

Aus der Abteilung für Rhythmologie und invasive Elektrophysiologie  
Klinik für Kardiologie, Zentralklinik Bad Berka

**Pathomechanismen eines Spätrezidivs von Vorhofflimmern nach initial erfolgreicher  
Pulmonalvenenisolation**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Lisa-Marie Krysa  
aus München  
Magdeburg 2022

### **Bibliographische Beschreibung:**

Krysa, Lisa-Marie:

Pathomechanismen eines Spätrezidivs von Vorhofflimmern nach initial erfolgreicher Pulmonalvenenisolation – 2022. - 86 Bl., 9 Abb., 5 Tab., 11 Anl.

### **Kurzreferat**

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es, die Pathomechanismen eines Spätrezidivs der Arrhythmie nach initial erfolgreicher Pulmonalvenenisolation (PVI) mit mindestens 36 Monaten subjektiver Arrhythmiefreiheit zu analysieren und Prädiktoren für das Auftreten zu charakterisieren. Dazu wurden 40 Patienten mit spät (> 36 Monate) nach initial erfolgreicher Ablation erneut aufgetretenen Arrhythmien untersucht und insbesondere die, im Mittel nach  $68 \pm 20$  Monaten durchgeführte, erneute elektrophysiologische Untersuchung analysiert. Die Hauptursache für das Auftreten eines Rezidivs war mit 70 % eine Rekonnektion (zumindest) einer der zuvor erfolgreich isolierten Pulmonalvenen (PV). Zusätzlich wurde das Wiederauftreten der Herzrhythmusstörung durch einen strukturellen, elektrischen und kontraktilen Remodelingprozess des Vorhofgewebes getriggert, der durch eine Zunahme der kardialen und kardiovaskulären Grunderkrankungen der Patienten wie arterielle Hypertonie ( $p=0,031$ ), Hyperlipoproteinämie ( $p=0,006$ ) und Klappenvitien ( $p=0,007$ ) sowie durch eine Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren ( $p=0,002$ ) mit Erhöhung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ( $p < 0,001$ ) bedingt sein könnte. Außerdem scheint auch das zunehmende Alter ( $p < 0,001$ ) sowie das weibliche Geschlecht einen fördernden Einfluss auf den Umbau des Vorhofgewebes zu haben. Ausdruck dieses Remodelings ist die Zunahme des linksatrialen Volumens ( $p=0,029$ ), die eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF;  $p=0,001$ ) sowie das vermehrte Auftreten ektopter Erregungszentren ( $p=0,022$ ), fokaler linksatrialer Tachykardien ( $p < 0,001$ ) und die Notwendigkeit der Durchführung einer zusätzlichen atrialen Substratmodifikation ( $p=0,012$ ) während der erneuten elektrophysiologischen Untersuchung. Zur zukünftigen Verbesserung der langfristigen Ablationsergebnisse sind daher einerseits (technische) Optimierungen erforderlich, um eine dauerhafte Isolation der Pulmonalvenen zu erreichen. Andererseits ist eine bessere Abschätzung des Vorhandenseins (und des Ausmaßes) von atrialem Substrat und eine Klärung der dann notwendigen Ablationsstrategie notwendig, um den Erfolg einer Ablation langfristig zu erhalten.

## **Schlüsselwörter**

Herzrhythmusstörungen

Vorhofflimmern

Katheterablation

Pulmonalvenenisolation (PVI)

Spätrezidiv

Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)

## Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time
AP	Angina pectoris
art.	arteriell
AT	atriale Tachykardie
atyp.	atypisch
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
CFAE	komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme
cGy·cm <sup>2</sup>	Zenti-Gray·Quadratzentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CS	Koronarsinus
CT	c <sub>o</sub> mputertomografie
CTI	Cavotrikuspidalsthmus
∅ ·	durchschnittlich
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
h	Stunde
HI	Herzinsuffizienz
IE	internationale Einheit
inf.	inferior
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartile range): Median (Q <sub>.25</sub> , Q <sub>.75</sub> )
J	Joule = SI-Einheit der Energie
KHK	koronare Herzkrankheit
Kv	kardiovaskulär
LA	linkes Atrium/linker Vorhof
LAA	linkes Vorhofohr (engl. left atrial appendage)
LAO	links schräge Projektion
LAV	linksatriales Volumen
LIPV	linke untere Pulmonalvene
LSPV	linke obere Pulmonalvene

LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
l/min	Liter pro Minute
g	Mikrogramm
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	mindestens
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
NYHA	New York Heart Association
PPI	Protonenpumpeninhibitor
Pat.	Patient
PV	Pulmonalvene
PVAC®	Pulmonalvenenablationskatheter
PVI	Pulmonalvenenisolation
RA	rechtes Atrium
RAO	rechts schräge Projektion
RAS	Renin-Angiotensin-System
RASB	Renin-Angiotensin-System-Blocker
RFE	Radiofrequenzenergie
RIPV	rechte untere Pulmonalvene
RR	Riva-Rocci = Blutdruck
RSPV	rechte obere Pulmonalvene
SA-Block	sinuatrialer Block
sup.	superior
typ.	typisch
UZP	Untersuchungszeitpunkt
W	Watt = SI-Einheit für Leistung

# Inhalt

<b>Kurzreferat</b> .....	<b>I</b>
<b>Schlüsselwörter</b> .....	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Inhalt</b> .....	<b>V</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Epidemiologie.....	7
1.2 Pathophysiologie .....	8
1.3 Therapiemöglichkeiten .....	9
1.4 Fragestellung .....	11
<b>2 Methoden</b> .....	<b>12</b>
2.1 Patienten .....	12
2.2 Patientenvorbereitung.....	13
2.3 Elektrophysiologische Untersuchung .....	15
2.4 Statistische Analysen.....	19
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1 Patientencharakteristika.....	21
3.1.1 Patientenmerkmale .....	21
3.1.2 Indikation zur Ablation.....	22
3.2 Elektrophysiologische Untersuchung .....	24
3.2.1 Zweiter Untersuchungszeitpunkt (2. UZP).....	24
3.2.2 Erster Untersuchungszeitpunkt (1. UZP) .....	26
3.2.3 Post-interventionelle Arrhythmien .....	27
3.2.4 Post-interventionelle Komplikationen.....	28
3.3 Bildgebende Diagnostik .....	28
3.3.1 Ergebnisse der transthorakalen/transösophagealen Echokardiographie.....	28
3.3.2 Ergebnisse der Kardio-Computertomographie.....	30
3.3.3 Anatomische Auffälligkeiten in bildgebenden Verfahren.....	30
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>32</b>
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	32
4.2 Literaturvergleich .....	32
4.2.1 Gaps in Ablationslinie nach Pulmonalvenenisolation .....	32

---

4.2.2 Zunahme der kardiovaskulären Grunderkrankungen .....	36
4.2.3 Alter .....	39
4.2.4. Weibliches Geschlecht .....	40
4.2.5. Steigerung des linksatrialen Volumens .....	40
4.2.6. Körpergewicht und Körpergröße .....	41
4.2.7 Zusätzliche Substratmodifikationen .....	42
4.2.8 Post-interventionelle Komplikationsrate .....	43
4.2.9 Antiarrhythmika .....	44
4.2.10 Dauer des Vorhofflimmerns bis zur Ablation .....	44
4.2.11 Prädiktoren für Spätrezidive .....	44
4.2.12 Scores für Rezidive nach Pulmonalvenenisolation .....	46
4.3 Limitationen der Arbeit .....	47
4.4 Schlussfolgerungen.....	47
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>49</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>74</b>
<b>Ehrenerklärung .....</b>	<b>75</b>
<b>Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung .....</b>	<b>76</b>
<b>Darstellung des Bildungsweges .....</b>	<b>77</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>79</b>

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und betrifft 1-2 % der Allgemeinbevölkerung, wobei aufgrund eines teilweise asymptomatischen Verlaufs von einer möglicherweise noch deutlich höheren Dunkelziffer ausgegangen wird (ALJAROUDI et al. 2013, FEINBERG et al. 1995, FUSTER et al. 2001, KIRCHHOF et al. 2007, TURHAKIRA et al. 2018).

Mit zunehmendem Alter steigen die Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern (WILKE et al. 2013) an, sodass wegen der zunehmenden Alterung unserer Gesellschaft in den kommenden 50 Jahren ein weiterer Anstieg der Prävalenz dieser Arrhythmie um den Faktor 2,5 prognostiziert wird (GO et al. 2001, MIYASAKA et al. 2006, STEWART et al. 2001). Prävalenz und Inzidenz sind bei Personen männlichen Geschlechts höher als bei solchen des weiblichen Geschlechts (CHUGH et al. 2014, HEERINGA et al. 2006, KANNEL et al. 1982). Frauen haben gegenüber Männern jedoch ein höheres Risiko aufgrund des Vorhofflimmerns einen zerebralen Insult zu entwickeln und infolgedessen zu versterben. Außerdem weisen sie gegenüber Männern meist eine ausgeprägtere klinische Symptomatik auf (FANG et al. 2005, EMDIN et al. 2016).

Vorhofflimmern kann eine Vielzahl weiterer kardiovaskulärer Folgen bedingen. So führt die unkoordinierte Vorhofaktivität im Rahmen des Vorhofflimmerns zur Reduktion der linksventrikulären Kammerfüllung. Dies bedingt einen Abfall des linksventrikulären Herzzeitvolumens, des Blutdrucks und der Blutflussgeschwindigkeit. Hierdurch kommt es zu einer eingeschränkten physischen und kognitiven Leistungsfähigkeit infolge einer reduzierten zerebralen und koronaren Durchblutung sowie zu einem erhöhten Risiko der Bildung intrakranieller Thromben (MÜGGE et al. 1994). Es wird davon ausgegangen, dass rund 15-25 % der ischämischen Hirninfarkte durch Vorhofflimmern bedingt sind (GRAU et al. 2001, LIP et al. 2007). Die Gefahr, einen thromboembolischen Schlaganfall zu erleiden, ist dabei wahrscheinlich nicht von der Art des Auftretens des Vorhofflimmerns (paroxysmal vs. persistierend) abhängig (HART et al. 2000). Eventuell spielen hier die Grunderkrankung sowie die strukturellen und funktionellen Veränderungen auf Vorhofebene eine wichtigere Rolle. Zudem steigt das Risiko, an einem ischämischen Insult zu versterben, bei Patienten mit Vorhofflimmern um ca. das Fünffache gegenüber der Normalbevölkerung an (WOLF et al. 1998). Im Vergleich zu Patienten mit Schlaganfällen anderer Genese weisen Patienten mit



einem Schlaganfall kardio-embolischer Genese meist ausgedehntere Befunde in der Bildgebung und ein höheres Rezidivrisiko auf (CAMM et al. 2010).

Zudem kommt dieser Form der Herzrhythmusstörung auch eine große sozioökonomische Bedeutung zu, die auf eine erhöhte Hospitalisierungsrate, vermehrte Arztkonsultationen und Arbeitsunfähigkeit sowie steigende Behandlungskosten zurückzuführen ist (LE HEUZEY et al. 2004, LIP et al. 2011, WATTIGNY et al. 2003).

## **1.2 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns ist komplex und immer noch nicht bis ins letzte Detail geklärt. Möglicherweise gibt es unterschiedliche pathophysiologische Konstellationen, die zu Vorhofflimmern führen.

Bereits 1959 stellten MOE und ABILDSKOV (1959) ihre „multiple wavelet hypothesis“ vor. Sie ist die älteste Theorie zur pathophysiologischen Genese des Vorhofflimmerns und geht davon aus, dass das Vorhofflimmern durch multiple Erregungswellen ausgelöst wird, die sich chaotisch in beiden Vorhöfen ausbreiten und schließlich in sich gegenseitig verstärkende bzw. auslöschende Tochterwellen zerfallen oder teilweise erneut verbinden. ALLESSIE et al. postulierten 1973, dass kreisende elektrische Erregungen die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns bedingen. Diese wurden als Rotoren bezeichnet. HAÏSSAGUERRE et al. (1998) konnten als Ursprung dieser Reentry-Kreise im Vorhof oder im Bereich der Pulmonalvenen und des Vorhofohrs in 94 % der Fälle fokale Entladungen (sogenannte Foci) zwei bis vier Zentimeter distal der Pulmonalvenenostien in den Pulmonalvenen ausmachen. Daneben wurden jedoch auch ektope Erregungszentren im Bereich der Vena cava superior, der Crista terminalis, dem Sinus coronarius, dem intraventrikulären Septum sowie der posterioren Wand des linken Vorhofs nachgewiesen (CHEN et al. 1999, JAÏS et al. 1997, LIN et al. 2003, SCHMITT et al. 2002, SHAH et al. 2003). Diese Triggerung wird unter anderem durch eine erhöhte Sensitivität der Ionenkanäle durch Vorhofdilatation (KALIFA et. 2003), einen gesteigerten parasympathischen und sympathischen Tonus (PARK et al. 2012, SHEN et al. 2011, SHEN ET ZIPES 2014) sowie andere supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen (SCHOTTEN et al. 2011) gefördert.

### **1.3 Therapiemöglichkeiten**

In der antiarrhythmischen Therapie des Vorhofflimmerns wird zwischen der Frequenz- und Rhythmuskontrolle unterschieden, wobei nur bei der Rhythmuskontrolle der Sinusrhythmus wiederhergestellt und erhalten werden soll (CAMM et al. 2010). Hinsichtlich der Symptomverbesserung ist eine antiarrhythmische Therapie mit dem Ziel der Stabilisierung des Sinusrhythmus einer rein frequenzkontrollierenden Therapie häufig überlegen, auch wenn eine Prognoseverbesserung durch eine solche antiarrhythmische Therapie bisher nicht gezeigt werden konnte (WYSE et al. 2002). So weisen Patienten im Sinusrhythmus eine geringere Symptomatik auf, sind besser belastbar und haben eine gesteigerte Lebensqualität (NAULT et al. 2010, MONT et al. 2014).

Neben der medikamentösen spezifischen antiarrhythmischen (membranstabilisierenden) Therapie zur Verhinderung des Auftretens eines Arrhythmieereignisses stellt die Katheterablation ein alternatives Verfahren zur Rhythmuskontrolle dar. Bei dieser werden durch einen Katheter mittels Radiofrequenz- oder Kryo-Energie zirkumferentielle Narben im Bereich der Einmündungen der Lungenvenen in den linken Vorhof geschaffen. Durch diese Pulmonalvenenisolation (PVI) kommt es zur Isolation der Muskulatur der Pulmonalvenen, die häufig den Ursprungsort für die ektopen Erregungen darstellt, die als Trigger für eine erneute Vorhofflimmerepisode dienen (HAÏSSAGUERRE et al. 1998).

Bei paroxysmalem Vorhofflimmern weist die PVI eine hohe Erfolgsquote auf. So konnte in mehreren Studien im Langzeitverlauf über fünf Jahre bei 70-80 % der Patienten, nach durchschnittlich 1,5 Ablationsprozeduren, der Sinusrhythmus dauerhaft erhalten werden (BERTAGLIA et al. 2010, CHEEMA et al. 2006, OUYANG et al. 2010, TZOU et al. 2010).

Schon in frühen Studien war die Rate der langfristigen Stabilisierung des Sinusrhythmus bei der Katheterablation höher als bei einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie (CAMM et al. 2010, CAPPATO et al. 2010, FUSTER et al. 2006, MONT et al. 2014). In einer Reihe von neueren randomisierten Studien konnte klar gezeigt werden, dass eine Katheterablation einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie hinsichtlich der Rate des arrhythmiefreien Überlebens überlegen ist (ANDRADE et al. 2021, WAZNI et al. 2021). Bei paroxysmalem Vorhofflimmern stellt daher die Katheterablation eine Therapie der ersten Stufe dar und wird insbesondere bei jüngeren, sonst herzgesunden Patienten heutzutage einer dauerhaften Gabe von Antiarrhythmika vorgezogen (HINDRICKS et al. 2021, JANUARY et al. 2014).

Neben der geringen Effektivität spielt bei der Gabe von Antiarrhythmika das Risiko schwerer

Nebenwirkungen, insbesondere der ventrikulären Proarrhythmie, eine wichtige Rolle. So konnte in mehreren Arbeiten ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Antiarrhythmika der Klasse I und III nach Vaughan-Williams und eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung sowie ein vermehrtes Auftreten schwerer, lebensbedrohlicher Arrhythmien nachgewiesen werden (BROOKS et al. 1994, ECHT et al. 1991, VALEMBOIS et al. 2019).

In einer Studie von KIRCHHOF et al. (2020) konnte zudem der Vorteil einer frühen antiarrhythmischen (Antiarrhythmikum oder Ablation) Interventionsstrategie im Hinblick auf das Auftreten des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Herzinsuffizienz bzw. durch ein akutes Koronarsyndrom bedingte Hospitalisation gezeigt werden. Diese neueren Daten belegen, dass das Ausmaß des (strukturellen und elektrischen) Substrats mit der Zeit zunimmt und daher (1) die Erfolgsrate einer Rhythmus-stabilisierenden Therapie in der Frühphase der Erkrankung höher ist und (2) möglicherweise das durch wiederholte Arrhythmieereignisse begünstigte Fortschreiten dieses Substrates verhindert werden kann (KUCK et al. 2021).

Bei (lang anhaltendem) **persistierendem Vorhofflimmern** liegt die Erfolgsrate der Katheterablation nach fünf Jahren meist < 50 % (TILZ et al. 2012) und deutlich unter der bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (CAPPATO et al. 2010).

Durch eine zusätzliche Substratmodifikation im Vorhofgewebe (lineare Läsionen und Ablation von CFAE) neben der PVI besserte sich die Erfolgsrate bei persistierendem Vorhofflimmern in einigen kleinen Studien (KNECHT et al. 2008 A, NADEMANEE et al. 2004, ORAL et al. 2007, VERMA et al. 2008, WILLEMS et al. 2006) aber nicht in einer Reihe von randomisierten Studien (JIANG et al. 2022, KISTLER 2022, VERMA et al. 2015, YANG et al. 2022).

Neben der heute vorrangig angewandten Katheterablation, bei der neben der PVI auch eine Substratmodifikation des Vorhofgewebes durchgeführt wird, gibt es die Möglichkeit der chirurgischen Isolation, die sich als **Cox-Maze-Operation** seit 1987 stetig weiterentwickelt. Dabei wurden anfangs beide Vorhofohren entfernt und mit dem Skalpell Narben im Bereich der beiden Vorhöfe gesetzt, um die kreisenden Erregungen des Vorhofflimmerns in den Vorhöfen zu unterbrechen. Heute werden die Narben durch Kryotherapie bzw. bipolaren Hochfrequenzstrom gesetzt, und die Erfolgsquote ist mit über 80% in einem Zeitraum von 15 Jahren deutlich höher als nach einer Katheterablation (WEIMAR et al. 2012). Die chirurgische

Isolation ist jedoch unter Umständen mit erheblichen perioperativen und operativen Risiken verbunden, weshalb dieses Verfahren nur in geübten Händen und meist in Verbindung mit anderen Eingriffen, wie Bypass- oder Herzklappen-Operationen, durchgeführt wird (CAMM et al. 2010, COX et al. 1991, SIE et al. 2003).

Zur Verbesserung der Erfolgsrate wurden zudem sogenannte **Hybrid-Prozeduren** eingeführt. Bei diesen handelt es sich um minimal-invasiv chirurgische, epikardiale Ablationen mit einer Komplettierung der häufig nicht transmuralen und kontinuierlichen Ablationslinien während einer (zeitgleich oder in einer zweiten Sitzung) durchgeführten Katheterablation (DELURGIO et al. 2020). Auch hier sind jedoch sowohl die Erfolgs- als auch die Komplikationsrate nach wie vor unbefriedigend, sodass der Stellenwert dieses Verfahren im Moment noch ungeklärt ist.

#### **1.4 Fragestellung**

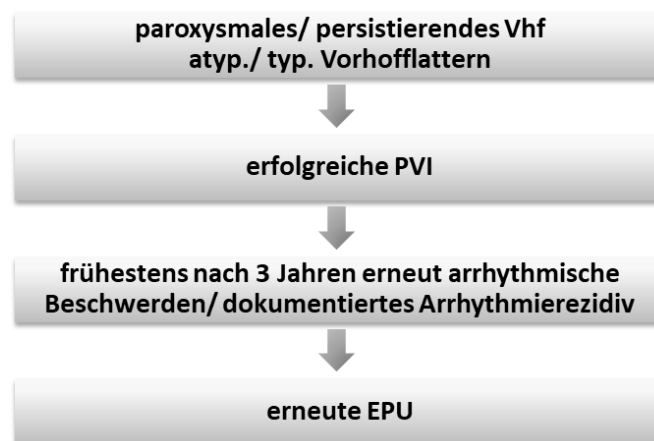
Rezidive nach zunächst erfolgreicher PVI treten oft bereits innerhalb der ersten Monate auf (GANESAN et al. 2013, KNORRE 2018). Ein erneutes Auftreten des Vorhofflimmerns in dieser Frühphase ist vor allem auf eine Rekonnektion der Pulmonalvenen zurückzuführen (DE POOTER et al. 2019, PACKER et al. 2013). Prädiktoren für solche Frührezidive nach erfolgreicher PVI sind das Auftretensmuster des Vorhofflimmerns (paroxysmal vs. persistierend), der linksatriale Durchmesser, das Vorhofvolumen, das Alter und das Vorhandensein von kardiovaskulären Krankheitsbildern wie der arteriellen Hypertonie (BERRUEZO et al. 2007, SAUER et al. 2006, THEMISTOCLAKIS et al. 2008). Im Gegensatz dazu tritt bei einer Reihe von Patienten erst lange Zeit nach der Behandlung eine erneute atriale Arrhythmie auf. Hier sind die Pathomechanismen und Ursachen bislang noch nicht ausreichend aufgeklärt. Neben einer Rekonnektion der Lungenvenen spielt möglicherweise auch das Fortschreiten der kardialen Grunderkrankungen eine Rolle.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Pathomechanismen eines erst spät (> 36 Monate) nach zunächst erfolgreicher PVI auftretenden Rezidivs aufzudecken und mögliche Prädiktoren zu charakterisieren. Dies erlaubt es gegebenenfalls das Vorgehen während des Ersteingriffs und der Nachsorge anzupassen und so in Zukunft mehr Patienten nach erfolgreicher PVI dauerhaft vor einem erneuten Auftreten einer atrialen Arrhythmie zu bewahren.

## 2 Methoden

### 2.1 Patienten

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2008 bis April 2018 nach initial erfolgreicher Pulmonalvenenisolation in der Zentralklinik Bad Berka aufgrund erneut arrhythmie-bedingter Beschwerden und eines dokumentierten Arrhythmierezidivs nach mehr als drei Jahren einer elektrophysiologischen Untersuchung unterzogen wurden. 13 der 40 Patienten (32,5 %) hatten bereits vor dem ersten Untersuchungszeitpunkt eine elektrophysiologische Untersuchung (EPU) mit Vorhofablation und Pulmonalvenenisolation erhalten.



**Abb. 1: Studienaufbau** (Vhf: Vorhofflimmern, atyp: atypisch, typ: typisches, PVI: Pulmonalvenenisolation, EPU: elektrophysiologische Untersuchung)

Neben Alter und Geschlecht der Patienten wurden Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI) sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Adipositas, Nikotinabusus, positive Familienanamnese) erhoben. Außerdem wurden die Art der dokumentierten Rhythmusstörung (paroxysmales bzw. persistierendes Vorhofflimmern, atypisches bzw. typisches Vorhofflattern), die medikamentöse antiarrhythmische Therapie bei Aufnahme, die Symptomatik und die Dauer der Herzrhythmusstörung, strukturelle Herzerkrankungen (hypertensive, dilatative, ischämische und inflammatorische Herzerkrankungen sowie Tachy-Kardiomyopathien) und bisherige Therapieversuche (medikamentöse bzw. elektrische Kardioversion, elektrophysiologische Untersuchung mit Ablation) erfasst und relevante Nebendiagnosen wie

Reizleitungsstörungen (atrioventrikulärer bzw. sinuatrialer Block), Schilddrüsenerkrankungen, Niereninsuffizienz und Koronargefäßerkrankungen (KHK) ermittelt.

Aus der Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die in den bildgebenden Verfahren einen Thrombus im linken Atrium (LA) oder im linken Herzohr (LAA) aufwiesen. Aufgrund eines erhöhten thromboembolischen Risikos stellt dieser eine Kontraindikation für die Durchführung einer elektrophysiologischen Untersuchung dar. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, die eine akute Infektion sowie eine Gerinnungsstörung zeigten. Außerdem wurden keine Patienten berücksichtigt, deren zweite elektrophysiologische Untersuchung zwar drei Jahre nach der ersten Pulmonalvenenisolation lag, die aber bereits innerhalb dieser drei Jahre wieder Symptome eines Rezidivs der Herzrhythmuskrankung bemerkt hatten, sowie Patienten, die aufgrund ihres hohen Interventionsrisikos keine erneute elektrophysiologische Untersuchung erhalten konnten.

