

**Inflammations- und kardiale Marker
als Prädiktoren
für das Auftreten von Rezidiven nach Kryoablation
bei Patienten mit Vorhofflimmern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Lisa Prinz
aus Bonn
2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. René P. Andrié
2. Gutachter: Professor Dr. Jacob Nattermann

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.04.2018

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Kardiologie, Angiologie und
Pneumatologie
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Einleitung	7
2.1 Einführung in die Thematik	7
2.2 Grundlagen des Vorhofflimmerns.....	8
2.2.1 Definition	8
2.2.2 Epidemiologie	8
2.2.3 Ätiologie	9
2.2.4 Pathophysiologie.....	11
2.2.5 Inflammation und Vorhofflimmern	13
2.2.6 Hämodynamische Konsequenzen und Begleiterscheinungen	15
2.2.7 Klinische Symptomatik	16
2.2.8 Klassifikation.....	16
2.3 Therapie	17
2.3.1 Antikoagulationstherapie.....	18
2.3.2 Medikamentöse Therapie	20
2.3.3 Pharmakologische und elektrische Kardioversion.....	21
2.3.4 Ablationstherapie.....	22
2.4 Fragestellung und Ziele	24
3. Material und Methodik.....	25
3.1 Patientenkollektiv	25
3.2 Datenerhebung	25
3.3 Bestimmung der Laborparameter	26
3.4 Ablauf der Ablation	27

3.4.1	Voruntersuchungen.....	27
3.4.2	Pulmonalvenenablation.....	27
3.5	Statistische Auswertung.....	29
4.	Ergebnisse.....	30
4.1	Basischarakteristika.....	30
4.2	Ablationserfolg.....	31
4.3	Vergleich Rezidiv-Gruppe mit Rezidiv-freier Gruppe.....	32
4.4	Laborwerte.....	36
4.5	Prozedur.....	37
4.6	Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv.....	37
5.	Diskussion.....	44
5.1	Studienpopulation und Erfolgsrate.....	44
5.2	Laborparameter NT-proBNP und IL-6 als signifikante Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv.....	45
5.3	Basischarakteristika als Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv.....	48
5.4	Diskussion der Methodik.....	50
5.5	Schlussfolgerung.....	51
6.	Zusammenfassung.....	52
7.	Tabellenverzeichnis.....	54
8.	Abbildungsverzeichnis.....	56
9.	Literaturverzeichnis.....	58
10.	Danksagung.....	75

1. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACT	Activated clotting time
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AT-II	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
ECV	Externe elektrische Kardioversion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
Hb	Hämoglobin
HDL	High-Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof (Atrium)
LDH	Laktat-Dehydrogenase

LDL	Low-Density Lipoprotein
LIPV	Linke inferiore Pulmonalvene
LSPV	Linke superiore Pulmonalvene
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
OAK	orale Antikoagulantien
NYHA	New York Heart Association
NT-proBNP	N-terminales natriuretisches Peptid vom pro-B-Typ
PV	Pulmonalvene(n)
RF	Radiofrequenz
RIPV	Rechte inferiore Pulmonalvene
RSPV	Rechte superiore Pulmonalvene
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakale Echokardiographie
V.	Vena
VHF	Vorhofflimmern

2. Einleitung

2.1 Einführung in die Thematik

Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von 1 % - 2 % die häufigste Herzrhythmusstörung in der Bevölkerung (Camm et al., 2010). Es erhöht das Risiko des Auftretens von Schlaganfällen und Herzinsuffizienz und kann zu einer 1,5- bis 2-fachen Erhöhung der Mortalität der Betroffenen führen (Béjot et al., 2009; Benjamin et al., 1995; Ling et al., 2016). Mit zunehmendem Alter der Patienten ist eine höhere Prävalenz zu beobachten, wodurch die Problematik im Zusammenhang mit der steigenden Lebenserwartung der Menschen an Relevanz gewinnt (Feinberg et al., 1995; Rich, 2009). Gerade hochsymptomatisches Vorhofflimmern stellt für die Patienten häufig eine Belastung dar und führt zu einer massiven Reduktion der Lebensqualität (van Breugel et al., 2016). Therapieziel ist somit weitestgehend die Symptombefreiheit der Patienten (Dabrowski et al., 2010).

Es wurden verschiedene Therapieansätze entwickelt - von der medikamentösen Therapie über die Elektrokardioversion bis hin zur Interventionstherapie im Sinne einer Radiofrequenz- oder Kryoablation, wenn auch hier immer noch Optimierungsbedarf besteht (Rosiak et al., 2010). Im Laufe des letzten Jahrzehntes kam der interventionellen Therapie zunehmende Bedeutung zu - auch bedingt durch die hohe Anzahl an Rezidiven, sowohl bei medikamentöser, als auch bei elektrischer Kardioversion.

Die Pulmonalvenenablation mittels Kryoballon hat sich inzwischen als Therapie, vor allem bei medikamentös therapierefraktärem Vorhofflimmern, etabliert und gilt als effektivere Methode, den Sinusrhythmus zu erhalten als der medikamentöse Ansatz (Kirchhof et al., 2016). Die in der aktuellen Literatur angegebenen Rezidivraten nach einem Jahr liegen bei paroxysmalem Vorhofflimmern zwischen 16 % (Fürnkranz et al., 2014) und 22 % (Di Giovanni et al., 2014), bei persistierendem Vorhofflimmern sind sie mit 31 % (Lemes et al., 2015) bis 41 % (Guhl et al., 2016) etwas höher. Die Untersuchung möglicher Prädiktoren für Vorhofflimmer-Rezidive ist Gegenstand vieler Forschungsarbeiten, wobei in jüngeren Studien die Relevanz von Inflammation und oxidativem Stress auffiel. In der vorliegenden Arbeit sollen allgemeine Faktoren sowie insbesondere inflammatorische Laborparameter im Hinblick auf eine eventuelle

prädiktive Bedeutung bezüglich des Risikos für ein Vorhofflimmer-Rezidiv nach erfolgter Kryoablation untersucht werden.

