

**Inzidenz und Prädiktoren des  
Vorhofflimmerrezidivs bei Patienten oder Patientinnen nach  
Katheterablation von Vorhofflimmern**

eingereicht von

**Jakob Ebner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Kardiologie**

**des LKH Univ. Klinikums Graz**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniel Scherr

und Dr. med. univ. Martin Manninger-Wünscher

Graz, am 16.12.2015

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.12.2015

Jakob Ebner eh.

## Vorwort

Seit dem 3. Semester meines Studiums arbeite ich nebenbei in der Arbeitsgruppe um Daniel Scherr mit und hatte somit die einzigartige Gelegenheit schon als Student einen Einblick in die Arbeitsweise von Wissenschaftlern zu gewinnen. Wir beschäftigen uns sowohl auf dem Gebiet der Grundlagenforschung als auch auf dem Gebiet der klinischen Forschung mit der Ätiologie, Pathophysiologie und Therapie der Vorhofflimmererkrankung. Im Rahmen des von der Europäischen Union geförderten EUTRAF Projektes, dem European Network for Translational Research in Atrial Fibrillation führten wir ein Großtiermodell mit Schweinen durch, womit für mich unzählige Stunden Arbeit im Tierlabor verbunden waren. Hierbei konnte ich extrem wichtige Erfahrung im Bereich der Elektrophysiologie, der Narkoseeinleitung, der Narkoseaufrechterhaltung sowie im Handling von Herzkathetern sammeln. Nach und nach wurde mir innerhalb der Arbeitsgruppe immer mehr Verantwortung übertragen, bis ich schließlich mit meinem ersten eigenen Projekt betraut wurde: Der Erstellung der Grazer Vorhofflimmerdatenbank, die dieser Arbeit zu Grunde liegt.

Die Inzidenz der Vorhofflimmererkrankung wird in den nächsten Jahren nach und nach steigen, oftmals sind Vorhofflimmerepisoden für die Patienten oder Patientinnen mit erheblichen Leidensdruck und Einbußen an Lebensqualität verbunden. Die Themenfindung dieser Diplomarbeit war für mich denkbar einfach, spätestens nachdem ich das erste Mal im Herzkatheter Labor einer Vorhofflimmerablation beiwohnen durfte. Die aufwendigen technischen Hilfsmittel und die ausgesprochene fachliche Expertise, die für diese Behandlung erforderlich sind, aber auch die gute Erfolgsrate dieser Methode faszinierten mich sofort.

## Danksagungen

Ich möchte an dieser Stelle allen voran meinen Eltern danken, für die großzügige finanzielle und moralische Unterstützung, die es mir erst ermöglichten, meinen Traum Medizin zu studieren zu verwirklichen.

Mein ausgesprochener Dank gilt aber auch Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniel Scherr und Dr. med. univ. Martin Manninger-Wünscher, dafür, dass sie auch im Stress des klinischen Alltags immer Zeit gefunden haben, mich mit bestem Wissen und Gewissen bei der Arbeit an der Vorhofflimmerdatenbank zu unterstützen und stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Die Erfahrung und das Wissen, dass mir in dieser Arbeitsgruppe vermittelt wurden werden mich ein Leben lang durch meinen Berufsalltag begleiten.

Diese Arbeit widme ich meinem verstorbenen Urgroßvater Lambert Trinko.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	1
1.1	Definition.....	1
1.2	Epidemiologie.....	2
1.3	Pathophysiologie.....	3
1.4	Therapie .....	7
1.4.1	Risikostratifizierung .....	8
1.4.2	Antikoagulation.....	10
1.4.3	Akuttherapie .....	13
1.4.4	Kardioversion.....	13
1.4.5	Herzohrverschluss, <i>Left Atrial Apendage Closure (LAAC)</i> .....	15
1.4.6	Antiarrhythmische Therapie.....	16
1.4.7	Chirurgische Vorhofflimmerablation .....	17
1.5	Katheterablation .....	18
1.5.1	Erfolgsrate .....	20
1.5.2	Indikationen .....	21
1.5.3	Technik .....	23
1.5.4	Technologie und Geräte .....	25
1.5.5	Komplikationen der Ablation.....	28
1.5.6	Präprozedurale Abklärung der Patienten oder Patientinnen.....	29
1.5.7	Screening Transösophageale Echokardiographie (TEE).....	29
1.5.8	Periprozeduale Antikoagulation.....	30
1.5.9	. Sedierung während des Eingriffes.....	31
1.5.10	Ösophageales Monitoring .....	31
1.5.11	Follow-up nach Ablation.....	32
2	Ziele der Datenbank .....	33
3	Methodik .....	34
3.1	Database .....	35
3.2	Statistik.....	35
4	Ergebnisse .....	37
4.1	Gesamtes Patienten oder Patientinnenkollektiv .....	37
4.2	Paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern.....	39
4.2.1	Baseline Charakteristika für Mehrfachverfahren .....	39
4.2.2	Baseline Charakteristika für Einzelverfahren.....	39
4.2.3	Ergebnisse für paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern.....	40

4.3	Paroxysmales Vorhofflimmern .....	42
4.3.1	Baseline Charakteristika für Mehrfachverfahren .....	42
4.3.2	Baseline Charakteristika für Einzelverfahren.....	42
4.3.3	Ergebnisse für paroxysmales Vorhofflimmern .....	43
4.4	Persistierendes Vorhofflimmern.....	44
4.4.1	Baseline Charakteristika für Mehrfachverfahren .....	44
4.4.2	Baseline Charakteristika für Einzelverfahren.....	45
4.4.3	Ergebnisse für persistierendes Vorhofflimmern.....	45
4.5	First-Line Ablation vs. Second-Line Ablation .....	47
5	Diskussion .....	48
5.1	Erfolgsrate im Vergleich mit andren Zentren.....	48
5.2	Linksatrialer Diameter als Prädiktor für Vorhofflimmerrezidiv .....	48
5.3	Die Rolle des Alters .....	49
5.4	SmartTouch™ Katheter als potentieller Benefit für das Ablationoutcome .....	50
5.5	First-Line Ablation im Vergleich zur Second-Line Ablation.....	51
5.6	Inzidenz und Prädiktoren linksatrialer Thromben vor Katheterablation-eine Multicenter-Studie.....	52
5.7	Limitationen .....	53
6	Literaturverzeichnis.....	55

# Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Vergleich der Fibrosegrade der Vorhöfe von Schweinen mit und ohne Hyperaldosteronismus.....</i>	<i>6</i>
<i>Abbildung 2: Berechnung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Scores .....</i>	<i>9</i>
<i>Abbildung 3: Berechnung des HAS-BLED-Scores .....</i>	<i>10</i>
<i>Abbildung 4: Auswahl der Antikoagulation-Therapie bei Patienten oder Patientinnen mit Vorhofflimmern .....</i>	<i>12</i>
<i>Abbildung 5: Indikationen für elektrische und medikamentöse Kardioversion von Vorhofflimmern und Wahl des geeigneten Antiarrhythmikums für die medikamentöse Kardioversion.....</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 6: Wahl des geeigneten Antiarrhythmikums zur Rhythmuskontrolle auf der Basis der zugrundeliegenden kardialen Grunderkrankung .....</i>	<i>17</i>
<i>Abbildung 7: Einteilung der Empfehlungsklassen und deren Evidenzgrad im Update zu den Vorhofflimmer-Guidelines der ESC .....</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 8: Elektroanatomische Darstellung des linken Atriums mittels CARTO .....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für paroxysmales und persistierendes Flimmern für Mehrfachverfahren.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für paroxysmales und persistierendes Flimmern für Einzelverfahren.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für paroxysmales Flimmern für Einzelverfahren.....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für paroxysmales Flimmern für Mehrfachverfahren .....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für persistierendes Flimmern für Einzelverfahren.....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für persistierendes Flimmern für Mehrfachverfahren .....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven für rezidivfreies Überleben der Gruppen First-Line Ablation vs. Second-Line Ablation .....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 16: Stellenwert der Katheterablation von VHF im Therapiealgorithmus bei Anstreben des Sinusrhythmus-Erhalts (Rhythmuskontrolle). .....</i>	<i>52</i>

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 2: Baseline Charakteristika Mehrfachverfahren für paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern .....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 3: Baseline Charakteristika Einzelverfahren für paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern .....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 4: Ergebnisse für paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern .....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 5: Baseline Charakteristika Mehrfachverfahren für paroxysmales Vorhofflimmern .....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 6: Baseline Charakteristika Einzelverfahren für paroxysmales Vorhofflimmern .....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 7: Ergebnisse für paroxysmales Vorhofflimmern .....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 8: Baseline Charakteristika Mehrfachverfahren für persistierendes Vorhofflimmern.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 9: Baseline Charakteristika Einzelverfahren für persistierendes Vorhofflimmern .....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 10: Ergebnisse für persistierendes Vorhofflimmern.....</i>	<i>45</i>

## Zusammenfassung

### **Inzidenz und Prädiktoren des Vorhofflimmerrezidivs bei Patienten oder Patientinnen nach Katheterablation von Vorhofflimmern – Eine Single Center Studie**

#### **Hintergrund**

Die Katheterablation ist eine etablierte Therapie bei Patienten oder Patientinnen mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern. Diese Arbeit untersucht prädiktive Faktoren und die Inzidenz von Vorhofflimmerrezidiven bei Patienten oder Patientinnen, die sich in einem Tertiärzentrum der Katheterablation unterzogen.

#### **Methoden**

Dazu wurden die Daten unseres lokalen Ablationsregisters retrospektiv ausgewertet. 141 Patienten oder Patientinnen, die sich insgesamt 167 Prozeduren unterzogen, wurden eingeschlossen (Mittlere Prozedurenanzahl pro Patient  $1.2 \pm 0.5$ ). Die statistische Analyse wurde für Erfolg bzw. Rezidiv nach Einzel- oder Mehrfacheingriffen durchgeführt, jeweils für paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern. Behandlungserfolg war definiert durch das Ausbleiben des Nachweises von Vorhofflimmerepisoden im Follow-up Zeitraum. 24 Stunden Holter EKG Untersuchungen wurden jeweils 3, 6 und 12 Monate nach Ablation durchgeführt. Jegliche dokumentierte Episoden von Vorhofflimmern im Follow-up wurden als Rezidiv definiert.

#### **Ergebnisse**

Die mittlere Follow-up Zeit pro Patient betrug  $122 \pm 75$  Tage. Die Erfolgsrate nach einer Prozedur lag bei 70.1% und stieg nach mehreren Ablationsverfahren auf 82.5%. Alter und Komorbidität der Erfolgs- bzw. Rezidiv Gruppe variierten nicht signifikant (CHADSVasc-Score  $2.0 \pm 1.4$  in der Erfolgsgruppe,  $2.0 \pm 1.0$  in der Rezidivgruppe,  $p=0.58$ ; Alter:  $56 \pm 11$  in der Erfolgsgruppe,  $52 \pm 8$  in der Rezidivgruppe,  $p=0.095$ ). In beiden Gruppen (Einzel- und Mehrfacheingriffe) korrelierte ein zunehmender linksatrialer Durchmesser signifikant ( $p=0.003$  bzw.  $p=0.017$ ) mit der Häufigkeit des Auftretens eines Vorhofflimmerrezidivs.

#### **Conclusio**

Diese Daten zeigen, dass ein mittels Echokardiographie gemessener, erhöhter Durchmesser des linken Atriums signifikant mit dem Auftreten von Vorhofflimmerrezidiven nach

Katheterablation korreliert, was relevante Auswirkungen auf die Auswahl der Patienten oder Patientinnen für die Katheterablation haben könnte.

## Abstract

### **Incidence and predictors of recurrence after AF ablation – a single centre experience**

#### **Background**

Catheter ablation of atrial fibrillation (AF) is an established treatment option for patients with paroxysmal and persistent AF. This study aimed to determine incidence and predictors of AF recurrence in patients who underwent AF ablation in a single tertiary centre.

#### **Methods**

Data from our AF registry were analyzed retrospectively. 141 patients undergoing 167 procedures were included (mean  $1.2 \pm 0.5$  procedures per patient). Statistical analysis was performed for single- and multiple procedural outcomes in patients with paroxysmal or persistent AF. Success was defined as the absence of AF during the follow up time. 24 hour Holter ECG recordings were conducted 3, 6 and 12 months after ablation. Patients with documented episodes of AF on any ECG were considered as procedural failure.

#### **Results**

Average follow up was  $122 \pm 75$  days per patient. The success rate after one procedure was 70.1%, rising to 82.5% after multiple procedures. The age and comorbidity of the success and the failure group did not vary significantly (CHADSVasc-Score  $2.0 \pm 1.4$  in the success group,  $2.0 \pm 1.0$  in the failure group,  $p=0.58$ ; Age:  $56 \pm 11$  in the success group,  $52 \pm 8$  in the failure group,  $p=0.095$ ). In both groups (single and multiple procedures) an increased parasternal left atrial diameter correlated significantly ( $p=0.003$  and  $p=0.017$ , respectively) with AF recurrence after ablation.

#### **Conclusions**

These data indicate that an increased left atrial diameter on echocardiography correlates with AF ablation outcome regardless of the type of AF or of comorbidities, which has important implications for patient selection before AF ablation.

## Veröffentlichungen aus dieser Arbeit

- Ebner, J; Manninger-Wunscher, M; Ohnewein, B; Brussee, H; Scherr, D: Incidence and predictors of recurrence after AF ablation-a single centre experience  
WIEN KLIN WOCHENSCHR. 2015; 127(17-18): 728-728.
- Ebner, J; Manninger-Wunscher, M; Ohnewein, B; Brussee, H; Scherr, D: Is there a difference in outcome in patients undergoing 1st vs 2nd line ablation of paroxysmal atrial fibrillation?  
WIEN KLIN WOCHENSCHR. 2015; 127(17-18): 728-729.
- D Scherr, H Yarmohammadi, AL Klein, H Calkins, E Bertaglia, C Grebmer, I Deisenhofer, S Miyazaki, Y Iesaka, M Manninger-Wuenscher, J Ebner, JE Marine: Incidence and Predictors of Left Atrial Thrombus Prior to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Multi-Center Study  
Heart Rhythm. 2015; 12(5S):-Heart Rhythm; MAY 13-16, 2015; Boston, USA.

Folgender Abstract erhielt den ersten Preis unter allen Einreichungen bei der Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft 2015:

### **Incidence and Predictors of Left Atrial Thrombus prior to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Multicenter Study**

*Scherr, Ebner, Manninger, Ohnewein, Brussee, Klein, Bertaglia, Deisenhofer, Grebmer, Miyazaki, Iesaka, Calkins, Marine*

#### **Background**

Transesophageal echocardiography (TEE) is commonly used prior to catheter ablation of atrial fibrillation (AF) in order to exclude left atrial (LA) thrombus. In patients presenting in SR or with an AF duration <48h, TEE is not required if the patient has been anticoagulated in the weeks prior to ablation according to recent Guidelines. However, this recommendation is only based on expert consensus. This study aimed to evaluate whether the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score, in addition to the CHADS<sub>2</sub> score, is useful for risk stratification

with regard to the presence or absence of LA thrombus in patients prior to catheter ablation of AF.

## **Methods**

This study included 1838 patients (60±11 years; 25% female; 42% persistent AF) referred for AF ablation in six ablation centers. Patients were anticoagulated for at least four weeks prior to the procedure. TEE was performed in all cases within 48h prior to ablation.

## **Results**

Preprocedural TEE revealed LA thrombus in 30/1838 cases (1.6%), all located in the LA appendage. Among these 30 patients, 6 had paroxysmal AF and were in SR at the time of TEE. LA thrombus was present in 0.3%, 2.0%, and 3.7% of patients with CHADS<sub>2</sub> scores of 0, 1, and ≥2, and in 0.4%, 2.5%, 2.9%, and 5.7% of patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc scores of 0/1, 2, 3, and ≥4, respectively. (Both p<0.001) In multivariate analysis, a CHADS<sub>2</sub> score ≥2, a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score ≥4, and female gender remained significant predictors of LA thrombus (All p < 0.01). A CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc cutoff ≥2 stratified patients with CHADS<sub>2</sub> scores 0/1 into 2 groups with clinically significant different thrombus rates (3.6% vs. 0.2%; p<0.01).

## **Conclusions**

Despite oral anticoagulation, there is a small but significant risk of LA thrombus by TEE prior to AF ablation even in patients presenting in SR. The CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc scores are useful predictors of an increased risk for pre-procedural LA thrombus. In these patients, TEE should definitely be performed prior to AF ablation. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score also identifies patients at very low risk for LA thrombus.

# 1 Einführung

## 1.1 Definition

In einem 2003 publizierten internationalen Konsensuspapier der *Northamerican Society of Pacing and Electrophysiology (NAPSE)* wird Vorhofflimmern als atriale Tachyarrhythmie definiert, welche mit einer vorwiegend unkoordinierten atrialen Aktivierung und herabgesetzter mechanischer Funktion der Vorhöfe einhergeht. Im EKG zeichnet sich Vorhofflimmern durch die Absenz von P-Wellen, an deren Stelle in Frequenz und Form variierende Oszillationen treten, aus. Die Überleitung der Vorhoffrequenz auf die Kammern hängt von verschiedenen Faktoren ab, zu denen beispielsweise der Status des vegetativen Nervensystems, die Eigenschaften des AV-Knotens oder auch die antiarrhythmische Medikation des Patienten oder der Patientinnen zählen (negative Dromotropie bei  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal Blockern, Betablockern, Digitalisglykosiden). Diese Variabilität der AV-Überleitung hat zur Folge, dass die Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern starken Schwankungen unterworfen ist.

Vorhofflimmern kann entweder alleine oder kombiniert mit weiteren Rhythmusstörungen auftreten, z.B. mit anderen atrialen Tachykardien wie Vorhofflattern. Vorhofflattern, das durch sägezahnartige Oszillationen zwischen den Kammerkomplexen definiert ist, kann in Folge von Vorhofflimmern entstehen, aber auch im Laufe der Zeit zu diesem degenerieren. Die Vorhofflimmerarrhythmie kann aber auch im Rahmen von Systemerkrankungen bzw. kombiniert mit strukturellen Herzerkrankungen auftreten; kann sich symptomatisch oder asymptomatisch manifestieren; Attacken hervorrufen, die spontan terminieren oder solche, die eine Intervention erfordern. Dieses vielfältige Erscheinungsbild macht eine Einteilung dieser Erkrankung denkbar schwierig und hat zu einer großen Bandbreite an Klassifikationen geführt. Letztendlich hat sich jedoch eine Einteilung des Vorhofflimmerns anhand des zeitlichen Verlaufs etabliert. Eine Attacke von Vorhofflimmern dauert per definitionem mindestens 30 Sekunden, die erste Attacke wird als *initial event* bezeichnet. Treten bei einem Patienten oder Patientinnen oder einer Patientin zumindest 2 Episoden auf, spricht man von rezidivierendem Vorhofflimmern. Paroxysmales Vorhofflimmern endet von allein, üblicherweise innerhalb von 48 Stunden. Persistierendes Vorhofflimmern liegt vor, wenn eine Episode von Vorhofflimmern entweder länger als sieben Tage andauert oder entweder mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion nach einer Dauer von 48h terminiert wird. Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern hat ein Jahr oder länger angehalten. Permanentes Vorhofflimmern liegt vor, wenn die

Herzrhythmusstörung durch den Patienten oder die Patientin (und den Arzt oder die Ärztin) akzeptiert wird. sowohl Arzt als auch Patient keine Rhythmus-erhaltenden Maßnahmen mehr durchführen möchten (3). Sowohl paroxysmales, als auch persistierendes Vorhofflimmern neigen stark zu Rezidiven. Unter *lone fibrillation* bezeichnet man Vorhofflimmern ohne damit einhergehender weiterer Herzerkrankung, unter idiopathischem Vorhofflimmern jenes ohne zugrundeliegender Systemerkrankung (2).

## 1.2 Epidemiologie

Mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 1,5-2,0 % in der Allgemeinbevölkerung stellt Vorhofflimmern die häufigste klinisch relevante kardiale Arrhythmie in der westlichen Welt dar (3). Prognosen schätzen, dass in den USA 2050 bereits 12 Millionen Menschen von Vorhofflimmern betroffen sein werden, in Europa 2060 bereits 17,5 Millionen (4).

Nicht nur die Anzahl der wegen Vorhofflimmerns zu behandelnden Patienten oder Patientinnen, sondern auch deren durchschnittliches Alter ist im Begriff zu steigen (5). Mit höherem Lebensalter erhöht sich auch das Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken. So wird die Prävalenz bei einem Patientenkollektiv unter 55 Jahren mit 0,1%, zwischen 60 und 69 Jahren mit 1,2%-2,8% angegeben, bei einem Patientenkollektiv über 80 Jahren liegt die Prävalenz bereits zwischen 7,3 und 13,7% (5). Die Schwankungen bei den Angaben lassen sich höchstwahrscheinlich auf unterschiedliche Patientenkollektive, Diagnosekriterien und Studienmethoden zurückführen, der Trend zur mit steigendem Alter steigenden Prävalenz ist jedoch zweifelsohne erkennbar. Über die Population verteilt sind 84% aller Patienten oder Patientinnen mit Vorhofflimmern über 65 Jahre alt, 70% sind zwischen 65 und 85 Jahre (6). Männer sind dabei in allen Altersgruppen einem höheren Risiko ausgesetzt, an Vorhofflimmern zu erkranken als Frauen (1,1% Prävalenz bei Männern vs. 0,8% bei Frauen) (5). Aus einer Analyse aus der Framingham Heart Study geht ebenfalls hervor, dass Männer 1,5 Mal häufiger an Vorhofflimmern erkranken als Frauen. Die Gründe dafür sind allerdings noch nicht bekannt (7).