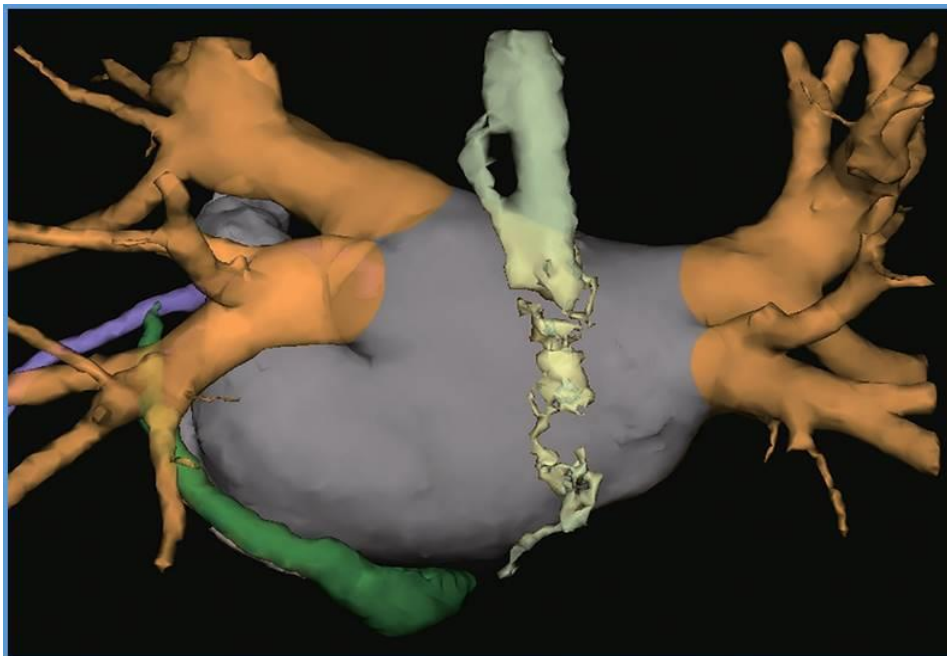
## **2.2 Patientenvorbereitung**

Bereits in Vorbereitung auf die elektrophysiologische Untersuchung wurden die Patienten über drei bis vier Wochen mittels Phenprocoumon (Falithrom<sup>®</sup>) oder einem neuen oralen Antikoagulans (NOAK) antikoaguliert. Die Diagnose der atrialen Arrhythmie wurde mittels Aufzeichnung eines **12-Kanal- oder Langzeit-EKG** verifiziert. Alle Patienten erhielten eine transthorakale sowie eine transösophageale **Echokardiographie**, die mit dem Phased-Array-Sektor Schallkopf (1,5-4 MHz) auf einem Echogerät Vivid<sup>™</sup> 7 der Firma GE Healthcare durchgeführt wurde. Hierdurch wurde das Vorliegen intrakardialer Thromben ausgeschlossen und es wurden Klappenvitien, Kardiomyopathien, anatomische Auffälligkeiten, kardiale Maße sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die Flussgeschwindigkeit im LAA ermittelt. Zusätzlich wurde die Flussgeschwindigkeit in den Pulmonalvenen bestimmt, um eine Pulmonalvenenstenose zu detektieren. Die Größe des linken Atriums (LA) wurde sowohl von parasternal als auch von apikal bestimmt. Die Normwerte der echokardiographischen Untersuchung wurden dem „Handbuch der Echokardiographie“ (WILKENSCHOFF et al. 2017) sowie den „Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults“ (LANG et al. 2015) entnommen.

Bei allen Patienten wurde außerdem eine **Computertomografie** (CT) des Herzens (64-Zeilen, Zwei-Kern CT, Somatom<sup>™</sup> Definition, Siemens AG, München) durchgeführt. Hierbei wurde

das Volumen des linken Vorhofs, exklusive der Pulmonalvenen, und der Agaston-Äquivalenz-Score (siehe Anl. 1) zur Quantifizierung der Kalzifikation der Koronararterien bestimmt. Ferner wurde die Anzahl sowie die Anatomie der Pulmonalvenen und -ostien analysiert und auf sonstige anatomische Besonderheiten geachtet. Ab einer Länge von 10 mm zwischen der Trennlinie der oberen und unteren Pulmonalvene sowie dem Venen-Atrium-Übergang wurde von einem gemeinsamen Ostium der Venen ausgegangen.

Anhand der CT-Aufnahmen erfolgte mit einem speziellen Programm (EnSite Verismo™ Segmentation Tool) des 3D-Mappingsystems (EnSite NavX™, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) die Rekonstruktion des linken Atriums (Abb. 2).



**Abb. 2: Rekonstruktion des linken Atriums mittels CT**

### **2.3 Elektrophysiologische Untersuchung**

Nach Lagerung auf dem Herzkathetertisch erfolgte die Desinfektion der zwei Punktionsstellen (rechte Vena jugularis interna und rechte Vena femoralis). Durch die initiale intravenöse Gabe von Midazolam (1,5 mg) und Fentanyl (10 µg) wurden die Patienten analgosediert. Bei Bedarf wurden Midazolam, Fentanyl, Etomidat oder Propofol zusätzlich zur Sedierung und Analgesie verabreicht. Eine Intubationsnarkose unter Überwachung eines Anästhesisten erfolgte nur bei multimorbiden Patienten, die ein hohes kardiopulmonales Risikoprofil aufwiesen.

Während des gesamten Eingriffs fand eine Überwachung der Vitalparameter mittels Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung, expiratorischer CO<sub>2</sub>-Messung, nichtinvasiver Blutdruckmessung sowie Oberflächen-EKG statt. Bipolare intrakardiale Elektrogramme wurden über die Herzkatheteranlage (CardioLab System, Prucka Engineering, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) aufgezeichnet.

Unter Lokalanästhesie mit 25 ml Xylocain (2 %) subkutan wurden anschließend zwei mehrpolige Diagnostikkatheter (6 French dekapolarer CSL™ Katheter und 4 French steuerbarer Inquiry™ Katheter, beide St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) mithilfe der Fluoroskopie (Philips Healthcare, Best, Niederlande) in 30° rechts anterior obliquer (RAO) und 45° links anterior obliquer (LAO) Projektion und des 3D-Mappingsystems mittels Seldinger-Technik über die Vena jugularis interna in dem Koronarsinus (CS) und über die Vena femoralis am His-Bündel positioniert. Der mehrpolige Katheter im CS diente dabei der anatomischen Darstellung des Mitralklappenrings, der Beurteilung der atrialen Elektrogramme und der Stimulation. Danach erfolgte in Standardtechnik eine doppelte transeptale Punktion, und es wurden zwei lange Führungsschleusen (Agilis NxT Steerable Introducer und Swartz Leftsided [SL] 1; St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) im LA platziert. Die Patienten erhielten vor oder unmittelbar nach der transeptalen Punktion gewichtsadaptiert eine systemische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (intravenös: Bolus 100 IE/kg, max. 10.000 IE) mit einer angestrebten Activated Clotting Time (ACT) zwischen 350 und 400 Sekunden. Während der Prozedur wurde die ACT alle 30 Minuten evaluiert und bei Bedarf durch repetitive Bolusgaben von Heparin angepasst.

Anschließend erfolgte eine Pulmonalvenenangiographie, um die Morphologie und Lokalisation der Pulmonalvenen zu beurteilen und zusätzliche (meist auch schon im CT erkennbare) anatomische Anomalien, wie gemeinsame PV-Ostien und akzessorische PV, oder Komplikationen der vorangegangenen Ablationen, wie bspw. PV-Stenosen, darzustellen.

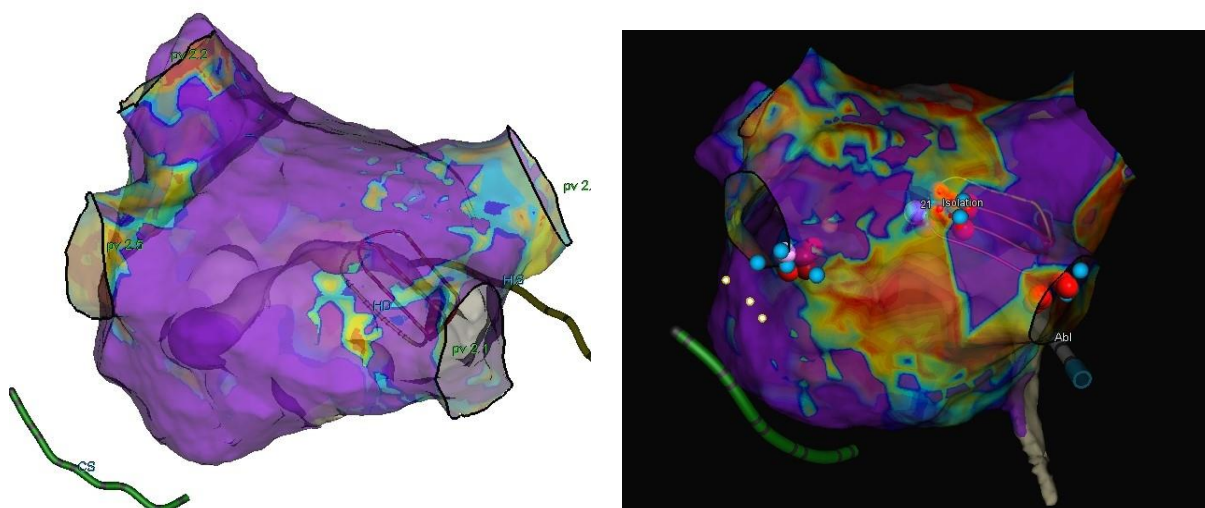


Zudem erfolgte eine erneute Größenabschätzung des linken Vorhofs. Hierzu wurde Kontrastmittel während einer durch Verabreichung von 12-18 mg Adenosin oder Ventrikelstimulation (mit einer Zykluslänge von 280 ms) bedingten Asystole in den linken Vorhof injiziert (BOERSMA et al. 2010a).

Mithilfe des 3D-Mappingsystems (EnSite NavX™, St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) wurde die Anatomie des linken Vorhofes einschließlich der Pulmonalvenenostien durch Abtasten der endokardialen Kontur mit dem multipolaren Mappingkatheter und dem Ablationskatheter rekonstruiert (ESTNER et al. 2006).

Im 3D-Mappingsystem wurden die Ergebnisse aus der Kardio-Computertomographie integriert, die zuvor angefertigt worden waren. Dies ermöglichte eine bessere Visualisierung der anatomischen Verhältnisse des linken Vorhofes als es durch das alleinige Abtasten der endokardialen Oberfläche mittels Ablationskatheter möglich gewesen wäre (DONG et al. 2007).

Vor allen Ablationen wurde zunächst durch das Mapping-System eine sogenannte Voltagemap im Sinusrhythmus aufgenommen. Hierbei wurde die Erregungsausbreitung der Potentiale und die Elektrogrammamplitude in den verschiedenen Vorhofarealen in einem farbkodierten Modell dargestellt (Abb. 3). Bei Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern wurde vor oder direkt nach der erneuten Pulmonalvenenisolation der Sinusrhythmus durch eine externe elektrische biphasische Kardioversion mit 200-360 Joule (J) wiederhergestellt und das Voltagemap im Sinusrhythmus angefertigt.



**Abb. 3: Voltagemap des linken Atriums im Sinusrhythmus**

In der linken Bildhälfte ist eine normale Voltagemap dargestellt. Der gesamte Vorhof zeigt normale, in lila abgebildete, Elektrogrammamplituden ( $> 0.5$  mV). Auf der rechten Seite ist eine pathologische Voltagemap mit ausgedehnten Arealen niedrigamplitudiger ( $< 0.5$  mV) Signale dargestellt, die in der Farbkodierung gelb-rot erscheinen.

Bei den untersuchten 80 Pulmonalvenenisolationen kamen zwei verschiedenen Arten von Ablationskathetern zum Einsatz: der PVAC<sup>®</sup> (Pulmonalvenen-Ablationskatheter; PVAC<sup>®</sup>, Medtronic, MN, USA) und der gekühlte Ablationskatheter (CELSIUS ThermoCool<sup>®</sup>, D-Typ, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) in Kombination mit einem Lasso<sup>®</sup>-Katheter (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Ablationskatheter, die die Messung eines Wandkontakts erlauben, wurden bei dieser Untersuchung noch nicht verwendet.

Bei dem PVAC<sup>®</sup>-Katheter handelt es sich um einen Katheter, der sich sowohl für das Mapping als auch zur Ablation und Vorhofstimulation eignet. Er besteht aus zehn Elektroden à 3 mm, die in gleichmäßigem Abstand als Elektrodenpaare auf der Spirale liegen und einzeln bis zu 10 Watt (W) für die Ablation erzeugen. Der PVAC<sup>®</sup> wird zusammen mit einem Ablationsgenerator (GENius<sup>®</sup>-Multikanal-HF) verwendet, der den notwendigen Wechselstrom (20-50 W) zur Ablation generiert. Bei der Ablation wird eine Temperatur von 55-65 °C an den zehn Elektroden erzeugt, die zu einer akuten Läsion mit einer zentralen irreversiblen Koagulationsnekrose und einer inflammatorischen, hämorrhagischen Umgebung mit gehäuften Entzündungszellen führt. Hierdurch wird der Verlust der elektrischen Leitfähigkeit des Myokards erreicht. Aus Beobachtungen ist bekannt, dass die Nekrose ungefähr eine Woche nach der Ablation typische fettige Veränderungen aufweist, und es erst nach ca. zwei Monaten zu einer vollständigen Fibrosierung des Gewebes kommt (HAINES, 2004). Die Schädigung des Gewebes hängt dabei von der Dauer der Energieabgabe, der applizierten Temperatur, der Elektrodenkontaktfläche und dem Anpressdruck des Katheters auf das Gewebe ab. Durch die zweimalige Ablation pro Vene mit einer Rotation von 180° und dem Entstehen neuer Läsionen kam es zu einer antralen ipsilateralen Isolation der Pulmonalvenen (RAFFA et al. 2010). Auf diese Art und Weise wurde eine Pulmonalvene nach der anderen isoliert, bis die pulmoventösen Potentiale im atrialen Elektrogramm verschwanden.

Bei dem steuerbarem ThermoCool<sup>®</sup> handelt es sich um einen vierpoligen Ablationskatheter, mit einer 3,5 mm langen offen gekühlten Spitzenelektrode, die zur (unipolaren) Ablation verwendet wird. Die zirkumferentielle Ablation um die Lungenvenen erfolgt hierbei Punkt für Punkt. Die Leistung des Katheters wurde im vorderen Bereich der Vene auf 35 und im Bereich der Hinterwand des linken Vorhofs auf 25 Watt begrenzt, um Ösophagusverletzungen zu vermeiden. Die Zieltemperatur lag bei 42-43 °C. Zur anatomischen Rekonstruktion und Aufzeichnung des intrakardialen Elektrogramms und insbesondere des PV-Potentials während der Ablation wurde ein zirkulärer multipolarer Katheter (Lasso<sup>®</sup>, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) verwendet.

Der Endpunkt der Ablation bei Verwendung beider Ablationskatheter war die komplette elektrische Isolation der lateralen und septalen Pulmonalvenen mit Nachweis sowohl eines Entrance- als auch eines Exit-Blockes (HAÏSSAGUERRE et al. 2000). Das Erreichen eines Sinusrhythmus durch Terminierung des Vorhofflimmerns wurde nicht als Endpunkt gewertet. Der Entrance-Block wurde im Sinusrhythmus und unter Stimulation des Koronarsinus nachgewiesen (CALKINS et al. 2007, DUYSCHAEVER et al. 2013). Zum Nachweis des Exit-Blocks wurde die Muskulatur der Pulmonalvenen mit dem zirkulären Mapping-Katheter oder dem Ablationskatheter stimuliert (GERSTENFELD et al. 2002). Hierbei waren teilweise auch passive Pulmonalvenensignale oder eine dissoziierte Aktivität in den Pulmonalvenen zu erkennen, die jedoch keine elektrische Überleitung mehr von den Pulmonalvenen in den linken Vorhof aufwiesen. Soweit der Nachweis eines kompletten bidirektionalen Blockes nicht gelang, wurden weitere einzelne Ablationspunkte bis zum Erreichen einer vollständigen Pulmonalvenenisolierung appliziert.

Nach Isolation jeder einzelnen Pulmonalvene sowie am Ende des Eingriffs wurden nach einer Wartezeit von mindestens 30 Minuten so lange **Adenosin** appliziert (15-60 mg) bis ein AV-Block im Elektrogramm erkennbar war. Hierdurch konnte eine frühzeitige Rekonnektion erkannt und ggf. weitere Ablationen durchgeführt werden, wobei die Vorteile dieses Vorgehens für die Langzeiterfolgsrate der Ablation weiterhin fraglich sind (ANDRADE et al. 2020, ARENTZ et al. 2004, BRUNELLI et al. 2013, DATINO et al. 2010, JIANG et al. 2009, MACLE et al. 2015).

### ***Zusätzliche Ablation***

Falls sich im Aktivierungs- und Voltagemap des linken Vorhofs Areale fraktionierter und/oder niedrigamplitudiger Signale zeigten, erfolgte an diesen Stellen eine zusätzliche Substratmodifikation. Zur Beendigung ektopter Erregungszentren außerhalb der Pulmonalvenen bzw. deren Ausbreitung im linken Vorhof wurden, soweit erforderlich, **Ablationslinien** am Dach des linken Vorhofs, am Mitralisthmus bzw. superoseptal gezogen. Außerdem war bei einigen Patienten mit Nachweis eines Triggers außerhalb der Pulmonalvenen eine **Isolation der Vena cava superior** erforderlich. Bei Dokumentation von typischem Vorhofflattern wurde zudem eine rechtsatriale **Trikuspidalsthmuslinie** durchgeführt. Bei allen linearen Ablationen wurde am Ende ein bidirektionaler Leitungsblock überprüft.

Am Ende des Eingriffs wurden die venösen Schleusen entfernt und in der Leiste ein Druckverband für vier bis sechs Stunden angelegt. Es erfolgte noch im Katheterlabor eine

transthorakale Echokardiographie, um interventionsbedingte Komplikationen wie einen Perikarderguss auszuschließen.

Falls die ACT nach Beendigung des Eingriffs immer noch stark erhöht war, wurde die Wirkung des zuvor gegebenen Heparins durch die Gabe von Protamin antagonisiert, wobei die Dosis von der zuvor verabreichten Menge an Heparin sowie der ACT abhängig war.

Postinterventionell wurden die Patienten unter durchgehender telemetrischer EKG-Ableitung für 48 Stunden überwacht, um neue Arrhythmien bzw. Arrhythmie rezidive zu dokumentieren.

Die antiarrhythmische Medikation wurde drei bis sechs Monate nach der Ablation beendet.

Eine orale Antikoagulation wurde für mindestens drei Monate und bei erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} \geq 2$ , siehe Anl. 2) dauerhaft fortgeführt. Bei einem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} = 1$  konnte eine Antikoagulation je nach Wunsch des Patienten sowie des Blutungsrisikos erfolgen (Camm et al. 2012). Hierzu wurden meist die oralen Antikoagulanzen (NOAKs), die keine Vitamin-K Antagonisten sind, wie die direkten Thrombininhibitoren (Dabigatran) oder die Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban) eingesetzt (Ahrens et al. 2010).

Außerdem wurde den Patienten die zeitlich begrenzte Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) wie Pantoprazol (40 mg/d) sowie eines Antazidums wie Magaldrat (800 mg/d) zur Vermeidung von Komplikationen im Bereich des Ösophagus und des Magens empfohlen.

Am Folgetag des Eingriffs fand eine Kontrolle der Punktionsstellen, eine laborchemische Kontrolle sowie eine transthorakale Echokardiographie zur Beurteilung der Herzleistung und zum erneuten Ausschluss eines Perikardergusses statt.

## **2.4 Statistische Analysen**

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurde die Statistiksoftware IBM® SPSS® Statistics Version 25 verwendet. Da aufgrund der geringen Stichprobengröße meist keine Normalverteilung der metrischen Merkmale vorlag, wurde zur Bestimmung des Durchschnittwertes der Median mit oberem und unterem Quartil (25. und 75. Perzentile) berechnet. Zusätzlich zum Median wurde der Mittelwert der einzelnen Merkmale einschließlich seiner Standardabweichung bestimmt und bei großer Abweichung zum Median mit aufgeführt. Bei dichotomen Merkmalen wurden Häufigkeitsberechnungen durchgeführt. Zum Vergleich wurde jeweils ein Merkmal aus einer Grundgesamtheit zu zwei verschiedenen

Zeitpunkten (gepaarte, verbundene Stichproben) betrachtet. Zur Feststellung signifikanter Abweichungen metrischer Merkmale bei zwei verbundenen Stichproben wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurde der gepaarte T-Test benutzt. Für die dichotomen Merkmale wurde zum Vergleich als nicht-parametrischer Test der McNemar-Test mit Kreuztabellen angewandt und ebenfalls die zweiseitige Signifikanz ermittelt. Die Ergebnisse wurden in Absolutzahlen und Prozentwerten angegeben, wobei die Prozentwerte auf die zweite Dezimalstelle und die angegebenen p-Werte auf die dritte Dezimalstelle gerundet wurden.

Zur Ermittlung der Korrelation zweier nominaler Merkmale wurde der Phi-Koeffizient ( $\Phi$ ) gebildet. Der Rangkorrelationskoeffizient ( $r_{sp}$ ) nach Spearman wurde zur Betrachtung der Korrelation zweier metrischer Merkmale verwendet. Dabei erfolgte die Bewertung des Rangkorrelationskoeffizienten ( $r_{sp}$ ) entsprechend der folgenden Einteilung: schwacher Zusammenhang, falls  $0 < |r_{sp}| \leq 0,3$ , mittlerer Zusammenhang, falls  $0,3 < |r_{sp}| \leq 0,7$  und starker Zusammenhang, falls  $0,7 < |r_{sp}| \leq 1$ . Bei allen statistischen Analysen wurden Aussagen mit einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als fünf Prozent ( $p < 0,05$ ) als statistisch signifikant betrachtet. In der vorliegenden Arbeit wurden dementsprechend lediglich signifikante Korrelationen mit einem p-Wert  $< 0,05$  aufgeführt. Die Koeffizienten sowie der p-Wert wurden auf die dritte Dezimalstelle gerundet.

Falls nicht anders angegeben, beziehen sich die Zahlen immer auf eine Grundmenge von 40 Patienten ( $n = 40$ ).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

#### 3.1.1 Patientenmerkmale

In die Untersuchung eingeschlossen wurden 40 Patienten (23 Frauen, 17 Männer). Zum Zeitpunkt der erneuten EPU waren die Patienten im Median 68 (IQR 60,25; 72,75) Jahre alt. Ein signifikanter Unterschied vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt ergab sich hinsichtlich des **Alters**, des **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Scores**, des Vorhandenseins einer **arteriellen Hypertonie** und einer **Hyperlipoproteinämie** sowie der Ausprägung der **Herzinsuffizienz-Symptomatik** anhand des NYHA-Scores (Tab. 1, siehe Anl. 3). Zudem wurden zum Zeitpunkt der erneuten EPU **signifikant häufiger (regelmäßige) atriale Tachykardien** dokumentiert.

**Tab. 1: Patientencharakteristika** (AP: Angina Pectoris, art: arteriell, AV: atrioventrikulär, BMI: Body-Mass-Index, HI: Herzinsuffizienz, IQR: Interquartilsabstand, kv: kardiovaskulär, m: männlich, n: Anzahl, NYHA: New York Heart Association, PVI: Pulmonalvenenisolation, SA: sinusatrial, UZP: Untersuchungszeitpunkt, w: weiblich)

Merkmal	1. UZP	2. UZP	p-Wert
Geschlecht (m/w) (n; %)	17/23 (42,5 %/57,5 %)	17/23 (42,5 %/57,5 %)	>0,999
Alter in Jahre (IQR)	62,5 (55,25; 68)	68 (60,25; 72,75)	< <b>0,001</b>
BMI in kg/m <sup>2</sup> (IQR)	26,68 (25,43; 28,35)	26,86 (25,22; 28,73)	0,658
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score in Punkten (IQR)	2 (2; 3)	3 (2; 4)	< <b>0,001</b>
<b>Indikation zur Ablation</b>			
Paroxysmales Vorhofflimmern (n; %)	27 (67,6 %)	16 (40 %)	<b>0,007</b>
Persistierendes Vorhofflimmern (n; %)	8 (20 %)	9 (22,5 %)	>0,999
Atyp. Vorhofflattern (n; %)	6 (15 %)	9 (22,5 %)	0,508
Typ. Vorhofflattern (n; %)	3 (7,5 %)	2 (5 %)	>0,999
Regelmäßige atriale Tachykardie (n; %)	4 (10 %)	13 (32,5 %)	<b>0,012</b>
<b>Kardiovaskuläre (kv) Risikofaktoren</b>			
Patienten mit kv Risiken (n; %)	38 (95 %)	39 (97,5 %)	>0,999
Anzahl kv Risiken pro Patienten (IQR)	2 (1; 3)	3 (2; 3,75)	<b>0,002</b>
Art. Hypertonie (n; %)	29 (72,5 %)	35 (87,5 %)	<b>0,031</b>
Hyperlipoproteinämie (n; %)	21 (52,5 %)	32 (80 %)	<b>0,006</b>
Diabetes mellitus (n; %)	5 (12,5 %)	7 (17,5 %)	0,5
<b>Symptome der Herzrhythmusstörung</b>			
Palpitationen/Tachykardie (n; %)	35 (87,5 %)	39 (97,5 %)	0,219
HI- und AP-Beschwerden (n; %)	29 (72,5 %)	34 (85 %)	0,267
Dyspnoe (n; %)	22 (55 %)	22 (55 %)	>0,999
NYHA-Stadium (IQR)	1 (1; 2)	2,5 (1,75; 3)	<b>0,006</b>
NYHA I (n; %)	14/22 (63,64 %)	5/22 (22,73 %)	<b>0,012</b>
NYHA II (n; %)	6/22 (27,27 %)	6/22 (27,27 %)	>0,999
NYHA III (n; %)	2/22 (9,09 %)	11/22 (50 %)	<b>0,021</b>
Tachykardiomyopathie (n; %)	1 (2,5 %)	4 (10 %)	0,25
inflammatorischer Kardiomyopathie (n; %)	3 (7,5 %)	3 (7,5 %)	>0,999

AV/SA Block (n; %)	2 (5 %)	4 (10 %)	0,5
Schilddrüsenerkrankungen (n; %)	8 (20 %)	10 (25 %)	0,625
Niereninsuffizienz $\geq$ Stadium II (n; %)	6 (15 %)	11 (27,5 %)	0,125
Koronare Herzkrankheit (n; %)	6 (15%)	10 (25%)	0,125
Hypertensive Herzkrankung (n; %)	2 (5 %)	8 (20 %)	<b>0,031</b>

Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score stieg im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt signifikant von 2 (IQR 2; 3) auf 3 (IQR 2; 4; p <0,001) (Abb. 4). Bedingt war dies bei 13 von 27 Patienten (48 %) durch das (höhere) Alter, bei 11 Patienten (41 %) durch eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz, bei 6 Patienten (22 %) durch eine neu diagnostizierte koronare Herzkrankung (KHK) und bei jeweils zwei Patienten (7 %) durch die neue Diagnose einer arteriellen Hypertonie bzw. eines Diabetes mellitus.