2.2 Grundlagen des Vorhofflimmerns

2.2.1 Definition

Beim Vorhofflimmern handelt es sich um eine supraventrikuläre tachykarde Herzrhythmusstörung mit schneller und irregulärer Vorhofaktivierung mit Frequenzen von 350 bis 600 pro Minute. Aufgrund der Filterfunktion des Atrio-Ventrikular-Knotens kommt es zu einer unregelmäßigen, teils langsamen oder schnellen Überleitung auf die Ventrikel. Im EKG stellt sich Vorhofflimmern durch fehlende P-Wellen dar und es kann häufig zu irregulären Oszillationen, sogenannten Flimmerwellen kommen. Durch die unregelmäßige Überleitung auf die Ventrikel sind die Abstände der QRS-Komplexe variabel (Mewis et al., 2006; Zabel, 2014)

Sinusrhythmus



Vorhofflimmern



Abb. 1: Vergleich von EKG-Aufzeichnungen im Sinusrhythmus und VHF. Beim VHF fehlen die P-Wellen und man beachte die unregelmäßigen Abstände zwischen den einzelnen QRS-Komplexen (nach Hönig, 2007).

2.2.2 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von 1 % - 2 % die häufigste Herzrhythmusstörung in der Bevölkerung (Camm et al., 2010). Hierbei sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen (Go et al., 2001).

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns ist altersabhängig und steigt mit zunehmendem Alter. Das Durchschnittsalter der Betroffenen beträgt 75 Jahre und etwa 84 % sind älter als 65 Jahre (Chugh et al., 2001). Bei 40-Jährigen liegt die Prävalenz bei etwa 2%, bei 70-Jährigen steigt sie auf 6 % und bei 90-Jährigen liegt sie bei 15 % (Sack, 2002). Ab einem Alter von 75 Jahren liegt der Anteil der weiblichen Betroffenen bei etwa 60%, am ehesten bedingt durch die höhere Lebenserwartung von Frauen (Feinberg et al., 1995). Aufgrund des ansteigenden Altersdurchschnitts in der Bevölkerung scheint die Inzidenz des Vorhofflimmerns zuzunehmen, die European Society of Cardiology (ESC) spricht von einem Anstieg von 13 % in den letzten 20 Jahren (Camm et al., 2010). Vorhofflimmern kann jedoch auch häufig asymptomatisch verlaufen, so dass bei vielen Betroffenen keine Diagnose gestellt wird. Aus diesem Grund wird die Zahl der erkrankten Personen vermutlich unterschätzt (Chugh et al., 2001).

2.2.3 Ätiologie

Es gibt prädisponierende Faktoren, die mit dem Auftreten von Vorhofflimmern korrelieren und dieses begünstigen. Hierbei lässt sich zwischen kardiovaskulären/ -pulmonalen und sonstigen Faktoren unterscheiden, eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 1. Zu den häufigsten Vorhofflimmern begünstigenden kardiovaskulären Erkrankungen zählen arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und strukturelle Herzerkrankungen wie Klappendefekte und Kardiomyopathien (Mewis et al., 2006; Nabauer et al., 2009).

So ist beispielweise das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln bei Männern mit arterieller Hypertonie 1,5-fach erhöht, bei Frauen 1,4-fach.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Vorhofflimmern bei vorliegender Herzinsuffizienz ist bei Männern/Frauen 4,5/5,9-fach erhöht (Benjamin et al., 1994). Herzklappendefekte erhöhen bei Männern/Frauen das Vorhofflimmerrisiko um das 1,8-/3,4-fache (Benjamin et al., 1994) und treten bei etwa 30 % der Vorhofflimmer-Patienten auf (Nabauer et al., 2009; Nieuwlaat et al., 2005).

Eine KHK liegt bei über 20 % der Patienten mit Vorhofflimmern vor (Camm et al., 2010). Ein Myokardinfarkt erhöht vor allem bei Männern das Risiko eines Vorhofflimmerns um den Faktor 1,4 (Benjamin et al., 1994).

Zu den häufigsten nicht-kardiovaskulären Ursachen für Vorhofflimmern zählen Diabetes mellitus, Übergewicht und fortgeschrittenes Alter. So erhöht Diabetes mellitus das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken bei Männern 1,4-fach und bei Frauen 1,6-fach (Benjamin et al., 1994). Übergewicht tritt bei 25 % der von Vorhofflimmern Betroffenen auf (Nabauer et al., 2009).

Tab. 1: Ätiologische und prädisponierende Faktoren für VHF. AV-Knoten: Atrioventrikularknoten; WPW-Syndrom: Wolff-Parkinson-White-Syndrom (nach Mewis et al., 2006).