Vorhofflimmern ist mit einem 5-fach erhöhten Risiko eines Schlaganfalles assoziiert (3, 8). Weiters geht Vorhofflimmern mit einem 3-fach erhöhtem Risiko für eine Herzinsuffizienz einher (3). Neben der Morbidität ist aber auch die Mortalität bei Patienten oder Patientinnen mit Vorhofflimmern 1,5-1,9-fach erhöht, wobei die Frage, ob Vorhofflimmern dabei eine kausale Rolle spielt, oder lediglich ein unabhängiger Cofaktor für eine erhöhte Mortalität ist, noch Gegenstand der Forschung ist (9).

Jüngste Erkenntnisse zeigen darüber hinaus, dass Patienten oder Patientinnen mit Vorhofflimmern einem 1,42 Mal höheren Risiko ausgesetzt sind, an Demenz zu erkranken, CHADS<sub>2</sub>- bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score (Definition siehe unten) stellen gute prädiktive Marker für das Auftreten von Demenz bei Vorhofflimmern dar (10).

Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (*European Society for Cardiology - ESC*) empfiehlt, bei Patienten oder Patientinnen >65 Jahren aktiv nach Vorhofflimmern zu suchen. Dies soll mittels Pulstastung (*Arrhythmia absoluta*) und darauffolgendem EKG geschehen (3).

Der hohe Leidensdruck der Patienten oder Patientinnen und die damit einhergehende hohe Hospitalisierungsrate, die steigende Prävalenz aber nicht zuletzt auch die nicht unerheblichen Kosten für das Gesundheitssystem geben Anlass, nach Ursachen und Therapiemöglichkeiten des Vorhofflimmerns zu suchen. Somit ist es unabdingbar, sich mit dieser Thematik auseinanderzusetzen und sowohl die klinische Forschung, als auch die Grundlagenforschung auf diesem Gebiet entsprechend voranzutreiben.

### 1.3 Pathophysiologie

Waren die Ursachen und Mechanismen von Vorhofflimmern lange Zeit noch völlig unverstanden, so hat sich in den letzten 20 Jahren viel in diesem Sektor der Wissenschaft getan. Während die sogenannte *multiple wavelet hypothesis* von Moe und Abildskov (11) lange international anerkannt war, haben das Auftreten von Automatismen und Reentry-Phänomenen in der Pulmonalvenenregion sowie das Konzept von sogenannten Rotoren die Bedeutung der *multiple wavelet hypothesis* wieder relativiert (12). Man nimmt an, dass im Wesentlichen drei verschiedene Mechanismen existieren, wie Vorhofflimmern entstehen und aufrechterhalten werden kann.

Allen drei Mechanismen ist die Tatsache gemein, dass die für das Vorhofflimmern typischen irregulären elektrischen Entladungen des Vorhofmyokards aus einer inadäquaten Antwort auf Aktionspotentiale aus einem zwar regelmäßigem, aber beschleunigten Schrittmacherzentrum im Vorhof resultieren. Dieser Taktgeber kann entweder ein lokaler Punkt einer ektopen Erregung sein (*local ectopic firing*), ein einzelner lokaler Reentry-Kreis sein (*single-circuit reentry*) oder aber aus multiplen, kleinen Reentry-Kreisen (*multiple-circuit reentry*) bestehen, die in Ort der Erregungsausbreitung und Erregungsdauer variieren.

Im Nachfolgenden sei kurz auf die zugrundeliegenden elektrophysiologischen Ursachen der *local ectopic firing foci* bzw. Reentry-Kreise eingegangen.

Ist der Ausgangspunkt der irregulären Vorhoferregung ein einzelner Lokus (*local ectopic firing*), so liegt die Ursache des Automatismus entweder in einer Störung des Ruhepotentials, oder aber in einer Verlängerung des Aktionspotentials. Kardiomyozyten des Vorhofes exprimieren zwar *Pacemakerkanäle* ( $I_f$ ), deren spontane Depolarisation kommt jedoch aufgrund des Überwiegens der Aktivität der *inward rectifier*, also jener Kalium Kanäle ( $I_{K1}$ ), die für das Ruhepotential verantwortlich sind, normalerweise nicht zum Tragen. Ist die Aktivität respektive die Anzahl jener *inward rectifier* jedoch vermindert oder jene der  $I_f$ -Kanäle erhöht, so resultieren daraus automatische Erregungen im Vorhof. Kommt es zu einer Verlängerung des Aktionspotentials, folgt darauf eine relativ zu frühe Depolarisation der Myokardzellen und es können ebenfalls wieder Erregungsautomatismen entstehen.

Etwas anders stellt sich dieser Sachverhalt dar, was das Entstehen abnormer Vorhoferregungen bei Reentry-Kreisen betrifft. Es lassen sich hier zwei mögliche Entstehungswege unterscheiden: Zum einen sogenannte *leading circles*, zum anderen *spiral wave rotors*. Generell berechnet sich die Zykluslänge einer kreisenden Erregungswelle im Myokard (*wave length, WL*) aus dem Produkt von Refraktärzeit (*refractory period, RP*) und Ausbreitungsgeschwindigkeit (*conduction velocity, CV*):  $WL=RP \times CV$ . Daraus folgt, dass eine Verkürzung der Zykluslänge, die eine wesentliche Voraussetzung für die Entstehung von Reentry-Mechanismen darstellt, entweder durch eine herabgesetzte Refraktärzeit oder aber durch eine verminderte Ausbreitungsgeschwindigkeit erfolgen kann. Verlängerte Refraktärzeit und höhere Ausbreitungsgeschwindigkeit wirken *vice versa* protektiv gegen die Entstehung von Reentry-Phänomenen. Verlängerungen der Refraktärzeit können beispielsweise unter anderem artifiziell durch die Einnahme von Antiarrhythmika oder durch familiäre Ionenkanalmutationen bedingt sein.

Je länger die Erregungsstrecke, desto weniger Reentry-Kreise können sich im Vorhof bilden (*single circuit*). Umgekehrt gilt, je kürzer die Refraktärstrecke, desto mehr Reentry-Kreise können sich etablieren (*multiple circuits*). Verkürzte Refraktärstrecken wirken sich ebenfalls prädisponierend für *spiral wave rotors* aus, da sie diese zu beschleunigen bzw. zu stabilisieren vermögen.

Die Dauer der Refraktärzeit per definitionem ist jene Zeit, die zwischen dem *initial cell firing* (Depolarisation durch schnell leitende Na<sup>+</sup> Kanäle) und der Repolarisation der Kardiomyozyten auf ein Membranpotential von in etwa -60 mV vergeht. Verstärkte Auswärtsströme von Ionen (Na<sup>+</sup> & Ca<sup>2+</sup>) verkürzen die Refraktärzeit, vermehrte Einwärtsströme (K<sup>+</sup>) verzögern die Repolarisation, was mit einer Steigerung der Refraktärzeit einhergeht (13).

Von besonderer Bedeutung bei der Pathogenese des Vorhofflimmerns sind auch die Pulmonalvenen. Einzelne in den Pulmonalvenen lokalisierte *local firing foci* sind oft Auslöser für Reentry-Kreise in den Atrien. Haïssaguerre beschrieb 1998 erstmals, dass man durch Radiofrequenzablation der Pulmonalvenen diese *local ectopic firing foci* ausschalten kann. Auf die genauere Rolle der Pulmonalvenen wird später im Rahmen der Beschreibung der Ablationstechnik noch näher eingegangen (14).

Abschließend gilt es jedoch unbedingt anzumerken, dass oben nur ausgewählte Konzepte zur Erklärung der Pathophysiologie der Vorhofflimmererkrankung erwähnt wurden, aber nach wie vor in alle Richtungen geforscht wird. Dies wird unter anderem aus der Tatsache ersichtlich, dass die Pathomechanismen von Vorhofflimmern in der Fachliteratur immer noch kontrovers diskutiert werden.

Welche aber sind die Faktoren, die die Erkrankung so schwer behandelbar und rezidivierend machen? Eine wesentliche Rolle spielt das sogenannte atriale Remodelling, das auf elektrischer, kontraktile aber auch auf struktureller Ebene passiert (13).

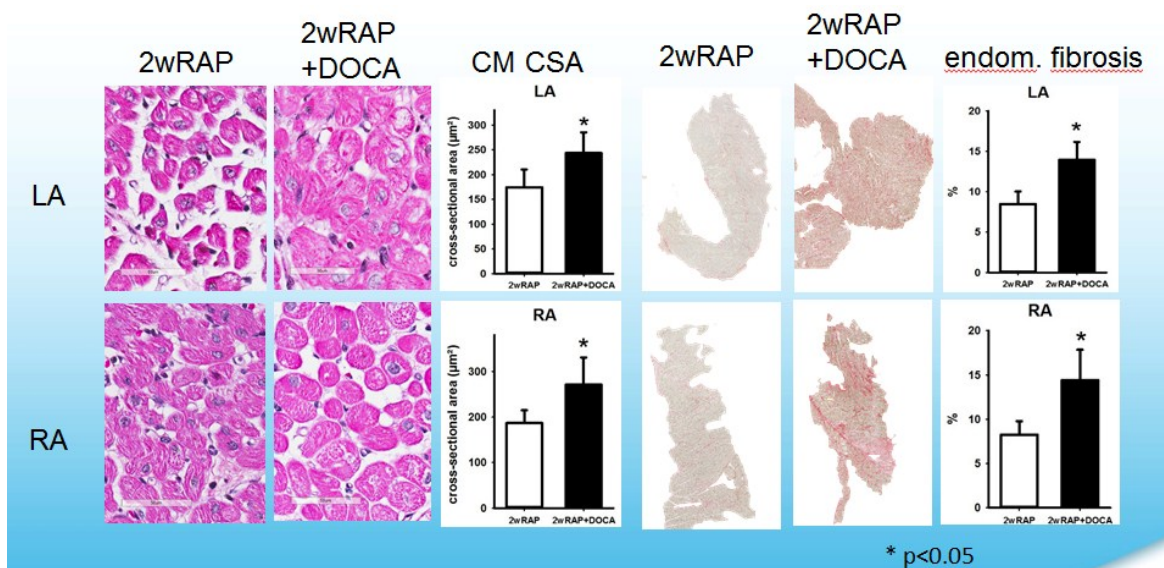
Hierbei gilt, dass diese Remodelling Prozesse zumindest teilweise reversibel zu sein scheinen. So konnten beispielsweise Jalife et al. zeigen, dass die atriale Fibrose bei Schafen durch neuartige Medikamente auch wieder rückgängig gemacht werden kann (15). Allerdings sind diese Erkenntnisse, die Großteil aus Tiermodellen stammen, bei der Anwendung am Menschen möglicherweise limitiert.

Beim elektrischen Remodelling führen die in Folge der hohen Vorhoffrequenz erhöhten intrazellulären Ca<sup>2+</sup> Konzentrationen zu einer Herabregulation des Ca<sup>2+</sup>-Einstromes, was in einer Verkürzung der Aktionspotentialdauer resultiert und konsekutiv die oben genannten Reentry-Mechanismen begünstigt.

Auch auf kontraktile Ebene wirkt sich Vorhofflimmern tendentiell negativ aus. So trägt eine regelrechte Vorhofkontraktion bei Sinusrhythmus zur ordnungsgemäßen Füllung des

linken Ventrikels bei. Diese unterstützende Funktion geht bei einer Vorhofflimmerarrhythmie, bei der es zu einer rein passiven Füllung des linken Ventrikels kommt, verloren. Des Weiteren wird wahrscheinlich auch die koronare Flussreserve beeinträchtigt und im Falle einer Überleitung der atrialen Tachykardie die linksventrikuläre Auswurfraction massiv beeinträchtigt. Fakt ist, dass Vorhofflimmern zu einer kardialen Dekompensation führen kann.

Für das strukturelle Remodelling, welches durch das zusätzliche Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren wie z.B. arterieller Hypertonus noch verstärkt werden kann, ist im wesentlichen vermehrte Fibrose im Myokard verantwortlich, die zum einen als reparative Fibrose zugrunde gegangene Kardiomyozyten ersetzt, zum anderen als reaktive Fibrose einzelne Muskelbündel voneinander abtrennt und so zu einer Verlangsamung der



**Abbildung 1:** Vergleich der Fibrosegrade der Vorhöfe von Schweinen mit und ohne Hyperaldosteronismus. Bei Tieren mit vermehrter Aldosteronproduktion war der Fibrosegrad des atrialen Myokards signifikant höher. Mit freundlicher Genehmigung Dr. med. univ. Manninger-Wünscher

elektrischen Überleitungsgeschwindigkeit führt.

Bei paroxysmale Vorhofflimmern geht man davon aus, dass vor allem Trigger für die Pathophysiologie von entscheidender Bedeutung sind, wohingegen bei persistierendem Vorhofflimmern das strukturelle Korrelat eine große Rolle spielen soll. Die Tatsachen, dass die Pulmonalvenenisolation bei Patienten oder Patientinnen mit paroxysmalem Flimmern besser wirkt, als bei solchen mit persistierendem, und dass neu aufgetretenes paroxysmales Vorhofflimmern besser auf eine pharmakologische Kardioversion anspricht, als es persistierendes tut, würden diese Hypothese untermauern. Je weiter eine

Vorhofflimmererkrankung fortgeschritten ist, desto unwahrscheinlicher wird es, dass es zu einer Rückbildung des strukturellen Substrates kommt. Ist eine Fibrose der Atrien einmal aufgetreten, spielt sie bei der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns eine tragende Rolle. Insofern sollte auch eine Therapie des persistierenden Vorhofflimmerns sowohl die Triggerfaktoren, als auch das Substrat (strukturelles Remodelling) ansprechen, während die Therapie des paroxysmalen Flimmerns auf die Triggerfaktoren alleine abzielen kann (12).

Es ist davon auszugehen, dass zumindest bei einem beträchtlichen Teil der Patienten oder Patientinnen eine Evolution des Vorhofflimmerns von paroxysmal über persistierend hin zu permanenten Flimmern passiert, was auf eine Progression der elektrischen, kontraktilen und strukturellen Veränderungen zurückzuführen sein könnte (13).

Die wohl schwerwiegendsten Konsequenzen des Vorhofflimmerns stellen aber zweifellos thromboembolische Ereignisse dar. Vorhofflimmern ist die häufigste Ursache für einen Schlaganfall bei älteren Patienten oder Patientinnen. Die Virchow'sche Trias, bestehend aus Stase, Endotheldysfunktion und Hyperkoagulabilität, spielen bei der Entstehung von Thromben bei Vorhofflimmern eine entscheidende Rolle (16), wobei vor allem die Blutstase im linken Herzohr die dominierende Komponente zu sein scheint. Dies resultiert aus der (oben bereits angeführten) bei Vorhofflimmern eingeschränkten Kontraktilität des Vorhofmyokards. Die Endotheldysfunktion ist durch einen aus einem Stickstoffmonoxid (NO) Produktionsverlust, einer Heraufregulation des prothrombotischen Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Proteins und einer Herabregulation des Thrombomodulins und des *tissue factors* bedingt. Außerdem tragen auch Veränderungen im Gerinnungssystem und entzündliche Komponenten zur kardialen Thrombenentstehung bei (13). In Anbetracht der oben genannten Tatsachen ist eine orale Antikoagulation bei Patienten oder Patientinnen mit Vorhofflimmern und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko unverzichtbar (zur Therapie siehe unten).

#### 1.4 Therapie

Die Therapie des Vorhofflimmerns verfolgt im Wesentlichen 4 Ziele. An erster Stelle das Verhindern von thromboembolischen Ereignissen (v.a. Schlaganfall), weiters die Symptomminderung, die optimale Therapie der begleitenden Herzerkrankung, die Frequenz- bzw. Rhythmuskontrolle (1). Zunächst sei hier aber auf das Management des thromboembolischen Risikos eingegangen.

Da manche Patienten oder Patientinnen einem geringeren kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind als andere, hat die ESC bei dem Verfassen der Guidelines von 2012 den Fokus auf die individuelle Stratifizierung des thromboembolischen Risikos jedes einzelnen Patienten oder Patientinnen gelegt. Vor allem sollen dadurch „*truly low risk*“ Patienten oder Patientinnen, also solche mit besonders geringem Risiko (Alter <65 und *lone* Vorhofflimmern) für einen Schlaganfall herausgefiltert werden, da in diesem Patientenkollektiv das Risiko für intrazerebrale oder gastrointestinale Blutung den Nutzen für die Prophylaxe eines Ischämischen Geschehens einer oralen Antikoagulationstherapie überwiegt.

#### 1.4.1 Risikostratifizierung

Für die individuelle Risikostratifizierung stehen uns mit dem CHADS<sub>2</sub>- bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score potente Instrumente zur Verfügung. Der CHADS<sub>2</sub>-Score berechnet sich aus den Faktoren Herzinsuffizienz (*Congestive heart failure*), arterieller Hypertonie (*Hypertension*), Alter >75 (*Age >75*), Diabetes mellitus und vorhergegangener Schlaganfall doppelt gewichtet (*Stroke*) und verabsäumt es somit, manche wichtigen Risikofaktoren (z.B. Alter 65-74, weibliches Geschlecht oder vaskuläre Erkrankungen) zu beinhalten. Diese Limitationen haben Eingang in die Entwicklung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Scores gefunden, welcher sich aus den Faktoren Herzinsuffizienz/linksventrikulärer Dysfunktion (*Congestive heart failure/left ventrikular Dysfunction*), arterielle Hypertonie (*Hypertension*), Alter >75 doppelt gewichtet (*Age>75*), Diabetes mellitus, vorangegangener Schlaganfall doppelt gewichtet (*Stroke*) und Gefäßerkrankung, Alter zwischen 65 und 74 und weibliches Geschlecht (*vascular disease/age 65-74 and sex category female*) berechnet. Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score beinhaltet also die wichtigsten Risikofaktoren für Schlaganfall in der täglichen Praxis und ist somit im Vergleich mit dem CHADS<sub>2</sub>-Score überlegen. Dies wird an folgendem Beispiel ersichtlich: Innerhalb eines Kollektives mit CHADS<sub>2</sub>-Score von 0 bewegen sich die jährlichen Eventraten für einen Schlaganfall zwischen 0.84% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score=0), 1.75% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score=1), 2.69% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score=2) und 3.2 % (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score=3). Auch Patienten oder Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion respektive Nierenversagen unterliegen einem hohen Schlaganfallrisiko. Leider wird dieses Patientenkollektiv bei vielen klinischen Studien ausgeschlossen, was in der fehlenden Datenlage zu dieser Fragestellung ersichtlich wird und die Risikostratifizierung in dieser Patienten oder Patientinnengruppe komplex macht.

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc-Score (maximaler Score = 9)</b>		
<b>C (congestive heart failure)</b>	<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>1</b>
<b>H (hypertension)</b>	<b>Arterieller Hypertonus</b>	<b>1</b>
<b>A<sub>2</sub> (age)</b>	<b>Alter ≥ 75 Jahre</b>	<b>2</b>
<b>D (diabetes)</b>	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>1</b>
<b>S<sub>2</sub> (stroke)</b>	<b>Schlaganfall oder TIA</b>	<b>2</b>
<b>V (vascular disease)</b>	<b>Herzinfarkt, PAVK oder Aortenplaque</b>	<b>1</b>
<b>A (age)</b>	<b>Alter 65 - 74 Jahre</b>	<b>1</b>
<b>S (sex)</b>	<b>Weibliches Geschlecht</b>	<b>1</b>

**Abbildung 2:** Berechnung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Scores zur Evaluierung des kardiovaskulären Risikos. Mit freundlicher Genehmigung Dr. med. univ. Martin Manninger-Wünscher

Bei der Indikationsstellung zu einer oralen Antikoagulation mit entweder Vitamin-K Antagonisten (Warfarin, Phenprocoumon, Acenoumarol) oder NOACs (novel anticoagulants: Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban) gilt es, das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis gegen jenes eines hämorrhagischen Ereignisses (vor allem intrazerebrale Blutung, gastrointestinale Blutung) abzuwiegen.

Für die Bestimmung des Blutungsrisikos hat der HAS-BLED-Score Eingang in die Guidelines der ESC, aber auch anderer wichtiger Fachgesellschaften wie die Canadian Cardiovascular Society oder die EHRA (*European Heart Rhythm Assosiation*) gefunden. Dieser berechnet sich aus den Variablen arterielle Hypertonie (*Hypertension*), herabgesetzte Leber bzw. Nierenfunktion (*Abnormal renal/liver function*), vorangegangener Schlaganfall (*Stroke*), Blutungsanamnese bzw. Prädisposition (*Bleeding history or predisposition*) und Drogen- bzw. Alkoholabusus (*Drugs/alcohol*). Dass der HAS-BLED-Score gut mit dem Blutungsrisiko korreliert, konnte bereits in vielen Kohorten hinreichend bewiesen werden (3).