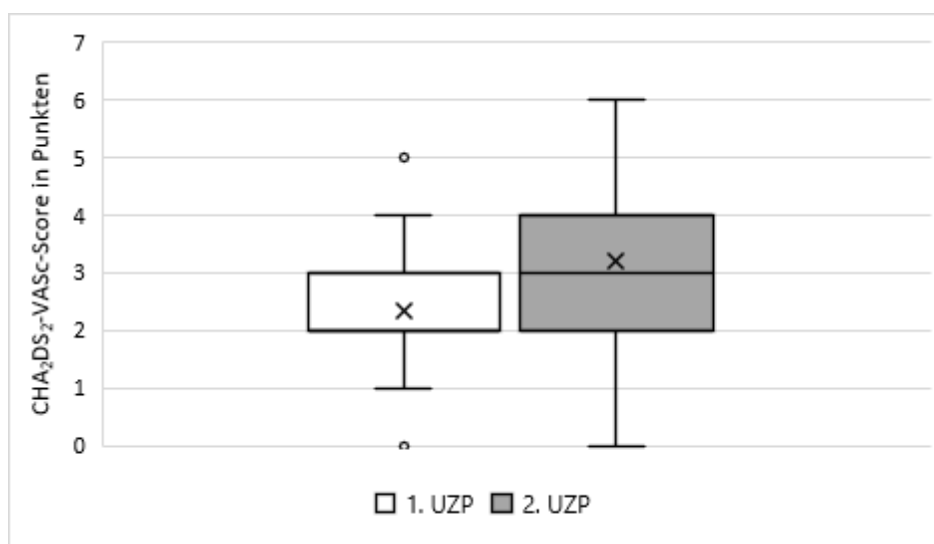
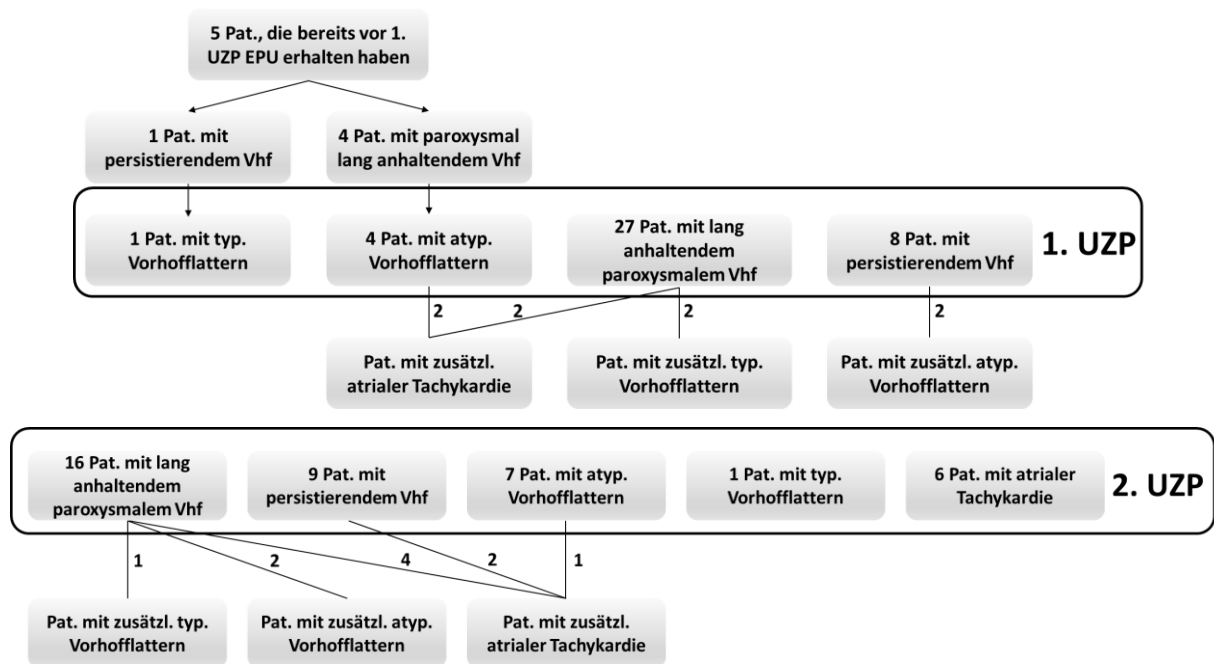


Abb. 4: Vergleich des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores der Patienten zum ersten und zweiten UZP mittels Box-Plots (UZP: Untersuchungszeitpunkt)

### 3.1.2 Indikation zur Ablation

Zur **ersten elektrophysiologischen Untersuchung** kamen 27 Patienten (68 %) mit der Diagnose lang ( $\geq$  48 h) anhaltendes paroxysmales Vorhofflimmern, 8 Patienten (20 %) mit persistierendem Vorhofflimmern, 6 Patienten (15 %) mit atypischem Vorhofflattern, 3 Patienten (7 %) mit typischem Vorhofflattern und 4 Patienten (10 %) mit regelmäßiger atrialer Tachykardie (Tab. 1, Abb. 5). Manche Patienten wiesen auch mehrere Diagnosen auf. Die 5 Patienten (12 %), bei denen sich zum ersten Untersuchungszeitpunkt kein Vorhofflimmern (mehr) zeigte, hatten sich in der Vergangenheit bereits aufgrund von Vorhofflimmern einer Katheterablation unterzogen und stellten sich nun mit typischem bzw.

atypischem Vorhofflattern erneut vor.



**Abb. 5: Diagnosen der Patienten zum ersten und zweiten UZP**

(Pat: Patient, Vhf: Vorhofflimmern, typ: typisch, atyp: atypisch, zusätzl: zusätzlich)

16 Patienten kamen zur **zweiten elektrophysiologischen Untersuchung** mit der Diagnose lang ( $\geq 48$  h) anhaltendes paroxysmales Vorhofflimmern, 9 Patienten (22 %) mit persistierendem Vorhofflimmern, 9 Patienten (22 %) mit atypischem Vorhofflattern, 2 Patienten (5 %) mit typischem Vorhofflattern und 13 Patienten (32 %) mit einer regelmäßigen atrialen Tachykardie, wobei auch zu diesem Zeitpunkt manche Patienten mehrere Diagnosen aufwiesen (Abb. 5).

Somit zeigen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der vorherrschenden Arrhythmieform zwischen dem ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt, die Zahl der Patienten mit lang anhaltendem paroxysmalem Vorhofflimmern war zum zweiten Zeitpunkt niedriger und die Zahl der Patienten mit atrialer Tachykardie deutlich höher.



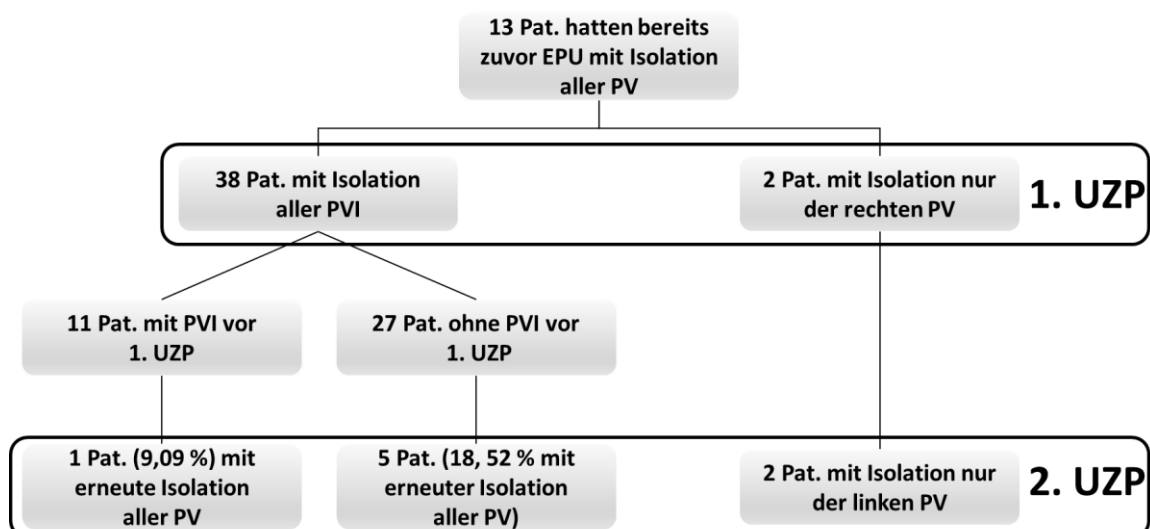
## **3.2 Elektrophysiologische Untersuchung**

### ***3.2.1 Zweiter Untersuchungszeitpunkt (2. UZP)***

Zwischen dem ersten Untersuchungszeitpunkt mit jedenfalls (initial) erfolgreicher Ablation und dem erneuten Auftreten von arrhythmiebedingten Beschwerden lagen durchschnittlich 57 (IQR 43,5; 72,75) Monate (Tab. 2), zwischen den beiden Katheteruntersuchungen 65 (IQR 53; 81) Monate.

Während der zweiten EPU zeigten lediglich 12 Patienten (30 %) weiterhin eine Isolation aller Pulmonalvenen. 28 Patienten (70 %) wiesen eine Rekonnektion mindestens einer (Median 2 [IQR 2; 3,75];  $p=0,783$ ) Pulmonalvene auf. Auch konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Rekonnektion der inferioren Pulmonalvenen im Vergleich zur Gruppe, die bereits vor dem ersten Untersuchungszeitpunkt eine Pulmonalvenenisolation erhalten hatte, festgestellt werden.

Die beiden Patienten, bei denen zum ersten Untersuchungszeitpunkt nur eine Isolation der rechtsseitigen Pulmonalvenen erfolgt war, wiesen noch isolierte rechtsseitige Pulmonalvenen auf. Indes zeigten sich nun in den linken Pulmonalvenen ektope Erregungszentren, die isoliert wurden (Abb. 6). Bei 6 Patienten war eine erneute Isolation aller Pulmonalvenen notwendig. Einer dieser Patienten (1 von 11; 9,09 %) hatte bereits vor dem ersten Untersuchungszeitpunkt eine Pulmonalvenenisolation erhalten. Die restlichen 5 Patienten hatten ihre erste Pulmonalvenenisolation zum ersten Untersuchungszeitpunkt erhalten.



**Abb. 6: Untersuchungsverlauf** (Pat: Patient, PV: Pulmonalvene, PVI: Pulmonalvenenisolation)

Für die Pulmonalvenenisolation zum zweiten Zeitpunkt wurde bei 27 Patienten (96 %) ein gekühlter Ablationskatheter (CELSIUS ThermoCool®) mit einem Lasso®-Katheter (Biosense Webster) und nur bei einem Patienten (4 %) der PVAC®-Katheter verwendet, während zum ersten Untersuchungszeitpunkt 50 % der Patienten mit dem PVAC®-Katheter behandelt worden waren.

Bei 37 von 40 Patienten (92,5 %) waren zum zweiten Zeitpunkt außerdem noch weitere Ablationen im Vorhof notwendig. Dies diente der Terminierung einer oder mehrerer atrialer Tachykardien, die während der EPU entdeckt wurden. So wurde bei 17 Patienten (42,5 %) eine Dachlinie, bei 12 Patienten (30 %) eine supero-septale Linie, bei 7 Patienten (17,5 %) eine konventionelle Mitralisthmuslinie und bei 10 Patienten (25 %) eine Linie des cavotrikuspidalen Isthmus eingezogen. Bei 4 Patienten (10 %) wurde die Vena cava superior isoliert.

15 Patienten (37 %) wiesen während der Untersuchung außerdem ektope fokale Erregungszentren im Vorhof auf (10 Patienten CFAE und 5 Patienten AF-Nest), 6 Patienten (15 %) eine regelmäßige atriale Tachykardie rechts und 12 Patienten (30 %) links, 6 Patienten (15 %) ein typisches Flattern, 1 Patient (2 %) ein atypisches Flattern rechts und 3 Patienten (7 %) links.

Die durchschnittliche Ablationszeit lag bei 2747 (IQR 1712; 4084) Sekunden. Die effektive Röntgendosis bei der zweiten EPU war signifikant geringer als beim ersten Untersuchungszeitpunkt (Tab. 2, siehe Anl. 10).

**Tab. 2: Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen** (atyp: atypisch, CFAE: komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme, EPU: elektrophysiologische Untersuchung, inf: inferior, IQR: Interquartilsabstand, LA: linkes Atrium, cGy·cm<sup>2</sup>: Zenti-Gray-Quadratzentimeter, AF-Nests: Vorhofflimmer-Nester, PV: Pulmonalvene, PVAC®-Katheters: Pulmonalvenenisolationskatheter, RA: rechtes Atrium, sup: superior, typ: typisch, UZP: Untersuchungszeitpunkt, vorh: vorhandener)

Merkmal	1. UZP	2. UZP	p-Wert
<i>Zeiträume</i>			
Zeitraum erste arrhythmischen Beschwerden bis 1. UZP in Monaten (IQR)	61,28 ± 10,94 36 (15; 85,5)		
Zeitraum zwischen 1. UZP und erneuter Beschwerdesymptomatik in Monaten (IQR)		61,08 ± 18,71 57 (43,5; 72,75)	
Zeitraum zwischen 1. und 2. UZP in Monaten (IQR)		68,27 ± 19,83 65 (53; 81)	

<b>Rekonnektierte PV</b>			
Bestehende Isolation der PV (n; %)		12/40; 30 %	
Pat. mit Potentialen aus PV (n; %)	40/40; 100 %	28/40; 70%	<b>&lt;0,001</b>
Anzahl rekonnektierter PV pro Patient (IQR)	2,25 ± 0,97* 2 (1,25; 3)*	2,57 ± 1,03 2 (2; 3,75)	0,793 0,783
Rekonnektion aller PV (n; %)	1/13*; 7,69 %	7/28; 25 %	0,07
Rekonnektion der rechten inf. PV (n; %)	5/13*; 38,46 %	15/28; 53,57 %	<b>0,013</b>
Rekonnektion der rechten sup. PV (n; %)	8/13*; 61,54 %	5/28; 17,86 %	0,549
Rekonnektion der linken inf. PV (n; %)	5/13*; 38,46 %	16/28; 57,14 %	<b>0,019</b>
Rekonnektion der linken sup. PV (n; %)	5/13*; 38,46%*	9/28; 32,14 %	0,388
<b>(Re)-Isolation der PV</b>			
Re-Isolation aller PV, mit vorh. PVI zum 1. UZP (n; %)	11/13*; 84,62 %	1/28; 3,57 %	0,302
(Re)-Isolation aller PV, ohne vorh. PVI zum 1. UZP (n; %)	27/27; 100 %	5/28; 17,86 %	<b>&lt;0,001</b>
Re-Isolation der rechten inf. und sup. PV (n; %)	2/13*; 15,38 %	5/28; 17,86 %	0,453
<b>Ablationskatheter</b>			
Verwendung eines PVAC®-Katheters (n; %)	20/40; 50 %	1/28; 3,57 %	<b>&lt;0,001</b>
Verwendung eines Lasso®-Katheters (n; %)	20/40; 50 %	27/28; 96,43 %	0,137
<b>Substratmodifikationen</b>			
Zusätzliche Substratmodifikation im LA (n; %)	28/40; 70 %	37/40; 92,5 %	<b>0,012</b>
Ablationslinie am Dach (n; %)	13/28; 46,42 %	17/37; 45,95 %	0,556
Supero-septale Ablationslinie (n; %)	5/28; 17,86 %	12/37; 32,43 %	0,143
Mitral-Isthmus Ablationslinie (n; %)	6/28; 21,42 %	7/37; 18,92 %	>0,999
Ablationslinie im cavo-trikuspidalen Isthmus (n; %)	12/28; 42,85 %	10/37; 27,03 %	0,824
Isolation der Vena cava sup. (n; %)	0/28; 0 %	4/37; 10,81 %	0,125
<b>Fokale Erregungszentren und Arrhythmien</b>			
ektopy fokale Erregungszentren (n; %)	3/40; 7,5 %	15/40; 37,5 %	<b>0,022</b>
Zusätzliche CFAE (n; %)	3/3; 100 %	10/15; 66,67 %	0,065
Zusätzlich AF-Nests (n; %)	0/40; 0 %	5/15; 33,33 %	0,063
Zusätzliche fokale atriale Tachykardie im RA (n; %)	2/40; 5 %	6/40; 15 %	0,289
Zusätzliche fokale atriale Tachykardie im LA (n; %)	0/40; 0%	12/40; 30 %	<b>&lt;0,001</b>
Zusätzlich typ. Flattern (n; %)	6/40; 15 %	6/40; 15 %	0,125
Zusätzlich atyp. Flattern links (n; %)	2/40; 5 %	3/40; 7,5 %	>0,999
Zusätzlich atyp. Flattern rechts (n; %)	1/40; 2,5 %	1/40; 2,5 %	>0,999
<b>Daten der EPU</b>			
Effektive Röntgendosis in cGy·cm <sup>2</sup> (IQR)	229,2 ± 565 105,66 (74,21; 164,42)	27,16 ± 27,36 16,36 (9,17; 31,96)	<b>0,036</b> <b>&lt;0,001</b>
Ablationszeit in Sekunden (IQR)	2347 (416; 5041)	2747 (1712; 4084)	0,243
Anzahl Läsionen (IQR)	53 (28,25; 61,5)	51,5 (29,25; 73)	0,484
Anzahl Ablationsziele (IQR)	7 (3,75; 10,25)	11 (11; 11)	#

\* Patienten, die bereits vor erstem Untersuchungszeitpunkt eine Ablation erhalten hatten

# aufgrund nicht genügend gültiger Fälle ist die Durchführung des Wilcoxon-Tests zur Bestimmung des p-Werts für diesen Parameter nicht möglich

### 3.2.2 Erster Untersuchungszeitpunkt (1. UZP)

Bei 13 Patienten (32 %) war bereits vor dem ersten Untersuchungszeitpunkt eine Katheterablation durchgeführt worden. Von diesen Patienten zeigte zum ersten Untersuchungszeitpunkt ein Patient (8 %) eine Rekonnektion aller Pulmonalvenen, bei 5 Patienten (38 %) wurde eine Rekonnektion der rechten inferioren Pulmonalvene nachgewiesen. Bei 8 Patienten (62 %) zeigte sich eine Rekonnektion der rechten oberen

Pulmonalvene und bei jeweils 5 Patienten (38 %) eine Rekonnektion der linken inferioren bzw. der linken superioren Pulmonalvene (Tab. 2). Im Median wies jeder dieser 13 Patienten eine Rekonnektion von 2 (IQR 1,25; 3) Pulmonalvenen auf.

Zwei der 13 Patienten (15 %), die erneut nur Potenziale aus den rechtsseitigen Pulmonalvenen aufwiesen, erhielten nur eine Re-Isolation der rechten oberen und unteren Pulmonalvene. Bei den übrigen 11 Patienten (85 %) wurde eine Isolation aller Pulmonalvenen durchgeführt. Die 27 Patienten (67 %), deren Pulmonalvenen zuvor nicht bereits isoliert worden waren, erhielten diese zum ersten Beobachtungszeitpunkt.

Für die Pulmonalvenenisolation wurde zum ersten Zeitpunkt bei 20 Patienten (50 %) der PVAC<sup>®</sup>-Katheter und bei den anderen 50 % der gekühlte Ablationskatheter (CELSIUS ThermoCool<sup>®</sup>) mit einem Lasso<sup>®</sup>-Katheter (Biosense Webster) verwendet.

Bei 28 von 40 Patienten (70 %) waren außerdem noch weitere Ablationen im linken Vorhof notwendig, um die atrialen Tachykardien zu beenden. So wurde bei 13 Patienten (46 %) eine Dachlinie, bei 5 Patienten (18 %) eine supero-septale Linie, bei 6 Patienten (21 %) eine konventionelle Mitralisthmuslinie sowie bei 12 Patienten (43 %) eine cavo-trikuspidal Isthmuslinie zum ersten Zeitpunkt eingezogen, jeweils mit Dokumentation eines bidirektionalen Blocks am Ende der Untersuchung.

3 Patienten (7 %) wiesen während der Untersuchung außerdem ektope fokale Erregungszentren in Form von komplex fraktionierten Elektrogrammen (CFAE) auf, 2 Patienten (5 %) eine fokale atriale Tachykardie rechts, 6 Patienten (15 %) typisches Flattern, 1 Patient (2 %) atypisches Flattern rechts und 2 Patienten (5 %) links.

Die mediane Ablationszeit lag bei 2347 (IQR 416; 5041) Sekunden und es wurden im Median 53 (IQR 28,25; 61,5) Läsionen gesetzt (Tab. 2).

### **3.2.3 Post-interventionelle Arrhythmien**

Nach der EPU am ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt traten bei 11 Patienten (27,5 %) bzw. bei 10 (20 %) Patienten postinterventionelle Herzrhythmusstörungen auf (Tab. 3). Am häufigsten kam es zu meist kurzzeitig anhaltenden Herzrhythmusstörungen, die wahrscheinlich auf inflammatorische Veränderungen infolge der Ablation zurückzuführen sind.

Tab. 3: Post-interventionelle Arrhythmien

Merkmal	1. UZP	2. UZP	p-Wert
Anzahl der Pat. mit Herzrhythmusstörungen (n; %)	11; 27,5 %	10; 25 %	>0,999
Paroxysmales Vorhofflimmern (n; %)	6/11; 54,55 %	6/10; 60 %	>0,999
Atriale Extrasystolen (n; %)	3/11; 27,28 %	4/10; 40 %	>0,999
Atriale Tachykardie (n; %)	2/11; 18,19 %	3/10; 30 %	>0,999
Ventrikuläre Tachykardie ohne Überleitung (n; %)	1/11; 9,09 %	0/10; 0 %	>0,999
Ventrikuläre Tachykardie durch Überleitung (n; %)	1/11; 9,09 %	0/10; 0 %	>0,999
Brady-Tachykardie-Syndrom (n; %)	0/11; 0%	1/10; 10 %	>0,999
Bradykardie (n; %)	0/11; 0%	1/10; 10 %	>0,999
Sinusknotenarrest (n; %)	0/11; 0 %	1/10; 10 %	>0,999

### 3.2.4 Post-interventionelle Komplikationen

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Perikarditiden, Perikard- und Pleuraergüssen, Phrenikusparesen, Hämatomen im Bereich der Vena jugularis rechts und der Vena femoralis rechts, post-interventionellen Blutungen sowie arteriovenösen Fisteln am ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt (Tab. 4).

Tab. 4: Post-interventionell aufgetretene Komplikationen

Merkmal	1. UZP	2. UZP	p-Wert
Anzahl der Pat. mit Komplikationen nach EPU (n; %)	10; 25 %	7; 17,5 %	>0,999
Anzahl der Pat. mit Perikarditis (n; %)	1; 2,5 %	0; 0 %	>0,999
Anzahl der Pat. mit Perikarderguss (n; %)	2; 5 %	6; 15 %	0,289
Anzahl der Pat. mit TIA (n; %)	1; 2,5 %	0; 0 %	>0,999
Anzahl der Pat. mit Hämatom (n; %)	4; 10 %	1; 2,5 %	0,375
Hämatom der V. jugularis rechts (n; %)	3/4; 75 %	0; 0 %	0,25
Hämatom der V. femoralis rechts (n; %)	1/4; 25 %	1/1; 100 %	>0,999
Anzahl der Pat. mit Pleuraerguss (n; %)	1; 2,5 %	1; 2,5 %	>0,999
Anzahl der Pat. mit Phrenikusparese rechts (n; %)	1; 2,5 %	0; 0 %	>0,999
Anzahl der Pat. mit arteriovenöser Fistel (n; %)	0; 0 %	1; 2,5 %	>0,999
Anzahl der Pat. mit Blutung (n; %)	1; 2,5 %	0; 0%	>0,999

## 3.3 Bildgebende Diagnostik

### 3.3.1 Ergebnisse der transthorakalen/transösophagealen Echokardiographie

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) betrug zum ersten Zeitpunkt im Median 60 % (IQR 55; 60) und zum zweiten Zeitpunkt 55 % (IQR 46,25; 60; p=0,001) (Tab. 5, Abb. 7).

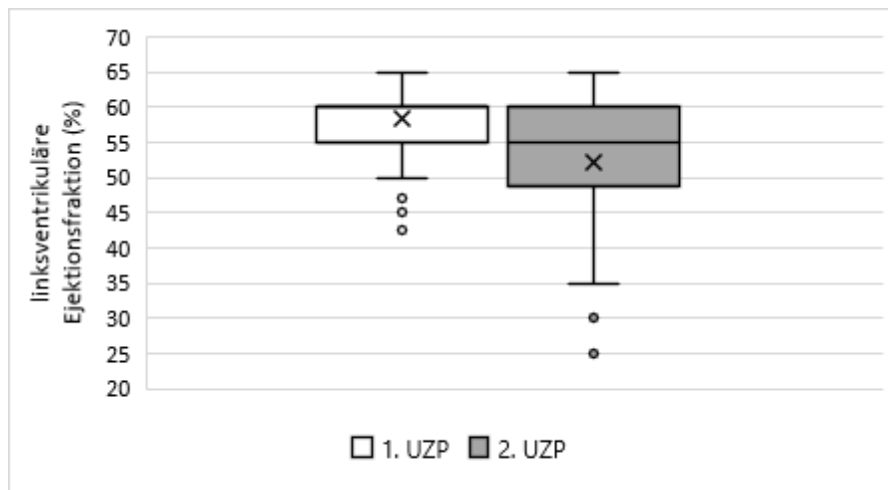


Abb. 7: Vergleich der Ejektionsfraktion der Patienten am ersten und zweiten UZP

Zum zweiten Zeitpunkt nahm dabei vor allem die Anzahl der Patienten mit einer mäßig verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) signifikant zu (Abb. 8).