Erhöhter Vorhofdruck, Vorhofdilatation	<ul style="list-style-type: none"> • Herzklappenvitium • systolische/diastolische Dysfunktion • systemische/pulmonale Hypertonie • intrakardiale Thromben • intrakardiale Tumoren • Adipositas
Koronare Herzerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • akuter Myokardinfarkt
entzündliche/infiltrative Erkrankungen der Vorhöfe	<ul style="list-style-type: none"> • Perikarditis/Myokarditis • Amyloidose • Hämochromatose • Vorhoffibrose • Tumoren/Metastasen
andere Arrhythmien	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhofflattern • WPW-Syndrom • AV-Knoten Reentry-Tachykardie
Medikamente/Genussmittel	<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol • Koffein • Theophyllin • Katecholamine
Stoffwechselerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyreose • Phäochromozytom • Diabetes mellitus
autonome Einflüsse	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhte parasympathische/sympathische Aktivität
postoperativ	<ul style="list-style-type: none"> • nach Herz-/Lungen-/Ösophagusoperation
neurogen	<ul style="list-style-type: none"> • ausgedehnter ischämischer Insult
familiäre Prädisposition	
idiopathisches Vorhofflimmern	

Auch andere Faktoren können das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen, wie eine hyperthyreote Stoffwechsellage oder der übermäßige Konsum von Alkohol

(„holiday heart syndrome“) (Fuster et al., 2006). Entzündungen und oxidativer Stress, beispielsweise bei einer Myokarditis oder einem operativen Eingriff am Herzen, gelten ebenfalls als Risikofaktoren. Erhöhte Entzündungswerte werden häufig beim Vorliegen von Vorhofflimmern beobachtet und scheinen seinen Fortbestand zu unterstützen (Saveliva et al., 2011).

Tritt Vorhofflimmern ohne Vorliegen eines begünstigenden Risikofaktors auf, so spricht man von idiopathischem Vorhofflimmern („lone atrial fibrillation“). Dies betrifft etwa 20 % - 30 % der Betroffenen und liegt insbesondere bei jüngeren Patienten vor (Fuster et al., 2006).

2.2.4 Pathophysiologie

Es gab lange Zeit unterschiedliche Theorien über die pathophysiologische und elektrophysiologische Entstehung von Vorhofflimmern. Bereits 1924 äußerte Garrey die Hypothese, dass eine kritische Myokardmasse im Vorhof ursächlich für die Ausbreitung einer kontinuierlichen Erregungsfront sei (Garrey, 1924). Im Gegensatz dazu vermuteten andere Autoren wie Scherf, dass ektope fokale Erregungsbildungszentren Vorhofflimmern initiieren können (Scherf et al., 1953). Von Moe wurde die „multiple-wavelet-reentry-Hypothese“ entworfen, die besagt, dass sich multiple Kreiserregungswellen im Vorhof ausbreiten und ihrerseits wieder sogenannte Tochterwellen induzieren, sodass sich die Erregungswellen selbst unterhalten (Moe et al., 1959).

Die aktuelle Theorie zur elektrophysiologischen Entstehung von Vorhofflimmern vereint die bisherigen Konzepte miteinander. So geht man heute davon aus, dass es verschiedene Erregungsauslöser gibt, die zur Induktion von multiplen Kreiserregungswellen führen, deren Ausbreitung und Unterhaltung durch strukturelle Veränderungen begünstigt werden. Erregungsauslöser können Triggerarrhythmien wie Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen oder Tachykardien sowie eine übermäßige Dehnung der Vorhöfe sein (Lemola et al., 2003). Haissaguerre und Mitarbeiter entdeckten 1998 erstmals das Vorliegen ektoper Foci, die ihrerseits unabhängig und spontan elektrische Potenziale induzieren können, wodurch sich völlig neue Therapieansätze wie die Pulmonalvenenablation ergaben. Diese Foci sind überwiegend im Bereich der Pulmonalvenen lokalisiert, da hier aufgrund von

Änderungen der Organisation der Myokardfasern verkürzte Refraktärzeiten vorliegen (Camm et al., 2010). Weitere Foci finden sich selten in der Vena cava superior, der links posterioren Herzwand, der Crista terminalis oder im Koronarsinus (Tsai et al., 2000; Jais et al., 1997; Haissaguerre et al., 1998).