<b>HAS-BLED-Score (maximaler Score = 9)</b>		
<b>H (hypertension)</b>	<b>Arterieller Hypertonus</b>	<b>1</b>
<b>A (abnormal renal/liver function)</b>	<b>Abnorme Leber- oder Nierenfunktion</b>	<b>1-2</b>
<b>S (stroke)</b>	<b>Schlaganfall oder TIA</b>	<b>1</b>
<b>B (bleeding tendency)</b>	<b>Blutungsneigung</b>	<b>1</b>
<b>L (labile INR)</b>	<b>Labile INR-Werte</b>	<b>1</b>
<b>E (elderly)</b>	<b>Alter &gt; 65 Jahre</b>	<b>1</b>
<b>D (drugs or alcohol)</b>	<b>Zusätzliches Gerinnungsmedikament, Alkoholkonsum</b>	<b>1-2</b>

**Abbildung 3:** Berechnung des HAS-BLED-Scores zur Abschätzung des Blutungsrisikos. Mit freundlicher Genehmigung Dr. med. univ. Martin Manninger-Wünscher

#### 1.4.2 Antikoagulation

Ist die Indikation zur oralen Antikoagulation erst einmal gestellt, ergeben sich zwei Möglichkeiten. Zum einen die Verschreibung einer der neueren Substanzen (Novel anticoagulants, NOACs) wie Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban, oder aber die Medikationseinleitung von einem Vitamin-K Antagonisten. Während bei einem Vitamin-K Antagonisten regelmäßige Kontrollen der International Normalized Ratio (INR Zielwert: 2.0-3.0) notwendig sind, bleiben den Patienten oder Patientinnen diese häufigen Arztbesuche bei Verordnung der Substanzgruppe der NOACs erspart. Der große Nachteil der NOACs besteht jedoch in der, im Gegensatz zu Vitamin-K Antagonisten derzeit noch fehlenden spezifischen Antagonisierbarkeit. Die NOACs weisen eine allerdings eine sehr kurze Halbwertszeit auf, was man sich bei der Planung von Elektiveingriffen zu Nutze macht. Gerade die kurze Halbwertszeit verlangt allerdings auch eine sehr gute Adhärenz der Patienten oder Patientinnen, da schon beim Auslassen von mehr als einer Dosis keine vollständige Antikoagulation mehr gegeben ist (3).

Mit dem humanisiertem Antikörper Idarucizumab befindet sich allerdings ein potentes Antidot gegen Dabigatran bereits in klinischen Phase III Studien, sodass auf eine baldige Zulassung für den Markt gehofft werden darf. Auch weitere Substanzen, welche möglicherweise die Wirkung der NOACs aufzuheben vermögen, wurden bereits gefunden (17).

#### **1.4.2.1 Vitamin-K Antagonisten**

Die Wirkstoffgruppe, mit der bisher am meisten klinische Erfahrung besteht ist jene der Vitamin-K Antagonisten. Warfarin, das vor allem im angloamerikanischen Raum eingesetzt wird, konnte zeigen, dass es ein effektives Mittel zur Verhinderung von Schlaganfällen bei Patienten oder Patientinnen mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern ist und auch die Mortalität dieses Patienten oder Patientenkollektivs signifikant zu senken vermag (18). Im deutschen Sprachraum hat sich aber vor allem Phenprocoumon als Vitamin-K Antagonist der Wahl durchgesetzt (3).

#### **1.4.2.2 Novel anticoagulants (NOACs)**

Die Medikamentenklasse der so genannten *novel anticoagulants* hat in der jüngeren Vergangenheit einen regelrechten Aufschwung erfahren. Innerhalb der Gruppe der NOACs kann man wiederum zwischen den direkten Faktor-Xa Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban etc.) und den direkten Thrombin Inhibitoren (z.B. Dabigatran) differenzieren.

Rivaroxaban war zwar in der ROCKET-AF Studie Warfarin bei der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmerpatienten oder Patientinnen nicht überlegen, jedoch war die Blutungsrate bei jenen Patienten oder Patientinnen mit Rivaroxaban deutlich niedriger. Nichtsdestotrotz fand sich dennoch keine Reduktion der Gesamtmortalität durch Rivaroxaban.

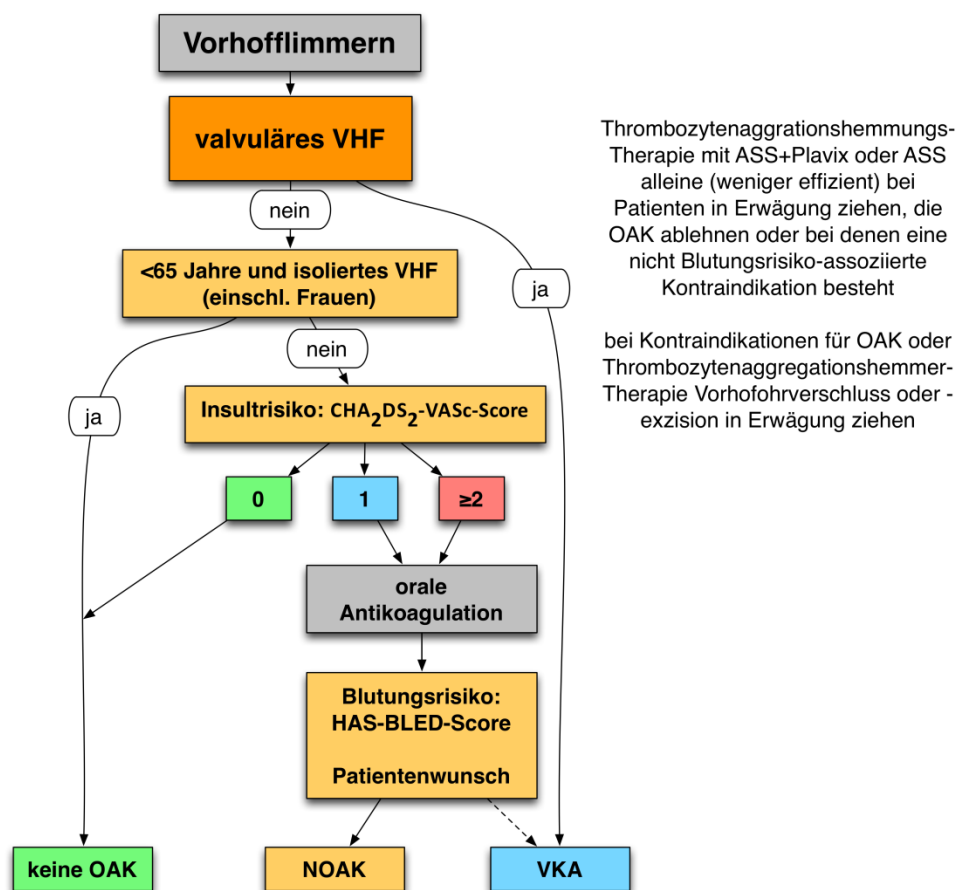
Apixaban war Warfarin in einer doppelverblindeten, randomisierten Phase III Studie (ARISTOTLE Studie) sowohl hinsichtlich der Reduktion der Schlaganfall- bzw. systemischen Thromboembolismusrate (Apixaban 21% effektiver), als auch hinsichtlich der Reduktion der Blutungsrate überlegen (31% weniger Blutungen bei Apixaban).

Dabigatran war in der RE-LY Studie Warfarin überlegen, da es bei gleichbleibendem Blutungsrisiko in allen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc Gruppen effektiver bei der Prophylaxe von Schlaganfall und systemischem Thromboembolismus war. Es zeigte sich allerdings eine leichte, nicht signifikante Erhöhung der Myokardinfarktrate innerhalb der Dabigatrangruppe.

Was aber ist der Grund für den Hype um die neuen Antikoagulantien? Auch wenn sich wegen unterschiedlicher Studiendesigns nicht genau sagen lässt, welches von den NOACs die beste Substanz ist, so haben doch alle Wirkstoffe für sich gezeigt, dass sie bei geringerem Blutungsrisiko Warfarin in der Wirkung zumindest nicht unterlegen sind. Da

es bei der Anwendung der NOACs noch keine lange klinische Erfahrung gibt, sollten die Indikationsstellungen dennoch streng eingehalten werden.

Die ESC empfiehlt in den Guidelines, NOACs anstelle von Vitamin-K Antagonisten zu bevorzugen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass die Evidenzlage für Acetylsalicylsäure (Aspirin) zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmerpatienten oder Patientinnen schwach ist. Eine Aspirin-Clopidogrel Kombinationstherapie, die zwar wirksamer als eine Aspirin Monotherapie, jedoch den NOACs in der Wirksamkeit unterlegen ist, sollte jenen Patienten oder Patientinnen vorbehalten werden, die eine orale Antikoagulation strikt ablehnen (3). An unserem Zentrum ist es Usus, jenen Patienten oder Patientinnen, die bei denen eine Antikoagulation neu eingeleitet werden soll, NOACs zu verschreiben und die Therapie jener, welche unter einem Vitamin-K Antagonisten gut eingestellt sind (INR 2-3), unverändert zu lassen.



**Abbildung 4:** Algorithmus zur Auswahl der geeigneten Antikoagulationstherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern. Mit freundlicher Genehmigung Dr. med. univ. Martin Manninger-Wünscher

### 1.4.3 Akuttherapie

Wurden im letzten Abschnitt die Facetten der Strategien zur Vermeidung systemischer thromboembolischer Geschehnisse behandelt, soll nun auf die spezifisch kardiale Therapie näher eingegangen werden.

Um eine tachykarde Herzaktion bei Patienten oder Patientinnen mit Vorhofflimmern zu vermeiden, ergeben sich 2 Möglichkeiten. Einerseits die Frequenzkontrolle, welche die Überleitung der schnellen Vorhoffrequenzen über die AV-Bahn hemmen soll, andererseits das Aufrechterhalten des Sinusrhythmus. Für die der Frequenzkontrolle stehen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanalblocker, Digitalisglykoside, Betablocker, Amiodaron oder deren Kombination zur Verfügung. Die ventrikulären Zielfrequenzen liegen zwischen 60 und 110 Schläge pro Minute (*beats per minute, bpm*) in Ruhe und unter geringer Belastung. Eine große Zahl der Vorhofflimmerepisoden terminiert spontan. Ist dies aber nicht der Fall, oder hat der Patient trotz adäquater Frequenzkontrolle weiterhin Beschwerden, kann eine Kardioversion erforderlich werden. Als irreversible Therapie hat in einem palliativen Setting auch die AV-Knoten Ablation bzw. Modifikation, also die elektrische Isolierung des HIS-Bündels oder des AV Knotens ihre Daseinsberechtigung. Dies ist jedoch Patienten oder Patientinnen mit Schrittmachern, Kardialer Resynchronisationstherapie (*CRT*) oder implantierten Defibrillatoren vorbehalten (1).

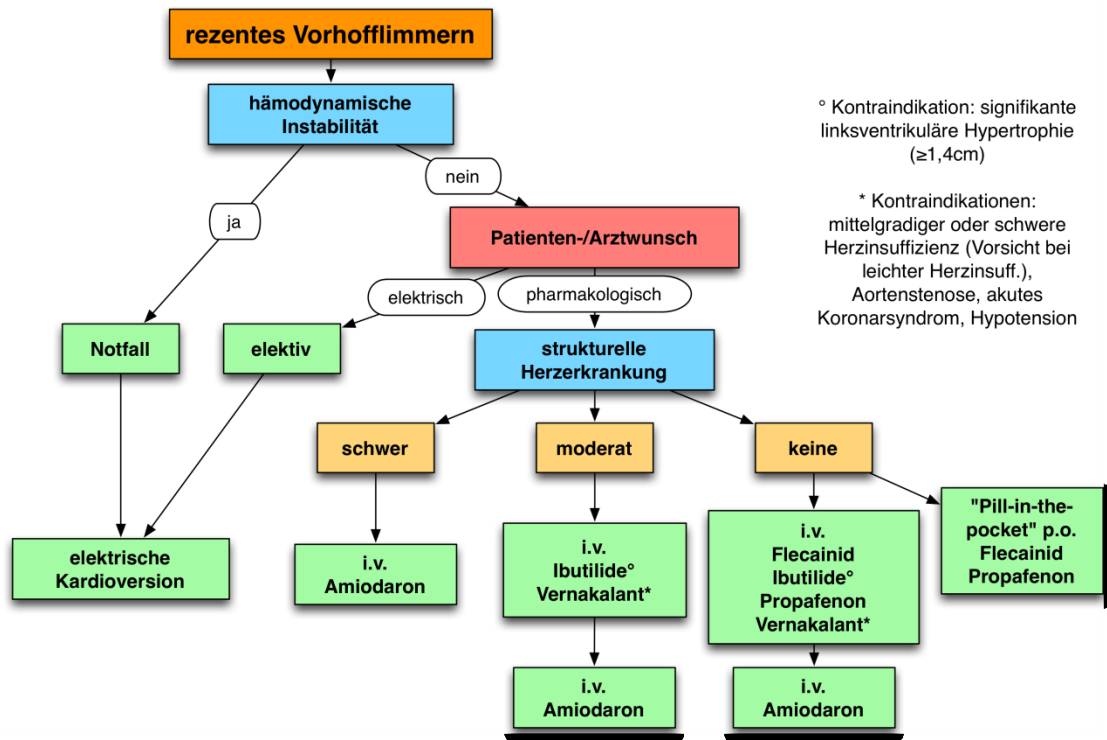
### 1.4.4 Kardioversion

#### **1.4.4.1 Medikamentöse Kardioversion**

Eine medikamentöse Kardioversion hat zwar geringfügig schlechtere Erfolgsaussichten als eine elektrische Kardioversion, jedoch ist für erstere Methode keine Analgosedierung des Patienten oder Patientinnen erforderlich. Wegen Sinusknotenarrest, AV-Block und möglicher ventrikulären Arrhythmien sollten Patienten oder Patientinnen, die sich einer medikamentösen Kardioversion unterziehen jedoch dennoch sowohl intra- als auch postprozedural engmaschig klinisch überwacht werden.

Seit 2010 ist das Klasse III Antiarrhythmikum Vernakalant zur intravenösen Anwendung im Sinne einer medikamentösen Kardioversion bei Vorhofflimmern in Europa zugelassen. Es blockiert atriale  $\text{K}^+$ -Kanäle sowie frequenzabhängige  $\text{Na}^+$ -Kanäle und führt dadurch zu einer Verlängerung der Refraktärzeit (19). Vernakalant ist bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern innerhalb von 7 Tagen nach Erstmanifestation bzw. innerhalb von 3 Tagen bei Patienten oder Patientinnen nach Herzoperation indiziert. Kontraindikationen umfassen hämodynamische Instabilität, akutes Koronarsyndrom, signifikante

Aortenstenose, Belastungsdsypnoe entsprechend *NYHA (New York Heart Association)* III und IV, sowie verlängertes QT-Intervall. Rund 50% aller Patienten oder Patientinnen konvertieren nach erfolgter Vernakalant Infusion in den Sinusrhythmus. Bei bedeutsamer struktureller Herzerkrankung sollte auf Vernakalant zugunsten von Amiodaron verzichtet werden (siehe Abb.5).



**Abbildung 5:** Indikationen für elektrische und medikamentöse Kardioversion von Vorhofflimmern und Wahl des geeigneten Antiarrhythmikums für die medikamentöse Kardioversion. Mit freundlicher Genehmigung Dr. med. univ. Martin Manninger-Wünscher

#### 1.4.4.2 Elektrische Kardioversion

Bei der *direct current cardioversion (DCC)* wird versucht, durch einen synchronisierten biphasischen elektrischen Schock den Sinusrhythmus des Patienten oder der Patientin wieder herzustellen. Dazu werden zuerst 2 Elektroden anterior-posterior aufgebracht. Gelingt so der Versuch der Kardioversion nicht, kann auch eine antero-laterale Elektrodenposition erwogen werden. Die elektrische Kardioversion bei Vorhofflimmern, welches mehr als 48 Stunden dauert bzw. dessen Dauer unbekannt ist, darf nur dann erfolgen, wenn zuvor entweder mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) ein Thrombus im linken Herzhohr ausgeschlossen wurde, oder aber eine zumindest 3 Wochen dauernde, suffiziente orale Antikoagulation vor der geplanten Kardioversion bestanden hat. Falls in der TEE ein Thrombus detektiert wird, soll eine dreiwöchige Therapie erfolgen,

mit anschließender Re-evaluierung. Hat sich der Thrombus aufgelöst, kann nun eine Kardioversion vorgenommen werden.

Besteht das Vorhofflimmern erst seit weniger als 48 Stunden, kann eine Kardioversion ohne vorangehende Antikoagulation, nur unter unfraktionierter oder niedermolekularer Heparintherapie erfolgen. Bei Patienten oder Patientinnen mit Vorhofflimmerdauer über 48 Stunden und hämodynamischer Instabilität sollte eine elektrische Kardioversion nach vorheriger Heparintherapie dennoch sofort durchgeführt werden. Die Dauer der anschließenden Thromboembolieprophylaxe richtet sich dann nach den individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Unabhängig davon, ob eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion geplant ist, sollte im Anschluss an die Prozedur eine 4 Wöchige Thromboembolieprophylaxe erfolgen. Komplikationen der DCC sind thromboembolische Ereignisse, maligne ventrikuläre Arrhythmien (vor allem bei Digitalistherapie, Hypokaliämie) oder Hautverbrennungen. Selten werden auch Lungenödem oder Hypotonie als Folgen der Kardioversion beschrieben (1). Die primäre Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion liegt bei etwa 90%, verglichen mit 75% Erfolgsrate der pharmakologischen Kardioversion (20). Prädiktive Marker für ein Vorhofflimmerrezidiv nach DCC sind das Patienten- oder Patientinnenalter, Dauer des Vorhofflimmerns oder der linksatriale Durchmesser (1).

#### 1.4.5 Herzohrverschluss, *Left Atrial Appendage Closure (LAAC)*

Wie oben bereits erwähnt, ist vor allem das linke Herzohr durch die hier auftretende Blutstase für die Entstehung von kardialen Thromben im Zuge einer Vorhofflimmererkrankung prädisponiert. Waren der Verschluss bzw. die Exzision früher noch der offenen Herzchirurgie vorbehalten, so wurden in der letzten Dekade auch minimalinvasive epikardiale und interventionelle transseptale Techniken zum Verschluss des linken Herzohres entwickelt. Die ESC spricht in den aktuellen Guidelines von 2012 noch keine klare Empfehlung für die *LAAC* aus, da zum einen nicht alle Thromben bei Vorhofflimmerpatienten oder Patientinnen kardialer Natur sind, zum anderen, kardiale Thromben nicht nur im linken Herzohr entstehen (3). Eine Metaanalyse von 2406 Patienten oder Patientinnen vom Juni 2015 kommt zu dem Schluss, dass die *LAAC* der Warfarin Therapie bei AF Patienten oder Patientinnen signifikant überlegen ist, was das Blutungsrisiko oder die kardiovaskuläre oder unerklärte Mortalität angeht. In der Gruppe mit *LAAC* war die Rate an ischämischen Schlaganfällen verglichen mit Warfarin jedoch signifikant höher (21).

#### 1.4.6 Antiarrhythmische Therapie

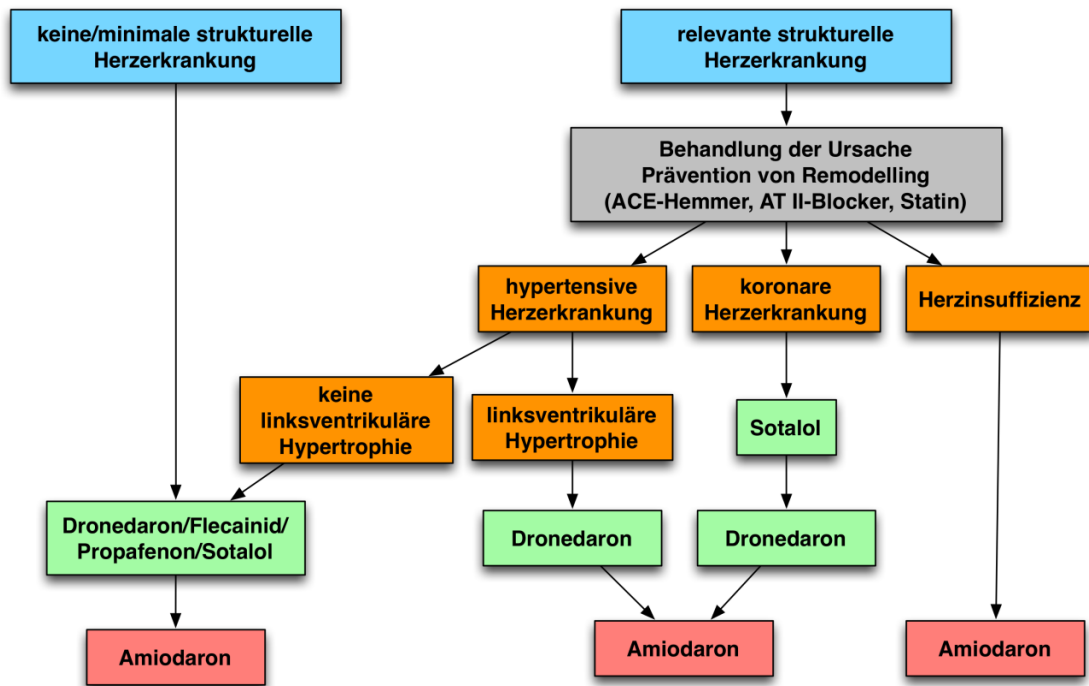
Nimmt man die kardiovaskuläre Mortalität als klinischen Endpunkt, ist bei Patienten oder Patientinnen mit Vorhofflimmern die Rhythmuskontrolle der Frequenzkontrolle ebenbürtig (22). Zieht man allerdings den hohen Leidensdruck mancher Patienten oder Patientinnen bei einer Vorhofflimmerepisode in Betracht, ist in einzelnen Fällen ein Erhalt des Sinusrhythmus vorzuziehen. Bei der Erhebung des Leidensdruckes der Patienten oder Patientinnen steht mit der EHRA Klassifikation ein strukturiertes und ebenso einfaches Mittel zur Verfügung. EHRA I bedeutet, der Patient hat während einer Vorhofflimmerepisode keine Symptome, Patienten oder Patientinnen mit Stadium EHRA II haben leichte Symptome, die jedoch die alltägliche Tätigkeit nicht beeinträchtigen. Patienten oder Patientinnen mit EHRA Stadium III leiden unter schweren Symptomen, sodass ihre normale Tägliche Aktivität bereits eingeschränkt ist. Dem EHRA Stadium IV zugeteilt werden Patienten oder Patientinnen, welche während einer Vorhofflimmerepisode schwere Symptome aufweisen, sodass sie ihren Alltag nicht mehr normal leben können.

Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus nach erfolgter Kardioversion bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern hat sich in verschiedenen Studien als wirksam erwiesen (23–25). Allerdings kann eine solche Therapie erhebliche Nebenwirkungen mit sich bringen, weshalb das Safety-first-Prinzip die Devise sein muss und eine antiarrhythmische Therapie nur Patienten oder Patientinnen mit starker Vorhofflimmersymptomatik vorbehalten sein sollte. Bei Patienten oder Patientinnen mit größerem Risiko für therapieassoziierte Nebenwirkungen sollte einhergehend mit den ESC Guidelines 2012 eine antiarrhythmische Kurzzeittherapie über 4 Wochen nach Kardioversion der Dauertherapie vorgezogen werden (3).

Klasse IA (Chinidin, Disopyramid), Klasse IC (Propafenon, Flecainid) sowie Klasse III (Sotalol, Amiodaron) Antiarrhythmika vermindern das Auftreten eines Vorhofflimmerrezidives signifikant, allerdings bei wegen auftretender Nebenwirkungen oft suboptimaler Compliance. Klasse IA Medikamente stehen hingegen im Verdacht, bei Patienten oder Patientinnen mit struktureller Herzerkrankung die Gesamtmortalität zu erhöhen (23).

Für Dronedaron, ein Benzofuranderivat, das der Struktur des Amiodarons sehr ähnlich ist und hauptsächlich  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$  Kanäle blockiert und außerdem  $\text{Ca}^{2+}$  antagonistische Eigenschaften besitzt, existiert mittlerweile eine ESC Empfehlung der Klasse IA

(Erklärung der Empfehlungsklassen siehe unten). Dronedaron ist allerdings bei Patienten oder Patientinnen mit permanentem Vorhofflimmern kontraindiziert (3).



**Abbildung 6:** Wahl des geeigneten Antiarrhythmikums zur Rhythmuskontrolle auf der Basis der zugrundeliegenden kardialen Grunderkrankung. Mit freundlicher Genehmigung Dr. med. univ Martin Manninger-Wünscher

#### 1.4.7 Chirurgische Vorhofflimmerablation

1986 hat Dr. James Cox ein chirurgisches Verfahren etabliert, das die Makroreentry-Kreise in den Atrien durchbrechen sollte und dadurch einen signifikanten Benefit für seine Vorhofflimmerpatienten oder Patientinnen erzielen konnte: das sogenannte Cox-Maze Verfahren. Dabei werden in beiden Atrien strategisch multiple Inzisionen gesetzt, sodass die Richtung des Sinusimpulses in beide Vorhöfe vorgegeben wird. Die Operationsmethode beinhaltet auch die Isolierung der Pulmonalvenen sowie jene des posterioren linken Vorhofs und ist in der Lage sowohl den Sinusrhythmus, die atrioventrikuläre Synchronität wiederherzustellen als auch die Inzidenz ischämischer Insulte zu senken (kombiniert mit LAAC siehe oben). Auch wenn die Erfolgsrate dieser Methode mit 96-97.5% sehr hoch ist, so ist die Komplikationsrate (Bradykardien bis hin zu perioperativem Schlaganfall oder Tod) mit fast 11% ebenso beträchtlich. Wahrscheinlich deshalb und weil es technisch sehr anspruchsvoll ist, hat das Cox-Maze Verfahren bisher keinen weitgehenden Eingang in die Herzchirurgie gefunden. Der Grundstein für weitere chirurgische Verfahren war jedoch gelegt und so wurden die Inzisionen mittlerweile durch

das Setzen von Ablationslinien ersetzt. Dies geschieht mittels Hochfrequenzultraschall, Kryochirurgie oder unipolarer Radiofrequenzablation.

Spricht ein Patient entweder auf ein Klasse I oder Klasse III Antiarrhythmikum nicht an bzw. besteht eine Unverträglichkeit gegen einen der Wirkstoffe und existieren Vorhofflimmer-assoziierte Symptome, kann eine chirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden. Diese kann entweder als alleinige chirurgische Ablation des Vorhofflimmerns (*alone surgical ablation; dies allerdings nur im Ausnahmefall*) oder begleitend mit anderen Herzoperationen (*concomitant surgical ablation, z.B. Bypass-OP*) durchgeführt werden.

Bei paroxysmalem, persistierendem und *long-standing* persistierendem Vorhofflimmern kann eine *alone surgical ablation* (ohne andere begleitende Herzerkrankung) im Ausnahmefall erfolgen, wenn bei einem Patienten oder einer Patientin bereits entweder ein Versuch oder mehrere Versuche der Katheterablation fehlgeschlagen haben, oder aber der Patient die chirurgische Ablation der interventionellen Methode vorzieht. Dies gilt für die *alone surgical ablation* jedoch nicht, wenn zuvor noch keine Antiarrhythmika versucht wurden.

Was die *concomitant surgical ablation* angeht, sind die Guidelines der ESC nicht so restriktiv. Die Begründung liegt darin, dass der Patient in diesem Fall wegen anderer Indikationen als Vorhofflimmern sich ohnehin einer Operation zu unterziehen hat. In einem Konsensuspapier der ESC aus 2012 wird der Versuch einer begleitenden chirurgischen Vorhofflimmer Ablation bei paroxysmalem, persistierendem und *long-standing* persistierendem Vorhofflimmern als vernünftig angesehen, wenn der Patient therapieresistent gegen Antiarrhythmika ist. Dasselbe gilt auch bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern, wenn zuvor noch keine Antiarrhythmika verschrieben wurden, lediglich bei *long-standing* persistierendem Vorhofflimmern fällt die Empfehlung etwas schwächer aus und wird lediglich als Option angeführt.

Auch wenn die chirurgische Ablation von Vorhofflimmern schon über 20 Jahre durchgeführt wird, so fehlen immer noch multizentrische, randomisierte Studien, die die Erfolgsraten und das Langzeitoutcome dieses Verfahrens klar belegen (26).

### 1.5 Katheterablation

In Zeiten wie diesen, in denen sich die interventionelle Kardiologie zunehmender Beliebtheit erfreut, ist es umso verständlicher, dass minimalinvasive Verfahren zur

Vorhofflimmerablation zunehmend an Bedeutung gewinnen. Einer der größten Durchbrüche hierfür war die Erkenntnis, dass in einer Patienten oder Patientinnengruppe Vorhofflimmern durch *rapidly firing foci* getriggert wird und dieses durch Katheterablation geheilt werden kann (14, 27, 28).

Die anatomische Grundlage für den Erfolg der interventionellen Pulmonalvenenisolation besteht darin, dass Ausläufer des Myokards vom linken Atrium noch 1-3 cm in die Pulmonalvenen ziehen. Die Kardiomyozyten in den Pulmonalvenen unterscheiden sich vom herkömmlichen Myokard hinsichtlich der elektrophysiologischen Eigenschaften der Ionenkanäle und des Aktionspotentials, sodass sie für arrhythmogene Aktivität prädisponiert sind. Beispielsweise weisen sie weniger  $I_{K1}$ -Kanäle (*Inward rectifier*) auf. Auch eine schwächere Verbindung zum Vorhofgewebe ließ sich bereits nachweisen; eine Eigenschaft, welche typisch für Schrittmacherzentren ist.  $Ca^{2+}$  abhängige Mechanismen können ebenfalls eine Rolle für die arrhythmogene Aktivität der Kardiomyozyten in den Pulmonalvenen spielen. Es zeigte sich beispielsweise, dass bei isolierten Kardiomyozyten des Hasen und des Hundes abnormale Schrittmacheraktivität induzierbar ist, sobald sich die  $Ca^{2+}$ -Konzentration intrazellulär erhöht. Selbst nach erfolgter elektrischer Isolation der Pulmonalvenen vom restlichen Myokard lässt sich, wahrscheinlich auf Grund der oben genannten Mechanismen, noch immer eine elektrische Aktivität innerhalb der Pulmonalvenen nachweisen.

Andere Studien konnten aufzeigen, dass nicht nur die Pulmonalvenen sondern auch die posteriore Wand des linken Vorhofs besonders für die Entstehung von Reentrymechanismen anfällig sind. Als Erklärung hierfür wird die Tatsache angegeben, dass die Kardiomyozyten in den Pulmonalvenen wegen vermehrter *delayed-rectifier*  $K^+$ -Ströme und verminderten  $Ca^{2+}$ -Einwärtsströmen kürzere Aktionspotentiale aufweisen als es im restlichen Myokard der Fall ist. Zusätzlich wirken sich die sich rasch ändernden Faserverläufe in den Pulmonalvenen,  $Na^+$  Kanalaktivierung und das wegen der geringen Anzahl an  $I_{K1}$ -Kanälen kleine Ruhepotential begünstigend auf die Entstehung von Reentry Phänomenen aus (26, 29). Auch steigender intraatrialer Druck führt dazu, dass die Schrittmacherzentren in den Pulmonalvenen aktiviert werden. So führte eine Erhöhung des linksatrialen Druckes um 10mm  $H_2O$  dazu, dass es an der LA-PV Verbindung zur signifikanten Vermehrung von getriggelter (Reentry)-Aktivität kommt. Klinische Studien belegen ebenfalls eine kürzere Refraktärzeit, durch vorzeitige Stimulation leicht induzierte Reentry-Mechanismen sowie dekrementale Leitung innerhalb der Pulmonalvenen.

Man geht davon aus, dass die Pulmonalvenen mitunter für die Initiierung des Vorhofflimmerns in einem früherem Krankheitsstadium verantwortlich sind, während, sobald das Remodelling weiter fortgeschritten ist, die Bedeutung der Pulmonalvenen für die Perpetuierung der Vorhofflimmerarrhythmie schwindet.

Da gezeigt werden konnte, dass bei den meisten Patienten oder Patientinnen mit paroxysmalem Vorhofflimmern die schnellsten Signalfrequenzen in der Pulmonalvenenostienregion lokalisiert waren, kann durch eine Radiofrequenzablation in bis zu 87 % dieses auch terminiert werden. (27)

In der multifaktoriellen Genese des Vorhofflimmerns hat auch das Vegetativum seinen festen Platz. Die Einflüsse des autonomen Nervensystems auf das Herz stammen einerseits direkt vom zentralen autonomen Nervensystem (extrinsisch), andererseits vom intrinsischen autonomen Nervensystem, welches aus im epikardialen Fettgewebe situierten Ganglienplexi besteht und unter den Einflüssen von Sympathikus und Parasympathikus steht. Alleinige Vagusstimulation reicht zwar aus, um Vorhofflimmern aufrechtzuerhalten, für die Initiierung der Arrhythmie sind jedoch Pacing oder andere zusätzliche Stimuli erforderlich. Die direkte Stimulierung der Ganglienplexi führt zu *rapid firing* in den Pulmonalvenen und vermag Vorhofflimmern somit auszulösen und aufrechtzuerhalten. Dem Sympathikus wird beim *rapid firing* ebenfalls eine tragende Rolle zuteil.

Das *rapid firing* in den Pulmonalvenen wird wahrscheinlich über einen kombinierten Mechanismus aus extrem kurzem Aktionspotential und der während und nach der Depolarisation erhöhten  $Ca^{2+}$ -Konzentration vermittelt. Pulmonalvenöse Kardiomyozyten reagieren sensibler auf Stimuli des autonomen Nervensystems als es atriale Kardiomyozyten tun. Das Unterbrechen von Nerven, welche von den Ganglienplexi zu den Pulmonalvenen ziehen, könnte also zumindest teilweise den Effekt der Pulmonalvenenisolation erklären (26).

#### 1.5.1 Erfolgsrate

In randomisierten klinischen Studien liegt die Erfolgsrate der Vorhofflimmerablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern über 5 Jahre bei 79,5%. In sämtlichen Studien war die Katheterablation als Second-Line Therapie (daher nach Versagen eines Antiarrhythmikums) der pharmakologischen Therapie mit Antiarrhythmika bei der Effizienz signifikant überlegen (26).

In der 2015 publizierten MANTRA-PAF Studie, die erstmalig den Einsatz der Katheterablation als First-Line Therapie bei paroxysmalem Vorhofflimmern testete, konnte gezeigt werden, dass die Katheterablation der antiarrhythmischen Medikation bei paroxysmalem Vorhofflimmern hinsichtlich des Vorhofflimmerleidens, Verbesserung des EHRA Stadiums und der Belastbarkeit der Patienten oder Patientinnen überlegen ist (30).

#### 1.5.2 Indikationen

Die ESC richtet sich bei der Empfehlung einzelner Behandlungen nach der wissenschaftlichen Datenlage und unterscheidet somit in ihren Guidelines zwischen 3 unterschiedlichen Empfehlungsgraden. Für Klasse I Empfehlungen gilt, dass eine uneingeschränkte Empfehlung für eine Behandlung ausgesprochen wird, die Datenlage also eindeutig für die Anwendung einer bestimmten Behandlung spricht. Bei Klasse II Empfehlungen unterscheidet man wiederum zwischen Klasse IIa (Behandlung sollte in Betracht gezogen werden) und Klasse IIb (Behandlung kann in Betracht gezogen werden). Klasse III bedeutet, dass eine Behandlung nicht zur Anwendung kommen sollte, da die wissenschaftliche Evidenz dagegen spricht. Die unterschiedlichen Evidenzlagen unterteilt man wiederum je nach Studiendesign in die Kategorien A, B und C. A steht für das Vorliegen von randomisierten klinischen Multi-Centerstudien oder Metaanalysen als Grundlage der Empfehlung, B für randomisierte Single-Centerstudien oder große nicht randomisierte Studien und C für retrospektive Studien, kleine Studien oder Expertenübereinkünfte (3).

Empfehlungsgrad und Grad der Evidenz		
<b>Klasse I</b>	<b>Eindeutige Empfehlung</b>	<b>Es liegt eine eindeutige Datenlage und/oder eine allgemeine Meinung vor, dass eine Behandlungsform oder ein Vorgehen hilfreich, nützlich oder effektiv ist</b>
<b>Klasse II</b>	<b>Unklare Datenlage</b>	<b>Die Datenlage über eine Behandlungsform oder ein Vorgehen ist nicht eindeutig bzw. die Meinungen gehen auseinander</b>
<b>Klasse IIa</b>	<b>Unklare Datenlage, wahrscheinlich sinnvolles Vorgehen</b>	<b>Der überwiegende Teil der Daten und Meinungen empfiehlt die Behandlung/das Vorgehen</b>
<b>Klasse IIb</b>	<b>Unklare Datenlage, eher nicht sinnvolles Vorgehen</b>	<b>Die Datenlage und Meinungen sprechen eher gegen die Behandlung/das Vorgehen</b>
<b>Klasse III</b>	<b>Eindeutiges Abraten</b>	<b>Die Datenlage und die allgemeine Meinung belegen, dass eine Behandlung/ein Vorgehen nicht nützlich oder effektiv ist und dass es sogar schaden kann</b>
<b>Grad der Evidenz A</b>	<b>Dieser Empfehlung liegen Daten von mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen zugrunde</b>	
<b>Grad der Evidenz B</b>	<b>Dieser Empfehlung liegen Daten einer einzelnen randomisierten Studie oder von großen nicht randomisierten Studien zugrunde</b>	
<b>Grad der Evidenz C</b>	<b>Diese Empfehlung stützt sich auf eine Expertenmeinung oder kleine Studien, retrospektive Analysen und Register</b>	

**Abbildung 7:** Einteilung der Empfehlungsklassen und deren Evidenzgrad im Update zu den Vorhofflimmer-Guidelines der ESC. Mit freundlicher Genehmigung Dr. med. univ. Martin Manninger-Wünscher

Ähnlich der Indikation zur chirurgischen Ablation besteht die Hauptindikation zur Katheterablation im Vorhandensein von symptomatischem Vorhofflimmern, welches unzureichend auf Klasse I oder Klasse III Antiarrhythmika anspricht. In einzelnen Fällen, beispielsweise bei Patienten oder Patientinnen mit Vorhofflimmern ohne signifikante strukturelle Herzerkrankung (*lone Vorhofflimmern*), kann die Katheterablation aber auch als First-Line Therapie in Betracht gezogen werden (siehe Abb. 16). Hat die Therapie mit zumindest einem Klasse I oder Klasse III Antiarrhythmikum versagt, so besteht einhergehend mit den HRS/EHRA/ECAS Guidelines für paroxysmales Vorhofflimmern eine IA Indikation, für persistierendes Flimmern eine IIa Indikation und für *long-standing* persistierendes Vorhofflimmern eine IIb Indikation. Die Katheterablation als First-Line Therapie wird für paroxysmales Vorhofflimmern als vernünftig, für persistierendes bzw. *long-standing* persistierendes Vorhofflimmern als Option angesehen. Auch der Patienten- oder Patientinnenwunsch sollte berücksichtigt werden, gibt es doch Menschen, welche eine pharmakologische Therapie vorziehen und solche, die einer Ablation eher zugetan sind.

Voraussetzung für jedwede Ablation ist, dass sie von einem erfahrenen Elektrophysiologen durchgeführt wird, der die Prozedur ausreichend trainiert hat und in einem

Elektrophysiologiezentrum arbeitet. Da es sich bei der Katheterablation um ein hochkomplexes Verfahren handelt, gilt es für jeden Patienten oder Patientinnen individuell das Nutzen-Risiko-Verhältnis abzuwiegen und dem Patienten oder der Patientin ausreichend Zeit zu lassen, sich die Komplikationen noch einmal in Ruhe vor Augen zu führen. Neuere Studien belegen, dass präprozedurale nichtinvasive Bildgebungsverfahren (z.B. Fibrosemessung über MRT) Aussagen betreffend der Erfolgsaussicht einer Ablation treffen können. Ebenfalls zeigte sich, dass einzelne Faktoren mit einer niedrigeren Erfolgsrate bzw. einer höheren Komplikationsrate der Ablation einhergehen. Namentlich sind dies: Begleitende Herzerkrankung, Adipositas, obstruktive Schlafapnoe, großer linksatrialer Durchmesser und jene Zeit, seit der der Patient bereits an kontinuierlichem Vorhofflimmern leidet. All diese Faktoren gemeinsam sollten also in die Überlegungen betreffend die Entscheidung zu einer Katheterablation des Vorhofflimmerns einfließen (26). Hieraus ergab sich auch eine wesentliche Fragestellung dieser Arbeit, nämlich jene nach prädiktiven Markern für ein Vorhofflimmerrezidiv nach Katheterablation (siehe Ziele der Vorhofflimmerdatenbank weiter unten).

### 1.5.3 Technik

Wie eingangs bereits erwähnt gilt es mittlerweile als allgemeine anerkannte Tatsache, dass Vorhofflimmern zur Entstehung einen Triggerfaktor und ein störanfälliges morphologisches Substrat braucht. Beide Faktoren stellen Ziele für die Therapie des Vorhofflimmerns dar.

Der häufigste Trigger für Vorhofflimmern sind die Pulmonalvenen, aber auch die posteriore Wand des linken Atriums oder das Marshall'sche Band stellen manchmal Trigger dar. Die am weitesten verbreitete Strategie zur Katheterablation von Vorhofflimmern, das Setzen von zirkumferentiellen Läsionen rund um die linken und rechten Pulmonalvenenostien und damit einhergehend die elektrische Isolation der Pulmonalvenen bezieht auch die posteriore Wand und das Marshall Band mit ein und schlägt somit mehrere Fliegen mit einer Klappe. Die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation durchtrennt wahrscheinlich auch sympathische und parasympathische Fasern der autonomen Ganglienplexi, deren Bedeutung als Trigger für Vorhofflimmern oben bereits erwähnt wurde.