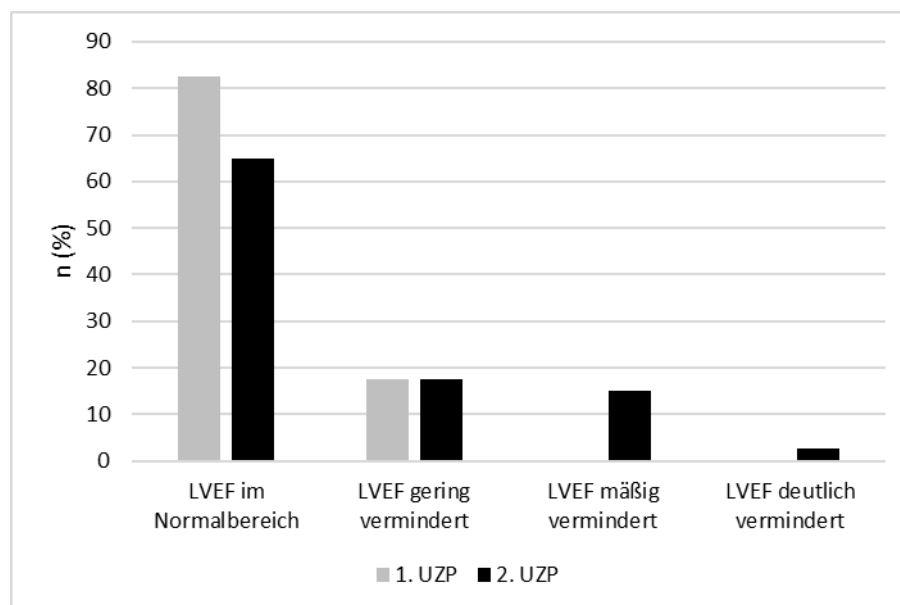


Abb. 8: Einteilung der links-ventrikulären Ejektionsfraktion der Patienten an beiden UZP (LVEF: links-ventrikuläre Ejektionsfraktion)

Der parasternale bzw. der von apikal gemessene Durchmesser des linken Vorhofs veränderte sich im Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte nicht (Tab. 5).

In den Echokardiographiebefunden fanden sich in der Gegenüberstellung vom ersten zum zweiten Beobachtungszeitpunkt statistisch relevante Unterschiede in Bezug auf eine **linksventrikuläre Hypertrophie** (10 % vs. 30 %), einen **erhöhten pulmonal-arteriellen**

**Druck** (17 % vs. 57 %), eine **Klappenringerweiterung** (10 % vs. 42 %) sowie **Klappenvitien mindestens zweiten Grades** (10 % vs. 37 %, siehe Anl. 9).

### 3.3.2 Ergebnisse der Kardio-Computertomographie

Das linksatriale Volumen (LAV) betrug zum ersten Zeitpunkt im Median 106,5 (IQR 90,75; 129,75) ml. Zum zweiten Zeitpunkt zeigte sich eine signifikante Vergrößerung des LAV auf 131 (IQR 103,5; 156;  $p=0,029$ ) ml (Tab. 5, Abb. 9).

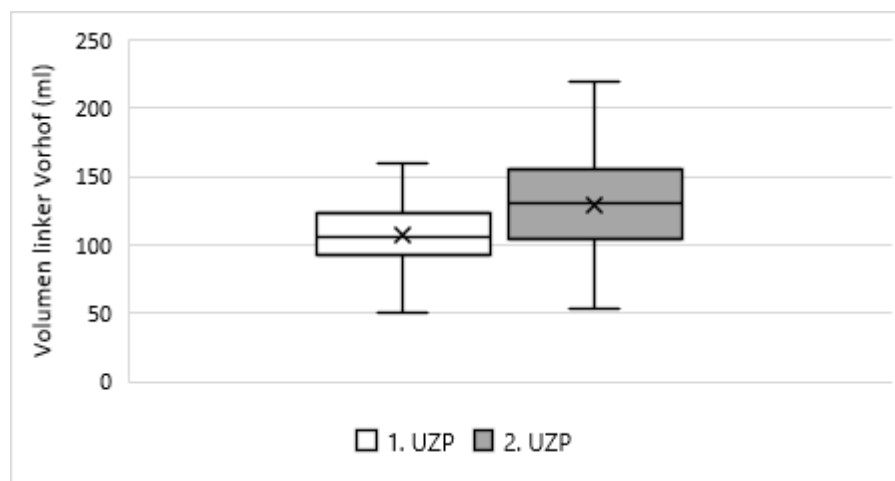


Abb. 9: Vergleich des linken Vorhofvolumens mittels Box-Plots zum ersten und zweiten UZP (ml: Milliliter)

Es zeigte sich am zweiten Untersuchungszeitpunkt eine starke, positive Korrelation zwischen dem LAV und dem parasternalen Durchmesser ( $r_{sp}=0,705$ ;  $p=0,002$ ) und eine mittlere, positive Korrelation mit dem von apikal gemessenen Durchmesser ( $r_{sp}=0,441$ ;  $p=0,027$ ).

### 3.3.3 Anatomische Auffälligkeiten in bildgebenden Verfahren

Bei 25 Patienten (62 %) lag mindestens eine anatomische Auffälligkeit des Herzens in Form einer zusätzlichen PV, eines gemeinsamen Ostiums, eines persistierenden Foramen ovale oder einer PV-Stenose vor (Tab. 5). Hierbei ergaben sich keine statistischen Unterschiede bei der Gegenüberstellung der beiden Untersuchungszeitpunkte.

**Tab. 5: Bildgebende Diagnostik** (CT: Computertomographie, IQR: Interquartilsabstand, LA: linkes Atrium, LAV: linksatriales Volumen, LVEF: links-ventrikuläre Ejektionsfraktion, mind: mindestens, mm: Millimeter, Pat: Patient, persist: persistierendes, PV: Pulmonalvene, UZP: Untersuchungszeitpunkt)

<b>Merkmal</b>	<b>1. UZP</b>	<b>2. UZP</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in der Echokardiographie</b>			
LVEF in % (IQR)	60 (55; 60)	55 (46,25; 60)	<b>0,001</b>
LVEF im Normalbereich (n; %)	33; 82,5 %	26; 65 %	0,118
LVEF gering vermindert (n; %)	7; 17,5 %	7; 17,5 %	>0,999
LVEF mäßig vermindert (n; %)	0; 0 %	6; 15 %	<b>0,031</b>
LVEF deutlich vermindert (n; %)	0; 0 %	1; 2,5 %	>0,999
<b>Größe des linken Vorhofes (LA) anhand des parasternalen bzw. apikalen Durchmessers in der Echokardiographie</b>			
Parasternaler Durchmesser in mm (IQR)	39 (35; 41)	39 (35,75; 41)	0,41
Apikaler Durchmesser in mm (IQR)	37,5 (33,25; 42,50) x 58 (53; 60,75)	40 (36,5; 45) x 58 (50; 64,5)	0,115 x >0,999
Normalen LA Durchmesser (n; %)	19/32; 59,38 %	16/38; 42,11 %	0,754
Gering vergrößerter LA Durchmesser (n; %)	8/32; 25 %	13/38; 34,21 %	0,791
Mäßig vergrößerter LA Durchmesser (n; %)	3/32; 9,38 %	8/38; 21,05 %	0,687
Deutlich vergrößerter LA Durchmesser (n; %)	2/32; 6,25 %	1/38; 2,63 %	0,5
<b>Weitere Echokardiographiebefunde</b>			
Myokard-Verdickung (n; %)	4; 10 %	12; 30 %	<b>0,039</b>
Erhöhter pulmonal-arterieller Druck (n; %)	7; 17,5 %	23; 57,5 %	<b>&lt;0,001</b>
Reduzierte Flussgeschwindigkeit (n; %)	19; 47,5 %	20; 50 %	>0,999
Klappenringerweiterung (n; %)	4; 10 %	17; 42,5 %	<b>0,001</b>
Wandbewegungsstörungen (n; %)	26; 65 %	28; 70 %	0,791
Mind. mäßig dilatierte Herzhöhlen (n; %)	9; 22,5 %	10; 25 %	>0,999
Klappenvitien ab Grad II (n; %)	4; 10 %	15; 37,5 %	<b>0,007</b>
Mitralinsuffizienz mind. Grad II (n; %)	2/4; 50 %	11/15; 73,34 %	<b>0,012</b>
Trikuspidalinsuffizienz mind. Grad II (n; %)	2/4; 50 %	11/15; 73,34 %	<b>0,022</b>
<b>Volumen des linken Vorhofes (LAV) im Kardio-CT</b>			
LAV in ml (IQR)	106,5 (90,75; 129,75)	131 (103,5; 156)	<b>0,029</b>
Normales LAV (n; %)	2/17; 11,76 %	0/37; 0 %	0,5
Gering vergrößertes LAV (n; %)	0/17; 0 %	1/37; 2,7 %	>0,999
Mäßig vergrößertes LAV (n; %)	0/17; 0 %	2/37; 5,41 %	>0,999
Deutlich vergrößertes LAV (n; %)	15/17; 88,24 %	34/37; 91,89 %	>0,999
<b>Anatomische Auffälligkeiten in Echokardiographie- und CT-Befunden</b>			
Pat. mit anatomischer Auffälligkeit (n; %)	25; 62,5 %	26; 65 %	>0,999
Anzahl an Auffälligkeiten pro Pat. (IQR)	1 (0; 1)	1 (0; 1,75)	0,083
Auffälligkeiten an PV (n; %)	15; 37,5 %	15; 37,5 %	>0,999
Zusätzliche PV (n; %)	5/25; 20 %	5/26; 19,23 %	>0,999
Gemeinsames linkes PV-Ostium (n; %)	13/25; 52 %	13/26; 50 %	>0,999
Gemeinsames rechtes PV-Ostium (n; %)	1/25; 4 %	1/26; 3,85 %	>0,999
Persist. Foramen ovale mit Shunt (n; %)	10/25; 40 %	10/26; 38,46 %	>0,999
PV-Stenose (n; %)	1/25; 4 %	4/26; 15,38 %	0,25



## 4 Diskussion

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

In dieser retrospektiven Arbeit an 40 Patienten, die frühestens drei Jahre nach Katheterablationen von Vorhofflimmern ein erneutes Arrhythmieereignis erlitten, fanden sich folgende Ergebnisse:

1) Bei 70 % der Patienten zeigte sich eine Rekonnektion mindestens einer (vorher isolierten) Pulmonalvene. 2) Es fand sich eine signifikante Zunahme der kardialen und kardiovaskulären Grunderkrankung (arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Herzinsuffizienz und Klappenvitien) sowie des Alters. 3) Zudem wurde eine signifikante Zunahme des linksatrialen Volumens (nicht jedoch des linksatrialen Durchmessers) beobachtet, möglicherweise als Ausdruck des fortschreitenden strukturellen Remodelings. 4) Auch das weibliche Geschlecht scheint einen fördernden Einfluss auf den Umbau des Vorhofs zu haben. 5) Bei der erneuten Ablation war die post-interventionelle Komplikationsrate im Vergleich zur ersten Ablation nicht erhöht.

### **4.2 Literaturvergleich**

#### ***4.2.1 Gaps in Ablationslinie nach Pulmonalvenenisolation***

In der vorliegenden Arbeit war mit 70 % die häufigste Ursache eines Spätrezidivs nach zunächst erfolgreicher Ablation eine erneute elektrische Leitung zwischen den Pulmonalvenen und dem linken Vorhof. Dies ist erstaunlich, da dies vermuten lässt, dass diese Lücken („Gaps“) in den Ablationslinien bereits (direkt oder relativ rasch) nach der initialen Ablation entstanden sind, aber erst mit sehr großer Latenz zum erneuten Auftreten von Arrhythmien geführt haben. Inwieweit hier das erst spätere Auftreten eines ‚Trigger Focus‘ aus der entsprechenden Vene, das Hinzukommen von weiteren strukturellen Veränderungen (die das Auftreten der Arrhythmie begünstigen) oder zusätzliche Effekte auf die autonome Innervation eine Rolle spielen, ist noch nicht abschließend geklärt (PO et al. 2006).

Bei frühen (innerhalb der ersten Monaten) nach einer Ablation auftretenden Rezidiven wird in den meisten Studien am häufigsten eine Leitungslücke in der Ablationslinie während einer

erneuten elektrophysiologischen Untersuchung beobachtet. Seit der Verwendung von Ablationskathetern mit Kontaktsensoren scheint sich dies in der letzten Zeit jedoch geändert zu haben (DE POOTER et al. 2019).

In der vorliegenden Studie könnten Lücken in der Ablationslinie durch die Tatsache begünstigt worden sein, dass während des Untersuchungszeitraums nur Ablationskatheter ohne Kontaktsensor-Technologie verwendet wurden. Auch anatomische Auffälligkeiten der PV (gemeinsames Ostium der rechten bzw. der linken PV, zusätzliche PV), die bei 37 % der Patienten nachgewiesen werden konnten, könnten diese Lücken begünstigt haben. Ferner könnte die häufige Verwendung des PVAC<sup>®</sup>-Katheters, der bei derartigen anatomischen Variationen nicht so gut geeignet ist, bei der ersten Ablation mitursächlich sein (BRUNELLI et al. 2012).

PARK et al. (2020) sehen die Pulmonalvenen-Rekonnektionen als entscheidenden Faktor vor allem bei den Frührezidiven bis ein Jahr nach initialer Ablation an. Bei Rezidiven, die nach mehr als einem Jahr auftraten, nahm die Bedeutung von low-voltage Gebieten außerhalb der Pulmonalvenen mit fortschreitender Zeitspanne zwischen Ablation und Auftreten des Arrhythmierzidivs progredient zu. So konnten PARK et al. (2020) bei Rezidiven nach über drei Jahren eine Rekonnektion lediglich bei 54 % der Patienten nachweisen. 41 % der Patienten mit Spätrezidiven wiesen extra-pulmonalvenöse Erregungszentren auf.

Auch in der vorliegenden Studie war bei 89 % (25 von 28) der Patienten, die eine Pulmonalvenen-Rekonnektion zeigten, eine zusätzliche Substratmodifikation notwendig. Bei der Arbeit von PARK et al. muss allerdings bedacht werden, dass lediglich 26 Patienten mit einem Rezidiv nach über drei Jahren erneut eine EPU erhielten. Zudem ist aus den Studienergebnissen nicht ersichtlich, wie viele Patienten mit ektopen Erregungszentren außerhalb der Pulmonalvene auch eine Rekonnektion der Vene aufwiesen.

Entgegen der Beobachtung von PARK et al. (2020) lokalisierten andere Arbeiten den Auslöser eines Rezidivs außerhalb der Pulmonalvenen nur in 18 % bzw. 6 % der Fälle (CALLANS et al. 2004, NANTHAKUMAR et al. 2004). In zahlreichen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass bei 80-100 % der Patienten, die ein Vorhofflimmerrezidiv nach Katheterablation erlitten hatten, mindestens eine Lungenvene rekonnektiert war (BALT et al. 2013, BUIATTI et al. 2015, CAPPATO et al. 2003, DEISENHOFER et al. 2003, NAKAMURA et al. 2013). Es ist dennoch unklar, ob es möglicherweise bevorzugt zur Rekonnektion ursprünglicher Trigger-Venen kommt (DE GREEF et al. 2010).

Erstaunlicherweise geht jedoch eine Pulmonalvenen-Rekonnektion nicht zwangsläufig mit einem Vorhofflimmerrezidiv einher (AKOUM et al. 2015, MIYAZAKI et al. 2020, NERY et al.

2016, TAKAMIYA et al. 2020, TAKIGAWA et al. 2015). Hierfür finden sich in der Literatur verschiedene Erklärungsansätze. Die ektope Erregungszentren befinden sich oft nur in einer bis zwei Pulmonalvenen (HAÏSSAGUERRE et al. 1998). Zu einem Rezidiv kommt es daher nur, wenn diese Vene rekonnektiert ist. Ein anderer Erklärungsansatz geht davon aus, dass eine starke Leitungsverzögerung von den Pulmonalvene in den linken Vorhof trotz Lücken in den Ablationslinien ausreichend für den Erhalt des Sinusrhythmus sein könnte (NANTHAKUMAR et al. 2004, VERMA et al. 2005a).

In der Studie von DE GREEF et al. (2010) waren bei der Reablation im Durchschnitt  $2,6 \pm 1,2$  Pulmonalvenen pro Patient rekonnektiert, wobei sich jedoch keine bevorzugte Lokalisation der Rekonnektion zeigte. Dies stimmt mit dem Ergebnis dieser Arbeit überein, wonach Patienten mit Wiederauftreten der Herzrhythmusstörung am zweiten Untersuchungszeitpunkt im Mittel  $2,6 \pm 1$  Venen mit erneuter elektrischer Verbindung aufwiesen. PARK et al. 2020 zeigten demgegenüber, dass die Anzahl der rekonnektierten Pulmonalvenen negativ mit der Zeitspanne zwischen der Ablation und dem erneuten Auftreten einer Herzrhythmusstörung korreliert. Dies beruht möglicherweise auf einem ansteigenden Risiko eines Arrhythmie-rezidivs mit zunehmender Anzahl von Leitungslücken bzw. rekonnektierten Venen.

Zum ersten Untersuchungszeitpunkt zeigten die Patienten, die vorher bereits eine Ablation erhalten hatten, vor allem eine Rekonnektion der rechten oberen Pulmonalvene (62 %). Beim zweiten Untersuchungszeitpunkt waren hingegen vor allem die rechte untere (54 %) und die linke untere Vene (57 %) rekonnektiert. In der Literatur findet man bezüglich der Häufigkeit bestimmter Pulmonalvenen-Rekonnektionen keine einheitlichen Aussagen. Einige Autoren (DEISENHOFER et al. 2013 und KUCK et al. 2019) fanden Rekonnektionen vor allem in der linken oberen Vene. Dies könnte mit der komplexen Anatomie in diesem Bereich und einem dickeren Gewebe am Übergang der Vene zum Herzohr erklärt werden (GODIN et al. 2013, KISTLER et al. 2007, SCHMIDT et al. 2006). In anderen Arbeiten waren hingegen beide linksseitigen Venen nahezu gleich oft von einer Rekonnektion betroffen (BALT et al. 2013, CAPPATO et al. 2003, MIYAZAKI et al. 2020 und ZELJKOVIC et al. 2020). Eine Rekonnektion scheint somit (zumindest, wenn Hochfrequenzstrom und eine Punkt-für-Punkt Ablationstechnik verwendet wird) bevorzugt im Bereich der linksseitigen Venen aufzutreten, was zum einen mit den komplexeren anatomischen Verhältnissen (KUCK et al. 2019) und zum anderen mit einem häufigeren Auftreten eines gemeinsamen Ostriums der linksseitigen PV zusammenhängen könnte (BALT et al. 2013, BOERSMA et al. 2010b). Auch in der vorliegenden Studie hatten 32 % der Patienten ein gemeinsames Ostium auf der linken Seite, während dies auf der rechten Seite nur bei 2,5 % beobachtet werden konnte. Aufgrund des

größeren Mündungsdurchmessers des gemeinsamen Ostiums könnte eine vollständige Isolation schwieriger sein (YU et al. 2008). Ferner zeigte sich in mehreren Arbeiten bei der Radiofrequenzablation im Vergleich zur Ablation mit Kryoballonkatheter gehäuft eine Rekonnektion der oberen Lungenvenen (ANG et al. 2018, ARYANA et al. 2016, CICONTE et al. 2016, KUCK et al. 2019). Hier spielen möglicherweise ebenfalls die komplexeren anatomischen Verhältnisse auf der linken Seite und spezielle bei der Verwendung des Kryoballons zum Tragen kommende anatomische Faktoren eine Rolle.

In der vorliegenden Arbeit wiesen 25 % der Patienten ein persistierendes Foramen ovale mit (in der Regel hämodynamisch nicht relevantem) Shunt auf. In einer Arbeit von BARRIO-LOPEZ et al. (2020) kam es bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale statistisch häufiger zu epikardialen Verbindungen zwischen Lungenvene und linkem Vorhof. Diese epikardialen Verbindungen führen nach einer Pulmonalvenenisolation zu einem höheren Rezidivrisiko für atriale Arrhythmien. Dies beruht darauf, dass diese epikardialen Verbindungen eine endokardial nachweisbare Isolation überbrücken und so noch eine Verbindung zum linken Vorhof herstellen können.

Ein im Zusammenschau mit dem Thema der vorliegenden Arbeit viel diskutierter Punkt sind **Frührezidive**, die **intraprozedural** auftreten. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass eine intraprozedurale Wartezeit nach einer Ablation helfen könnte, akute Rezidive aufzudecken und erneut zu behandeln. Diese Rezidive sind möglicherweise Ausdruck eines unzureichenden Katheterkontakts und damit sehr flacher Läsionen bzw. einer reinen Ödementstehung, die nur zu einer vorübergehenden Isolation der Vene führen. Die optimale Länge einer intraprozeduralen Wartezeit ist jedoch nach wie vor nicht geklärt (CHEEMA et al. 2007, EFREMIDIS et al. 2015, NAKAMURA et al., 2013; WANG et al., 2007). Auch die Rolle von **Adenosin** wird in diesem Zusammenhang kontrovers diskutiert. Einige Studien konnten eine Steigerung der Langzeiterfolgswahrscheinlichkeiten zeigen, wenn Adenosin-induzierte Rekonnektionen zusätzlich behandelt wurden (BRUNELLI et al. 2013, NINOMIYA et al. 2009, TRITTO et al. 2004, KUMAGAI et al. 2010, WANG et al. 2018), während andere Arbeiten keinen Unterschied im Outcome sahen (ANDRADE et al. 2020, ELAYI et al. 2013, GHANBARI et al. 2016, GULA et al. 2011, KIM et al. 2016, KOBORI et al. 2015).

#### 4.2.2 Zunahme der kardiovaskulären Grunderkrankungen

Die in dieser Studie beobachtete Zunahme der kardiovaskulären Grunderkrankungen und die relativ häufig erforderliche Substratmodifikation im linken Vorhof legen nahe, dass ein Fortschreiten der Grunderkrankung und eine Zunahme sowohl des strukturellen als auch des elektrischen Vorhofremodelings eine weitere wichtige Ursache für das Auftreten von Arrhythmie rezidiven spät nach initial erfolgreicher Ablation sind. Diese im Vorhof lokalisierten arrhythmogenen Areale sind ein zusätzlicher Trigger für das Wiederauftreten der Herzrhythmusstörung bzw. perpetuieren eine erneut aufgetretene Arrhythmie länger bzw. dauerhaft.

In der vorliegenden Studie zeigt sich eine signifikante Zunahme der Patienten mit **arterieller Hypertonie, hypertensiver Herzerkrankung** und einer echokardiographisch nachweisbaren linksventrikulären Hypertrophie als Hinweis für eine Organschädigung.

Auch nahm die Anzahl der Patienten mit erhöhtem pulmonal-arteriellem Druck signifikant zu.

Mehrere Studien machten das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie als einen der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern aus (BENJAMIN et al. 1994, NABAUER et al. 2009, SCHNABEL et al. 2009). Ferner scheint die arterielle Hypertonie ein wichtiger Prädiktor für das erneute Auftreten von atrialen Arrhythmien nach einer Ablation zu sein (BERRUEZO et al. 2007, KAMIOKA et al. 2018, KHAYKIN et al. 2011, PSATY et al. 1997, SCHNABEL et al. 2009). Die Gründe, warum Patienten mit arterieller Hypertonie zur Entwicklung von Vorhofflimmern und von Rezidiven nach einer Ablation neigen, sind vielfältig. Zum einen bedingt der erhöhte Blutdruckwert eine Dilatation des linken Vorhofs (KAMIOKA et al. 2018, MITCHELL et al. 2003, VAZIRI et al. 1995). Diese geht mit strukturellen und elektrischen Veränderungen in Form von Gebieten mit geringer Stromspannung („low voltage areas“) und Narbenbildung (BENJAMIN et al. 1994, KAMIOKA et al. 2018), einer myokardialen Fibrosierung des linken Vorhofs sowie Effekten auf die Ionenkanäle (SADOSHIMA et al. 1993, SAYGILI et al. 2007) durch Aktivierung von nicht-selektiven Kationenkanälen (NATTEL et al. 2002), einer Zunahme der Wanddicke im linken Vorhof sowie einer Erhöhung des extra-zellulären Volumens des Myokards (NEILAN et al. 2014) einher. Zum anderen kommt es durch den erhöhten Druck im linken Vorhof zu einer Verkürzung der Refraktärzeit (RAVELLI et ALLESSIE, 1997), zur beschleunigungsabhängigen Verlangsamung der Vorhofleitung (LALANI et al. 2012), zur Stabilisierung von Hochfrequenzquellen durch Dehnung (YOSHIDA et al. 2011) sowie zu zunehmendem Stress

und erhöhter Vulnerabilität des Myokards (LINHART et al. 2013). Diese pathophysiologischen Beobachtungen sind möglicherweise eine der Ursachen der in unserer Studie beobachteten Spätrezidive der Arrhythmie.

ISHIKAWA et al. (2011) zeigten, dass die Einnahme von Renin-Angiotensin-System-Blockern (RASB) die Rezidivrate nach Pulmonalvenenisolation bei einem Follow-up von über drei Monaten signifikant senken konnte. Dies liegt möglicherweise an der entzündungshemmenden Wirkung der RASB, der Blutdrucksenkung und Verringerung des intrakardialen Drucks bei hypertensiven Patienten sowie der Verhinderung bzw. Verlangsamung der Progression der atrialen Fibrose und des elektrischen und strukturellen Vorhofremodelings. Dieser protektive Effekt des RASB wurde durch verschiedene Studien bestätigt (FOGARI et al. 2008, MAGGIONI et al. 2005, VERMES et al. 2003). Laut AL CHEKAKIE et al. (2007) haben Angiotensin-Rezeptor-Blocker dabei einen größeren Nutzen als ACE-Hemmer. Die prophylaktische RASB-Gabe nach Pulmonalvenenisolation sollte zur Verhinderung eines weiteren Remodelingprozesses in Studien näher untersucht werden und zur medikamentösen Rezidivprophylaxe in Betracht gezogen werden.