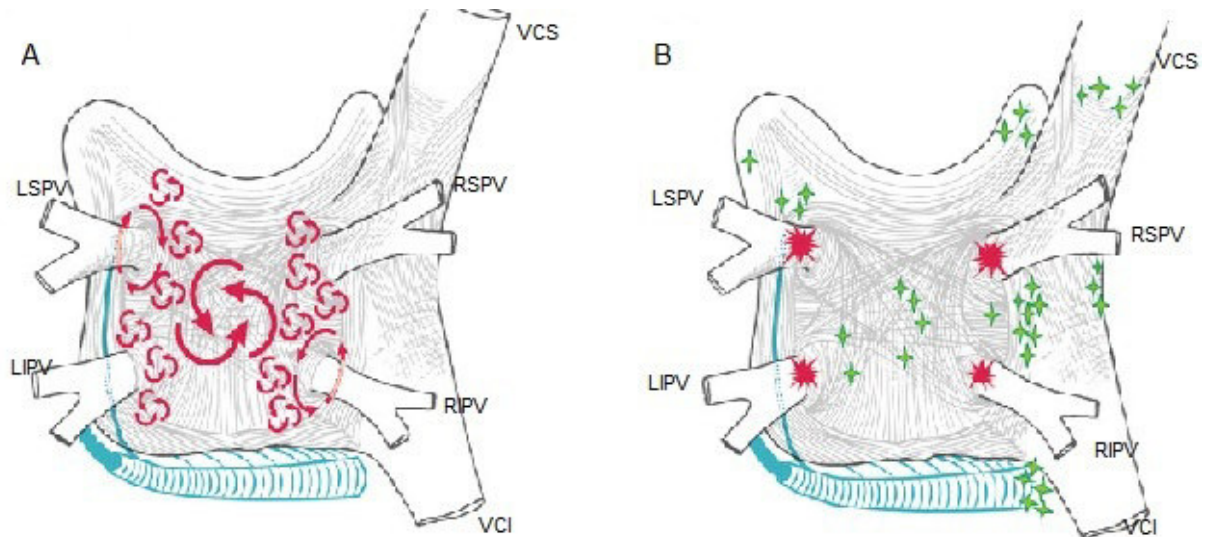


Abb. 2: Schematische Zeichnungen des linken und rechten Vorhofes von posterior. (A) Darstellung der Ursprünge von großen und kleinen Kreiserregungswellen, die für die Auslösung und Unterhaltung von VHF verantwortlich sind. (B) Abbildung ektooper Foci im Bereich der Pulmonalvenen (rot) und andere (grün) als Triggerpunkte für VHF. (LSPV: linke obere Pulmonalvene, LIPV: linke untere Pulmonalvene, RSPV: rechte obere Pulmonalvene, RIPV: rechte untere Pulmonalvene, VCS: Vena cava superior, VCI: Vena cava inferior) (nach Calkins et al., 2007).

Die durch diese Trigger initiierten elektrischen Potenziale führen zur Entstehung der bereits erwähnten Reentry-Kreiserregungswellen. Für die Unterhaltung der Wellenausbreitung ist wichtig, dass eine Erregungswelle für die Induktion einer neuen Welle auf nicht-refraktäres Gewebe trifft (Moe et al., 1959). Durch länger bestehendes Vorhofflimmern kommt es zu Remodeling-Vorgängen des Gewebes, die seine Refraktärzeit verkürzen und somit eine Chronifizierung des Vorhofflimmerns begünstigen (Wijffels et al., 1995). An strukturellen Veränderungen des Vorhofgewebes konnten Fibrosierung des Endokards, Veränderungen der Myozyten wie Hypertrophie, Nekrose oder Apoptose, Amyloidablagerungen und mikrovaskuläre Schäden beobachtet werden. Es kommt außerdem zu einer Reduktion des Ca^{2+} -Einstroms über

Ca²⁺-Kanäle vom L-Typ und Heraufregulation des K⁺-Einstroms, woraus vor allem die verkürzte Refraktärzeit des Gewebes resultiert (Ausma et al., 1997; Camm et al., 2010).

Wie bereits erwähnt, wird Vorhofflimmern in engem Zusammenhang mit Herzinsuffizienz gesehen. Von besonderer Bedeutung hierbei ist NT-proBNP, ein inaktives Propeptid von BNP, das als Reaktion auf eine verstärkte Wandspannung bei zunehmender Druck- oder Volumenbelastung von kardialen Myozyten sezerniert wird. Es ist ein klassischer Marker für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz (Daniels et Maisel, 2007). Seine Erhöhung wurde auch verstärkt beim Vorliegen von Vorhofflimmern beobachtet und es wird in zahlreichen Studien als Marker für Vorhofflimmern oder auch als Begünstigungsfaktor für ein Vorhofflimmer-Rezidiv diskutiert. Fan et al. wiesen 2012 einen erhöhten NT-proBNP-Spiegel als Prädiktor für ein Vorhofflimmer-Rezidiv nach Pulmonalvenenablation nach (Fan et al., 2012). Durch Differenzen der linksventrikulären Füllung aufgrund von mechanischer Asynchronität der Vorhöfe, myokardialer Ischämie oder Änderungen des Ca²⁺-Transportes kommt es auch bei Vorhofflimmern zur vermehrten Sekretion von NT-proBNP, was den Fortbestand von Vorhofflimmern begünstigt (Shelton et al., 2006). Patton et al. fanden heraus, dass eine Erhöhung des NT-proBNP-Wertes das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern bis zu 5-fach erhöhen kann (Patton et al., 2009).

2.2.5 Inflammation und Vorhofflimmern

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass ein vermehrtes Vorliegen von Inflammationsfaktoren ein Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen (Aviles et al., 2003; Malouf et al., 2005; Marcus et al., 2008), beziehungsweise Vorhofflimmern auch eine Erhöhung der Entzündungswerte hervorrufen kann. Ob ein entzündliches Milieu nun Ursache oder Folge der Erkrankung darstellt, konnte bisher nicht vollständig geklärt werden. Man geht eher von einer gegenseitigen Beeinflussung aus (Friedrichs et al., 2011).

Bei Patienten mit „lone atrial fibrillation“ ohne weitere Risikofaktoren konnten erhöhte CRP-Plasmaspiegel festgestellt werden (Toutouzas et al., 2009). CRP wurde auch als prognostischer Marker für das Auftreten von Vorhofflimmern (Schnabel et al., 2010) und Rezidive nach EKV oder Pulmonalvenenablation identifiziert (Lin et al., 2010).

Inflamationsprozesse setzen zelluläre Signalkaskaden in Gang, die im Ergebnis zum Remodeling der Myokardstruktur und somit zur Entstehung veränderter Myokardmasse führen (Chung et al., 2010; Frustaci et al., 1997). Abbildung 3 zeigt ein Schema der Inflammationsbeteiligung an der Strukturveränderung des Myokards.

