G J, Todd D M, Webber M, et al. (2014). The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. Europace, 16: 965-972.
- Wyse D G, Waldo A L, DiMarco J P, et al. (2002). A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine, 347: 1825-1833.
- Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. (2004). Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. Circulation, 109: 363-368.
- Zimmermann M, Adamec R, Metzger J (1998). Atrial vulnerability in patients with paroxysmal "lone" atrial fibrillation. Pacing and Clinical Electrophysiology, 21: 1949-1958.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. (2014). Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clinical Epidemiology, 6: 213-220.

## **13 Lebenslauf**

Der Inhalt wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

## 14 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Freiburg/Brsg., 10.12.2020

---

Ort, Datum



---

Dominik Dees

## **15 Danksagung**

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Thomas Neumann und Herrn PD Dr. Andreas Rolf für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Sehr herzlich möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Rhythmusambulanz der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und die sehr freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Christoph Zürn für die fundierten Korrekturen dieser Arbeit sowie Familie Moennig für die Unterstützung.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Astrid Patzelt-Dees und Gerhard Dees.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6922-3



9 783835 1969223