Durch ablationsbedingte Reduktion des Gewebes rund um die AV-Ventrikuläre Leitungsbahn wird meist auch das anatomische Substrat, das für Reentry-Phänomene leicht anfällig sein kann, beseitigt. Fortgeschrittenes Remodelling stellt jedoch bei

persistierendem Vorhofflimmern eine Hürde für die erfolgreiche Pulmonalvenenisolation dar. Kommt es nach erfolgter Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern zu einem Rezidiv, so ist dies beinahe immer auf eine Rekonnektion der Pulmonalvenen zurückzuführen (26).

Geht es nun um die Technik der Ablation per se, so unterscheidet man Methoden, welche auf die Isolation der Pulmonalvenen abzielen von solchen, die andere anatomische Zielstrukturen haben.

#### **1.5.3.1 Pulmonalvenenisolation**

Haissaguerre et al. beschrieben 1998 erstmals, dass Vorhofflimmern durch *local ectopic firing* aus den Pulmonalvenen entstehen kann und durch zirkumferentielle Isolation der Pulmonalvenen geheilt werden kann. (14)

Die Tatsache, dass durch Radiofrequenzablation innerhalb der Pulmonalvenen eine Pulmonalstenose entstehen kann und dass das Zentrum der abnormen Erregung oftmals im Antrum und nicht direkt in den Pulmonalvenen liegt, führte zu einer Änderung der Ablationsstrategie insofern, als dass die Ablationslinien anstatt an den Pulmonalvenen per se am Antrum gesetzt wurden. Von den verschiedenen einzelnen Techniken hat sich die gemeinsame Isolation jeweils beider ipsilateralen Pulmonalvenen gegenüber der segmentalen Isolation als effizienter erwiesen (26).

#### **1.5.3.2 Nicht PVI**

##### **1.5.3.2.1 Linear**

Auch wenn die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation sich während der letzten Jahre zum Goldstandard etabliert hat, so wurden in Anbetracht der hohen Rezidivrate bei Patienten oder Patientinnen mit persistierendem und *long-standing* persistierendem Vorhofflimmern doch Bemühungen unternommen, durch das Setzen von zusätzlichen linearen Läsionen das Outcome der Ablationsverfahren zu verbessern. Diese zusätzlichen Läsionen sind an jene der chirurgischen Ablation (Cox-Maze III, siehe oben) angelehnt und erfolgen am häufigsten am linksatrialen Dach (Verbindung der beiden superioren Pulmonalvenenläsionen) am Mitralisthmus (Gewebe zwischen Mitralklappe und linker inferiorer Pulmonalvene) oder aber am Mitralanulus. Da bei paroxysmalem Vorhofflimmern diese Läsionen allerdings mit häufigerem Auftreten von Vorhofflattern assoziiert waren, wird empfohlen, diese linearen Läsionen nicht routinemäßig zu setzen. In Bezug auf persistierendes Flimmern wird dieses Thema nach wie vor kontrovers

diskutiert. Bei Patienten oder Patientinnen mit long-standing persistierendem Vorhofflimmern wird der sogenannte *stepwise approach* propergiert. Hierbei erfolgt zuerst eine Pulmonalvenenisolation, anschließend die Ablation von CAFAEs (Definition siehe unten). Wird dadurch kein Sinusrhythmus erreicht, werden zusätzlich noch lineare Radiofrequenzablationen durchgeführt.

#### 1.5.3.2.2 CFAE

Regionen mit CFAEs haben sich als Substrat für Vorhofflimmern herausgestellt und sind somit ebenfalls Ziel der Ablation geworden. CFAEs sind intrakardiale Elektrogramme mit hoch fraktionierten Potentialen oder extrem kurzer Zykluslänge. Normalerweise handelt es sich hierbei um Signale mit niedriger Amplitude (0.06-0.25mV). Eine Limitation der CFAE Ablation ist allerdings die große Menge an verlorenem Gewebe, die dafür notwendig ist (26).

#### 1.5.3.3 Nicht pulmonalvenöse Trigger

Bei bis zu 33% eines unselektierten Patienten oder Patientinnenkollektives lassen sich Trigger außerhalb der Pulmonalvenen feststellen, die sowohl zu paroxysmalem, als auch zu persistierendem Vorhofflimmern führen können. Das alleinige Ausschalten dieser Trigger (ohne Pulmonalvenenisolation) führt bei den meisten Patienten oder Patientinnen auch zu einem Terminieren des Vorhofflimmerns. Die bevorzugten Orte dieser nicht pulmonalvenösen Auslöser sind die posteriore Wand des linken Atriums, der Koronarsinus, die superiore bzw. inferiore Vena Cava, die Crista Terminalis, die Fossa Ovalis, am Eustachischen Ridge oder aber entlang des Marshall'schen Bandes. Provokationsmanöver wie die Administration von Isoproterenol kann sich bei der Identifikation solcher Trigger als nützlich erweisen.

Die Ablation der Ganglienplexi könnte den Erfolg der Ablationsprozedur verbessern. Sie werden durch endokardiale Hochfrequenzstimulation aufgesucht und liegen wie oben bereits dargestellt im epikardialen Fettgewebe an der Grenze zum pulmonalvenösen Antrum (26).

#### 1.5.4 Technologie und Geräte

Das Grundprinzip der Vorhofflimmerablation ist also das gezielte Setzen von Läsionen mittels eines Katheters. Hierfür kann der Elektrophysiologe auf unterschiedliche Techniken zur Energieabgabe zurückgreifen. Am weitesten verbreitet ist die sogenannte Radiofrequenzablation, die Kryoablation stellt eine Alternative zur Radiofrequenzablation

dar. Daneben gibt es auch noch die Möglichkeit der Laser- und Ultraschallvermittelten Ablation, auf die jedoch hier nicht näher eingegangen werden soll.

#### **1.5.4.1 Radiofrequenzablation**

Bei der Radiofrequenzablation führt die Abgabe von wechselnden Stromstärken zu Läsionen im Myokard. Dies wird durch die Umwandlung der elektrischen Energie in Wärmeenergie, welche dann passiv auch tiefere Gewebeschichten erreicht, bewerkstelligt. Wie bei den meisten Geweben im Körper kommt es bei Temperaturen über 50°C zur irreversiblen Koagulationsnekrosen. Wird noch mehr Energie angewandt bzw. besteht sehr guter Katheter-Gewebe Kontakt, können größere Läsionen entstehen und somit die Effizienz des Verfahrens noch gesteigert werden. Die unkontrollierte Energieabgabe sollte jedoch vermieden werden, befinden sich doch zahlreiche sensible Strukturen in unmittelbarer Umgebung des Vorhofes (N. phrenicus, Ösophagus etc.). Durch die große Fläche, die ablatiert wird, besteht weiters auch ein erhebliches Risiko für eine Thromboembolie, welchem mit einer ausreichenden Heparinisierung des Patienten oder der Patientinnen begegnet werden sollte. Das Risiko anderer Komplikationen kann allerdings ebenso durch präventive Maßnahmen begrenzt werden. Diese sind die Kühlung des Gewebe-Katheterinterfaces mit gespülten Katheterspitzen, das Messen der Menge an produzierten Mikroblasen mittels intrakardialer Echokardiographie und das Festlegen eines Grenzwertes für die Temperatur im Zielgewebe. Durch des Verwenden eines Katheters, der in der Lage ist, den Druck, mit dem er an das Myokard gepresst wird, direkt zu messen, kann der Kontakt zum Gewebe optimiert werden. Dies geht mit einem geringeren Bedarf an Energie für die Ablation und höherer Präzision beim Setzen der Läsionen einher und resultiert in einer Verbesserung des prozedurellen Outcomes (26). Im Zuge der Erstellung der Grazer Ablationsdatenbank haben wir ebenfalls den Effekt der Verwendung eines SmartTouch™-Katheters untersucht (Siehe Ziele, Ergebnisse).

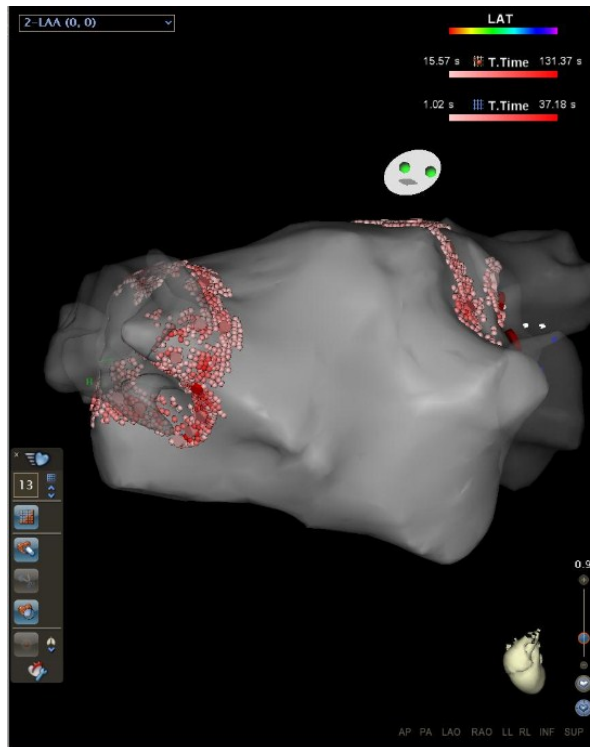
#### **1.5.4.2 Kryoablation**

Kryotherapie wird schon seit Jahrzehnten von Herzchirurgen für die Behandlung kardialer Arrhythmien eingesetzt. In jüngster Zeit wurden auch zahlreiche Systeme für die Anwendung von Kryoenergie am Endokard entwickelt. Diese wurden zuerst zur Ablation supraventrikulärer Tachykardien benutzt, in weiterer Folge dann auch für die Vorhofflimmerablation. Die ersten Versuche mit Kryoablationssystemen wiesen zwar eine geringe Komplikationsrate auf, jedoch dauerten die Prozeduren lange und die Langzeiteffizienz war begrenzt. Dies führte zur Entwicklung von Ballonkathetern zur

Kryoablation. Egal, um welchen Katheter es sich aber handelt, das Prinzip funktioniert bei allen Systemen gleich: Flüssiger Stickstoff wird durch die Katheterspitze bzw. den Ballon gepumpt, geht in den gasförmigen Zustand über und kühlt somit das umliegende Gewebe. Dadurch entstehen im Myokard intrazelluläre Eiskristalle, die zu einem Bersten der Zellmembran führen. Beendigung des Zellmetabolismus und der elektrischen Aktivität sind die Folge. Auch kommt es zu einer Unterbrechung des Blutflusses, was ebenfalls zum Zelltod führt (26).

#### **1.5.4.3 Elektroanatomisches Mapping**

Die Entwicklung der Technik des elektroanatomischen Mappings hat nicht nur bahnbrechende Erkenntnisse in der Grundlagenforschung mit sich gebracht, sondern spielt auch bei der Navigation im linken Atrium bei der Vorhofflimmerablation eine entscheidende Rolle. Natürlich kann die Orientierung während der Prozedur auch durch die konventionelle Fluoroskopie erfolgen, es hat sich jedoch das 3D-elektroanatomische *point-by-point* Mapping durchgesetzt, das durch die Kombination aus elektrischen und anatomischen Daten die Erstellung eines 3D-Modells der atrialen Wand erlaubt. Die beiden am häufigsten verwendeten Mappingsysteme sind CARTO und NavX. Während das CARTO System bei der Katheternavigation mittels eines Magnetfeldes arbeitet, bedient sich das NavX System ausschließlich der Impedanzmessung. Die Verwendung beider Systeme reduziert die Durchleuchtungszeit und vermindert somit die kumulative Strahlendosis, der Patient und Elektrophysiologe ausgesetzt sind. Möchte man die Präzision der 3D-Modelle des Vorhofes weiter verbessern, bietet sich die Integrierung eines präprozeduralen bildgebenden Verfahrens (Computertomographie, Magnetresonanztomographie), sowie der intraprozeduralen endokardialen Echokardiographie an. Der Effekt solcher Bildfusionen auf das Outcome der Ablation ist umstritten, weisen Studien zu dieser Fragestellung doch konträre Ergebnisse auf (26).



**Abbildung 8:** *Dreidimensionale elektroanatomische Darstellung des linken Atriums mittels CARTO System. Die Ablationslinien rund um die Pulmonalvenenostien sind klar ersichtlich. Mit freundlicher Genehmigung Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Daniel Scherr, Kardiologie Graz*

#### **1.5.4.4 Intrakardiale Echokardiographie**

Die intraprozedurale intrakardiale Echokardiographie (ICE) wird in vielen Elektrophysiologiezentren zur Bildgebung in Echtzeit eingesetzt, erlaubt sie doch die Identifizierung der für die Ablation anatomisch relevanten Strukturen, die Erleichterung der transeptalen Punktion, akkurates Platzieren der Katheter sowie das frühzeitige Erkennen einer eventuellen Thrombenbildung (26).

#### **1.5.5 Komplikationen der Ablation**

Hält man sich vor Augen, dass es sich bei der Vorhofflimmerablation um eines der schwierigsten Verfahren in der Elektrophysiologie handelt, so ist es wenig verwunderlich, dass es auch Komplikationen geben kann. Die verbreitetste Komplikation, die jedoch gut und schnell erkannt werden kann, ist die Herzbeutel tamponade, deren Häufigkeit zwischen 1.2 und 6% angegeben wird. Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse, die typischer Weise in den ersten 24 Stunden nach der Intervention auftreten, sich aber innerhalb der folgenden Wochen weiter ausbreiten können, liegt in der Literatur zwischen 0% und 7% aller Ablationspatienten oder Patientinnen. Deswegen sind eine konsequente präprozedurale Bildgebung zum Thrombensing screening sowie eine suffiziente Antikoagulation vor der Ablation von eminenter Bedeutung. Auch Pulmonalvenenstenose,

eine Phrenicusparese oder Ösophagusverletzungen können im Rahmen der Vorhofflimmerablation auftreten. Luftembolie, akuter Koronarverschluss, Traumata der Mitralklappe oder Perikarditis werden ebenfalls als Komplikation der Ablation beschrieben. Die Mortalität des Eingriffs lag in einer großen Kohorte (n=32 569) bei 0.1% (26).

#### 1.5.6 Präprozedurale Abklärung der Patienten oder Patientinnen

Bevor bei einem Patienten oder einer Patientin die Ablation von Vorhofflimmern durchgeführt wird, gilt es, mittels EKG festzustellen, ob seine Symptome auch wirklich auf dieses zurückzuführen sind und festzulegen um welchen Typ von Vorhofflimmern es sich handelt. Vor allem bei Patienten oder Patientinnen mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion kommt dem EKG Monitoring zum Nachweis der adäquaten Frequenzkontrolle eine über die Maßen große Bedeutung zu, schließlich kann eine Tachymyopathie eine reversible Ursache für eine reduzierte Auswurfraction sein. Auch können mittels präprozeduralem EKG reguläre supraventrikuläre Tachykardien als Vorhofflimmertrigger nachgewiesen werden, deren alleinige Ablation ohne Isolation der Pulmonalvenen bereits das Problem des Vorhofflimmerns lösen könnte.

#### 1.5.7 Screening Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Das thromboembolische Risiko zur Zeit einer Vorhofflimmerablation hängt vom Typ des Vorhofflimmerns, der Dauer bzw. Häufigkeit der Episoden sowie vom individuellen Risikoprofil des Patienten oder der Patientin (CHADS<sub>2</sub>- bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score) ab. Bei Patienten oder einer Patientin mit einer Dauer des Vorhofflimmerns über 48 Stunden und bei denen in den letzten 3 Wochen keine kontinuierliche Antikoagulation bestand, wird die präprozedurale Durchführung einer TEE zum Screening auf einen Thrombus empfohlen. In zahlreichen Studien korrelierte die Wahrscheinlichkeit für die Detektion eines Thrombus mit dem CHADS<sub>2</sub>-Score. Bei einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 0 wurde bei  $\geq 0.3$  % aller Patienten oder Patientinnen ein Thrombus im Vorhof festgestellt, bei einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 2 oder mehr erhöhte sich diese Rate auf >5%. Auch persistierendes Vorhofflimmern und der linksatriale Diameter konnten als prädiktive Marker für das Auftreten von Thromben festgemacht werden (26). Die Identifizierung von prädiktiven Markern für das Auftreten intrakardialer Thromben war auch eine der Hauptfragestellungen bei der Erstellung des Grazer Ablationsregisters (siehe unten).

### 1.5.8 Periprozedurale Antikoagulation

Patienten oder Patientinnen, die sich einer Vorhofflimmerablation unterziehen, unterliegen während der Prozedur, unmittelbar nach dem Verfahren, aber auch Wochen bis Monate nach dem Eingriff einem erhöhten Risiko für thromboembolische Geschehnisse. Vor allem bei Patienten oder Patientinnen, die zuvor als Niedrigrisikopatienten oder Patientinnen eingestuft worden sind, bedeutet dies eine signifikante Zunahme ihres Risikos für Schlaganfall bzw. Thromboembolie. Nach der Ablation wird zum einen ein relativ großes Areal an Endothelschaden zurückgelassen, welches das Entstehen von Thromben begünstigt, zum anderen können auch das Platzieren des Katheters und jenes der transeptalen Schleuse zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems führen. Darüber hinaus kann auch das atriale Gewebe irritiert werden, was in einer Verminderung der Kontraktilität und somit abermals zu einer weiter erhöhten Thrombembolieeigung führen kann. Bestehende Thromben stellen eine Kontraindikation für die Ablation dar. Deshalb sollte der behandelnde Arzt stets auf eine suffiziente Antikoagulation des Patienten oder der Patientinnen vor, während und nach der Ablation achten (26).

#### **1.5.8.1 Präprozedurale Antikoagulation**

Ähnlich wie bei den Guidelines für die elektrische Kardioversion sollten auch bei der Ablation bei Patienten oder Patientinnen mit Vorhofflimmern, dessen Dauer jene von 48 Stunden überschreitet respektive dessen Dauer unbekannt ist, drei Wochen lang eine durchgehende Antikoagulation bestehen, ehe der Eingriff unternommen wird. Besteht so ein Schutz nicht bzw. kam es zu einer Unterbrechung der antithrombotischen Therapie, so sind Patienten oder Patientinnen mittels TEE verpflichtend auf das Vorliegen kardialer Thromben hin zu untersuchen. Erst wenn ein Thrombus sicher ausgeschlossen ist, darf eine Ablation erfolgen. Erhielt ein Patient aber eine systemische Antikoagulation, besteht seitens der ESC lediglich eine Klasse IIa Indikation für eine präprozedurale TEE, diese ist also nicht zwingend erforderlich (siehe Diskussion) (26).

#### **1.5.8.2 Intraprozedurale Antikoagulation**

Intraprozedural sollte Heparin unmittelbar vor bzw. nach der transeptalen Punktion verabreicht werden, sodass die *activated clotting time (ATC)* zwischen 300 und 400 Sekunden liegt. Systemische Antikoagulation mit einem Vitamin-K Antagonisten ändert nichts am Bedarf des Heparins. Nach dem Eingriff kann die Gabe von Protamin als Antagonisierung der Heparinisierung in Betracht gezogen werden (26).

### **1.5.8.3 Postprozedurale Antikoagulation**

Sind Patienten oder Patientinnen zum Zeitpunkt der Ablation nicht ausreichend antikoaguliert, sollte ein Bridging, also ein Überbrücken mittels eines niedermolekularen Heparins bzw. intravenösen Heparins durchgeführt werden bis die Wirkung der oralen Antikoagulation wieder voll einsetzt. Wegen des postprozedural erhöhten Blutungsrisikos kann eine Modifikation der Dosis im Sinne einer Reduktion des Niedermolekularen Heparins erfolgen. Auch die Einleitung eines NOACs kann als Alternative zu den herkömmlichen oralen Antikoagulantien erwogen werden. Jedenfalls sollte eine 2-monatige Antikoagulation nach der Ablation bestehen. Ob die systemische Antikoagulation weiterhin fortgeführt werden soll, hängt von den CHADS<sub>2</sub>- bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Scores der Patienten oder Patientinnen ab, also dem Risiko für ein thromboembolisches Ereignis. Wird die Antikoagulation bei Patienten oder Patientinnen mit hohem thromboembolischem Risiko unterbrochen, sollte ein EKG-Monitoring zur Detektion einer asymptomatischen Vorhofflimmerepisode erfolgen (26).

### **1.5.9 Sedierung während des Eingriffes**

Da die Patienten oder Patientinnen im Zuge der Vorhofflimmerablation mehrere Stunden bewegungslos liegen müssen und die Ablation per se unangenehm bzw. schmerzhaft sein kann, wird normalerweise eine Analgosedierung bzw. eine Vollnarkose durchgeführt. Die Vollnarkose sollte jenen Patienten oder Patientinnen vorbehalten bleiben, die generell gesund sind oder aber aus anderen Indikationen erfolgen, beispielsweise falls anamnestisch eine obstruktive Schlafapnoe oder erhöhtes Risiko für ein Lungenödem bestehen. Dass nur erfahrene Mediziner eine solche Sedierung bzw. Narkose durchführen sollten und dabei permanentes Monitoring der Herzfrequenz, des Blutdruckes und O<sub>2</sub>-Sättigung erfolgen sollte, ist ohnehin selbstverständlich (26).