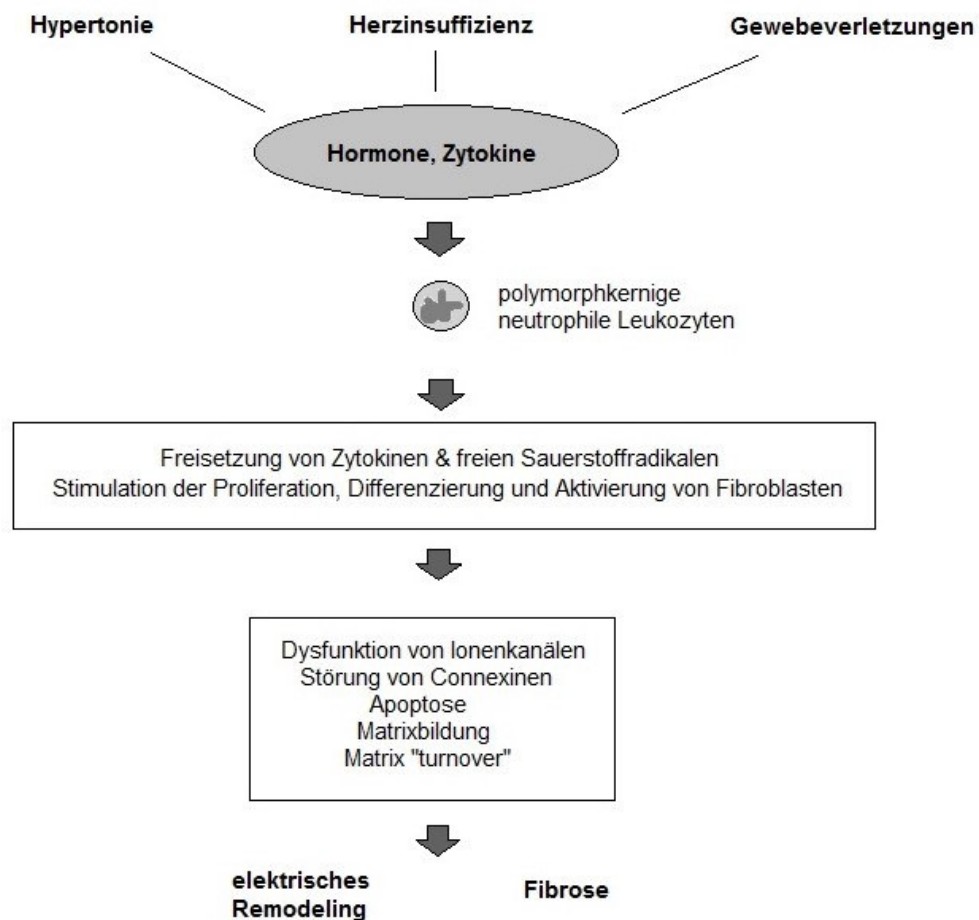


Abb. 3: Schema der Beeinflussung der Myokardstruktur durch Inflammationskomponenten (nach Friedrichs et al., 2011).

Leukozyten generieren freie Sauerstoffradikale, die ihrerseits Ca^{2+} -Kanäle und -Transporter durch Oxidation modifizieren, woraus Dysfunktionen und ein eingeschränkter Ca^{2+} -Austausch resultieren können. Auch durch von Leukozyten aktivierte Zytokine, wie IL-6 und TNF- α , können Dysfunktionen von Ca^{2+} -Kanälen hervorgerufen werden, wodurch es zu verlängerten Aktionspotentialen, einem verlangsamten Ca^{2+} -Austausch und einem erhöhten diastolischen und erniedrigten systolischen Ca^{2+} -Spiegel kommt.

Leukozyten und Zytokine stimulieren zudem Fibroblasten, die durch Kollagenbildung eine Fibrosierung des Myokards bewirken (Saba et al., 2005).

Entzündungsprozesse können des Weiteren eine abnormale Expression von Membranproteinen (Connexine) hervorrufen, wodurch der interzelluläre Ionenaustausch über Gap Junctions gestört wird (Kourliouros et al., 2009).

Außerdem soll durch erhöhte CRP-Werte die Apoptose von Myozyten induziert werden können (Aimé-Sempé et al., 1999).

Alle diese Vorgänge erhöhen die kritische Myokardmasse, die ein Auftreten und Bestehen von Vorhofflimmern begünstigt und unterhält (Friedrichs et al., 2011).

2.2.6 Hämodynamische Konsequenzen und Begleiterscheinungen

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmern relevante hämodynamische Konsequenzen mit sich bringt und somit einen Einfluss auf die Herzleistung hat. Durch den Verlust der koordinierten Vorhofkontraktion und der herabgesetzten Flussgeschwindigkeit im Vorhof kann es zu einem verkürzten Intervall der diastolischen Füllung und somit einem verminderten enddiastolischen Druck und Volumen kommen (Gosselink et al., 1995).

Ein verkürztes RR-Intervall hat zudem eine negativ inotrope Wirkung auf das Herz (Herbert, 1973).

Ferner wurde ein erhöhter diastolischer Druck im Vorhof beobachtet (Herbert et al., 1973; Samet et al., 1965), womit auch eine häufige Valvulopathie verbunden ist (Clark et al., 1997; Naito et al., 1983).