Neben der arteriellen Hypertonie spielt auch die **Hyperlipoproteinämie** eine Rolle für das Auftreten von Vorhofflimmern (BAEK et al. 2016, FUSTER et al. 2006). Dabei kommt es auf pathophysiologischer Ebene zu einem komplexen Zusammenspiel einer Reihe verschiedener Komponenten: Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, Entzündung, oxidativer Stress, Intensivierung der Kollagenablagerung und Aktivierung bzw. Verstoffwechslung von Fettsäuren (AL-KHATIB et al. 2004, HANNA et al. 2006a, HEALEY et al. 2005, HIRAYAMA et al. 2005, KANTHARIA et al. 2006, LALLY et al. 2007). Alle diese Faktoren sind beteiligt beim Vorhofremodeling. In der vorliegenden Arbeit nahm die Anzahl der Patienten mit Hyperlipoproteinämie signifikant von 52 % auf 80 % zu. Eine Hyperlipoproteinämie könnte somit indirekt ebenfalls durch Förderung des Remodelings das Auftreten von Rezidiven begünstigen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich zudem eine (nicht signifikante) Zunahme der Patienten mit **Diabetes mellitus**. Dessen Rolle für das Auftreten von Spätrezidiven bleibt somit letztlich unklar. Möglicherweise spielt hier die vergleichsweise kleine Stichprobe der Studie eine Rolle. In der Literatur ist beschrieben, dass es durch eine (wiederholte) Hyperglykämie infolge eines **Diabetes mellitus** zu einer Schädigung des Vorhofgewebes mit strukturellem und elektrischem Umbau des Vorhofs kommen kann (AYHAN et al. 2012, BUCALA et al. 1991,

FULLER et al. 1980, HIJIOKA et al. 2019, KATO et al. 2006). Dieser Umbau verursacht dann entweder das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern (BENJAMIN et al. 1994, BUCALA et al. 1991, FULLER et al. 1980) oder ein Vorhofflimmerrezidiv nach einer Ablation (SCHMIDT et al. 2014).

In der Aggressive Risk Factor Reduction Study-Implication for AF Studie konnte beispielsweise beobachtet werden, dass eine Reduktion der Risikofaktoren durch ein effizienteres Gewichtsmanagement, eine Blutdruckreduktion sowie eine Senkung des Langzeitblutzuckers und der Blutfettwerte die Langzeitresultate einer Vorhofflimmerablation verbessert (PATHAK et al. 2014). Mehrere Arbeiten konnten die positive Wirkung eines radikalen Wandels des Lebensstils mit einer langfristigen Reduktion des Körpergewichts auf den Erhalt des Sinusrhythmus belegen (PATHAK et al. 2015a, PATHAK et al. 2015b).

In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass neben der arteriellen Hypertonie und dem Diabetes mellitus ein **Herzklappenfehler** das Risiko erhöht, Vorhofflimmern (BENJAMIN et al. 1994) bzw. ein Rezidiv nach einer Ablation (YASUDA et al. 2004) zu entwickeln. Die erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit führten YASUDA et al. (2004) auf die Erhöhung des Vorhofdrucks durch die Volumenüberlastung zurück, der zu einer Vorhofdehnung führt und das elektrische Remodeling begünstigt.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit überein. So konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einem Langzeitrezidiv signifikant häufiger ein neu entwickeltes Klappenvitium ( $\geq$  Grad II) bzw. eine Klappenringerweiterung aufwiesen. Einen Zuwachs gab es dabei vor allem bei der Anzahl der Patienten mit Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz, die zu einer höheren Volumenbelastung im rechten bzw. linken Vorhof führt (ARASTÉH et al. 2018, YASUDA et al. 2004).

Bei den **funktionellen Klappenregurgitationen** (insbesondere der Mitralklappe) wird zwischen der seit langem beschriebenen **funktionell-ventrikulären** und einer **funktionell-atriale** Genese unterschieden. Erstere ist durch eine hochgradige Einschränkung der systolischen LV-Funktion und eine Ringdilatation mit ungünstiger Beeinflussung des Klappenhalteapparates gekennzeichnet. Bei der funktionell-atrialen Genese spielen sehr komplexe Vorgänge im Bereich der Klappe und des Halteapparates eine Rolle. Konkret handelt es sich um eine unzureichende Anpassung [Remodeling] der Klappensegel, eine atrio gene Fixierung der Segel [„Tethering“], eine Abnahme der anulären Kontraktilität, eine Abflachung des normalerweise sattelförmigen Klappenrings, eine atriale Dilatation, eine

Dysfunktion und Änderungen der Herzfrequenz (KAGIYAMA et al. 2020, SILBIGER et al. 2019).

Ferner zeigte sich in der vorliegenden Studie als ein potentiell weiterer Risikofaktor ein – geringer – Abfall der systolischen LV-Funktion, wobei v.a. die Gruppe mit mäßig verminderter LV-EF (30-40 %) zunahm. Gleichzeitig stieg die mediane NYHA-Klasse von 1 auf 2,5, wobei sich v.a. die Anzahl der Patienten mit Beschwerden der NYHA Klasse III signifikant erhöhte (siehe Anl. 4 und 5).

Neben dem weiteren Fortschreiten des atrialen Remodelings könnte für das Auftreten eines Arrhythmie rezidivs auch die Abnahme der ventrikulären Pumpfunktion und die Zunahme der klinischen Herzinsuffizienzsymptomatik von Bedeutung sein (RAMADDEN et al. 2012, SCHOTT et al. 2011, VERMA et al. 2005b). So könnte einerseits ein Fortschreiten der Grunderkrankung und die daraus resultierende Einschränkung der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion das Vorhofflimmern begünstigen. Andererseits könnte aus der unregelmäßigen und tachykarden Herzaktion und der reduzierten Auswurfleistung des linken Vorhofs eine Abnahme der LV-EF resultieren (ALLESIE et al. 2002, VERMA et al. 2005b). Der hierdurch erhöhte Druck im linken Vorhof könnte das Remodeling des linken Atriums fördern (OUZOUNIAN et al. 2008) und somit ein Rezidiv nach einer Ablation begünstigen (BALK et al. 2010). Damit könnte die reduzierte LV-EF sowohl Ursache als auch Folge des Vorhofflimmerns sein.

#### **4.2.3 Alter**

In der vorliegenden Studie waren die Patienten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt deutlich älter. Auch wurde eine Zunahme des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores auf 3 Punkte beobachtet. Diese war bei 48 % auf ein höheres Alter, bei 41 % auf eine zunehmende Herzinsuffizienz und bei 22 % auf eine neu diagnostizierte koronare Herzerkrankung zurückzuführen.

Ein höheres Alter ist nicht nur ein Risikofaktor für die erstmalige Manifestation von Vorhofflimmern (BENJAMIN et al. 1994, BERRUEZO et al. 2007), sondern wird in einigen Studien auch mit einem vermehrten Auftreten von „low voltage Arealen“ (D’AMBROSIO et al. 2020, YAGISHITA et al. 2017) und einer Zunahme von Vorhofremodeling (PAN et al. 2008, TUAN et al. 2010) assoziiert. Beide könnten eine Ursache für das späte Wiederauftreten der Arrhythmie sein (SCHMIDT et al. 2013, VASAMREDDY et al. 2004).



#### 4.2.4. Weibliches Geschlecht

In der vorliegenden Arbeit, die nur Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv betrachtet, fällt auf, dass das Patientenkollektiv aus mehr Frauen als Männern besteht (57,5 % vs. 42,5 %). Grundsätzlich ist das Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken, für Männer 1,5-fach höher als für Frauen (BENJAMIN et al. 1994). Aus dieser Beobachtung lässt sich schließen, dass das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach einer Ablation sein könnte. Auch in der Literatur wurde in mehreren Studien darauf hingewiesen (HEIST et al. 2012, KUCK et al. 2018, RICCIARDI et al. 2019, STRAUBE et al. 2016, YU et al. 2018).

Möglicherweise spielen weibliche Sexualhormone bei der Substratentstehung im linken Vorhof eine Rolle (MAGNANI et al. 2014, SHARMA et al. 2017) und begünstigen so das Auftreten von ektope Erregungszentren außerhalb der PV. Diese können für das erneute Auftreten von Herzrhythmusstörungen nach einer Ablation verantwortlich sein (D'AMBROSIO et al. 2020, PATEL et al. 2010, ZADO et al. 2014).

#### 4.2.5. Steigerung des linksatrialen Volumens

In zahlreichen Studien wurde die Bedeutung eines vergrößerten Vorhofvolumens als Prädiktor für ein Vorhofflimmerrezidiv nach einer Ablation untersucht (HOF et al. 2009, MACIEL et al. 2007, NJOKU et al. 2018, SHIN et al. 2008, PARIKH et al. 2010). Die Ursache der Volumen- bzw. Durchmesserzunahme des linken Vorhofs liegt im fortschreitenden elektrischen, strukturellen und kontraktile Remodeling des Vorhofgewebes, das durch das Vorhofflimmern und die Begleiterkrankungen des Herzens verursacht wird (ALLESSIE et al. 2002, DE JONG et al. 2011, MOTELEB et al. 2018, WANG et al. 2003). Außerdem könnten funktionelle und strukturelle Veränderungen im Bereich der AV-Klappen sowie die zunehmende (systolische und möglicherweise auch diastolische) Herzinsuffizienz eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Studie wiesen am ersten Untersuchungszeitpunkt bereits 88 % der Patienten ein deutlich vergrößertes **linksatriales Volumen** auf, möglicherweise als Ausdruck des seit langem bestehenden strukturellen und elektrischen Remodelings. Am zweiten Untersuchungszeitpunkt hatten sogar 92 % der Patienten ein deutlich vergrößertes Vorhofvolumen. Auch das mediane Volumen stieg von 106 ml auf 131 ml signifikant an.

Diese zunehmende Vorhofdilatation ist gemäß den Erkenntnissen der Literatur ein Risikofaktor für ein Arrhythmieereidiv nach einer Ablation.

Neben dem linksatrialen Volumen wurde in vielen Studien auch der **linksatriale Durchmesser** als Risikofaktor für einen Misserfolg der Ablation gewertet (BERRUEZO et al. 2007, DEN UIJL et al. 2011, GUGLIN et al. 2011, MCCREADY et al. 2011, MIYAZAKI et al. 2011). Andere Studien berichten jedoch von widersprüchlichen Ergebnissen (LEE et al. 2004, VASAMREDDY et al. 2004, VERMA et al. 2005a).

Mit dem zuletzt genannten Resultat übereinstimmend hatten in der vorliegenden Studie zum ersten Untersuchungszeitpunkt 59 % der Patienten einen linksatrialen Durchmesser im Normbereich. Nur bei 6 % der Patienten war der Durchmesser deutlich vergrößert. Dabei gab es im Verlauf eine geringe Zunahme des parasternalen bzw. von apikal gemessenen Vorhofdiameters. Eine positive Korrelation zwischen dem linksatrialen Volumen und dem parasternalem bzw. apikalem Durchmesser konnte am zweiten Untersuchungszeitpunkt nachgewiesen werden ( $r_{sp}=0,705$ ;  $p=0,002$  bzw.  $r_{sp}=0,441$ ;  $p=0,027$ ). Die eingeschränkte Aussagekraft des linksatrialen Durchmessers als Prädiktor für Vorhofflimmerereidive ist wahrscheinlich der eingeschränkten räumlichen Erfassung, v.a. bei asymmetrischer Vorhofdilatation, in der ein- bzw. zweidimensionalen Darstellung der Echokardiographie gegenüber der dreidimensionalen Volumenbestimmung im Multislice-CT geschuldet (D'AMBROSIO et al 2020, LEE et al. 2004, STRISCIUGLIO et al. 2018, VASAMREDDY et al. 2004, VON BARY et al. 2012).

#### **4.2.6. Körpergewicht und Körpergröße**

In mehreren Arbeiten wurde ein erhöhter **BMI** als Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern (ROSENGREN et al. 2009, PRITCHETT et al. 2003, WANG et al. 2004) und für den Misserfolg einer Katheterablation (CHILUKURI et al. 2010, GUGLIN et al. 2011) beschrieben. Die Fettinfiltration in den Myozyten führt zu lokalen Entzündungen, die wiederum eine Fibrose begünstigen und somit das elektromechanische Remodeling des Vorhofgewebes unterstützen (SHIRANI et al. 1995). Folglich verändert sich die elektrische Leitung im linken Vorhof (FRIEDMAN et al. 2014). Ein erniedrigter BMI ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) scheint jedoch ebenfalls einen Einfluss auf das Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu haben (KANG et al. 2016). Die Gründe hierfür sind noch nicht abschließend geklärt.

Auch die **Körpergröße** stellt einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern (HANNA et al. 2006b) und eines Arrhythmieereidivs nach einer Ablation

(NAKATANI et al. 2019) dar. So weisen Patienten mit einer größeren Körpergröße auch einen größeren linken Vorhof (D'ANDREA et al. 2013, ROSENGREN et al. 2009) und eine Zunahme der Wandstärke des linken Vorhofs (NAKATANI et al. 2019) auf. Dies könnte die Radiofrequenzablation erschweren.

In der vorliegenden Studie ließ sich allerdings kein Zusammenhang zwischen überdurchschnittlicher Körpergröße und (Ventrikel)-Myokarddicke nachweisen ( $\Phi=0,109$ ;  $p=0,49$ ).

#### **4.2.7 Zusätzliche Substratmodifikationen**

Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt war bei der Mehrzahl der Patienten eine zusätzliche Substratmodifikation, v.a. eine Isolation der Vena cava superior sowie eine lineare Ablation im linken Vorhof, nötig (70 % vs. 92 %). Zudem stieg der Prozentwert der Patienten mit dokumentierten ektopen Erregungszentren außerhalb der Lungenvenen auf 37 % an.

Dies kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen ist es möglich, dass beim ersten Untersuchungszeitpunkt anatomisch lediglich eine Pulmonalvenenisolation durchgeführt wurde. Dies hätte zur Folge, dass weniger ektope Herde außerhalb der Venen entdeckt wurden und daher weniger häufig eine zusätzliche Substratmodifikation durchgeführt wurde. Zum anderen ist es auch denkbar, dass durch das erneute Auftreten von Vorhofflimmern sich das Remodeling im Vorhof fortgesetzt hat und sich dadurch neue ektope Herde entwickelt haben (CHANG et al. 2013, LIN et al. 2003). Diese könnte zumindest bei den 30 % der Patienten, bei denen keine Rekonnektion der PV zum zweiten Untersuchungszeitpunkt nachgewiesen wurde, für das Wiederauftreten der Herzrhythmusstörung verantwortlich sein. Schließlich könnte durch die vorangegangene (insbesondere im Wege der Substratmodifikation durchgeführte) Ablation selbst neue arhythmogene Areale entstanden sein. Diese sind möglicherweise für das Auftreten atrialer Arrhythmien verantwortlich. Hierfür spricht, dass beim zweiten Zeitpunkt signifikant mehr fokale atriale Tachykardien im linken Vorhof während der EPU festgestellt wurden.

Entgegen der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sehen zahlreiche Arbeiten in den Triggern außerhalb der PV die Hauptursache für ein erneutes Auftreten von Vorhofflimmern nach einer Ablation (HSIEH et al. 2006, LIN et al. 2003, PARK et al. 2020, SOTOMI et al. 2013). Bei Frührezidiven wurden insoweit die ektopen Foci vor allem im Bereich der Vena cava superior (KUROI et al. 2015, MIYAZAKI et al. 2014, MIYAZAKI et al. 2020, PARK et al. 2020,

TAKAMIYA et al. 2020) und bei Spätrezidiven vor allem im Bereich des Koronarsinus (PARK et al. 2020) lokalisiert. In einer Reihe von Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine zusätzliche Substratmodifikation außerhalb der Lungenvenen die Rezidivrate bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern im Vergleich zu einer alleinigen Pulmonalvenenisolation reduziert (HAYASHI et al. 2015, KATO et al. 2020, TAKIGAWA et al. 2015). Eine solche Substratmodifikation erfolgt beispielsweise mittels einer Ablation von komplexen fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE) (ANDRADE et al. 2012, KNECHT et al. 2008 B), NADEMANEE et al. 2004, ORAL et al. 2007, YAGISHITA et al. 2017) oder von low-voltage Gebieten (D'AMBROSIO et al. 2020, YAGISHITA et al. 2017). Andere Studien konnten einen solchen Vorteil einer zusätzlichen Substratmodifikation nicht zeigen (VERMA et al. 2015).

In weiteren Studien wurden folgende Prädiktoren für nicht im Bereich der Lungenvene lokalisierte Foci beschrieben: höheres Alter, weibliches Geschlecht und niedrigerer BMI (KATO et al. 2020), initiale Ablation mittels Kryoballons anstelle einer Radiofrequenzablation (INAMURA et al. 2019) sowie ein vergrößertes Vorhofvolumen im CT, persistierendes Vorhofflimmern und ein erhöhter CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (D'AMBROSIO et al. 2020).

Für einige dieser Prädiktoren (höheres Alter, vergrößertes Vorhofvolumen im CT, erhöhter CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score) gab es auch in der vorliegenden Studie eine signifikante Änderung beim Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte. Daraus lässt sich schließen, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Arrhythmiefoci außerhalb der Lungenvenen zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erhöht und deshalb häufiger eine Substratmodifikation erforderlich war.

#### ***4.2.8 Post-interventionelle Komplikationsrate***

In dieser Arbeit war die Komplikationsrate nach Pulmonalvenenisolation beim ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt nicht signifikant unterschiedlich (10 % vs. 17,5 %). Eine erneute Ablation aufgrund des Auftretens von einem Arrhythmierzidiv geht somit nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate einher. Dies konnten auch WINKLE et al. (2011) in ihrer Arbeit feststellen. Sie fanden heraus, dass wiederholte Ablationen erfolgreicher sind als Einzelablationen. Auch hätte die erneute Ablation verglichen mit der ersten Ablation eine ähnliche Prozedurzeit und Komplikationsrate.

#### **4.2.9 Antiarrhythmika**

95 % der Patienten, die nach frühestens drei Jahren erneut ein symptomatisches Arrhythmie rezidiv aufwiesen, nahmen regelmäßig Antiarrhythmika ein. Einem Großteil der Patienten wurden dabei Antiarrhythmika der Klasse II (84,12 %; Metoprolol, Bisoprolol, Propranolol) und der Klasse III (42,11 %; Amiodaron, Dronedaron) nach Vaughan-Williams verordnet (siehe Anl. 6, 7 und 8). Daraus lässt sich schließen, dass die Antiarrhythmikaeinnahme nur bedingt vor einem erneuten Rezidiv nach Pulmonalvenenisolation schützt. In der Literatur findet man diesbezüglich divergente Aussagen. Während TURCO et al. (2007) in ihrer Studie keinen Vorteil fanden, sahen BERTAGLIA et al. (2014) und VERMA et al. (2005a) einen möglichen protektiven Effekt der Antiarrhythmika durch Verzögerung der elektrischen Überleitung von den PV auf den linken Vorhof. Auch über die Wahl des Antiarrhythmikums wird noch diskutiert (SOHNS et al. 2013).

#### **4.2.10 Dauer des Vorhofflimmerns bis zur Ablation**

Entgegen den Beobachtungen von PAPPONE et al. (2004, 2006) konnte in mehreren Arbeiten nachgewiesen werden, dass die vorbestehende Dauer des Vorhofflimmerns bis zur Ablation einen Einfluss auf den Erfolg der Ablation hat (BISBAL et al. 2019, DE GREEF et al. 2018, HOF et al. 2009, HUSSEIN et al. 2016, MCCREADY et al. 2011), wobei sich mit jedem Jahr des persistierenden Vorhofflimmerns die Rückfallwahrscheinlichkeit um 10 % erhöht (TILZ et al. 2012).

In der vorliegenden Arbeit betrug der Zeitraum zwischen den ersten arrhythmiebedingten Beschwerden bis zur Ablation am ersten Untersuchungszeitpunkt im Mittel  $61,28 \pm 10,94$  Monate und im Median 36 (IQR 15; 85,5) Monate. Dieser Zeitraum könnte ebenfalls mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit verbunden sein. So schreitet das Remodeling des linken Vorhofs mit zunehmender Vorhofflimmerdauer fort (JAYAM et al. 2005). Mit einer längeren Vorhofflimmerdauer geht zudem ein abnehmendes reverses Remodeling nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus einher (MANNING et al. 1994).

#### **4.2.11 Prädiktoren für Spätrezidive**

Ein Vergleich der Prädiktoren für Spätrezidive nach einer Katheterablation mit den in dieser Arbeit aufgeführten Prädiktoren und den bereits diskutierten Prädiktoren für Frührezidive

zeigt eine teilweise Übereinstimmung, wie die Tabelle in Anlage 11 veranschaulicht. In die Tabelle wurden nur Arbeiten aufgenommen, in denen die Patienten mindestens 36 Monate nachbeobachtet wurden. In den 25 dort aufgeführten Studien werden v.a. nicht-paroxysmales Vorhofflimmern, weibliches Geschlecht, ein höheres Alter, ein vergrößerter linker Vorhof (Durchmesser-, Volumen- oder Flächenzunahme), das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie sowie eine niedrigere Spannung im linken Vorhof als signifikante Risikofaktoren für das späte Wiederauftreten eines Rezidivs angesehen. In einer Metaanalyse von 19 Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 36 Monaten zeigte sich nach einer einzigen Ablationsprozedur eine Arrhythmie Rezidiv-Freiheit von rund 50 %. Dieser Wert konnte durch mehrmalige Prozeduren auf bis zu 80 % gesteigert werden, wobei ein Großteil der Rezidive im ersten Jahr auftrat (GANESAN et al. 2013). Wie auch in der vorliegenden Studie war bei BERTAGLIA et al. (2010) das paroxysmale Vorhofflimmern bei 51 % aller Rezidive der häufigste Typ beim Wiederauftreten einer Arrhythmie nach Ablation. Eine Rekonnektion einer bzw. mehrerer Lungenvenen war die häufigste Ursache eines Spätrezidivs (OUYANG et al. 2010, SAWHNEY et al. 2009, SHAH et al. 2008, SORGENTE et al. 2012, WEERASOORIYA et al. 2011). Dies entspricht den Beobachtungen bei Frührezidiven. In einer von ABUGATTAS et al. (2019) durchgeführten Studie wurden die Prädiktoren für das Langzeitergebnis bei der ersten Wiederholungsablation untersucht. Dort waren bei den Patienten jeweils  $2,73 \pm 1,01$  PV nach der ersten Ablation rekonnektiert. Dieses Ergebnis ist nahezu identisch zu der in der vorliegenden Studie festgestellten Zahl rekonnektierter Venen zum zweiten Untersuchungszeitpunkt ( $2,6 \pm 1$  rekonnektierten Venen pro Patient).

Abschließend lässt sich somit sagen, dass Spätrezidive von Vorhofflimmern nach zunächst erfolgreicher Pulmonalvenenisolation vermutlich auf eine unvollständige Isolation während der initialen Ablation zurückzuführen sind. Diese unvollständige Isolation führt zu einer erneuten Überleitung der Aktivität ektopter Foki im Bereich der Lungenvene auf den linken Vorhof. Ein Voranschreiten der kardiovaskulären Grunderkrankungen, das weibliche Geschlecht und ein höheres Alter begünstigen das erneute Auftreten von Herzrhythmusstörungen auch nach einem langen arrhythmiefreien Intervall. Dies beruht darauf, dass diese Faktoren einen strukturellen, kontraktilen und elektrischen Umbauprozess bedingen und teilweise zur Ausbildung von ektopten Erregungszentren auch außerhalb der Lungenvenen führen.

#### 4.2.12 Scores für Rezidive nach Pulmonalvenenisolation

Zur besseren klinischen Einschätzung der Rezidivwahrscheinlichkeit eines Patienten vor einer Pulmonalvenenisolation ist die Entwicklung eines allgemeinen Scores zur Berechnung des Rezidivrisikos erstrebenswert. WINKLE et al. (2016) bildeten den CAAP-Score zur Bewertung des Rezidivrisikos nach einer Pulmonalvenenisolation. Dieser berücksichtigt das Vorhandensein von KHK, den LA-Durchmesser, das weibliche Geschlecht, das Alter, den Vorhofflimmertyp und die Anzahl der zuvor nicht erfolgreichen antiarrhythmischen Medikamente. Zur Bestimmung der Rezidivwahrscheinlichkeit bei wiederholten Ablationen wurde von KORNEY et al. (2017) der APPLE-Score entwickelt. Dieser setzt sich aus folgenden Parametern zusammen: Alter, persistierendes Vorhofflimmern vor Ablation, LV-EF, LA-Durchmesser und Nierenfunktion. Die burden-based classification von PRADELLA et al. (2019) dient der Einschätzung des Erfolgs nach mehreren Ablationsprozeduren. Sie zieht als Kriterien die Frequenz, die Episodendauer und die Anzahl der vorangegangenen Kardioversionen heran. AKKAYA et al. (2018) entwickelten den PLAAF-Score, der das Langzeitergebnis nach einer Pulmonalvenenisolation mit einem Kryoballon der zweiten Generation beurteilen soll. Zur Bestimmung dieses Scores werden persistierendes Vorhofflimmern, die linksatriale Fläche, eine abnormale PV-Anatomie, das weibliche Geschlecht und die Vorhofflimmern-Dauer herangezogen. Kürzlich veröffentlichten EGAMI et al. (2021) ihren n-PreDCt-Score zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit von Spätrezidiven ( $\geq 1$  Jahr) nach Katheterablation. Dieser Score wird unter Berücksichtigung von Vorhofflimmerrezidiven innerhalb von 3 Monaten nach Ablation, gehäuften vorzeitigen Vorhofkontraktion nach Ablation sowohl in Anzahl ( $\geq 142/24$  h) als auch in Häufigkeit (Kopplungsintervall  $\leq 48$  %) und das Auftreten von ektopten Herden außerhalb der Pulmonalvenen bestimmt.

Ein weiterer Score zur Abschätzung der zu erwartenden Erfolgsrate nach einer Ablation ist der ZAQ (Zentralklinik Bad Berka and University of L'Aquila) Score von D'Ambrosio et al. (2020), der eine präinterventionelle Abschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von atrialem Substrat ermöglicht. Hierfür werden drei Parameter berücksichtigt: Alter  $> 65$  Jahren, weibliches Geschlecht und ein CT-ermittelter Volumen-Index des linken Vorhofes von mehr als  $57 \text{ ml/m}^2$ . Der ZAQ Score wurde retrospektiv mittels einer Patientengruppe und prospektiv anhand einer zweiten Gruppe validiert.