### **1.5.10 Ösophageales Monitoring**

Auch wenn sie nur selten auftritt, so ist die Nebenwirkung der Ösophagusverletzungen mit möglichen konsekutiven atrio-ösophagealen Fisteln oder Perforation schwerwiegend (Mediastinitis, Schlaganfall bis hin zum Tod). Auch eine mögliche Verletzung des Vagusplexus mit daraus resultierender Gastroparese wird als Nebenwirkung der Ablation diskutiert. Zur Vermeidung eben dieser Komplikationen kann man sich der Mittel der ösophagealen Temperaturmessung, der aktiven Protektion (Kühlen) des Ösophagus, der Modifikation der Energieabgabe (unter 25W an der posterioren Wand des linken Atriums) und des Verwendens der sogenannten Abstinenz, also des Einhaltens regelmäßiger Pausen, in denen sich das Gewebe abkühlen kann, bedienen. Der Nutzen einer intraprozeduralen

Ösophagustemperaturmessung als Monitoring für drohende Ösophagusschäden muss allerdings erst nachgewiesen werden (26).

#### 1.5.11 Follow-up nach Ablation

Auch nach der erfolgten Vorhofflimmerablation sind regelmäßige EKG Kontrollen zur Verifizierung des Erfolges unabdingbar, die aber erst nach der sogenannten Blanking Periode erfolgen sollten. Der Begriff Blanking Periode bezeichnet den Zeitraum der ersten 3 Monate nach der Ablation, in denen es auf Grund der Umbauprozesse im Atrium oftmals zu einem Frührezidiv von Vorhofflimmern kommen kann. Arrhythmiemonitoring ist vor allem deswegen wichtig, weil asymptomatisches Vorhofflimmern bei Patienten oder Patientinnen nach Ablation durchaus häufig ist. Auch für die Forschung ist die Dokumentation des Auftretens von Rezidiven von Interesse (26).

Für das Arrhythmiemonitoring stehen nun multiple Methoden zur Verfügung, deren Verwendung sich nach der Therapiekonsequenz im Falle eines Rezidivs und dem individuellen Fall richtet. Standard EKG, Holter EKG (24 Stunden für 7 Tage), telemetrische Methoden oder externe *loop recorder* sind nur einige Mittel zum Zweck. Implantierbare Devices wie Defibrillatoren, Schrittmacher oder implantierbare *loop recorder* können eine kontinuierliche EKG-Überwachung möglich machen. Je engmaschiger und kontinuierlicher ein EKG-Monitoring stattfindet, umso größer die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu detektieren. Andererseits sinkt mit der Aufwändigkeit dieser Untersuchungen die Patienten oder Patientinnencompliance. Der positiv prädiktive Wert für das Erkennen eines Vorhofflimmerrezidivs von Holter EKGs bzw. täglichen EKGs in Kombination mit symptomassoziierten Eventaufzeichnungen liegt bei etwa 70%, der negative prädiktive Wert zwischen 25% und 40% (26).

Die ambulanten Kontrollen inklusive einer EKG Kontrolle der Patienten oder Patientinnen sollten gemäß der Europäischen Guidelines 3, 9, 15 und 24 Monate nach der Ablation erfolgen. Nach erfolgter Ablation kann auch eine antiarrhythmische Therapie fortgeführt werden, dies geschieht meist mittels der vor der Ablation eingenommenen Medikamente innerhalb der ersten 3 Monate nach dem Eingriff (26).

## 2 Ziele der Datenbank

Strukturierte Register sind unabdingbar, wenn es um die Evaluierung der Wirksamkeit von Therapien und die Etablierung neuer Behandlungsstrategien verschiedenster Erkrankungen geht. Für die Katheterablation von Vorhofflimmern ist das LKH Medizinische Universitätsklinikum Graz das endversorgende Tertiärzentrum für Südostösterreich. Im Rahmen meiner Diplomarbeit wurde ich mit der Aufgabe betraut, eine Datenbank jener Grazer Patienten oder Patientinnen aufzubauen, welche sich einer oder mehrerer Prozeduren der Vorhofflimmerablation unterzogen haben. Im Wesentlichen sollten damit gleich mehrere Ziele umgesetzt werden. Zum einen die Erfassung des Outcomes unserer Patienten oder Patientinnen, um eine Aussage über die Langzeitwirksamkeit der Katheterablation treffen zu können. Andererseits sollten unsere Daten im Sinne einer Qualitätssicherung auch mit jenen anderer großer Zentren verglichen werden, dies ist nur durch eine strukturierte Analyse des Patientenkollektivs möglich.

Darüber hinaus wollten wir Variablen respektive prädiktive Marker identifizieren, welche mit dem Auftreten eines Vorhofflimmerrezidivs nach Katheterablation assoziiert sind, um so später gezielter jene Patienten oder Patientinnen herausfiltern zu können, die am ehesten von einer interventionell kardiologischen Vorhofflimmerablation profitieren. Beispielsweise, ob der linksatriale Durchmesser, der CHADS<sub>2</sub>- bzw. der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score, Patienten oder Patientinnenalter, die Verwendung eines SmartTouch™-Katheters, strukturelle Herzerkrankung oder die linksventrikuläre Auswurfraction (*ejection fraction, EF*) eines Patienten oder Patientinnen mit dem Auftreten eines Vorhofflimmerrezidivs korrelieren oder ob es einen Unterschied macht, ob die Katheterablation Patienten oder Patientinnen als First-Line oder Second-Line Therapie zugeführt wird.

Eine weitere interessante Fragestellung war jene nach prädiktiven Markern, über die sich eine Aussage betreffend das Auftreten von Thromben im linken Vorhof machen lässt. Thromben im linken Vorhof stellen wie eingangs bereits erwähnt eine Kontraindikation für die Vorhofflimmerablation dar, damit einher geht die Notwendigkeit einer präprozeduralen TEE vor jeder Ablation. Es sollten also Indikatoren dafür gefunden werden, bei welchen Patienten oder Patientinnen evtl. auf eine TEE verzichtet werden kann bzw. welche Patienten oder Patientinnengruppen unbedingt auf Thromben gescreent werden sollten. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Erfassung echokardiographischer Parameter gelegt. Unsere Daten sollten in eine multizentrische, internationale Datenbank zu diesem Thema eingehen.

### 3 Methodik

Zur Umsetzung der oben genannten Ziele war eine exakte Analyse der Daten der Grazer Ablationspatienten oder Patientinnen notwendig. Hierfür wurde ich als zusätzlicher Studienmitarbeiter zu einem bereits vorhandenen positiv ausgefallenem Ethikvotum nachnominiert. Es wurden in einer retrospektiven Single-Center-Studie die Daten von 141 Patienten oder Patientinnen ausgewertet, die sich insgesamt 167 Prozeduren der Vorhofflimmerablation unterzogen. Eingeschlossen wurden sämtliche Patienten oder Patientinnen, welche sich zwischen dem 16.11.2011 und dem 20.05.2015 am LKH Medizinischem Universitätsklinikum Graz zumindest einem oder mehreren Verfahren zur Katheterablation von Vorhofflimmern unterzogen haben. Ausgeschlossen wurden Patienten oder Patientinnen, bei denen sich im Laufe der elektrophysiologischen Untersuchung die Diagnose Vorhofflimmern als nicht zutreffend erwies (z.B.: AV-Knoten Reentry-Tachykardien, Wolf-Parkinson-White-Syndrom etc.). Endpunkt dieser klinischen Studie war der Erfolg der Behandlung zu den Follow-Up Zeitpunkten 3, 6 und 12 Monate nach der Ablation, welcher durch Ausbleiben eines Vorhofflimmerrezidives gekennzeichnet ist. Als Rezidive per Definitionem und somit Misserfolg der Ablation wurden dokumentierte Episoden einer Vorhofflimmerarrhythmie betrachtet, welche nach Abschluss der 3 Monate dauernden Blanking Periode auftraten. Sämtliche Patienten oder Patientinnen erhielten eine TEE innerhalb von 48 Stunden vor der Ablation sowie prä- und postprozedurale EKG Untersuchung.

Was das Auftreten von Thromben betrifft, so gingen unsere Echokardiographiedaten in eine multizentrische Studie ein, welche den Zusammenhang zwischen CHADS<sub>2</sub>- bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score und der kardialen Thrombenbildung aufzeigen konnte.

Bezüglich der Identifikation prädiktiver Marker für den Ablationserfolg wurden von jedem einzelnen Patienten oder Patientinnen zahlreiche Parameter erhoben. Davon fanden folgende Variablen Eingang in die statistische Analyse: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Typ des Vorhofflimmerns (paroxysmal vs. persistierend), CHADS<sub>2</sub>- bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score, das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung, linksventrikuläre Hypertrophie, der linksatriale Diameter entweder mittels transösophagealer- oder transthorakaler Echokardiographie gemessen, die Verwendung eines SmartTouch<sup>TM</sup>-Katheters, der Rhythmus vor Prozedurbeginn, spontane Terminierung des Vorhofflimmerns während der Ablation, arterielle Hypertonie, Komplexität des

Ablationsverfahrens (nur Pulmonalvenenisolation vs. komplexe Ablationsverfahren) sowie die Koexistenz von Vorhofflattern.

### 3.1 Database

Sämtliche Patienten oder Patientinnendaten wurden aus MEDOCS, dem Krankenhausdokumentationssystem der steirischen Krankenanstaltengesellschaft KAGES erhoben und in eine Microsoft Excel Tabelle mit 192 Datenfeldern pro Patient eingegeben. Die Berechnung des CHADS<sub>2</sub>- bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Scores stützte sich ausschließlich auf in Arztbriefen unseres Zentrums angegebene Diagnosen und Werte. Die Vorhofflimmerablationen, Echokardiographien und Follow-Up-Untersuchungen wurden von erfahrenen Spezialisten unseres Zentrums durchgeführt. Zusätzlich wurden sämtliche Krankenakten und Ambulanzbefunde der Patienten oder Patientinnen gesichtet, um auch elektronisch lückenhaft dokumentierte Daten zu erheben. Fehlende Echokardiographiedaten wurden darüber hinaus aus der lokalen Echokardiographiedatenbank entnommen, falls sie bei einzelnen Patienten oder Patientinnen fehlten.

### 3.2 Statistik

Die statistische Analyse der Daten wurde mittels IBM SPSS Statistics (Version 20, IBM Corporation, New York, United States of Amerika) durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte für alle oben genannten Variablen aufgeschlüsselt auf einzelne Patienten oder Patientinnengruppen. So wurde zum einen zwischen paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern bzw. jedem Typ von Vorhofflimmern unterschieden, zum anderen aber auch dahingehend differenziert, ob bei einem Patient Einzelverfahrenserfolg (*single procedural success*) bzw. Erfolg nach mehreren Verfahren (*multiple procedural success*) eingetreten ist. War ein Patient nach einem Ablationsverfahren bereits rezidivfrei, so wurde dies als *single-* und *multiple procedural success* gewertet. Bekam ein Patient nach einer Ablation ein Vorhofflimmerrezidiv und unterzog sich einem neuen, nun erfolgreichen Verfahren, wurde er in die Kategorien *single procedural failure*, aber *multiple procedural success* eingeteilt usw. Auch wurden sämtliche Tests getrennt für Patienten oder Patientinnen mit bzw. ohne SmartTouch™-Katheterverwendung berechnet, es sei denn, die Anzahl der Patienten oder Patientinnen ohne SmartTouch™-Katheterverwendung war innerhalb einer Gruppe zu gering (z.B: persistierendes Vorhofflimmern und keine SmartTouch™-Katheterverwendung).

Für kontinuierliche Variablen wurde, falls Normalverteilung sowie Varianzhomogenität (Levene-Test) in beiden Gruppen bestand, ein T-Test für unabhängige Stichproben oder, falls die Variable nicht in beiden Gruppen normalverteilt war, ein Mann-Whitney-U Test für unabhängige Stichproben, durchgeführt. Für diskrete Variablen wurde eine Analyse mit Kreuztabellen bzw. Chi-Quadrat test berechnet. Beim Ermitteln der Vorhofflimmer-freien Überlebenszeit nach der Ablation bedienten wir uns der Kaplan-Meier Kurven sowie zur Identifikation signifikanter Unterschiede in der Rezidiv freien Zeit einzelner Gruppen des Log-Rank Tests. Testergebnisse mit einem p-Wert  $<0.05$  wurden als signifikant gewertet, die Nullhypothese also verworfen. Lag der p-Wert  $>0.05$ , wurde die Nullhypothese bestätigt. Es wurde stets zweiseitig getestet. Die Nullhypothese lautete immer, dass die getestete Variable nicht mit dem Auftreten eines Vorhofflimmerrezidives nach Ablation korrelierte. Erwies sich ein statistischer Test als signifikant ( $p < 0.05$ ), wurde die Nullhypothese verworfen, andernfalls bestätigt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gesamtes Patienten oder Patientinnenkollektiv

141 Patienten oder Patientinnen erfüllten zwischen November 2011 und Ende Mai 2015 unsere Einschlusskriterien. Das mittlere Alter unseres Patienten oder Patientinnenkollektives betrug  $56 \pm 12$  Jahre bei einem Frauenanteil von 25%. Der mittlere BMI betrug  $27.0 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ . 14% unserer Patienten oder Patientinnen wiesen eine strukturelle Herzerkrankung auf, 64% eine arterielle Hypertonie und bei 27% wurde Vorhofflattern als Begleiterkrankung von Vorhofflimmern diagnostiziert. Der mittlere linksatriale Diameter betrug  $42.8 \pm 5.8\text{mm}$ , außerdem war in 44% aller Patienten oder Patientinnen eine signifikante linksventrikuläre Hypertrophie festzustellen. Das Verhältnis von Patienten oder Patientinnen mit paroxysmalem Vorhofflimmern zu jenen mit persistierendem Vorhofflimmern lag exakt bei 3:1. Der mediane CHADS<sub>2</sub>-Score betrug 1 [0;4], der mediane CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score 2 [0;5]. Zu Prozedurbeginn waren 79% aller Patienten oder Patientinnen im Sinusrhythmus, 17% der Patienten oder Patientinnen im Vorhofflimmern und 4% hatten im EKG eine andere atriale Tachykardie. Bei 89% aller Eingriffe wurde ein druckgesteuerter Ablationskatheter (SmartTouch™) verwendet. Während in 68% nur eine Pulmonalvenenisolation erfolgte, wurde in 32% der Verfahren eine komplexere Ablation (z.B.: CTI, CFAE, Roof...) durchgeführt. Die Komplikationsrate der Vorhofflimmerablation in unserem Kollektiv betrug 1.8%. Bei einem Patienten oder Patientinnen trat ein ablationsbedingter suprahisärer AV-Block 3. Grades auf, die die Implantation eines Schrittmachers erforderlich machte, eine Patienten oder Patientinnen entwickelte ein Aneurysma spurium in der Leiste, welches einer chirurgischen Intervention bedurfte. Eine weitere Patientin entwickelte während des an die Ablation anschließenden stationären Aufenthaltes nach 6 Tagen einen Insult, der möglicherweise mit der Ablation in Zusammenhang stehen könnte. Nach einer mittleren Follow-Up-Zeit von  $122 \pm 74$  Tagen konnten wir bei den Einzelverfahren eine Erfolgsrate von 70.1% feststellen, welche sich nach mehreren Prozeduren (multiple procedures) auf 82.5 % erhöhte (siehe Tabelle 1). Die mittlere Prozedurzahl pro Patient betrug  $1.2 \pm 0.5$ . Bemerkung: Der linksatriale Durchmesser wird stets in mm angegeben, die Follow-Up Zeit in Tagen.

**Table 1:** Beschreibung des gesamten Patienten oder Patientinnenkollektivs

Variable	Kennwert
<b>Alter</b>	56±12
<b>Frauenanteil</b>	25%
<b>BMI</b>	27.0±4.4
<b>Strukturelle Herzerkrankung</b>	14%
<b>Arterielle Hypertonie</b>	64%
<b>Linksatrialer Diameter</b>	42.8±5.8
<b>Linksventrikuläre Hypertrophie</b>	44%
<b>Paroxysmales Vorhofflimmern</b>	75%
<b>Persistierendes Vorhofflimmern</b>	25%
<b>Vorhofflattern als Begleiterkrankung</b>	27%
<b>CHADS<sub>2</sub>-Score</b>	1 [0;4]
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score</b>	2 [0;5]
<b>Rhythmus vor Prozedurbeginn</b>	
<b>Sinusrhythmus</b>	79%
<b>Vorhofflimmerarrhythmie</b>	17%
<b>Atriale Tachykardie</b>	4%
<b>Kombiniertes Ablationsverfahren</b>	32%
<b>Verwendung eines SmartTouch™-Katheters</b>	89%
<b>Mittlere Follow-up Zeit in Tagen</b>	227 ± 18
<b>Erfolgsrate nach einem Verfahren</b>	70.1%
<b>Erfolgsrate nach mehreren Verfahren</b>	82.5%

## 4.2 Paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern

### 4.2.1 Baseline Charakteristika für Mehrfachverfahren

**Tabelle 2:** Baseline Charakteristika Mehrfachverfahren für paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern

Variable	Erfolgsgruppe	Rezidivgruppe	p-Wert
<b>Patienten oder Patientinnenzahl</b>	115	26	-
<b>Alter</b>	56 ± 11	52 ± 8	0.10
<b>Frauenanteil</b>	24%	20%	0.81
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.3 ± 4.0	26.8 ± 3.5	0.72
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score</b>	2 [0,5]	2 [0,4]	0.58
<b>Linksatrialer Diameter</b>	42.2 ± 5.6	45.6 ± 5.6	<b>0.02</b>
<b>Follow-up Zeit</b>	236 ± 149	188 ± 128	0.12

### 4.2.2 Baseline Charakteristika für Einzelverfahren

**Tabelle 3:** Baseline Charakteristika Einzelverfahren für paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern

Variable	Erfolgsgruppe	Rezidivgruppe	p-Wert
<b>Patienten oder Patientinnenzahl</b>	92	49	-
<b>Alter</b>	57 ± 12	53 ± 11	<b>0.033</b>
<b>Frauenanteil</b>	18%	6%	0.55
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.4 ± 4.1	26.9 ± 3.3	0.41
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score</b>	2 [0,5]	2 [0,4]	0.71
<b>Linksatrialer Diameter</b>	41.8 ± 5.6	45.3 ± 5.4	0.83
<b>Follow-up Zeit</b>	120 ± 76	126 ± 68	0.73

Nach der Unterteilung anhand des klinischen Endpunktes unserer Studie, also in diesem Fall anhand der Variable multiple success, ergaben sich 2 Patienten oder Patientinnengruppen. 115 Patienten oder Patientinnen wurden in der Erfolgsgruppe ausgewertet, 26 in der Rezidivgruppe. Die beiden Gruppen unterschieden sich weder

hinsichtlich Komorbiditäten noch hinsichtlich des Alters (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score 2.0±1.4 in der Erfolgsgruppe, 2.0±1.0 in der Rezidivgruppe, p=0.87; Alter 56±11 Jahre in der Erfolgsgruppe, 52±8 in der Rezidivgruppe, p= 0.095).