Eine weitere hämodynamische Folge des Vorhofflimmerns kann eine Minderperfusion wichtiger Organe sein. So beobachtet man einen verminderten Blutfluss in den Koronararterien, der Niere, dem Gastrointestinaltrakt sowie im Hirn (Friedman et al., 1987; Kochiadakis et al., 2002).

Vorhofflimmern kann aufgrund seiner hämodynamischen und strukturellen Veränderungen im Herz das Auftreten anderer Erkrankungen begünstigen. So ist allen voran das 5-fach erhöhte Risiko eines thromboembolischen Ereignisses zu nennen (Fuster et al., 2006).

Des Weiteren kann Vorhofflimmern aufgrund seiner Auswirkungen auf die Herzleistung das Entstehen einer Herzinsuffizienz induzieren (Camm et al., 2010).

2.2.7 Klinische Symptomatik

Vorhofflimmern kann sich in unterschiedlicher Art und Weise symptomatisch darstellen. Auch die Ausprägung der jeweiligen Symptome kann sowohl von Patient zu Patient, als auch bei einem Individuum stark variieren. Sie ist abhängig von der individuellen Unregelmäßigkeit und Rate der ventrikulären Antwort auf die asynchrone Vorhoferregung (Kerr et al., 1998). Zu den häufigsten Symptomen zählen Palpitationen, Brustschmerz, Abgeschlagenheit, Benommenheit und Dyspnoe. Gelegentlich kommt es durch die Ausschüttung von ANP zu Beginn oder zum Ende einer Flimmerepisode zu Polyurie. Synkopen sind ein seltenes Symptom von Vorhofflimmern, sie sind meist nur in Verbindung mit einer weiteren kardialen Erkrankung, wie einer Sinusknotendysfunktion oder einer Valvulopathie zu beobachten (Fuster et al., 2006).

Symptomatisches Vorhofflimmern kann je nach Ausprägung die Lebensqualität der Patienten massiv beeinträchtigen (Lüderitz et al., 2000) (s. Kapitel 2.2.8).

Vorhofflimmern kann auch asymptomatisch ablaufen (Page et al., 1994). Asymptomatisches Vorhofflimmern birgt die Gefahr, unentdeckt zu bleiben und erhöht somit unbemerkt das Risiko eines Schlaganfalls. Häufig führt das Auftreten eines Schlaganfalls zur Erstdiagnose des Vorhofflimmerns (Lin et al., 1995).

2.2.8 Klassifikation

Die Klassifikation von Vorhofflimmern soll dazu beitragen, die individuelle Ausprägung des Vorhofflimmerns bei einem Patienten festzustellen, einen objektiven Bewertungsmaßstab zur Hand zu haben und bereits die Therapienotwendigkeit implizieren.

Sehr gebräuchlich ist die erstmals 1998 von Gallagher und Camm eingeführte Klassifikation nach dem zeitlichen Auftreten von Vorhofflimmern, die inzwischen leicht modifiziert wurde:

Tab. 2: Klassifikation von VHF nach Gallagher und Camm nach zeitlichem Auftreten, modifiziert nach Kirchhof et al. (Gallagher et al., 1998; Kirchhof et al., 2016).

erstdiagnostiziertes VHF („first-detected atrial fibrillation“)	
mehrmalig diagnostiziertes VHF („recurrent atrial fibrillation“)	
paroxysmales VHF	kann spontan und von selbst wieder in den Sinusrhythmus konvertieren, < 7 Tage
persistierendes VHF	> 7 Tage, meist Kardioversion notwendig
lang anhaltendes persistierendes VHF	> ein Jahr bis Beginn einer Rhythmuskontrolle
permanentes VHF	meist > ein Jahr, nicht mehr in den Sinusrhythmus konvertierbar, keine Rhythmuskontrolle, von Patient und Behandler akzeptiert
idiopathisches VHF („lone atrial fibrillation“)	ohne Vorliegen von kardiopulmonalen oder sonstigen Risikofaktoren

Anhand seiner klinischen Symptomatik kann Vorhofflimmern nach der Klassifikation der European Heart Rhythm Association (EHRA) wie in Tabelle 3 ersichtlich eingeteilt werden.

Tab. 3: Klassifikation der Symptomatik von VHF nach EHRA.

EHRA I	Patient ohne Symptome
EHRA II	Vorliegen milder Symptome ohne Beeinflussung der Alltagsaktivität
EHRA III	Vorliegen ausgeprägter Symptome mit Beeinträchtigung der Alltagsaktivität
EHRA IV	Vorliegen massiver Symptome, die eine normale Alltagsaktivität ausschließen

2.3 Therapie

Zielsetzung der Therapie von Vorhofflimmern ist die Reduktion von Symptomen sowie die Prävention bedrohlicher Komplikationen. Grundsätzlich setzt sie sich aus Frequenz- oder Rhythmuskontrolle jeweils kombiniert mit einer Antikoagulationstherapie zusammen. Außerdem ist die adäquate Therapie begleitender kardialer Erkrankungen elementar.

Ein individueller Therapieansatz sollte bei jedem Patienten anhand folgender Kriterien entworfen werden:

- Dauer und Typ des Vorhofflimmerns
- Ausprägung der Symptomatik
- begleitende kardiovaskuläre Erkrankungen
- Risiko thromboembolischer Ereignisse
- Alter des Patienten
- bisherige medikamentöse Therapie
- kurz - und langfristige Therapieziele (Camm et al., 2010; Fuster et al., 2006).