### **4.3 Limitationen der Arbeit**

1) Zunächst limitiert die monozentrische, nicht-randomisierte retrospektive Durchführung der vorliegenden Studie und die (relativ) kleine Stichprobengröße die Schlussfolgerungen. Von 6036 Patienten, die zwischen Januar 2008 und April 2018 eine EPU im Klinikum Bad Berka erhalten haben, erfüllen nur 40 Patienten die Einschlusskriterien. Dennoch zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Erkenntnissen der Literatur. 2) Ferner wurden zu den maßgeblichen Untersuchungszeitpunkten dieser Studie nicht standardmäßig Ablationskatheter mit Messung des Anpressdrucks verwendet. Heute werden diese Katheter jedoch nahezu ausschließlich bei der Ablation von Vorhofflimmern eingesetzt. Ein spät nach der initialen Ablation auftretendes Rezidiv kann somit heute andere Ursachen haben, da insbesondere eine dauerhafte Isolation der Lungenvene unter Verwendung von Ablationskathetern mit Messung des Anpressdrucks besser gelingt. 3) Außerdem limitiert möglicherweise die relativ häufige Verwendung des PVAC<sup>®</sup>-Katheters während der ersten Ablation die Aussagekraft dieser Studie. 4) Ferner unterblieb in dieser Studie eine gesonderte Auswertung der Daten in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns. 5) Auch sind einige Untersuchungsergebnisse, wie beispielsweise die echokardiographischen Befunde, zu einem gewissen Grad abhängig von der untersuchenden Person. In der vorliegenden Studie wurden jedoch nicht alle Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten von derselben Person untersucht. 6) Schließlich wurden asymptomatische Vorhofflimmerrezidive nicht systematisch mittels kontinuierlicher EKG-Aufzeichnung über implantierbare EKG-Recorder erfasst. Es wurde lediglich eine periodische und symptomgetriggerte EKG-Aufzeichnung verwendet.

### **4.4 Schlussfolgerungen**

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit können folgende Schlüsse für den klinischen Alltag gezogen werden.

(1) Bei einem erst mehrere Jahre nach initial erfolgreicher Ablation auftretenden Arrhythmierrezidiv spielen sowohl eine Rekonnektion (mindestens) einer Vene als auch das Fortschreiten der strukturellen Veränderungen des Vorhofs eine Rolle. Beide Pathomechanismen sollten daher bei der technologischen Weiterentwicklung der Instrumente für die Katheterablation besonders berücksichtigt werden.

(2) Bestehende kardiovaskuläre und kardiale Grunderkrankungen der Patienten wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Herzinsuffizienz und Klappenvitien fördern das



Remodeling im linken Atrium. Es sollte daher durch eine gute medikamentöse Einstellung der Grunderkrankungen und durch eine regelmäßige Diagnostik ein weiteres Fortschreiten des Umbaus bei Patienten nach erfolgreicher Ablation frühzeitig erkannt und verhindert werden.

(3) Zur Größenbestimmung des linken Vorhofs sollte eher eine dreidimensionale Volumenbestimmung (mittels Kardio-CT bzw. MRT, ggf. in Zukunft 3D-Echo) verwendet werden. So werden in der zweidimensionalen Echokardiographie die – initial regionalen – Veränderungen des Vorhofs im Vergleich zum CT nicht so genau erfasst. Die zweidimensionale Echokardiographie hat damit eine geringere Vorhersagekraft für das Auftreten eines Rezidivs nach einer Ablation (D'AMBROSIO et al. 2020, LEE et al. 2004, VASAMREDDY et al. 2004, VON BARY et al. 2012).

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie untersucht 40 Patienten, die spät (mindestens 36 Monate) nach einer initial erfolgreich durchgeführten Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern ein erneutes symptomatisches Arrhythmie rezidiv aufwiesen. Zum Zwecke dieser Untersuchung wurden Patientencharakteristika sowie die Ergebnisse der erneuten elektrophysiologischen Untersuchung und der bildgebenden Diagnostik analysiert. Diese wurden mit jenen des initialen Untersuchungszeitpunkt verglichen, um die pathophysiologischen Ursachen eines solchen Spätrezidivs aufzuklären und ggf. Risikofaktoren für das Wiederauftreten der Arrhythmie zu definieren.

Bei der EPU am zweiten Untersuchungszeitpunkt, die im Durchschnitt  $68 \pm 20$  Monate nach der vorangegangenen Ablation stattfand, konnte bei **70 % der Patienten eine Rekonnektion der zuvor isolierten Pulmonalvenen** nachgewiesen werden. Die Rekonnektion war mutmaßlich früh nach der vorherigen Ablation erfolgt, hatte aber nicht sofort zu einem Arrhythmie rezidiv geführt. Die vergleichsweise hohe Rate der Rekonnektionen könnte eine Folge der Verwendung von Ablationskathetern ohne Kontakt-Sensoren bzw. der Verwendung des PVAC<sup>®</sup>-Katheters sein. Möglicherweise ist sie auch durch die mit 37 % relativ häufig vorhandenen anatomischen Besonderheiten der Lungenvenen (ein gemeinsames Ostium, eine zusätzliche Lungenvene) bedingt. Weiterentwicklungen der Ablationstechnologie zur dauerhaften Pulmonalvenenisolation sind daher für eine Verbesserung der Langzeiterfolgsraten erforderlich.

Zudem zeigte sich zum zweiten Untersuchungszeitpunkt eine signifikante **Zunahme der kardiovaskulären und kardialen Grunderkrankungen** wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und mäßigen Klappenvitien sowie der **kardiovaskulären Risikofaktoren**. Diese Grunderkrankungen führen zu einer erhöhten Punktzahl im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. Pathophysiologisch manifestieren sich diese fortschreitenden Erkrankungen in einer **Förderung des strukturellen, elektrischen und kontraktile Remodeling** des Vorhofs. Auch ein erhöhtes Alter und das weibliche Geschlecht scheinen einen Einfluss auf den Remodelingprozess zu haben. Dieser Umbau des Vorhofgewebes führt zu einer Steigerung des linksatrialen Volumens, nicht jedoch des linken Vorhofdurchmessers, einer Abnahme der LV-EF und einem vermehrten Auftreten ektopter Erregungszentren sowie fokaler linksatrialer Tachykardien. Dieses fortschreitende atriale Remodeling könnte das Auftreten von Spätrezidiven nach einer initial erfolgreichen Ablation begünstigen.

Zur rechtzeitigen Entdeckung eines solchen Remodelings sollte, um die Größe des linken

Vorhofs zu beurteilen, anstelle der zweidimensionalen Echokardiographie das genauere dreidimensionale CT verwendet werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnostik und strikten Therapie von kardiovaskulären und kardialen Grunderkrankungen sowie die Reduktion von vorhandenen Risikofaktoren. Ob die dauerhafte Einnahme von Blockern des RAS bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko als Prophylaxe das Remodeling zu begrenzen vermag, bleibt jedoch noch zu klären.

---

## Literaturverzeichnis

1. ABUGATTAS JP, SCHWAGTEN B, DE COCKER J, et al. Predictors of long-term outcome in patients undergoing a first repeat ablation consisting solely of re-isolation of reconnected pulmonary veins. *Journal of atrial fibrillation*. 11 (5). 2114 (2019)
2. AHRENS I, LIP GYH, PETER K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 104 (1). 49-60 (2010)
3. AKKAYA E, BERKOWITSCH A, GREISS H, et al. PLAAF score as a novel predictor of long-term outcome after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace*. 20 (FI\_3). f436-f443 (2018)
4. AKOUM N, MORRIS A, PERRY D, et al. Substrate Modification Is a Better Predictor of Catheter Ablation Success in Atrial Fibrillation Than Pulmonary Vein Isolation: An LGE-MRI Study. *Clinical Medicine Insights Cardiology*. 9. 25-31 (2015)
5. ALBERS GW, SPORTIF INVESTIGATORS. Stroke prevention in atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V trials. *The American journal of managed care*. 10 (14). S462-S469; discussion S469-S473 (2004)
6. ALJAROUDI WA, SALIBA WS, WAZNI OM, et al. Role of cardiac computed tomography and cardiovascular magnetic resonance imaging in guiding management and treatment of patients with atrial fibrillation: state of the art review. *Journal of Nuclear Cardiology*. 20 (3). 426-442 (2013)
7. ALLESSIE MA, BOKE FI, SCHOPMAN FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circulation research*. 39 (2). 168-177 (1976)
8. ALLESSIE M, AUSMA J, SCHOTTEN U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 54 (2). 230-246 (2002)
9. AL CHEKAKIE MO, AKAR JG, WANG F, et al. The effects of statins and renin-angiotensin system blockers on atrial fibrillation recurrence following antral pulmonary vein isolation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 18 (9). 942-946 (2007)
10. AL-KHATIB SM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a new therapy for atrial fibrillation? *American heart journal*. 147 (5). 751-752 (2004)
11. ANDRADE JG, MACLE L, KHAIRY P, et al. Incidence and significance of early recurrences associated with different ablation strategies for AF: a STAR-AF substudy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 23 (12). 1295-1301 (2012)
12. ANDRADE JG, DEYELL MW, NATTEL S, et al. Prevalence and clinical impact of spontaneous and adenosine-induced pulmonary vein reconnection in the Contact-Force vs. Cryoballoon Atrial Fibrillation Ablation (CIRCA-DOSE) study. *Heart Rhythm*. 17 (6). 897-904 (2020)

13. ANDRADE JG, WELLS GA, DEYELL MW, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 384 (4). 305-315 (2021)
14. ANG R, HUNTER RJ, LIM WY, et al. Long term outcome and pulmonary vein reconnection of patients undergoing cryoablation and/or radiofrequency ablation: results from the Cryo Versus RF trial. *Journal of atrial fibrillation*. 11 (3). 2072 (2018)
15. ARASTÉH K, BAENKLER HW, BIEBER C, et al. *Duale Reihe: Innere Medizin*. p 217, p 223. Thieme. Stuttgart (2018)
16. ARENTZ T, MACLE L, KALUSCHE D, et al. "Dormant" pulmonary vein conduction revealed by adenosine after ostial radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 15 (9). 1041-1047 (2004)
17. ARYANA A, SINGH SM, MUGNAI G, et al. Pulmonary vein reconnection following catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: results of a multicenter analysis. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 47 (3). 341-348 (2016)
18. ASCHENBERG W, SCHLUTER M, KREMER P, et al. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *Journal of the American College of Cardiology*. 7 (1). 163-166 (1986)
19. AYHAN S, OZTURK S, ALCELIK A, et al. Atrial conduction time and atrial mechanical function in patients with impaired fasting glucose. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 35 (3). 247-252 (2012)
20. BAEK YS, YANG PS, KIM TH, et al. Delayed recurrence of atrial fibrillation 2 years after catheter ablation is associated with metabolic syndrome. *International Journal of Cardiology*. 223. 276-281 (2016)
21. BALK EM, GARLITSKI AC, ALSHEIKH-ALI AA, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 21 (11). 1208-1216 (2010)
22. BALT JC, KARADAVUT S, MULDER AA, et al. Conduction recovery in patients with recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation using multi-electrode duty cycled radiofrequency ablation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 37 (2). 197-204 (2013)
23. BARRIO-LOPEZ MT, SANCHEZ-QUINTANA D, GARCIA-MARTINEZ J, et al. Epicardial Connections Involving Pulmonary Veins: The Prevalence, Predictors, and Implications for Ablation Outcome. *Circulation*. 13 (1). e007544 (2020)
24. BERRUEZO A, TAMBORERO D, MONT L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *European Heart Journal*. 28 (7). 836-841 (2007)
25. BERTAGLIA E, TONDO C, DE SIMONE A, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a

- 6-year multicentre experience. *Europace*. 12 (2). 181-187 (2010)
26. BERTAGLIA E, STABILE G, SENATORE G, et al. Documentation of pulmonary vein isolation improves long term efficacy of persistent atrial fibrillation catheter ablation. *International journal of cardiology*. 171 (2). 174-178 (2014)
27. BERTAGLIA E, SENATORE G, DE MICHELI L, et al. Twelve-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation: A prospective, multicenter, randomized study. *Heart rhythm*. 14 (4). 486-492 (2017)
28. BENJAMIN EJ, LEVY D, VAZIRI SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Journal of the American Medical Association*. 271 (11). 840-844 (1994)
29. BHARGAVA M, DI BIASE L, MOHANTY P, et al. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart rhythm*. 6 (10). 1403-1412 (2009)
30. BISBAL F, ALARCÓN F, FERRERO-DE-LOMA-OSORIO A, et al. Diagnosis-to-ablation time in atrial fibrillation: A modifiable factor relevant to clinical outcome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 30 (9). 1483-1490 (2019)
31. A) BOERSMA L, DUYTSCHAEVER M, GELLER JC, et al. The PVAC<sup>®</sup> Workbook: Techniques to Map and Ablate Atrial Fibrillation. Remedica Pub Ltd. p 24. New York (2010)
32. B) BOERSMA L, DUYTSCHAEVER M, GELLER JC, et al. The PVAC<sup>®</sup> Workbook: Techniques to Map and Ablate Atrial Fibrillation. Remedica Pub Ltd. p 39. New York (2010)
33. BROOKS MM, GORKIN L, SCHRON EB, et al. Moricizine and quality of life in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II (CAST II). *Controlles clinical trials*. 15 (6). 437-449 (1994)
34. BRUNELLI M, RAFFA S, GROSSE A, et al. Influence of the anatomic characteristics of the pulmonary vein ostium, the learning curve, and the use of a steerable sheath on success of pulmonary vein isolation with a novel multielectrode ablation catheter. *Europace*. 14 (3). 331-340. (2012)
35. BRUNELLI M, RAFFA S, GROSSE A, et al. Residual conduction after pulmonary vein isolation with a circular multielectrode radiofrequency ablation catheter: The role of adenosine and orciprenaline during a prolonged observation time. *International journal of cardiology*. 168 (4). 4122-4131 (2013)
36. BUCALA R, TRACEY KJ, CERAMI A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*. 87 (2). 432-438 (1991)
37. BUIATTI A, AMMAR S, REENTS T, et al. Dissociated pulmonary vein activity after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a predictor for recurrence? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 26 (1). 7-13 (2015)

38. CALKINS H, BRUGADA J, PACKER DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 9 (6). 335-379 (2007)
39. CALLANS DJ, GERSTENFELD EP, DIXIT S, et al. Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 15 (9). 1050-1055 (2004)
40. CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GYH, et al. 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 (10). 1360-1420 (2010)
41. CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R, et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 14 (10). 1385-1413 (2012)
42. CAPPATO R, NEGRONI S, PECORA D, et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 108 (13). 1599-1604 (2003)
43. CAPPATO R, CALKINS H, CHEN SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 3 (1). 32-38 (2010)
44. CHANG HY, LO LW, LIN YJ, et al. Long-term outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation originating from nonpulmonary vein ectopy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 24 (3). 250-258 (2013)
45. CHAO TF, TSAO HM, LIN YJ, et al. Clinical outcome of catheter ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation: results of 3-year follow-up. *Circulation*. 5 (3). 514-520 (2012)
46. CHEEMA A, DONG J, DALAL D, et al. Long-term safety and efficacy of circumferential ablation with pulmonary vein isolation: *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 17 (10). 1080-1085 (2006)
47. CHEEMA A, DONG J, DALAL D, et al. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 18 (4). 387-391 (2007)
48. CHELU MG, KING JB, KHOLMOVSKI EG, et al. Atrial Fibrosis by Late Gadolinium

- Enhancement Magnetic Resonance Imaging and Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: 5-Year Follow-Up Data. *Journal of the American Heart Association*. 7 (23). e006313 (2018)
49. CHEN SA, TAI CT, YU WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 10 (3). 328-335 (1999)
  50. CHIENG D, SUGUMAR H, LING LH, et al. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation: A multicenter randomized trial of pulmonary vein isolation (PVI) versus PVI with posterior left atrial wall isolation (PWI) - The CAPLA study. *American heart journal*. 243. 210-220 (2022)
  51. CHILUKURI K, DALAL D, GADREY S, et al. A prospective study evaluating the role of obesity and obstructive sleep apnea for outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 21 (5). 521-525 (2010)
  52. CHOU CC, LEE HL, CHANG PC, et al. Left atrial emptying fraction predicts recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *PloS one*. 13 (1). e0191196 (2018)
  53. CHUGH SS, HAVMOELLER R, NARAYANAN K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 129 (8). 837-847 (2014)
  54. CICONTE G, VELAGIĆ V, MUGNAI G, et al. Electrophysiological findings following pulmonary vein isolation using radiofrequency catheter guided by contact-force and second-generation cryoballoon: lessons from repeat ablation procedures. *EP Europace*. 18 (1).71-77 (2016)
  55. COX JL, CANAVAN TE, SCHUESSLER RB et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 101 (3). 406-426 (1991)
  56. D'AMBROSIO G, ROMANO S, ALOTHMAN O, et al. Computed tomography-derived left atrial volume index, sex, and age to predict the presence and the extent of left atrial low-voltage zones in patients with atrial fibrillation: The ZAQ score. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 31 (4). 895-902 (2020)
  57. D'ANDREA A, RIEGLER L, RUCCO MA, et al. Left atrial volume index in healthy subjects: clinical and echocardiographic correlates. *Echocardiography*. 30 (9). 1001-1007 (2013)
  58. DATINO T, MACLE L, QI XY, et al. Mechanisms by which adenosine restores conduction in dormant canine pulmonary. *Circulation*. 121 (8). 963-972 (2010)
  59. DE GREEF Y, TAVERNIER R, VANDEKERCKHOVE Y, et al. Triggering pulmonary veins: a paradoxical predictor for atrial fibrillation recurrence after PV isolation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 21 (4). 381-388 (2010)



60. DE GREEF Y, SCHWAGTEN B, CHIERCHIA GB, et al. Diagnosis-to-ablation time as a predictor of success: early choice for pulmonary vein isolation and long-term outcome in atrial fibrillation: results from the Middelheim-PVI Registry. *Europace*. 20 (4). 589-595 (2018)
61. DE JONG AM, MAASS AH, OBERDORF-MAASS SU, et al. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 89 (4). 754-765 (2011)
62. DELURGIO D, CROSSEN KJ, GILL J, et al. Hybrid Convergent Procedure for the Treatment of Persistent and Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: Results of CONVERGE Clinical Trial. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 13 (12). e009288. doi: 10.1161 (2020)
63. DE POOTER J, STRISCIUGLIO T, EL HADDAD M, et al. Pulmonary Vein Reconnection No Longer Occurs in the Majority of Patients After a Single Pulmonary Vein Isolation Procedure. *JACC Clinical Electrophysiology*. 5(3). 295-305 (2019)
64. DEISENHOFER I, SCHNEIDER MA, BÖHLEN-KNAUF M, et al. Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 91 (2). 159-163 (2003)
65. DEN UIJL DW, TOPS LF, DELGADO V, et al. Effect of pulmonary vein anatomy and left atrial dimensions on outcome of circumferential radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 107 (2). 243-249 (2011)
66. DONG J, DICKFELD T. Image integration in electroanatomical mapping. *Herzschrittmacher-therapie + Elektrophysiologie*. 18 (3). 122-130 (2007)
67. DUITSCHAEVER M, DE MEYER G, ACENA M, et al. Lessons from dissociated pulmonary vein potentials: entry block implies exit block. *Europace*. 15 (6). 805-812 (2013)
68. ECHT DS, LIEBSON PR, MITCHELL LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *The New England journal of medicine*. 324 (12). 781-788 (1991)
69. EGAMI Y, UKITA K, KAWAMURA A, et al. Novel Score to Predict Very Late Recurrences After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *The American Journal of cardiology*. 141. 49-55 (2021)
70. EFREMIDIS M, LETSAS K, GIANNOPOULOS G, et al. Early pulmonary vein reconnection as a predictor of left atrial ablation outcomes for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 17 (5). 741-746 (2015)
71. ELAYI CS, DI BIASE L, BAI R, et al. Administration of isoproterenol and adenosine to guide supplemental ablation after pulmonary vein antrum isolation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 24 (11). 1199-1206 (2013)
72. EMDIN CA, WONG CX, HSIAO AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review

- and meta-analysis of cohort studies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 532:h7013. doi: 10.1136/bmj.h7013 (2016)
73. ESTNER HL, DEISENHOFER I, LUIK A, et al. Electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration by the use of a non-fluoroscopic navigation system (NavX®). *Europace*. 8 (8). 583-587 (2006)
  74. FANG MC, SINGER DE, CHANG Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 112 (12). 1687-1691 (2005)
  75. FEINBERG WM, BLACKSHEAR JL, KRONMAL R, et al. Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients with Atrial Fibrillation. *Archives of Internal Medicine*. 155 (5). 469-473 (1995)
  76. FETSCH T, BAUER P, ENGBERDING R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *European heart journal*. 25 (16). 1385-1394 (2004)
  77. FOGARI R, DEROSA G, FERRARI I, et al. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. *American journal of hypertension*. 21 (9). 1034-1039 (2008)
  78. FRIEDMAN DJ, WANG N, MEIGS JB, et al. Pericardial fat is associated with atrial conduction: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 3 (2). e000477 (2014)
  79. FULLER JH, SHIPLEY MJ, ROSE G, et al. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*. 1 (8183). 1373-1376 (1980)
  80. FUSTER V, RYDÉN LE, ASINGER RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal*. 22 (20). 1852-1923 (2001)
  81. FUSTER V, RYDÉN LE, CANNOM DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 114 (7). e257-354 (2006)
  82. GAITA F, CAPONI D, SCAGLIONE M, et al. Long-term clinical results of 2 different ablation strategies in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 1 (4). 269-275 (2008)

83. GHANBARI H, Jani R, HUSSAIN-AMIN A, et al. Role of adenosine after antral pulmonary vein isolation of paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Heart rhythm*. 13 (2). 407-415 (2016)
84. GANESAN AN, SHIPP NJ, BROOKS AG, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal American Heart Association*. 2 (2). e004549 (2013)
85. GANG UJ, NALLIAH CJ, LIM TW, et al. Atrial ectopy predicts late recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Circulation*. 8 (3). 569-574 (2015)
86. GERSTENFELD EP, DIXIT S, CALLANS D, et al. Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 13 (10). 971-979 (2002)
87. GO AS, HYLEK EM, PHILLIPS KA, et al. 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. *Journal of the American Medical Association*. 285 (18). 2370-2375 (2001)
88. GODIN B, SAVOURE A, GARDEY K, et al. Lessons from radiofrequency redo-procedure after cryoballoon pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 77 (8). 2009-2013 (2013)
89. GÖKOĞLAN Y, MOHANTY S, GÜNEŞ MF, et al. Pulmonary Vein Antrum Isolation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: More Than a Decade of Follow-Up. *Circulation*. 9 (5). e003660 (2016)
90. GRAU AJ, WEIMAR C, BUGGLE F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 32 (11). 2559-2566 (2001)
91. GUGLIN M, MARADIA K, CHEN R, et al. Relation of obesity to recurrence rate and burden of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 107 (4). 579-582 (2011)
92. GULA LJ, MASSEL D, LEONG-SIT P, et al. Does Adenosine Response Predict Clinical Recurrence of Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 22 (9). 982-986 (2011)
93. A) HANNA IR, HEEKE B, BUSH H, et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart rhythm*. 3 (8). 881-886 (2006)
94. B) HANNA IR, HEEKE B, BUSH H, et al. The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 47 (8). 1683-1688 (2006)
95. HAINES DE, The biophysics and pathology of lesion formation during radiofrequency catheter ablation (chapter 111). In: ZIPES DP, JALIFE J [Hrsg.] *Cardiac*

- electrophysiology – from cell to bedside. 4th Edition, Saunders, Philadelphia (2004)
96. HAÏSSAGUERRE M, JAIS P, SHAH DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal Medicine*. 339 (10). 659-666 (1998)
  97. HAÏSSAGUERRE M, JAIS P, SHAH DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 101 (12). 1409-1417 (2000)
  98. HART RG, PEARCE LA, ROTHBART RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Journal of the American College of Cardiology*. 35 (1). 183-187 (2000)
  99. HAYASHI K, AN Y, NAGASHIMA M, et al. Importance of nonpulmonary vein foci in catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 12 (9), 1918-1924 (2015)
  100. HEALEY JS, BARANCHUK A, CRYSTAL E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 45 (11). 1832-1839 (2005)
  101. HEIST EK, CHALHOUB F, BARRETT C, et al. Predictors of atrial fibrillation termination and clinical success of catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 110 (4). 545-551 (2012)
  102. HEERINGA J, VAN DER KUIP DA, HOFMAN A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal*. 27 (8). 949-953 (2006)
  103. HIJIOKA N, KAMIOKA M, MATSUMOTO Y, et al. Clinical impact of insulin resistance on pulmonary vein isolation outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 30 (4). 479-486 (2019)
  104. HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*. 42 (5). 373-498 (2021)
  105. HIRAYAMA Y, ATARASHI H, KOBAYASHI, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 69 (6). 671-676 (2005)
  106. HOF I, CHILUKURI K, ARBAB-ZADEH A, et al. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 20 (9). 1005-1010 (2009)