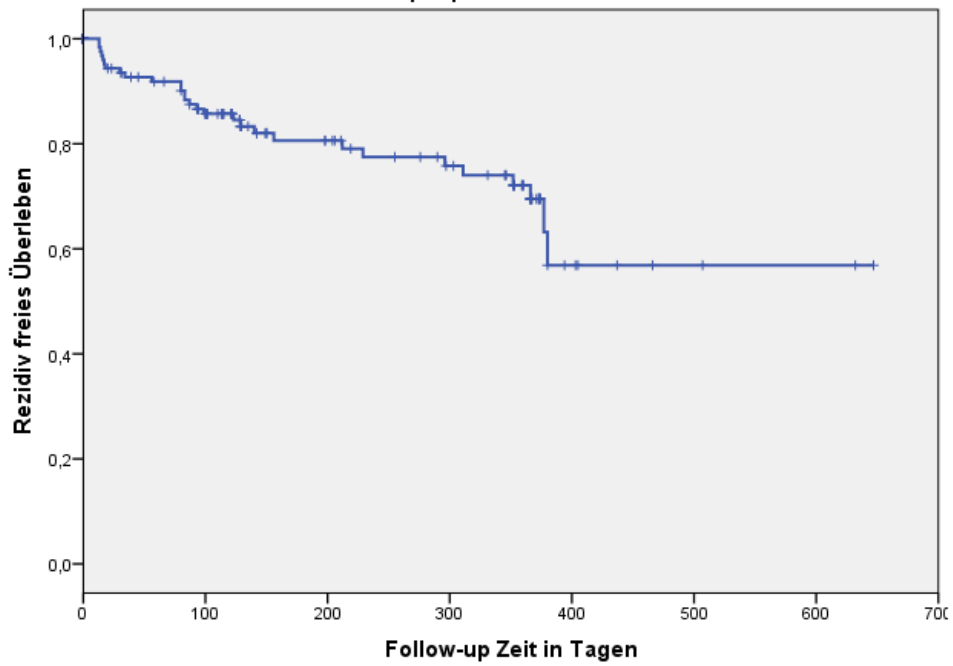
#### 4.2.3 Ergebnisse für paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern

**Tabelle 4:** Ergebnisse für paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern

Variable	Einzelverfahren	Mehrfachverfahren
<b>Alter</b>	<b>p=0.03</b>	p=0.10
<b>Geschlecht</b>	p=0.55	p=0.81
<b>BMI</b>	p=0.45	p=0.72
<b>Arterielle Hypertonie</b>	p=0.48	p=0.67
<b>Linksventrikuläre Hypertrophie</b>	p=0.74	p=0.56
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score</b>	p=0.71	p=0.87
<b>Ejection fraction</b>	p=0.61	p=0.64
<b>Linksatrialer Diameter</b>	<b>p=0.01</b>	<b>p=0.02</b>
<b>Rhythmus vor Prozedurbeginn</b>	p=0.25	p=0.43
<b>SmartTouch™</b>	p=0.58	p=0.15
<b>Spontane Terminierung des VHF während Ablation</b>	p=0.16	P=0.66

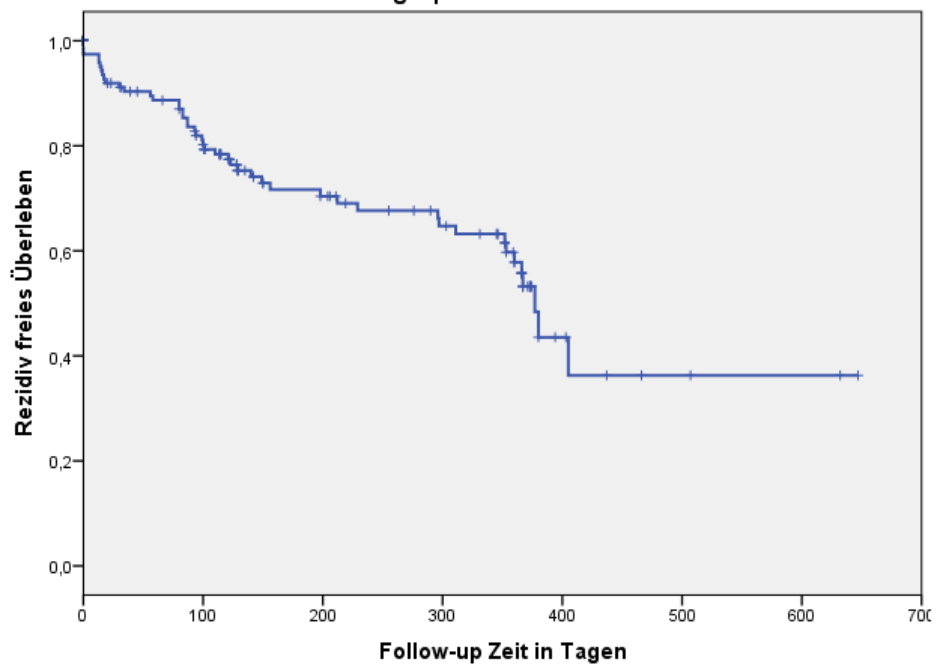
Bermerkwert ist, dass der mittlere linksatriale Durchmesser in der Erfolgsgruppe sich signifikant von jenem in der Rezidivgruppe unterschied (p=0.02). Andere Parameter, wie z.B.: das Patienten oder Patientinnenalter (p=0.095) oder die Verwendung eines SmartTouch™- Katheters (p=0.15) schienen ebenfalls zumindest annähernd mit dem Erfolg nach multiplen Ablationsverfahren zu korrelieren.

**Rezidiv freies Überleben paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern für multiple procedures**



**Abbildung 9:** Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für paroxysmales und persistierendes Flimmern für Mehrfachverfahren

**Rezidiv freies Überleben paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern für single procedures**



**Abbildung 10:** Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für paroxysmales und persistierendes Flimmern für Einzelverfahren

### 4.3 Paroxysmales Vorhofflimmern

#### 4.3.1 Baseline Charakteristika für Mehrfachverfahren

**Tabelle 5:** Baseline Charakteristika Mehrfachverfahren für paroxysmales Vorhofflimmern

Variable	Erfolgsgruppe	Rezidivgruppe	p-Wert
<b>Patienten</b> oder <b>Patientinnenzahl</b>	102	21	-
<b>Alter</b>	56 ± 12	53 ± 9	0.61
<b>Frauenanteil</b>	4%	18%	0.78
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.6 ± 4.2	26.9 ± 3.4	0.49
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score</b>	2 [0,5]	2 [0,4]	0.81
<b>Linksatrialer Diameter</b>	41.9 ± 5.7	45.2 ± 6.5	0.09
<b>Follow-up Zeit</b>	115 ± 75	127 ± 73	0.63

#### 4.3.2 Baseline Charakteristika für Einzelverfahren

**Tabelle 6:** Baseline Charakteristika Einzelverfahren für paroxysmales Vorhofflimmern

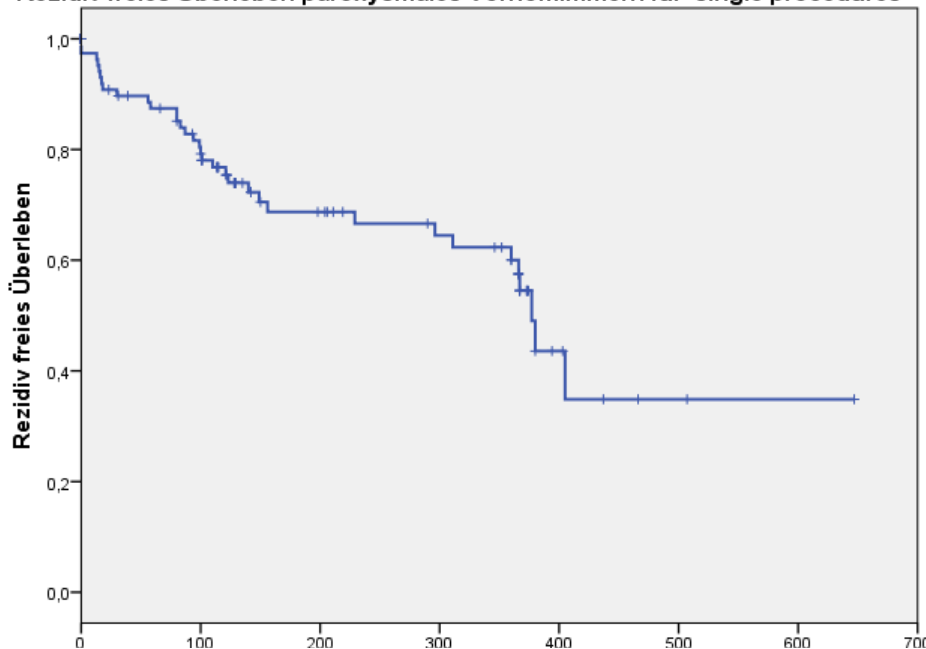
Variable	Erfolgsgruppe	Rezidivgruppe	p-Wert
<b>Patienten</b> oder <b>Patientinnenzahl</b>	87	37	-
<b>Alter</b>	57 ± 11	52 ± 10	0.21
<b>Frauenanteil</b>	16%	6%	0.64
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.5 ± 4.4	27.3 ± 3.3	0.74
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score</b>	2 [0,4]	2 [0,4]	0.81
<b>Linksatrialer Diameter</b>	41.3 ± 5.5	45.3 ± 6.0	0.003
<b>Follow-up Zeit</b>	116 ± 77	121 ± 70	1.000

### 4.3.3 Ergebnisse für paroxysmales Vorhofflimmern

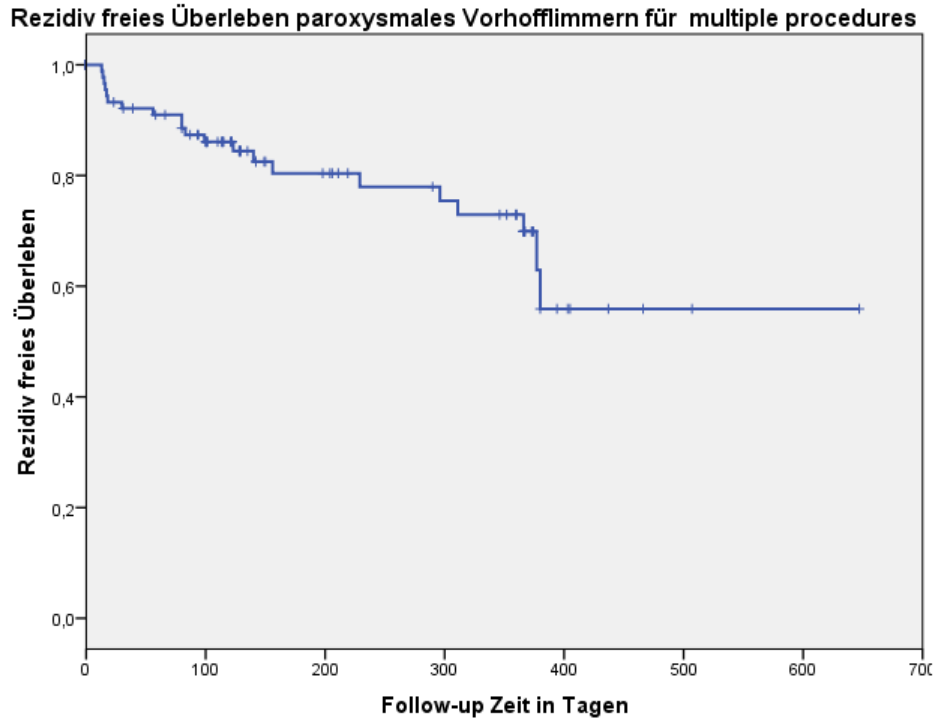
**Tabelle 7:** Ergebnisse für paroxysmales Vorhofflimmern

Variable	Einzelverfahren	Mehrfachverfahren
Alter	<b>0.021</b>	0.16
Geschlecht	0.64	0.78
BMI	0.74	0.49
Arterielle Hypertonie	1.000	1.000
Linksventrikuläre Hypertrophie	0.84	0.63
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> Vasc-Score	0.21	0.81
Ejection fraction	0.58	0.58
Linksatrialer Diameter	<b>0.003</b>	0.056
Rhythmus vor Prozedurbeginn	0.18	0.37
SmartTouch™	0.75	0.26
Spontane Terminierung des VHF während Ablation	0.60	1.000

Rezidiv freies Überleben paroxysmales Vorhofflimmern für single procedures



**Abbildung 11:** Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für paroxysmales Flimmern für Einzelverfahren



**Abbildung 12:** Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für paroxysmales Flimmern für Mehrfachverfahren

#### 4.4 Persistierendes Vorhofflimmern

##### 4.4.1 Baseline Charakteristika für Mehrfachverfahren

**Tabelle 8:** Baseline Charakteristika Mehrfachverfahren für persistierendes Vorhofflimmern

Variable	Erfolgsgruppe	Rezidivgruppe	p-Wert
<b>Patienten oder Patientinnenzahl</b>	33	8	-
<b>Alter</b>	58 ± 12	53 ± 16	0.42
<b>Frauenanteil</b>	24%	2%	0.41
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.9 ± 3.1	26.5 ± 3.9	0.76
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score</b>	2 [0,4]	2 [0,4]	0.47
<b>Linksatrialer Diameter</b>	43.0 ± 5.5	46.8 ± 2.3	0.15
<b>Follow-up Zeit</b>	134 ± 74	142 ± 46	0.53

#### 4.4.2 Baseline Charakteristika für Einzelverfahren

**Tabelle 9:** Baseline Charakteristika Einzelverfahren für persistierendes Vorhofflimmern

Variable	Erfolgsgruppe	Rezidivgruppe	p-Wert
<b>Patienten</b> oder <b>Patientinnenzahl</b>	29	12	-
<b>Alter</b>	57 ± 12	55 ± 15	0.68
<b>Frauenanteil</b>	20%	7%	0.60
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.30 ± 3.08	25.61 ± 3.36	0.13
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score</b>	2 [0,4]	2 [0,4]	0.088
<b>Linksatrialer Diameter</b>	43.1 ± 5.8	45.1 ± 3.4	0.37
<b>Follow-up Zeit</b>	134 ± 73	140 ± 60	0.75

#### 4.4.3 Ergebnisse für persistierendes Vorhofflimmern

**Tabelle 10:** Ergebnisse für persistierendes Vorhofflimmern

Variable	Einzelverfahren	Mehrfachverfahren
<b>Alter</b>	0.68	0.42
<b>Geschlecht</b>	0.60	0.41
<b>BMI</b>	0.13	0.76
<b>Arterielle Hypertonie</b>	0.13	0.41
<b>Linksventrikuläre Hypertrophie</b>	1.000	0.69
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score</b>	0.088	0.47
<b>Ejection fraction</b>	0.82	0.91
<b>Linksatrialer Diameter</b>	0.37	0.15
<b>Rhythmus vor Prozedurbeginn</b>	0.83	0.68
<b>SmartTouch™</b>	1.000	0.49
<b>Spontane Terminierung des VHF während Ablation</b>	0.11	0.58

Rezidiv freies Überleben persistierendes Vorhofflimmern für single procedures

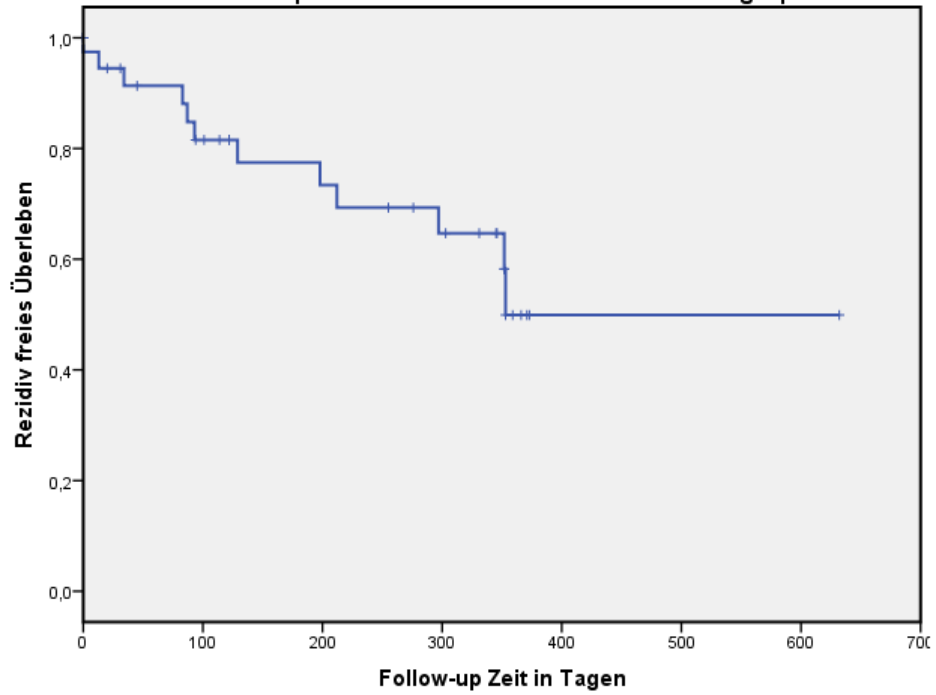


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für persistierendes Flimmern für Einzelverfahren

Rezidiv freies Überleben persistierendes Vorhofflimmern für multiple procedures

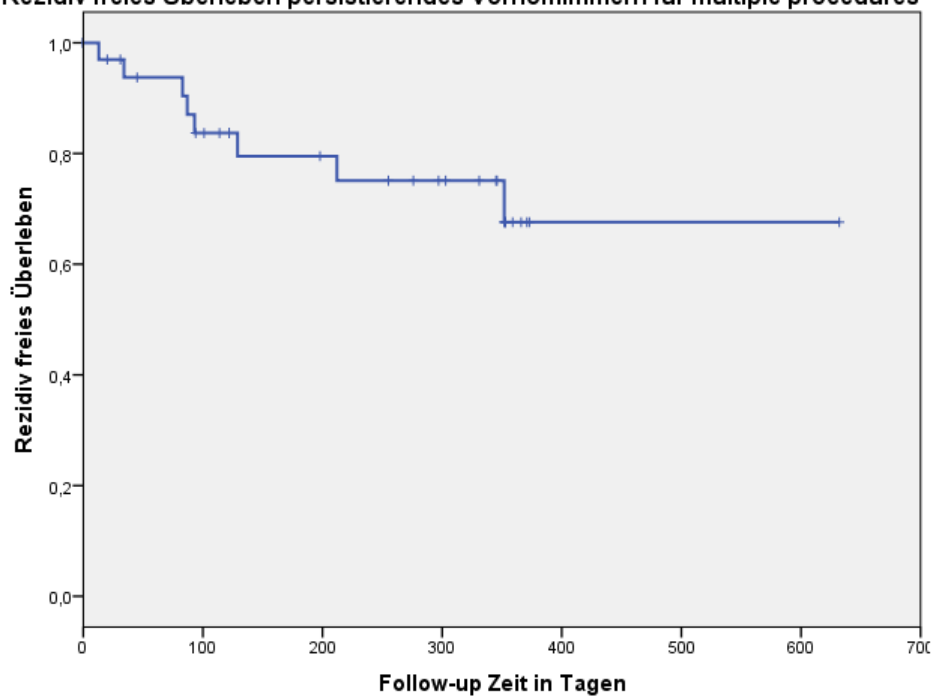
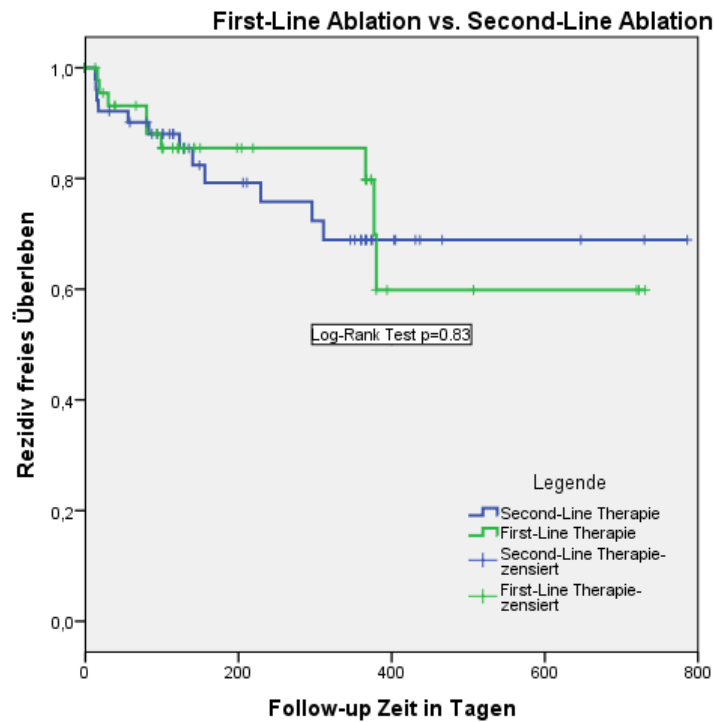


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreies Überleben für persistierendes Flimmern für Mehrfachverfahren

## 4.5 First-Line Ablation vs. Second-Line Ablation



**Abbildung 14:** Kaplan-Meier Kurven für rezidivfreies Überleben der Gruppen First-Line Ablation vs. Second-Line Ablation

Im Vergleich des rezidivfreien Überlebens nach mehreren Verfahren der Patienten oder Patientinnengruppen First-Line Ablation und Second-Line Ablation schnitt letztere geringfügig besser ab. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Log-Rank Test  $p=0.83$ ).

## 5 Diskussion

### 5.1 Erfolgsrate im Vergleich mit andren Zentren

Mit einer Erfolgsrate der Ablationen von 70.1% für Einzelverfahren und 82.5% für Mehrfachverfahren sind die Ergebnisse der Vorhofflimmerablation ähnlich jenen anderer großer internationaler Studien. Die Angaben der Ablationserfolgsraten in der Literatur schwanken zwischen 66% und 89% (26).

### 5.2 Linksatrialer Durchmesser als Prädiktor für Vorhofflimmerrezidiv

Es gilt als allgemein bekannt, dass Vorhofflimmern zu einem Remodelling des Myokards auf verschiedenen Ebenen führt. Kardiomyozyten von Vorhofflimmerpatienten oder Patientinnen zeigten einen Verlust an Myofilamenten, Aggregate von kleinen Mitochondrien im sarkoplasmatischem Retikulum, sowie akkumuliertes Glykogen und lysosomale Degeneration (32). Ein gesteigerter linksatrialer Durchmesser respektive ein gesteigertes linksatriales Volumen sind wahrscheinlich Resultat der myokardialen Umbauprozesse und somit evtl. Ausdruck eines bereits weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadiums.

Es ist unklar, ob der größere atriale Durchmesser direkt zu einem Vorhofflimmerrezidiv führt oder Resultat einer lange andauernden Flimmerarrhythmie ist, aber zahlreiche Autoren konnten eine lineare Beziehung zwischen ansteigendem linksatrialen Durchmesser und der Häufigkeit des Auftretens eines Flimmerrezidivs nach Ablation zeigen (32, 33). Als mögliche Erklärung hierfür findet man in der Literatur, dass ein vergrößerter Vorhof mehrere multiple Reentry-Kreise beherbergen könnte, selbst dann, wenn alle Triggerfaktoren eliminiert sind (32).