2.3.1 Antikoagulationstherapie

Vorhofflimmern kann das Risiko eines Schlaganfalls um das bis zu 5-fache erhöhen und auch Vorhofflimmer-assoziierte andere kardiovaskuläre Erkrankungen können thromboembolische Ereignisse begünstigen (Wolf et al., 1991). Daher muss bei jedem Patienten individuell dieses Risiko beurteilt werden. Zur individuellen Risikobeurteilung ist der in Tabelle 4 dargestellte CHA₂DS₂-VASc-Score entworfen worden, der einige Risikofaktoren für eine Thromboembolie zusammenfasst und über Multiplikatoren gewichtet. Der daraus resultierende Punktwert ist ein Maß für das Risiko und hilft bei der Indikationsstellung einer Antikoagulationstherapie.

Tab. 4: CHA₂DS₂-VASc-Score zur Risikoeinschätzung eines Schlaganfalls. Ab einem Punktwert ≥ 1 ist eine Antikoagulationstherapie indiziert (Lip et al., 2010).

Risikofaktor	Punktwert
Herzinsuffizienz/LV-Dysfunktion	1
Hypertonie	1
Alter ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
Gefäßerkrankung	1
Alter 65 - 74	1
weibliches Geschlecht	1

Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 ist eine Antikoagulationstherapie indiziert, wobei die Auswahl des Medikamentes unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen erfolgen sollte. Hierbei sind ein bereits stattgehabter Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), Thromboembolie und Alter über 75 Jahre als Hauptrisikofaktoren zu betrachten. Zu den klinisch relevanten, moderaten oder leichteren Risikofaktoren gehören Herzinsuffizienz, bzw. linksventrikuläre Dysfunktion, Hypertonie, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht, Alter von 65 bis 74 Jahre und Gefäßerkrankungen wie Myokardinfarkt, arteriosklerotische Plaques in der Aorta oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (Camm et al., 2010). Außerdem von Relevanz für die Medikamentenauswahl ist das Vorliegen einer Valvulopathie, bzw. eines Klappenvitiums (Cannegieter et al., 1995). Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 ohne zugrundeliegende kardiovaskuläre Erkrankung („lone-atrial-fibrillation“) ist keine antithrombotische Therapie indiziert.

Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 bei männlichen Patienten und von 2 bei weiblichen Patienten wird nach Empfehlungsgrad IIaB die Gabe von oralen Antikoagulanzen (OAK), z. B. Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon, oder neuer OAK, wie Faktor Xa-Inhibitoren (z. B. Rivaroxaban oder Apixaban) sowie direkter Thrombininhibitoren (z. B. Dabigatran) empfohlen. Hierbei ist die Gabe neuer OAK der Gabe von Vitamin-K-Antagonisten nach Empfehlungsgrad 1A vorzuziehen (Kirchhof et al., 2016).

Es kann auf eine große Anzahl an Studien zurückgegriffen werden, die belegen, dass eine Antikoagulationstherapie das Risiko thromboembolischer Ereignisse verringert. In einer Metaanalyse konnten Hart et al. zeigen, dass Vitamin-K-Antagonisten das Risiko eines Schlaganfalls um 67% verringern können (Hart et al., 2007).

Bei der Gabe von Medikamenten zur Antikoagulation muss stets das Blutungsrisiko berücksichtigt werden. Hierzu wurde der in Tabelle 5 dargestellte HAS-BLED-Score eingeführt, anhand dessen eine Evaluation des Blutungsrisikos erfolgen kann, ab ≥ 3 Punkten ist das Blutungsrisiko als hoch anzusehen und besondere Vorsicht bei der Antikoagulationstherapie angezeigt (Pisters et al., 2010).

Tab. 5: HAS-BLED-Score zur Evaluation des Blutungsrisikos bei Antikoagulationstherapie (Pisters et al., 2010).

	Klinische Charakteristik	Punktwert
H	Hypertonie	1
A	Abnormale Nieren- / Leberfunktion (je 1 Punkt)	1 / 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutung	1
L	Labiler INR	1
E	Alter \geq 65 Jahre	1
D	Drogen / Alkohol (je 1 Punkt)	1 / 2
maximale Punktzahl		9

2.3.2 Medikamentöse Therapie

Grundsätzlich kann in der medikamentösen Therapie von Vorhofflimmern zwischen einer Rhythmus- und Frequenzkontrolle unterschieden werden. Die Entscheidung, ob eine Rhythmus- oder Frequenzkontrolle angestrebt werden soll, sowie die Auswahl des Medikamentes müssen individuell auf den Patienten abgestimmt werden. Wichtig sind hier die Ausprägung der Symptomatik, die Wahrscheinlichkeit der Konversion in den Sinusrhythmus und dessen Erhalt sowie kardiale Begleiterkrankungen. Bislang konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine Rhythmus-erhaltende Therapie, bezogen auf das Überleben der Patienten, der Frequenz-erhaltenden Therapie überlegen ist (Corley et al., 2004; Roy et al., 2008).

Bei der Rhythmuskontrolle wird versucht den Sinusrhythmus wiederherzustellen und aufrecht zu erhalten. Dies ist vor allem bei Patienten anzustreben, die unter einer starken Symptomatik leiden und wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit gegeben ist, den Sinusrhythmus zu erreichen und beibehalten zu können. Meist liegt in diesen Fällen paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern vor (Camm et al., 2010).