107. HSIEH MH, TAI CT, LEE SH, et al. The different mechanisms between late and very late recurrences of atrial fibrillation in patients undergoing a repeated catheter ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 17 (3). 231-235 (2006)
108. HUSSEIN AA, SALIBA WI, MARTIN DO, et al. Natural history and long-term outcomes of ablated atrial fibrillation. *Circulation*. 4 (3). 271-278 (2011)
109. HUSSEIN AA, SALIBA WI, BARAKAT A, et al. Radiofrequency Ablation of Persistent Atrial Fibrillation: Diagnosis-to-Ablation Time, Markers of Pathways of Atrial Remodeling, and Outcomes. *Circulation*. 9 (1). e 003669 (2016)
110. INAMURA Y, NITTA J, INABA O, et al. Differences in the electrophysiological findings of repeat ablation between patients who first underwent cryocallon ablation and radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 30 (10). 1792-1800 (2019)
111. ISHIKAWA K, YAMADA T, YOSHIDA Y, et al. Renin-angiotensin system blocker use may be associated with suppression of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *Pacing and clinical electrophysiology*. 34 (3). 296-303 (2011)
112. JAÏS P, HAÏSSAGUERRE M, SHAH DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 95 (3). 572-576 (1997)
113. JANUARY CT, WANN SL, ALPERT JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 64 (21). e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022 (2014)
114. JAYAM VK, DONG J, VASAMREDDY CR, et al. Atrial volume reduction following catheter ablation of atrial fibrillation and relation to reduction in pulmonary vein size: an evaluation using magnetic resonance angiography. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 13 (2). 107-114 (2005)
115. JIANG CY, JIANG RH, MATSUO S, et al. Early detection of pulmonary vein reconnection after isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a comparison of ATP-induction and reassessment at 30 minutes postisolation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 20 (12). 1382-1387 (2009)
116. JIANG X, LIAO J, LING Z, et al. Adjunctive Left Atrial Posterior Wall Isolation in Treating Atrial Fibrillation: Insight From a Large Secondary Analysis. *JACC. Clinical electrophysiology*. 8 (5). 605-618 (2022)
117. JØRGENSEN HS, NAKAYAMA H, REITH J, et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 27 (10). 1765-1769 (1996)
118. KAGIYAMA N, MONDILLO S, YOSHIDA K, et al. Subtypes of Atrial Functional Mitral Regurgitation: Imaging Insights Into Their Mechanisms and Therapeutic Implications. *JACC Cardiovascular Imaging*. 13 (3). 820-835. (2020)
119. KALIFA J, JALIFE J, ZAITSEV AV, et al. Intra-atrial pressure increases rate and

- organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 108 (6). 668-671 (2003)
120. KAMIOKA M, HIJIOKA N, MATSUMOTO Y, et al. Uncontrolled blood pressure affects atrial remodeling and adverse clinical outcome in paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology*. 41 (4). 402-410 (2018)
121. KANG SH, CHOI EK, HAN KD, et al. Underweight is a risk factor for atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *International journal of cardiology*. 215. 449-456 (2016)
122. KANNEL WB, ABBOTT RD, SAVAGE DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *The New England journal of medicine*. 306 (17). 1018-1022 (1982)
123. KANTHARIA BK. Lipid-lowering drugs: beyond lowering lipid levels to their influence on cardiac arrhythmias. *Heart rhythm*. 3 (8). 887-888 (2006)
124. KATO N, NITTA J, SATO A, et al. Characteristics of the nonpulmonary vein foci induced after second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 31 (1). 174-184 (2020)
125. KATO T, YAMASHITA T., SEKIGUCHI A., et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 17 (8). 890-894 (2006)
126. KHAYKIN Y, OOSTHUIZEN R, ZARNETT L, et al. Clinical predictors of arrhythmia recurrences following pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation: predicting arrhythmia recurrence post-PVAI. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 22 (11). 1206-1214 (2011)
127. KIM JY, KIM SH, SONG IG, et al. Achievement of successful pulmonary vein isolation: methods of adenosine testing and incremental benefit of exit block. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 46 (3). 315-324 (2016)
128. KIRCHHOF P, AURICCHIO A, BAX J, et al. 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 (11). 1006-1023 (2007)
129. KIRCHHOF P, CAMM AJ, GOETTE A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 383 (14). 1305-1316 (2020)
130. KISTLER PM, HO SY, RAJAPPAN K, et al. Electrophysiologic and anatomic characterization of sites resistant to electrical isolation during circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 18 (12). 1282-1288 (2007)
131. KISTLER PM. ESC 2022: Findings of CAPLA trial “do not support inclusion of posterior wall isolation” for persistent AF. *Cardiac Rhythm News*. URL: [www.cardiacrhythmnews.com/capla-trial-esc/](http://www.cardiacrhythmnews.com/capla-trial-esc/) (Stand: 01.09.2022, Zugriff:

- 17.10.2022)
132. A) KNECHT S, OELSCHLÄGER C, DUNING T et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European heart journal*. 29 (17). 2125-2132 (2008)
  133. B) KNECHT S, HOCINI M, WRIGHT M, et al. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *European heart journal*. 29 (19). 2359-2366 (2008)
  134. KNORRE K VON. Kryoballon-Pulmonalvenenisolation bei paroxysmalem Vorhofflimmern: Langzeitergebnisse und Prädiktoren für ein Rezidiv an einem universitären Zentrum. 34-35 (2018)
  135. KOBORI A., SHIZUTA S., INOUE K., et al. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking dormant electrical reconnection by adenosine triphosphate (UNDER-ATP) trial. *European heart journal*. 36 (46). 3276-3287 (2015)
  136. KORNEJ J, HINDRICKS G, ARYA A, et al. The APPLE Score - A Novel Score for the Prediction of Rhythm Outcomes after Repeat Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *PloS one*. 12 (1). E0169933 (2017)
  137. KUCK KH, ALBENQUE JP, CHUN KJ, et al. Repeat Ablation for Atrial Fibrillation Recurrence Post Cryoballoon or Radiofrequency Ablation in the FIREAND ICE Trial. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 12 (6). e007247 (2019)
  138. KUCK KH, BRUGADA J, FÜRNKRANZ A, et al. Impact of Female Sex on Clinical Outcomes in the FIRE AND ICE Trial of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 11 (5). e006204 (2018)
  139. KUCK KH, LEBEDEV DS, MIKHAYLOV EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *Europace*. 23 (3). 362-369 (2021)
  140. KUMAGAI K, NAITO S, NAKAMURA K, et al. ATP-induced dormant pulmonary veins originating from the carina region after circumferential pulmonary vein isolation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 21 (5). 494-500 (2010)
  141. KUROI A, MIYAZAKI S, USUI E, et al. Adenosine-provoked atrial fibrillation originating from non-pulmonary vein foci: the clinical significance and outcome after catheter ablation. *JACC. Clinical electrophysiology*. 1 (3). 127-135 (2015)
  142. LALANI GG, SCHRICKER A, GIBSON M, et al. Atrial conduction slows immediately before the onset of human atrial fibrillation: a bi-atrial contact mapping study of transitions to atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 59 (6). 595-606 (2012)
  143. LALLY JA, GNALL EM, SELTZER J, et al. Non-antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: a review of non-antiarrhythmic agents in prevention of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 18 (11). 1222-1228 (2007)

144. LANG RM, BADANO LP, MOR-AVI V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 28 (1). 1-39 (2015)
145. LEE SH, TAI CT, HSIEH MH, et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 10 (3). 221-226 (2004)
146. LE HEUZEY JY, PAZIAUD O, PIOT O et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *American heart journal*. 147 (1). 121-126 (2004)
147. LIN WS, TAI CT, HSIEH MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 107 (25). 3176-3183 (2003)
148. LINHART M, LEWALTER T, MITTMANN-BRAUN EL, et al. Left atrial pressure as predictor for recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 38 (2). 107-114 (2013)
149. LIP GYH, LIM HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *The Lancet. Neurology*. 6 (11). 981-993 (2007)
150. LIP GYH, NIEUWLAAT R, PISTERS R, et al. 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 (2): 263-272 (2010)
151. LIP GYH. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *Journal of the thrombosis and haemostasis*. 9 (1). 344-351 (2011)
152. MACIEL W, ANDRÉA E, ARAÚJO N, et al. Prognostic criteria of success and recurrence in circumferential ablation for the treatment of atrial fibrillation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 88 (2). 134-143 (2007)
153. MACLE L, KHAIRY P, WEERASOORIYA R, et al. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *The Lancet*. 386 (9994). 672-679 (2015)
154. MAGGIONI AP, LATINI R, CARSON PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *American heart journal*. 149 (3). 548-557 (2005)
155. MAGNANI JW, MOSER CB, MURABITO JM, et al. Association of sex hormones, aging, and atrial fibrillation in men: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 129 (2). 307-3012 (2014)
156. MANNING WJ, SILVERMAN DI, KATZ SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 23 (7). 1535-1540 (1994)
157. MARROUCHE NF, BRACHMANN J, ANDRESEN D, et al. Catheter Ablation for Atrial



- Fibrillation with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 378 (5). 417-427 (2018)
158. MCCREADY JW, SMEDLEY T, LAMBIASE PD, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*. 13 (3). 355-361 (2011)
159. MESQUITA J, CAVACO D, FERREIRA AM, et al. Very long-term outcomes after a single catheter ablation procedure for the treatment of atrial fibrillation-the protective role of antiarrhythmic drug therapy. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 52 (1). 39-45 (2018)
160. MIYAZAKI S, HORIE T, HACHIYA H, et al. The mechanisms of recurrent atrial arrhythmias after second-generation cryoballoon ablation. *American heart journal*. 221. 29-38 (2020)
161. MIYAZAKI S, KUWAHARA T, KOBORI A, et al. Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein antrum isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: long-term follow-up results. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 22 (6). 621-625 (2011)
162. MIYAZAKI S, TANIGUCHI H, KUSA S, et al. Factors predicting an arrhythmogenic superior vena cava in atrial fibrillation ablation: insight into the mechanism. *Heart rhythm*. 11 (9). 1560-1566 (2014)
163. MIYASAKA Y, BARNES ME, GERSH BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 114 (2). 119-125 (2006)
164. MOE GK ET ABILDSKOV JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American heart journal*. 58 (1). 59-70 (1959)
165. MONT L, BISBAL F, HERNÁNDEZ-MADRID A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: A multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *European Heart Journal*. 35 (8). 501-507 (2014)
166. MOTELEB AMAE, ZARIF JK, ALI AN. Incidence of Atrial Fibrosis in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients and its Impact on Recurrence after Pulmonary Vein Antral Isolation. *Journal of atrial fibrillation*. 11 (1) 1773 (2018)
167. MÜGGE A, KÜHN H, NIKUTTA P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 23 (3). 599-607 (1994)
168. NABAUER M, GERTH A, LIMBOURG T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. 11 (4). 423-434 (2009)
169. NADEMANEE K, MCKENZIE J, KOSAR E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology*. 43 (11). 2044-2053 (2004)

170. NADEMANEE K, MCKENZIE J, KOSAR E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology*. 43 (11). 2044-2053 (2004)
171. NAKAMURA K, NAITO S, KASENO K, et al. Optimal observation time after completion of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation to prevent chronic pulmonary vein reconnections. *International journal of cardiology*. 168 (6). 5300-5310 (2013)
172. NAKATANI Y, SAKAMOTO T, YAMAGUCHI Y, et al. Impacts of the body size on the left atrial wall thickness and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Heart and vessels*. 34 (8). 1351-1359 (2019)
173. NANTHAKUMAR K, PLUMB VJ, EPSTEIN AE, et al. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? *Circulation*. 109 (10). 1226-1229 (2004)
174. NATTEL S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 415 (6868). 219-226 (2002)
175. NAULT I, MIYAZAKI S, FORCLAZ A, et al. Drugs vs. ablation for the treatment of atrial fibrillation: the evidence supporting catheter ablation. *European Heart Journal*. 31 (9). 1046-1054 (2010)
176. NEEDLEMAN M, CALKINS H. The role of obesity and sleep apnea in atrial fibrillation. *Current opinion in cardiology*. 26 (1). 40-45 (2011)
177. NEILAN TG, MONGEON FP, SHAH RV, et al. Myocardial extracellular volume expansion and the risk of recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *JACC: Cardiovascular Imaging. Myocardial Extracellular Volume Expansion and the Risk of Recurrent Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation*. 7 (1). 1-11 (2014)
178. NERY PB, BELLIVEAU D, NAIR GM, et al. Relationship Between Pulmonary Vein Reconnection and Atrial Fibrillation Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2 (4). 474-483 (2016)
179. NEUMANN T, WÓJCIK M, BERKOWITSCH A, et al. Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. *Europace*. 15 (8). 1143-1149 (2013)
180. NINOMIYA Y, IRIKI Y, ISHIDA S, et al. Usefulness of the adenosine triphosphate with a sufficient observation period for detecting reconduction after pulmonary vein isolation. *Pacing and clinical electrophysiology*. 32 (10). 1307-1312 (2009)
181. NJOKU A, KANNABHIRAN M, ARORA R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace*. 20 (1). 33-42 (2018)
182. ORAL H, CHUGH A, GOOD E, et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial

- fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation*. 115 (20). 2606-2612 (2007)
183. OUYANG F, TILZ R, CHUN J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 122 (23). 2368-2377 (2010)
184. OUZOUNIAN M, LEE DS, LIU PP. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*. 5 (7). 375-386 (2008)
185. PACKER DL, KOWAL RC, WHEELAN KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 61 (16). 1713-1723 (2013)
186. PAN NH, TSAO HM, CHANG NC, et al. Aging dilates atrium and pulmonary veins: implications for the genesis of atrial fibrillation. *Chest*. 133 (1). 190-196 (2008)
187. PAPPONE C, SANTINELLI V, MANGUSO F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 109 (3). 327-334 (2004)
188. PAPPONE C, AUGELLO G, SALA S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 48 (11). 2340-2347 (2006)
189. PARIKH SS, JONS C, MCNITT S, et al. Predictive capability of left atrial size measured by CT, TEE, and TTE for recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation. *Pacing and clinical electrophysiology*. 33 (5). 532-540 (2010)
190. PARK HW, SHEN MJ, LIN SF, et al. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Current opinion in cardiology*. 27 (1). 24-28 (2012)
191. PARK JW, YU HT, KIM TH, et al. Mechanisms of Long-Term Recurrence 3 Years After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clinical Electrophysiology*. 6 (8). 999-1007 (2020)
192. PATEL D, MOHANTY P, DI BIASE L, et al. Outcomes and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in females. *Heart rhythm*. 7 (2). 167-172 (2010)
193. PATHAK RK, MIDDELDORP ME, LAU DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 64 (21). 2222-2231 (2014)
194. A) PATHAK RK, MIDDELDORP ME, MEREDITH M, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *Journal of the American College of Cardiology*. 65 (20). 2159-2169 (2015)
195. B) PATHAK RK, ELLIOTT A, MIDDELDORP ME, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals with Atrial Fibrillation: The

- CARDIO-FIT Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 66 (9). 985-996 (2015)
196. PATTEN M, MAAS R, BAUER P, et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias-results of the SOPAT trial. *European heart journal*. 25 (16). 1395-1404 (2004)
197. PO SS, SCHERLAG BJ, YAMANASHI WS et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm*. 3 (2). 201-208 (2006)
198. PRADELLA M, STICHERLING C, SPIES F, et al. Burden-based classification of atrial fibrillation predicts multiple-procedure success of pulmonary vein isolation. *Journal of cardiology*. 74 (1). 53-59 (2019)
199. PRITCHETT AM, JACOBSEN SJ, MAHONEY DW, et al. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 41 (6). 1036-1043 (2003)
200. PSATY BM, MANOLIO TA, KULLER LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 96 (7). 2455-2461 (1997)
201. RAFFA S, GROSSE A, BRUNELLI M, et al. Voltage mapping and pacing to assess the level of pulmonary venous isolation achieved with a novel circular multielectrode ablation catheter. *Europace*. 12 (7). 933-940 (2010)
202. RAMADEEN A, CONNELLY KA, LEONG-POI H, et al. N-3 polyunsaturated fatty acid supplementation does not reduce vulnerability to atrial fibrillation in remodeling atria. *Heart rhythm*. 9 (7). 1115-1122 (2012)
203. RAVELLI F, ALLESSIE M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation*. 96 (5). 1686-1695 (1997)
204. RICCIARDI D, ARENA G, VERLATO R, et al. Sex effect on efficacy of pulmonary vein cryoablation in patients with atrial fibrillation: data from the multicenter real-world 1STOP project. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 56 (1). 9-18 (2019)
205. ROSENGREN A, HAUPTMAN PJ, LAPPAS G, et al. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *European heart journal*. 30 (9). 1113-1120 (2009)
206. RUMBERGER JA, SIMONS DB, FITZPATRICK LA, et al. Coronary Calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. *Circulation*. 92 (8). 2157-2162 (1995)
207. SADOSHIMA J, XU Y, SLAYTER HS, Izumo S, et al. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell*. 75 (5). 977-984 (1993)

208. SALUKHE TV, WILLEMS S, DREWITZ I, et al. Propofol sedation administered by cardiologists without assisted ventilation for long cardiac interventions: an assessment of 1000 consecutive patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Europace*. 14 (3). 325-330 (2012)
209. SAUER WH, MCKERNAN ML, LIN D, et al. Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 3 (9). 1024-1028 (2006)
210. SAWHNEY N, ANOUSHEH R, CHEN WC, et al. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 104 (3). 366-372 (2009)
211. SAYGILI E, RANA OR, SAYGILI E, et al. Losartan prevents stretch-induced electrical remodeling in cultured atrial neonatal myocytes. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 292 (6). H2898-2905 (2007)
212. SCHMIDT B, Ernst S, Ouyang F, et al. External and endoluminal analysis of left atrial anatomy and the pulmonary veins in three-dimensional reconstructions of magnetic resonance angiography: the full insight from inside. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 17 (9). 957-964 (2006)
213. SCHMIDT EU, SCHNEIDER R, LAUSCHKE J, et al. The HATCH and CHA2DS 2-VASc scores. Prognostic value in pulmonary vein isolation. *Herz*. 39 (3). 343-348 (2014)
214. SCHMITT C, NDREPEPA G, WEBER S, et al. Biatrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 89 (12). 1381-1387 (2002)
215. SCHNABEL RB, SULLIVAN LM, LEVY D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 373 (9665). 739-745 (2009)
216. SCHOTTEN U, VERHEULE S, KIRCHHOF P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews*. 91 (1). 265-325 (2011)
217. SCHREIBER D, ROSTOCK T, FRÖHLICH M, et al. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circulation*. 8 (2). 308-317 (2015)
218. SHAH AN, MITTAL S, SICHROVSKY TC, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 19 (7). 661-667 (2008)
219. SHAH D, HAÏSSAGUERRE M, JAIS P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing and clinical electrophysiology*. 26 (7 Pt 2). 1631-1635 (2003)
220. SHARMA R, ONI OA, GUPTA K, et al. Normalization of Testosterone Levels After Testosterone Replacement Therapy Is Associated with Decreased Incidence of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 6 (5). e004880 (2017)

221. SHEN MJ, CHOI EK, TAN AY, et al. Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nature reviews. Cardiology*. 9 (1). 30-39 (2011)
222. SHEN MJ ET ZIPES DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circulation research*. 114 (6). 1004-1021 (2014)
223. SHIN SH, PARK MY, OH WJ, et al. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 21 (6). 697-702 (2008)
224. SHIRANI J, BEREZOWSKI K, ROBERTS WC. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *The American journal of cardiology*. 76 (5). 414-418 (1995)
225. SIE HT, BEUKEMA WP, ELVAN A, et al. New strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 58 (3). 501-509 (2003)
226. SILBIGER JJ. Mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation: Far more complicated than just left atrial remodeling. *Echocardiography*. 36 (1). 164-169 (2019)
227. SOHNS C, VON GRUBEN V, SOSSALLA S, et al. Antiarrhythmic drug therapy for maintaining sinus rhythm early after pulmonary vein ablation in patients with symptomatic atrial fibrillation. *Cardiovascular therapeutics*. 32 (1). 7-12 (2014)
228. SORGENTE A, TUNG P, WYLIE J, JOSEPHSON ME. Six-year follow-up after catheter ablation of atrial fibrillation: a palliation more than a true cure. *The American journal of cardiology*. 109 (8). 1179-1186 (2012)
229. SOTOMI Y, INOUE K, ITO N, et al. Cause of very late recurrence of atrial fibrillation or flutter after catheter ablation for atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 111 (4). 552-556 (2013)
230. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ergebnisse des Mikrozensus 2017: Körpermaße nach Altersgruppen Frauen. URL: [www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-frauen.html](http://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-frauen.html) (Stand: 21.03.2019, Zugriff: 04.05. 2019)
231. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ergebnisse des Mikrozensus 2017: Körpermaße nach Altersgruppen Männer. URL: [www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-maenner.html](http://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-maenner.html) (Stand: 21.03.2019, Zugriff: 04.05.2019)
232. STEINBERG JS, PALEKAR R, SICHROVSKY T, et al. Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 11 (5). 771-776 (2014)
233. STEWART S, HART CL, HOLE DJ, et al. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *American Heart Journal*. 86 (5). 516-521 (2001)

234. STRAUBE F, DORWARTH U, HARTL S, et al. Outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation with the cryoballoon using two different application times: the 4- versus 3-min protocol. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 45 (2). 169-177 (2016)
235. STRISCIUGLIO T, DI GIOIA G, CHATZIKYRIAKOU S, et al. Left atrial volume computed by 3D rotational angiography best predicts atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein isolation. *The international journal of cardiovascular imaging*. 34 (3). 337-342 (2018)
236. TAKAMIYA T, INABA O, NITTA J, et al. Association between the locations of non-pulmonary vein triggers and ablation outcomes in repeat procedures after cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 62 (2). 381-389 (2021)
237. TAKIGAWA M, TAKAHASHI A, KUWAHARA T, et al. Impact of non-pulmonary vein foci on the outcome of the second session of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 26 (7). 739-746 (2015)
238. THEMISTOCLAKIS S, SCHWEIKERT RA, SALIBA WI, et al. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm*. 5 (5). 679-685 (2008)
239. TILZ RR, RILLIG A, THUM AM, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *Journal of the American College of Cardiology*. 60 (19). 1921-1929 (2012)
240. TRITTO M, DE PONTI R, SALERNO-URIARTE JA, et al. Adenosine restores atrio-venous conduction after apparently successful ostial isolation of the pulmonary veins. *European heart journal*. 25 (23). 2155-2163 (2004)
241. TUAN TC, CHANG SL, TSAO HM, et al. The impact of age on the electroanatomical characteristics and outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 21 (9). 966-972 (2010)
242. TURAKHIA MP, SHAFRIN J, BOGNAR K, et al. Estimated prevalence of undiagnosed atrial fibrillation in the United States. *PloS One*. 13 (4). e0195088 (2018)
243. TURCO P, DE SIMONE A, LA ROCCA V, et al. Antiarrhythmic drug therapy after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology*. 30 (1). 112-115 (2007)
244. TZOU WS, MARCHLINSKI FE, ZADO ES, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 3 (3). 237-242 (2010)
245. VALEMBOIS L, AUDUREAU E, TAKEDA A, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 9 (9): CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub5 (2019)
246. VASAMREDDY CR, LICKFETT L, JAYAM VK, et al. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *Journal of*

- cardiovascular electrophysiology. 15 (6). 692-697 (2004)
247. VAZIRI SM, LARSON MG, LAUER MS, et al. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. Hypertension. 25 (6). 1155-1160 (1995)
248. A) VERMA A, KILICASLAN F, PISANO E, et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. Circulation. 112 (5). 627-635 (2005)
249. B) VERMA A, WAZNI OM, MARROUCHE NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. Journal of the American College of Cardiology. 45 (2). 285-292 (2005)
250. VERMA A, NOVAK P, MACLE L, et al. A prospective, multicenter evaluation of ablating complex fractionated electrograms (CFEs) during atrial fibrillation (AF) identified by an automated mapping algorithm: acute effects on AF and efficacy as an adjuvant strategy. Heart rhythm. 5 (2). 198-205 (2008)
251. VERMA A, JIANG CY, BETTS TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 372 (19). 1812-1822 (2015)
252. VERMES E, TARDIF JC, BOURASSA MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation. 107 (23). 2926-2931 (2003)
253. VON BARY C, DORNIA C, EISSNERT C, et al. Predictive value of left atrial volume measured by non-invasive cardiac imaging in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. Journal of interventional cardiac electrophysiology. 34 (2). 181-188 (2012)
254. WANG N, PHAN S, KANAGARATNAM A, et al. Adenosine Testing After Atrial Fibrillation Ablation: Systematic Review and Meta-Analysis. Heart, Lung and Circulation. 27 (5). 601-610 (2018)
255. WANG TJ, LARSON MG, LEVY D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham Heart Study. Circulation. 107 (23). 2920-2925 (2003)
256. WANG TJ, PARISE H, LEVY D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. Journal of the American Medical Association. 292 (20). 2471-2477 (2004)
257. WANG XH, LIU X, SUN YM, et al. Early identification and treatment of PV reconnections: role of observation time and impact on clinical results of atrial fibrillation ablation. Europace. 9 (7). 481-486 (2007)
258. WATTIGNEY WA, MENSAH GA AND CROFT JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. Circulation. 108 (6). 711-716 (2003)



259. WAZNI OM, DANDAMUDI G, SOOD N, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 384 (4). 316-324 (2021)
260. WEERASOORIYA R, KHAIRY P, LITALIEN J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *Journal of the American College of Cardiology*. 57 (2). 160-166 (2011)
261. WEIMAR T, SCHENA S, BAILEY MS, et al. The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 5 (1). 8-14 (2012)
262. WILKE T, GROTH A, MUELLER S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 15 (4). 486-493 (2013)
263. WILKENSCHOFF U, KRUCK I, MÜHR-WILKENSCHOFF F. *Handbuch der Echokardiografie*. Georg Thieme Verlag. p 266-267. Stuttgart; New York 2017
264. WILLEMS S, KLEMM H, ROSTOCK T et al. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *European heart journal*. 27 (23). 2871-2878 (2006)
265. WINKLE RA, MEAD RH, ENGEL G, et al. Long-term results of atrial fibrillation ablation: the importance of all initial ablation failures undergoing a repeat ablation. *American heart journal*. 162 (1). 193-200 (2011)
266. WINKLE RA, JARMAN JW, MEAD RH, et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Heart rhythm*. 13 (11). 2119-2125 (2016)
267. WOLF PA, MITCHELL JB, BAKER CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Archives of internal medicine*. 158 (3). 229-234 (1998)
268. WYSE DG, WALDO AL DIMARCO JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 347 (23). 1825-1833 (2002)
269. YAGISHITA A, GIMBEL JR, DE OLIVEIRA S, et al. Long-Term Outcome of Left Atrial Voltage-Guided Substrate Ablation During Atrial Fibrillation: A Novel Adjunctive Ablation Strategy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 28 (2). 147-155 (2017)
270. YAMADA T, MURAKAMI Y, OKADA T, et al. Plasma brain natriuretic peptide level after hybrid therapy with pulmonary vein isolation and antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *International heart journal*. 49 (2). 143-151 (2008)
271. YANG G, ZHENG L, JIANG C, et al. Circumferential Pulmonary Vein Isolation Plus Low-Voltage Area Modification in Persistent Atrial Fibrillation: The STABLE-SR-II Trial. *JACC. Clinical electrophysiology*. 8 (7). 882-891 (2022)
272. YOSHIDA K, ULFARSSON M, ORAL H, et al. Left atrial pressure and dominant frequency of atrial fibrillation in humans. *Heart rhythm*. 8 (2). 181-187 (2011)

273. YU HT, YANG PS, KIM TH, et al. Poor Rhythm Outcome of Catheter Ablation for Early-Onset Atrial Fibrillation in Women - Mechanistic Insight. *Circulation journal*. 82 (9). 2259-2268 (2018)
274. YU R, DONG J, ZHANG Z, et al. Characteristics in image integration system guiding catheter ablation of atrial fibrillation with a common ostium of inferior pulmonary veins. *Pacing and clinical electrophysiology*. 31 (1). 93-98 (2008)
275. ZADO E, SANTANGELI P, HUTCHINSON MD, et al. Gender differences in prevalence and distribution of provokable non-pulmonary vein triggers found during atrial fibrillation ablation. *Heart rhythm*. 11. S283 (2014)
276. ZELJKOVIC I, KNECHT S, SPIES F, et al. Paroxysmal atrial fibrillation recurrence after redo procedure-ablation modality impact. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 57 (1). 77-85 (2020)
277. ZHENG S, JIANG W, DAI J, et al. Five-year outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the cardiovascular electrophysiology*. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 31 (3). 621-628 (2020)

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J.-C. Geller für die Möglichkeit zur Bearbeitung dieses spannenden Themas, seine umfassende Unterstützung und konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit.