Der linksatriale Durchmesser erwies sich in unserem Patienten oder Patientinnenkollektiv zwischen den Erfolgs- und Misserfolgsgruppen für Einzelverfahren ( $p=0.095$ ) und für Mehrfachverfahren ( $p=0.02$ ) jedweder Art von Vorhofflimmern als signifikant unterschiedlich, weiters signifikant unterschiedlich für Einzelverfahren bei paroxysmalen Vorhofflimmern ( $p=0.003$ ) sowie ein Trend zum Unterschied für Mehrfachverfahren bei paroxysmalem Vorhofflimmern ( $p=0.056$ ). Was persistierendes Vorhofflimmern betrifft, zeigten sich allerdings keine signifikanten Differenzen zwischen den linksatrialen Durchmessern der verschiedenen Gruppen. Wie bereits erwähnt, geht man davon aus, dass bei vielen Patienten oder Patientinnen eine regelrechte Evolution des Vorhofflimmerns von paroxysmalem Vorhofflimmern hin zu persistierendem Flimmern passiert.

Es ergeben sich also zweierlei Schlussfolgerungen: Erstens befindet sich also bei Patienten oder Patientinnen mit persistierender Flimmerarrhythmie die Erkrankung bereits in einem fortgeschrittenem Stadium als bei solchen mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Zweitens hängt laut den oben genannten Ergebnissen der Erfolg der Ablationen bei paroxysmalem Vorhofflimmern eher von der Vorhofgröße als Korrelat des Fortschritts des Remodellings ab, wohingegen der Ablationserfolg von persistierendem Flimmern nicht von der Vorhofgröße bzw. dem Remodelling abhängt.

Li-Wei Lo et al. zeigten, dass bei Patienten oder Patientinnen mit einem linksatrialen Durchmesser  $<45\text{mm}$  eine spontane Terminierung der Vorhofflimmerarrhythmie während der Ablation mit einer ausgezeichneten Langzeitprognose korrelierte, was bei Patienten oder Patientinnen mit einem linksatrialen Durchmesser  $>45$  nicht der Fall war (32).

Eine Metaanalyse aus China konnte umgekehrt aber auch zeigen, dass der linksatriale Durchmesser und das maximale linksatriale Volumen nach einer Vorhofflimmerablation im Vergleich zu vorher signifikant abnehmen (34). Dies impliziert, dass die Remodellingprozesse tendenziell reversibel zu sein scheinen, was sich auch mit den Erkenntnissen von Jalife et al. deckt (15). Allerdings nur zum Teil, denn die linksatriale Funktion betreffend finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. So existieren Studien, welche zeigen, dass die linksatriale *ejection fraction (LAEF)* nach der Katheterablation abnahm und Arbeiten, welche postprozedural zu einer Verbesserung der Auswurfraction führten (34).

Zusammenfassend lässt sich also behaupten, dass bei Patienten oder Patientinnen mit paroxysmaler Vorhofflimmerarrhythmie eine Echokardiographie durchgeführt und somit der linksatriale Durchmesser nicht-invasiv und kostengünstig bestimmt werden kann. Patienten oder Patientinnen mit einem kleineren Vorhofdurchmesser scheinen eher von einer Katheterablation zu profitieren, als Patienten oder Patientinnen mit vergrößertem Vorhof.

### 5.3 Die Rolle des Alters

Ältere Ablationspatienten oder Patientinnen haben mehr Komorbiditäten und weisen ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium des Vorhofflimmerns auf. Insofern war es wenig überraschend, dass sich fortgeschrittenes Alter in einigen Subgruppen unseres Patienten oder Patientinnenkollektivs als Prädiktor für schlechteres Ablationsoutcome erwies. Unabhängig vom Typ des Vorhofflimmerns unterschied sich das mittlere Patienten

oder Patientinnenalter in der Gruppe Erfolg nach Einzelverfahren signifikant von jenem der Gruppe Rezidiv nach Einzelverfahren ( $p=0.033$ ). Nicht signifikant, unterschied sich das Patienten oder Patientinnenalter im Vergleich von Erfolg und Misserfolg nach mehreren Prozeduren ( $p=0.10$ ). Bei Patienten oder Patientinnen mit paroxysmalem Flimmern erwies sich das Alter als signifikant bei den Einzelverfahren ( $p=0.021$ ), während der p-Wert bei den Mehrfachverfahren 0.16 betrug. In der Patienten oder Patientinnengruppe der persistierenden Vorhofflimmerpatienten oder Patientinnen erwies sich das Alter als nicht signifikant unterschiedlich in den einzelnen Subgruppen. Eine aktuelle Studie mit 923 Patienten oder Patientinnen kam ebenfalls zu dem Schluss, dass jüngere Patienten oder Patientinnen einem niedrigeren Risiko für Rezidive nach Katheterablation unterliegen (35).

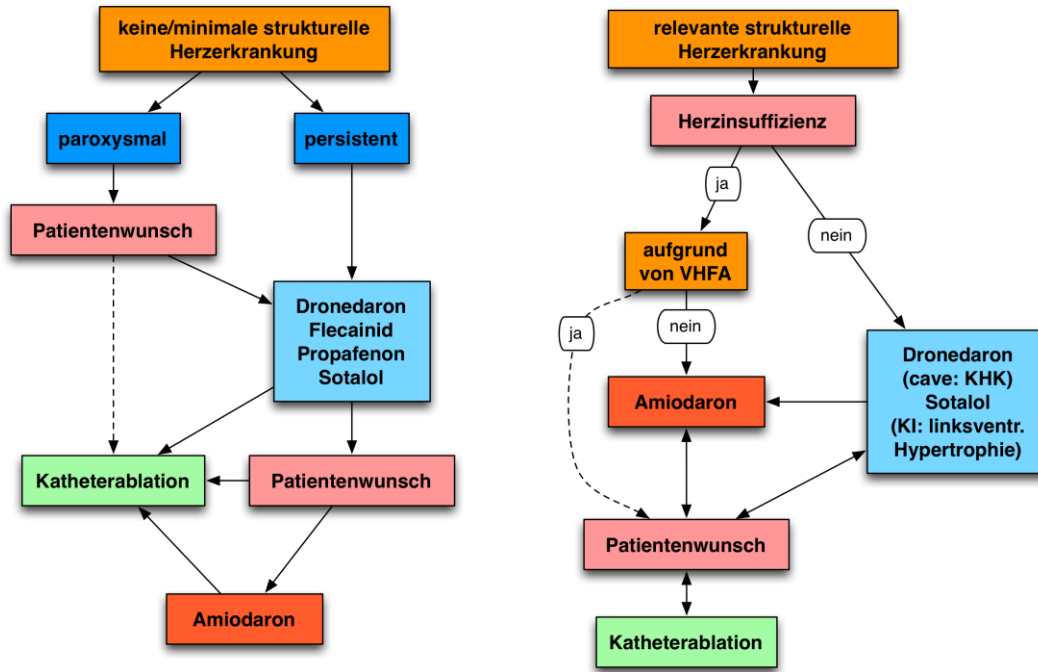
#### 5.4 SmartTouch™ Katheter als potentieller Benefit für das Ablationoutcome

Eine Nebenfragestellung unserer Arbeit ergab sich aus der Tatsache, dass bei manchen unserer Patienten oder Patientinnen ein SmartTouch™-Katheter bei der Ablation zur Anwendung kam, bei anderen nicht. Dieser spezielle Katheter erlaubt es, in Echtzeit den Anpressdruck des Katheters an das Endokard zu messen und soll somit zu einer zielgerichteteren Radiofrequenzenergieabgabe führen als bei herkömmlichen Ablationskathetern. Unsere Nullhypothese lautete, dass die Verwendung eines SmartTouch™ Katheters keinen Einfluss auf das Ablationsoutcome hat, diese konnte in keiner der Subgruppen verworfen werden. Providência et al. kamen in einer Arbeit vom Jänner 2015 zu dem Schluss, dass bei Verwendung des SmartTouch™ Katheters ein Anpressdruck des Ablationskatheters  $\geq 22g$  mit einem signifikantem Benefit für das Ablationsoutcome vergesellschaftet war ( $p=0.04$ ) Dabei zeigte sich kein höheres Risiko für die Patienten oder Patientinnen (36).

Dass sich dieser Vorteil in unserem Patienten oder Patientinnenkollektiv nicht so deutlich zeigte, führen wir auf die niedrige Patienten oder Patientinnenzahl unserer Studie zurück. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Ablationslinien mit besserem Endokard-Katheterkontakt effektiver sind und durch zielgenaue Energieabgabe weniger Endokardfläche beschädigt wird, weshalb an unserem Zentrum mittlerweile ausschließlich kontaktgesteuerte Ablationskatheter verwendet werden. Eine kleinere Wundfläche durch gezieltere Ablationen könnte sich auch positiv auf das Thromboembolierisiko der Ablationspatienten oder Patientinnen auswirken.

## 5.5 First-Line Ablation im Vergleich zur Second-Line Ablation

Die Katheterablation ist eine etablierte Second-Line Therapie bei Patienten oder Patientinnen mit paroxysmale Vorhofflimmern ohne signifikante strukturelle Herzerkrankung. In Einklang mit den aktuellen ESC Guidelines kann sie aber bei hochsymptomatischen Patienten oder Patientinnen mit geringem Eingriffsrisiko auch als First-Line Therapie in Betracht gezogen werden. Die Theorie dahinter vermutet, dass eine Ablation umso erfolgreicher ist, je früher sie erfolgt. Durch einen a priori medikamentösen Therapieversuch könnte wertvolle Zeit verstreichen, die Krankheit weiter fortschreiten und somit die Erfolgsaussichten auf einen Ablationserfolg schwinden. Interessanterweise bestätigte sich diese These in unserem Patienten oder Patientinnenkollektiv allerdings nicht. Im Direktvergleich des rezidivfreien Überlebens mittels Log Rank Test ergab sich, dass sich das Outcome der First-Line Gruppe sich nicht signifikant von jenem der Second-Line Gruppe unterschied ( $p=0.89$ ). Somit sollte unserer Meinung nach in Anbetracht der im Vergleich relativ höheren Komplikationsrate der Ablation primär ein antiarrhythmischer Therapieversuch mit Medikamenten Mittel der Wahl sein, bevor man Patienten oder Patientinnen einer Ablation zuführt. In einer 2015 publizierten, prospektiven, randomisierten Multicenterstudie erwies sich die Katheterablation von Vorhofflimmern gegenüber einer alleinigen Antiarrhythmikatherapie sowohl hinsichtlich der Rezidivfreiheit als auch hinsichtlich des Vorhofflimmerburdens bei gleicher Komplikationsrate überlegen (30). Geht man nach einem Artikel von Hanley et al, sollte eine Katheterablation dennoch nicht zur Standardtherapie für alle Patienten oder Patientinnen mit paroxysmale Vorhofflimmern werden, was zum einen auf die variable Erfolgsrate zum anderen auf das relativ große Risiko der Katheterablation zurückzuführen ist (37). Diese Empfehlung ist sowohl konkordant zu den aktuellen Guidelines der ESC als auch zu den Ergebnissen unserer statistischen Analyse.



**Abbildung 15:** Stellenwert der Katheterablation von VHF im Therapiealgorithmus bei Anstreben des Sinusrhythmus-Erhalts (Rhythmuskontrolle).

### 5.6 Inzidenz und Prädiktoren linksatrialer Thromben vor Katheterablation-eine Multicenter-Studie

Daten aus unserem Register fanden Eingang in eine große multizentrische Studie mit 1838 Patienten oder Patientinnen, welche die Frage nach der Notwendigkeit einer präprozeduralen TEE vor der Katheterablation bei Patienten oder Patientinnen, die sich im Sinusrhythmus bzw. mit einer Vorhofflimmerdauer <48 Stunden präsentieren, klären sollte. Die ESC sieht in ihren Guidelines keine absolute Notwendigkeit diese ausgewählte Patienten oder Patientinnengruppe auf intraatriale Thromben zu screenen, wenn in den Wochen vor der Ablation eine suffiziente Antikoagulation bestanden hat. Unsere Multi-Center Studie sollte die Frage klären, ob der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score bzw. der CHADS<sub>2</sub>-Score Prädiktoren für die Absenz von intraatrialen Thromben darstellen. Alle Patienten oder Patientinnen erhielten in den Wochen vor der Ablation ununterbrochene Medikation mittels Antikoagulationen.

Insgesamt traten bei 1.6% aller Patienten oder Patientinnen intrakardiale Thromben auf. Thromben traten bei 0.3%, 2.0%, und 3.7% der Patienten oder Patientinnen mit CHADS<sub>2</sub>-Scores von 0, 1, und ≥2, bei 0.4%, 2.5%, 2.9%, und 5.7% der Patienten oder Patientinnen mit CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Scores von 0,1, 2, 3, und ≥4, auf (beide p<0.001). In der multivariaten Analyse erwiesen sich weibliches Geschlecht, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score >4 und CHADS<sub>2</sub>-

Score  $>2$  erwiesen sich als Prädiktoren für das Auftreten intrakardialer Thromben (p bei allen  $<0.01$ ).

Es fand sich also in dieser Studie auch bei Patienten oder Patientinnen, bei denen vor der Ablation eine ununterbrochene Antikoagulation ein geringes Risiko für intraatriale Thromben. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score bzw. CHADS<sub>2</sub>-Score sind gute Prädiktoren für das Auftreten von intratrialen Thromben und können dabei helfen, Risikopatienten oder Patientinnen, welche trotz Sinusrhythmus und trotz bestehender Antikoagulation, einer TEE zum Thrombenausschluss unterzogen werden sollten.

### 5.7 Limitationen

Selbstverständlich gilt es abschließend aber auch, die Limitationen dieser Studie aufzuzeigen. Zum einen muss man betonen, dass es sich hierbei lediglich um eine retrospektive Analyse handelt, deren Aussagekraft im Vergleich zu einer prospektiven Studie sicherlich hinterher hinkt, zum anderen ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten oder Patientinnen für österreichische Verhältnisse zwar groß, jedoch wäre die Power der Studie bei einer größeren Patienten oder Patientinnenzahl mit Sicherheit höher und es würden sich wahrscheinlich mehr Prädiktoren für das Ablationsoutcome als signifikant erweisen.

Obwohl so gewissenhaft wie möglich und methodisch korrekt gearbeitet wurde, waren gewisse Fehler durch Dokumentationslücken bzw. Diskrepanzen zwischen dem digitalen und dem analogen Dokumentationssystem unvermeidlich. Da wir als Tertiärzentrum zwar viele Patienten oder Patientinnen für Ablationen zugewiesen bekommen, diese aber oftmals zum Follow-up wieder Ihre Heimatkrankenhäuser aufsuchten, war bei einigen Patienten oder Patientinnen ein Loss-of-Follow-up festzustellen. Auch die Verwendung eines SmartTouch™ Katheters schien sich in unserer Studie tendentiell positiv auf das Ergebnis der Vorhofflimmerablation auszuwirken, jedoch muss an dieser Stelle gesagt werden, dass ab einem gewissen Zeitpunkt, nämlich zu jenem, als die Empfehlung zur Verwendung Druckgesteuerter Ablationssysteme deutlicher wurde, sämtliche Patienten oder Patientinnen eine Behandlung mit einem SmartTouch™ Katheter bekamen und somit die Anzahl der mit SmartTouch™ behandelten Patienten oder Patientinnen wesentlich höher war.

Die Fragestellung bzw. der Notwendigkeit einer präprozeduralen TEE bei Patienten oder Patientinnen mit niedrigem kardiovaskulären Risikoprofil (niedrigem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-

Score) ließ sich in unserem Patienten oder Patientinnenkollektiv nicht eindeutig beantworten, wohl aber in der oben angeführten Multi-Center-Studie. Grund dafür war, dass wir lediglich 3 Patienten oder Patientinnen in unserem Kollektiv hatten, bei denen ein intraatrialer Thrombus detektiert wurde. Leider konnten diese 3 Patienten oder Patientinnen auch nicht in die Vorhofflimmerdatenbank aufgenommen werden, da ja ein Thrombus eine Kontraindikation für eine Ablation darstellt.

Ruft man sich die steigende Inzidenz und Prävalenz von Vorhofflimmern in Erinnerung, kommt man zu dem Schluss, dass es in Zeiten von begrenzten medizinischen Ressourcen und Kostendruck bei immer höheren Patienten oder Patientinnenzahlen und immer kostenintensiveren Verfahren von eminenter Bedeutung ist, nur jene Patienten oder Patientinnen einer Vorhofflimmerablation zuzuführen, die auch wirklich Aussicht auf Behandlungserfolg haben.

Summa Summarum ergibt sich also die absolute Notwendigkeit von prospektiven Multicenter Studien mit hohen Fallzahlen, um noch bessere Aussagen betreffend Fragestellungen zum Outcome von Vorhofflimmerablationen treffen zu können. Das Grazer Ablationsregister soll im Sinne einer Qualitätssicherung und einer Erhöhung der Patienten oder Patientinnenzahl auch in Zukunft fortgeführt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S 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* 2010; 12(10):1360–420.
2. LEVY S. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation. A collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace* 2003; 5(2):119–22.
3. Camm AJ, Lip GYH, Caterina R de, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14(10):1385–413.
4. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *The Lancet* 2015.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *JAMA* 2001; 285(18):2370.
6. SAKSENA S, DOMANSKI MJ, Benjamin EJ, Camm AJ, Ezekowitz MD, GERSH BJ et al. Report of the NASPE/NHLBI Round Table on Future Research Directions in Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2001; 24(9):1435–51.
7. Benjamin EJ. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. *JAMA* 1994; 271(11):840.
8. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154(13):1449–57.
9. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98(10):946–52.
10. Liao J, Chao T, Liu C, Wang K, Chen S, Tuan T et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation - A nationwide population-based cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2015; 199:25–30.
11. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American Heart Journal* 1959; 58(1):59–70.
12. WYSE DG, GERSH BJ. Atrial fibrillation: a perspective: thinking inside and outside the box. *Circulation* 2004; 109(25):3089–95.
13. Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011; 124(20):2264–74.
14. Haïssaguerre Michel, Jaïs Pierre, Shah Dipen C., Takahashi Atsushi, Hocini Méléze, Quiniou Gilles et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *The New England Journal of Medicine* 1998, 339 (10): 659-66.

15. Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends in cardiovascular medicine* 2015; 25(6):475–84.
16. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet* 2009; 373(9658):155–66.
17. Husted S, Verheugt FWA, Comuth WJ. Reversal Strategies for NOACs: State of Development, Possible Clinical Applications and Future Perspectives. *Drug safety* 2015.
18. Apex CoVantage LLC. The Effect of Low-Dose Warfarin on the Risk of Stroke in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation.
19. Vizzardi E, Salghetti F, Bonadei I, Gelsomino S, Lorusso R, D'Aloia A et al. A new antiarrhythmic drug in the treatment of recent-onset atrial fibrillation: vernakalant. *Cardiovasc Ther* 2013; 31(5):e55-62.
20. Kiliszek M, Opolski G, Włodarczyk P, Dąbrowski R, Ponikowski P. Cardioversion of Atrial Fibrillation (RHYTHM-AF) International Registry in Poland. *Cardiol J* 2014; 21(5):484–91.
21. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(24):2614–23.
22. Roy Denis, Talajic Mario, Nattel Stanley, Wyse D. George, Dorian Paul, Lee Kerry L. et al. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure.
23. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation.
24. Lewalter T. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(10):1051-2; author reply 1052-3.
25. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13(3):329–45.
26. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14(4):528–606.
27. Haïssaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clémenty J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994; 5(9):743–51.
28. Waldo AL. Mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation: distinct entities or two sides of a coin? *Cardiovascular research* 2002; 54(2):217–29.
29. Jais P. Distinctive Electrophysiological Properties of Pulmonary Veins in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2002; 106(19):2479–85.
30. Raatikainen MJP, Hakalahti A, Uusimaa P, Nielsen JC, Johannessen A, Hindricks G et al. Radiofrequency catheter ablation maintains its efficacy better than antiarrhythmic medication in

patients with paroxysmal atrial fibrillation: On-treatment analysis of the randomized controlled MANTRA-PAF trial. *International journal of cardiology* 2015; 198:108–14.

31. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S et al. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Using a 3D Mapping System. *Circulation* 1999; 100(11):1203–8.

32. Lo L, Lin Y, Tsao H, Chang S, Udyavar AR, Hu Y et al. The impact of left atrial size on long-term outcome of catheter ablation of chronic atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009; 20(11):1211–6.

33. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Dalal D, Nazarian S et al. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2009; 20(9):1005–10.

34. Xiong B, Li D, Wang J, Gyawali L, Jing J, Su L. The Effect of Catheter Ablation on Left Atrial Size and Function for Patients with Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *PloS one* 2015; 10(7):e0129274.

35. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M et al. The Impact of Age on 5-year Outcomes after Atrial Fibrillation Catheter Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2015.

36. Providência R, Marijon E, Combes S, Bouzeman A, Jourda F, Khoueiry Z et al. Higher contact-force values associated with better mid-term outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation using the SmartTouch™ catheter. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2015; 17(1):56–63.

37. Hanley CM, Esberg D, Kowey PR. Ablation versus drugs: what is the best first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation? Antiarrhythmic drugs are outmoded and catheter ablation should be the first-line option for all patients with paroxysmal atrial fibrillation: con. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2014; 7(4):747–54.