Mein persönlicher Dank gilt ebenso dem gesamten Team der Kardiologie und Rhythmologie der Zentralklinik Bad Berka für die Bereitstellung der Daten sowie Ihre herzliche und offene Art.

Danken möchte ich außerdem dem Institut für medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften der Universität Jena zur Einführung in die statistische Datenanalyse.

Zuletzt gilt mein aufrichtiger Dank meinem Partner, meiner Familie und meinen Freunden, die mich stets moralisch und mit hilfreichen Anregungen unterstützt haben und mir die notwendige Motivation zum Abschluss dieser Arbeit gaben.

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Pathomechanismen eines Spätrezidivs von Vorhofflimmern nach initial erfolgreicher Pulmonalvenenisolation**

aus der Abteilung für Rhythmologie und invasive Elektrophysiologie der Klinik für Kardiologie, Zentralklinik Bad Berka mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. J.-C. Geller ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Gneus, den

## **Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung**

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Gneus, den

## **Darstellung des Bildungsweges**

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## Anhang

**Anl. 1: Agaston-Äquivalenz-Score nach RUMBERGER et al. (1995)**

Score	Schweregrad
0	keine Kalzifikation
> 0-10	minimale Koronarkalzifikation
> 10-100	leichte Koronarkalzifikation
> 100-400	mäßige Koronarkalzifikation
> 400	schwere Koronarkalzifikation

**Anl. 2: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score nach LIP et al. (2010)**

Akronym	Risikofaktor	Punkte
C	chronische HI, Mitralklappenventien oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Hypertonus (art. Hypertonie)	1
A2	Alter $\geq$ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	Schlaganfall/ transitorische ischämische Attacke/ Thromboembolie	2
V	vaskuläre Vorerkrankungen, KHK, periphere art. Verschlusskrankheit oder Aortenplaque	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc	Sex category: weibl. Geschlecht	1

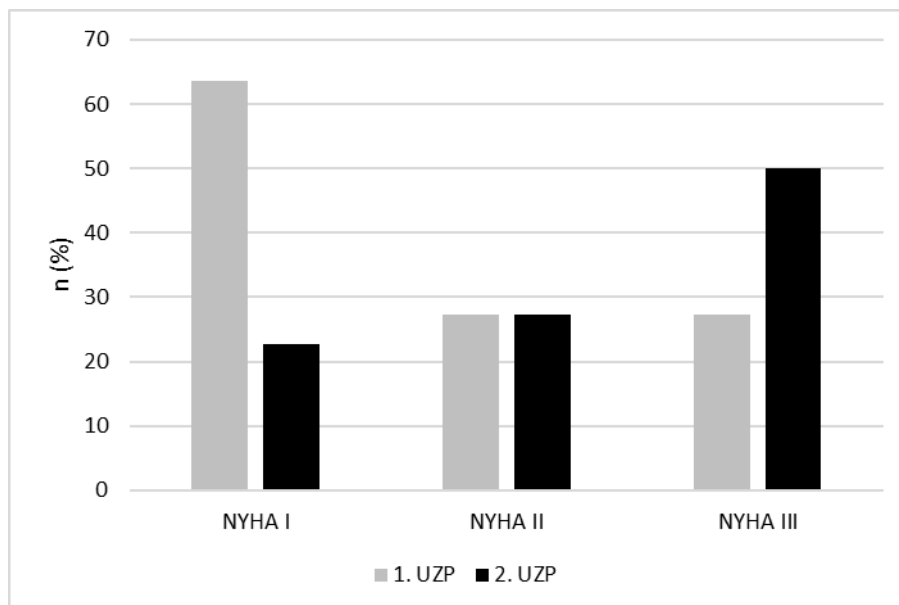
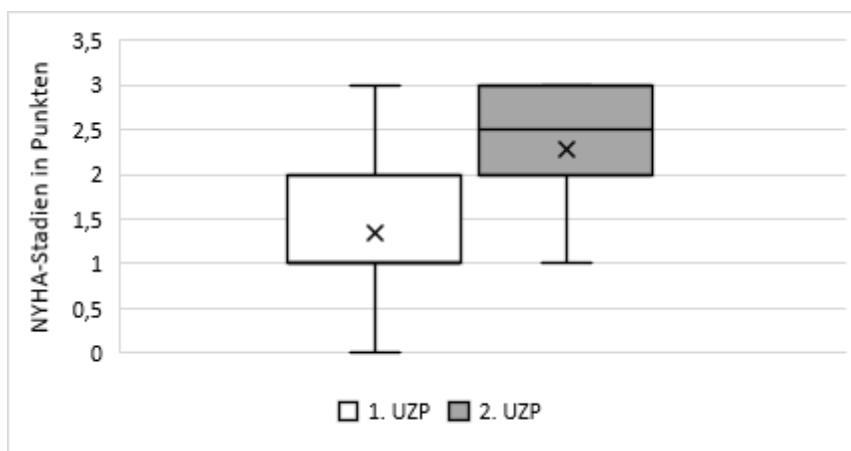
Score-Summe	Männer	Frauen
0	keine Antikoagulation	keine Antikoagulation
1	Antikoagulation nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung	keine Antikoagulation
2	Antikoagulation	Antikoagulation nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung
$\geq 3$	Antikoagulation	Antikoagulation

**Anl. 3: New York Heart Association-Classification (NYHA-Klassifikation)**

NYHA-Stadium	Belastbarkeit
I	trotz objektiver kardialer Dysfunktion uneingeschränkte Belastbarkeit, keine Symptome
II	Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei normaler Belastung
III	Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei leichter Belastung
IV	Symptome der HI in Ruhe, Verschlechterung bei geringster Belastung

**Anl. 4: Subjektives Beschwerdeempfinden der Herzinsuffizienz anhand des NYHA-Stadiums der**



**Patienten an beiden UZP (NYHA: New York Heart Association)**

**Anl. 5: Vergleich der NYHA-Stadien der Patienten zum ersten und zweiten UZP mittels Box-Plots**

**Anl. 6: Antiarrhythmika-Klassen nach Vaughan-Williams**

Klasse	Wirkmechanismus	Wirkstoff
<b>Ia</b>	Natriumkanal-Blocker	Ia: Ajmalin, Chinidin, Procainamid, Disopyramid Ib: Lidocain, Mexiletin, Diphenylhydantoin, Tocainid Ic: Propafenon, Flecainid, Aprindin
<b>II</b>	Beta-Blocker	Metoprolol, Propranolol, (Sotalol)
<b>III</b>	Kaliumkanal-Blocker	Amiodaron, Dronedaron, Sotalol
<b>IV</b>	Calciumkanal-Blocker	Verapamil, Diltiazem, Gallopamil

**Anl. 7: Bisherige Therapieansätze bezüglich der Herzrhythmusstörung vor dem ersten**

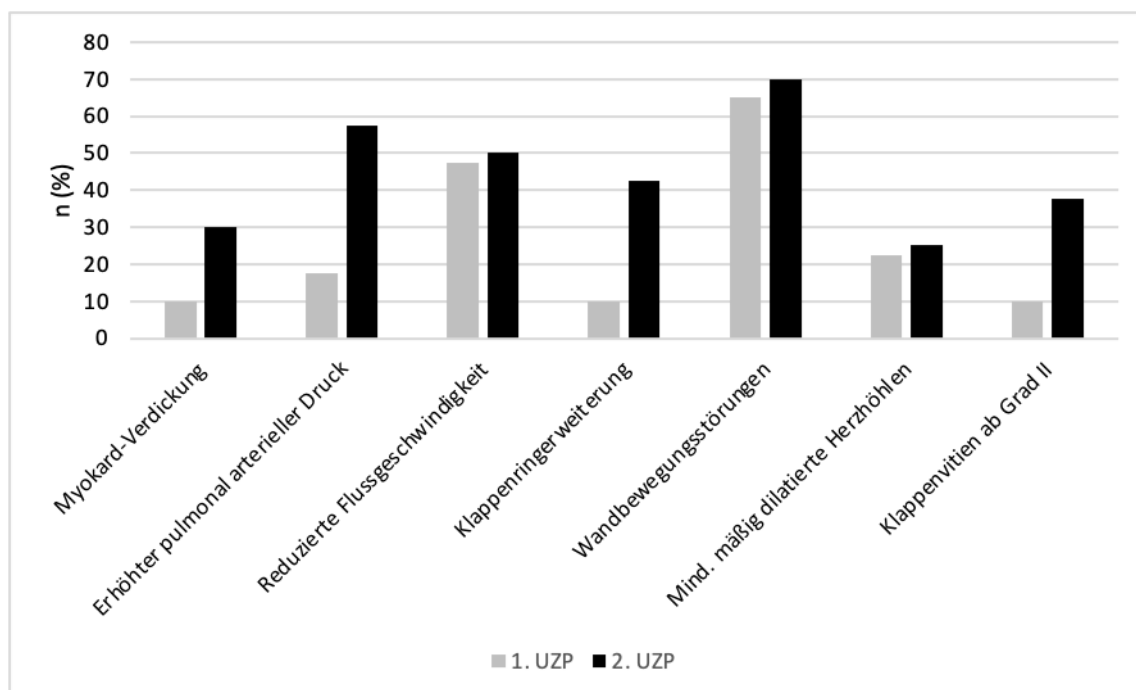
**Untersuchungszeitpunkt** (EPU: elektrophysiologische Untersuchung, IQR: Interquartilsabstand, mind: mindestens, Pat: Patient, UZP: Untersuchungszeitpunkt)

	1. UZP	2. UZP	p-Wert
<b>Kardioversion</b>			
Mind. 1 elektrische Kardioversion vor UZP (n; %)	20; 50 %	13; 32,5 %	0,092
Mind. 1 medikamentöse Kardioversion vor UZP (n; %)	6; 15 %	3; 7,5 %	0,453
<b>Elektrische physiologische Untersuchung</b>			
Mind. 1 EPU mit Vorhofablation vor UZP (n; %)	13; 32,5 %	40; 100 %	<0,001
<b>Antiarrhythmika</b>			
Pat. mit Einnahme mind. eines Antiarrhythmikums (n; %)	37; 92,5 %	38; 95 %	>0,999
Einnahme Antiarrhythmikum Klasse I (n; %)	9/37; 24,32 %	6/38; 15,79 %	0,508
Einnahme Antiarrhythmikum Klasse II (n; %)	31/37; 83,78 %	32/38; 84,21 %	>0,999
Einnahme Antiarrhythmikum Klasse III (n; %)	12/37; 32,43%	16/38; 42,11 %	0,424
Einnahme Antiarrhythmikum Klasse IV (n; %)	0/37; 0 %	1/38; 2,63 %	>0,999
Anzahl an Antiarrhythmika pro Patient (n; IQR)	1 (1;2)	1 (1;2)	0,572

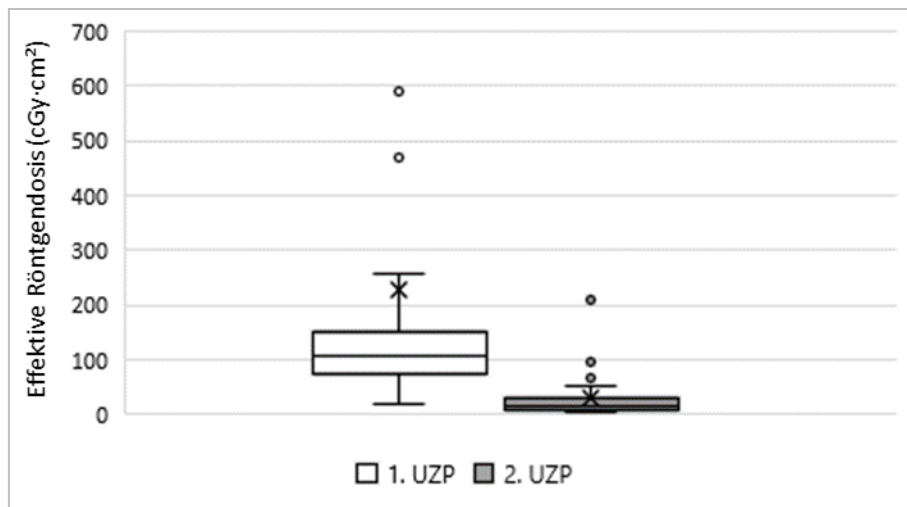
#### Anl. 8: Post-interventionelle Antiarrhythmika-Therapie

Merkmal	1. UZP	2. UZP	p-Wert
Pat. mit anschließender Antiarrhythmikum-Therapie (n; %)	28; 70 %	18; 45 %	<b>0,021</b>

#### Anl. 9: Pathologische Befunde in der Echokardiographie an beiden UZP



**Anl. 10: Vergleich der effektiven Röntgendosis mittels Box-Plots am ersten und zweiten UZP (cGy·cm<sup>2</sup>: Zenti-Gray·Quadratzentimeter)**



Anl. 11: Prädiktoren für Spätrezidive (AAD: Antiarrhythmika, parox.: paroxysmal, persist.: persistierend, k.A.: keine Angabe)

	Follow-Up in Monaten	blanking period	Vorhofflimmern-Typ	Erfolgsquote	multiple Ablationen	AAD nach Ablation	Prädiktoren für Misserfolg der PVI (bis auf unsere Daten p-Wert der multivarianten Analyse)
<b>unsere Daten</b>	61,08 ± 18,71 57 (43,5; 72,75)	48 Stunden	parox. Vorhofflimmern (77,5 %) persist. Vorhofflimmern (22,5 %)	-parox. /persist. Vorhofflimmern: 0 %	32,5 %	ja	-höheres Alter (p<0,001) -höhere CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score (p<0,001) -arterielle Hypertonie (p=0,031) -Hyperlipoproteinämie (p=0,006) -höherer NYHA-Score (p=0,006) -reduzierte LV-EF (p=0,001) -Myokard-Verdickung (p=0,039) -erhöhter pulmonal-arterieller Druck (p<0,001) -Klappenitium mind. Grad II (p=0,007) -erhöhtes LA-Volumen (p=0,029)
<b>Abugattas et al. 2019</b>	60,6 ± 26,52	3 Monate	parox. Vorhofflimmern (56,7 %) nicht-parox. Vorhofflimmern (43,3 %)	-parox. Vorhofflimmern: 73 % -nicht-parox. Vorhofflimmern: 50,4 %	66,4 %	ja	-nicht-parox. Vorhofflimmern (p=0,022) -frühes Rezidiv (≤3 Monate) nach PVI (p=0,017)
<b>Akkaya et al. 2018</b>	36 (IQR 27; 42)	3 Monate	parox. Vorhofflimmern (73,2 %) persist. Vorhofflimmern (26,8 %)	-parox. Vorhofflimmern. (81,1 %) -persist. Vorhofflimmern. (71,2 %)	nein	nein	-persistierendes Vorhofflimmern (p=0,03) -vergrößerte LA-Fläche (>21 cm <sup>2</sup> , p<0,01) -abnormale PV-Anatomie (p<0,01) -längere Vorhofflimmern-Dauer (>3 Jahre, p<0,01) -weibl. Geschlecht (p=0,02)
<b>Bertaglia et al. 2010</b>	49,7 ± 13,3	k.A.	parox. Vorhofflimmern (57,6 %) persist. Vorhofflimmern (42,4 %)	-parox. /persist. Vorhofflimmern: 58,2 %	nein	ja	-keine Prädiktoren
<b>Bertaglia et al. 2017</b>	144	nein	parox. Vorhofflimmern persist. Vorhofflimmern.	-parox. /persist. Vorhofflimmern: 27,9 %	nein	ja	-Therapie nur mit Antiarrhythmika und ohne Ablation (p<0,001) -längere Zeit seit erster Vorhofflimmern-Episode (p=0,041)
<b>Bhargava et al. 2009</b>	57 ± 17	k.A.	parox. Vorhofflimmern (51,85 %) nicht-parox. Vorhofflimmern (48,15 %)	single -parox. Vorhofflimmern: 77,6 % -nicht-parox. Vorhofflimmern: 67,2 %	74,55 %	nein	-nicht-parox. Vorhofflimmern (p<0,001)

				<i>multiple</i> -parox. Vorhofflimmern: 92,4 % -nicht-parox. Vorhofflimmern: 84 %			
<b>Chao et al. 2012</b>	36,8	2 Monate	nicht-parox. Vorhofflimmern (100 %)	single: 28,4 % multiple: 51,1 %	53,41 %	nein	-CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -Score $\geq 3$ (p=0,041) -vergrößerter LA-Durchmesser (p=0,012)
<b>Chelu et al. 2018</b>	60	3 Monate	parox. Vorhofflimmern (40,33 %) nicht parox. Vorhofflimmern (59,67 %)	parox. /nicht-parox. Vorhofflimmern: 50,97 %	39,61 %	ja	-höherer Fibrosegrad nach Utah-Klassifikation im LA (p<0,001)
<b>Chou et al. 2018</b>	64,5 $\pm$ 43,2	nein	parox. Vorhofflimmern (79,3 %) nicht-parox. Vorhofflimmern (20,7 %)	parox. /nicht-parox. Vorhofflimmern: 85,5 %	ja	ja	-LA-EF (p<0,001) -BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (p<0,001) -Schlaganfall (p=0,016) -längere Vorhofflimmern-Dauer (p=0,023) -Mitralsuffizienz (p=0,009) -zusätzliche lineare Ablation im LA (p=0,037)
<b>De Greef et al. 2018</b>	44,3 $\pm$ 21	1 Monat	parox. Vorhofflimmern (58,5 %) persist. Vorhofflimmern (41 %) lang-persist. Vorhofflimmern (0,7 %)	parox. /persist. /lang-persist. Vorhofflimmern: 45,2 $\pm$ 2 %	nein	nein	-Vorhofflimmern-Typ (p=0,001) -Größe des LA (p<0,001) -längere Zeit von der Diagnose bis zu Ablation (p=0,001) -Ablationstechnik (p=0,012) -Jahr der Ablation (p=0,045)
<b>Gang et al. 2015</b>	50,4 (IQR 19,2; 54)	3 Monate	parox. Vorhofflimmern (62,9 %) persist. Vorhofflimmern (22,58 %) lang-persist. Vorhofflimmern (14,52 %)	parox. Vorhofflimmern: 76,92 % persist. Vorhofflimmern: 64,29 % lang persist. Vorhofflimmern: 77,78 %	nein	ja	- $\geq 142$ vorzeitige atriale Komplexe pro Tag (p=0,01)
<b>Gaita et al. 2008</b>	41,4 $\pm$ 6,2	2 Monate	parox. Vorhofflimmern (61,27 %) persist. Vorhofflimmern. (38,73 %)	<i>single</i> parox. Vorhofflimmern: 53 % nicht-parox. Vorhofflimmern: 41 %  <i>multiple</i> parox. Vorhofflimmern:	48,53 %	nein	-reine PVI ohne zusätzliche lineare Läsionen im LA (parox. Vorhofflimmern p=0,02, persist. Vorhofflimmern p=0,018)

				76,99 % nicht-parox. Vorhofflimmern: 62,86 %			
<b>Gökoğlan et al. 2016</b>	144	3 Monate	parox. Vorhofflimmern (100 %)	single: 58,7 % multiple: 86,9 %	30,41 %	keine Klasse I und III AAD	-Alter $\geq 65$ Jahre ( $p < 0,001$ ) -weibl. Geschlecht ( $p < 0,001$ ) -BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup> ( $p = 0,037$ ) -vergrößerter LA-Diameter ( $p = 0,014$ )
<b>Hussein et al. 2011</b>	55 (IQR: 54; 56)	2 Monate	parox. Vorhofflimmern (58 %) persist. Vorhofflimmern (30,8 %) lang-persist. (11,2 %)	single: 61,73 % multiple: 79,42 %	22,62 %	nein	-erhöhtes Alter ( $p = 0,07$ ) -nicht-parox. Vorhofflimmern ( $p = 0,03$ ) -vergrößerter LA-Durchmesser ( $p = 0,02$ )
<b>Marrouche et al. 2018</b>	37,4 $\pm$ 17,7	3 Monate*	parox. Vorhofflimmern (30,17 %) persist. Vorhofflimmern (41,34 %) lang-persist. Vorhofflimmern (28,49 %)	parox. / persist. Vorhofflimmern: 63,1 %	ja	nein	-LV-EF $\leq 25$ % ( $p = 0,01$ )
<b>Mesquita et al. 2018</b>	60 (IQR: 24; 108)	3 Monate	parox. Vorhofflimmern (64 %) persist. Vorhofflimmern (29 %) lang-persist. Vorhofflimmern (7 %)	parox. / nicht-parox. Vorhofflimmern.: 43 %	nein	ja	-weibl. Geschlecht ( $p = 0,032$ ) -nicht-parox. Vorhofflimmern ( $p = 0,05$ ) -erhöhtes LA-Volumen/vergrößerte Körperoberfläche ( $p = 0,008$ )
<b>Neumann et al. 2013</b>	60	3 Monate	parox. Vorhofflimmern (100 %)	parox. Vorhofflimmern: 53 %	nein	ja	-vergrößertes normalisiertes linkes Atrium ( $\geq 10,25$ , $p < 0,001$ )
<b>Park et al. 2020</b>	50 (IQR: 44; 61)	3 Monate	parox. Vorhofflimmern (63,5 %) persist. Vorhofflimmern (36,5 %)	parox. / persist. Vorhofflimmern: 49,73 %	16,45 %	k.A.	-niedrigere Spannung im LA ( $p = 0,001$ )
<b>Sawhney et al. 2009</b>	63 $\pm$ 5	nein	parox. Vorhofflimmern (100 %)	single: 56 % multiple: 84 %	43,66 %	nein	-arterielle Hypertonie ( $p = 0,003$ )
<b>Steinberg et al. 2014</b>	40,7 $\pm$ 27	k.A.	parox. / persist. Vorhofflimmern	parox. / persist. Vorhofflimmern: 78,2 %	12,1 %	k.A.	-persistierendes Vorhofflimmern ( $p < 0,001$ ) -arterielle Hypertonie ( $p = 0,009$ )
<b>Schreiber et al. 2015</b>	59 $\pm$ 16	3 Monate	persist. Vorhofflimmern (100 %)	single: 20,1 % multiple: 55,9 %	65,11 %	ja	-weibl. Geschlecht ( $p = 0,027$ ) -strukturelle Herzerkrankung ( $p = 0,047$ ) -höherer Anzahl an Prozeduren ( $p = 0,003$ )

							-Versagen der Vorhofflimmerbeendigung während Indexprozedur (p=0,002)
<b>Sorgente et al. 2012</b>	72 (IQR 58,56; 87,24)	1 Monat	parox. Vorhofflimmern (39 %) nicht-parox. Vorhofflimmern (61 %)	parox. Vorhofflimmern: 36 % nicht-parox. Vorhofflimmern: 15 % single: 22,33 % multiple: 40,78 %	40,78 %	ja	-nicht-parox. Vorhofflimmern (p=0,02)
<b>Themistoclakis et al. 2008</b>	41 ± 10	nein	parox. Vorhofflimmern (54 %) persist. Vorhofflimmern (18 %) permanentes Vorhofflimmern (28 %)	parox. /persist. /permanentes Vorhofflimmern: 37,9 %	nein	k.A.	-längere Vorhofflimmern-Dauer (p=0,29) -arterielle Hypertonie (p=0,009) -persistierendes Vorhofflimmern (p=0,002) -permanentes Vorhofflimmern (p<0,001) -Frührezidiv (innerhalb der ersten 3 Monate) nach PVI (p<0,001)
<b>Tzou et al. 2010</b>	70,8 ± 18	nein	parox. Vorhofflimmern (85 %) nicht-parox. Vorhofflimmern (15 %)	parox. /nicht-parox. Vorhofflimmern: 71 %	nein	ja	-persistierendes Vorhofflimmern (p=0,005) -höheres Alter (p=0,036)
<b>Weerasooriya et al. 2011</b>	54 (IQR 51; 60)	k.A.	parox. Vorhofflimmern (64 %) persist. Vorhofflimmern (22 %) lang-persist. Vorhofflimmern (14 %)	single: 29 % multiple: 63 %	51 %	nein	-lang-persistierendes Vorhofflimmern (p=0,046) -Klappenfehler (p=0,001) -nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie (p<0,001)
<b>Zheng et al. 2020</b>	61,9 ± 31,6	1 Monat	parox. Vorhofflimmern (50 %) persist. Vorhofflimmern (50 %)	single: 41,7 % multiple: 68,3 %	40 %	ja	-weibl. Geschlecht (p=0,019) -NYHA ≥III (p=0,042) -LA-Durchmesser ≥50 mm (p=0,004)

\*ausgenommen Todesereignisse