Besteht keine oder nur eine leichte kardiale Grunderkrankung, so kann ein Klasse IC-Antiarrhythmikum - Flecainid oder Propafenon - empfohlen werden, nicht aber bei KHK und Herzinsuffizienz (Lafuente-Lafuente et al., 2015). Für Amiodaron wurde die höchste Effektivität bei der Rhythmusstabilisierung nachgewiesen (Roy et al., 2000), es kann außerdem bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung und Herzinsuffizienz angewendet werden (Connolly, 1999).

Die Frequenzkontrolle beinhaltet eine Regulation der Kammerfrequenz ohne den Versuch einer Kardioversion, das Vorhofflimmern bleibt dabei bestehen. Dieser Therapieansatz ist sinnvoll bei Patienten, häufig mit permanentem Vorhofflimmern, mit geringer Symptomatik ohne hämodynamisches Defizit oder, wenn eine Rückführung in den Sinusrhythmus sowie dessen Erhalt sehr unwahrscheinlich sind. Es kommen Medikamente zum Einsatz, die die Refraktärperiode herauf- oder die Leitungskapazität des AV-Knotens herabsetzen, wie Digitalis, Betablocker, Calciumantagonisten und vereinzelt Amiodaron (Camm et al., 2010; Fuster et al, 2006).

Trotz vieler Möglichkeiten ist eine vollständige medikamentöse Kontrolle des Vorhofflimmerns und seiner Auswirkungen nicht möglich, so dass weitere Therapieansätze von Relevanz sind.

2.3.3 Pharmakologische und elektrische Kardioversion

Zur Konversion einer akuten Vorhofflimmerepisode in den Sinusrhythmus kann entweder eine pharmakologische oder elektrische Kardioversion erfolgen. Von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Kardioversion ist die Dauer des Bestehens der Vorhofflimmerepisode. Je kürzer der Zeitraum ist, desto höher ist die Erfolgsaussicht. Besteht das Vorhofflimmern bereits länger als 48 Stunden, ist eine antithrombotische Therapie indiziert. (Rajagopalan et al., 2012).

Bei der pharmakologischen Kardioversion erfolgt die ärztlich kontrollierte orale oder intravenöse Gabe von antiarrhythmischen Medikamenten. Gerade bei einer Vorhofflimmerepisode, die kürzer als 48 Stunden besteht, ist die pharmakologische Kardioversion Therapie der Wahl und häufig weniger belastend für den Patienten. Bei Misserfolg der pharmakologischen Kardioversion oder einer längeren Vorhofflimmerepisode ist eine elektrische Kardioversion indiziert (Boriani et al., 2004).

Es kommen biphasische externe Defibrillatoren zum Einsatz. Die gleichförmige Stromabgabe soll die unkoordinierten Erregungen terminieren und zu einer Synchronisation der Aktivität der Myokardfasern führen (Kirchhof et al., 2002).

Insgesamt zeigt die Elektrokardioversion eine höhere Erfolgsrate als der medikamentöse Ansatz, ist aber aufgrund einer erforderlichen Analgo-Sedierung aufwändiger und häufig unangenehmer für den Patienten, sowie mit höheren Risiken behaftet (Boriani et al., 2004; Camm et al., 2010).

2.3.4 Ablationstherapie

In den letzten Jahren hat sich die Ablationstherapie als interventionelle Therapieoption von Vorhofflimmern etabliert. Wichtig ist auch hier eine individuelle Risiko- und Nutzenabwägung. Am ehesten indiziert ist laut aktueller Leitlinien die Ablation bei Patienten, die unter keiner oder einer nur leichten kardialen Begleiterkrankung und paroxysmalem Vorhofflimmern leiden und die Therapie mit mindestens einem antiarrhythmischen Medikament erfolglos blieb (Kirchhof et al., 2016). Die aktuelle Studienlage zeigt, dass im Direktvergleich die Ablationstherapie einen höheren Erfolg in der Rhythmuskontrolle bietet als die medikamentöse antiarrhythmische Therapie (Calkins et al., 2009; Jais et al., 2008; Noheria et al., 2008). Bei ausgewählten Patienten kann die Ablation also auch als Ersttherapie durchgeführt werden, ohne den vorherigen Versuch einer medikamentösen Therapie (Cosedis et al., 2012). Grundsätzlich können kardiale Begleiterkrankungen das Risiko einer Ablation erhöhen, bzw. deren Erfolg vermindern. Jedoch gibt es Studien, die bestätigen, dass Patienten mit einer zusätzlichen Herzinsuffizienz von einer Ablationstherapie profitieren können (Khan et al., 2008; Hsu et al., 2004).

Bereits 1994 legten Swartz et al. den Grundstein für die Katheterablation, in dem sie über eine Katheteranlage punktförmige Läsionen in den Vorhöfen herbeiführten, die zu einer Terminierung von Vorhofflimmern führten (Swartz et al., 1994). Einige Jahre später gelang es Haissaguerre et al. die Pulmonalvenenostien als Ursprung von Extrasystolen zu identifizieren, die als Trigger von Vorhofflimmern fungieren (Haissaguerre et al., 1998). Durch die gezielte segmentale Verödung dieser Triggerpunkte mit Hochfrequenzstrom konnte Vorhofflimmern ausgeschaltet und ein Wiederauftreten verhindert werden (Jais et al., 1997; Haissaguerre et al., 2000). Kurz darauf entwickelten Pappone et al. ein elektroanatomisches 3D-Mapping mit zirkumferentieller Ablation der Pulmonalvenen (Pappone et al., 1999).

Es zeigte sich eine geringere Komplikationsrate bei einer Verlegung der Ablationsstelle aus der Tiefe der Pulmonalvenen heraus in den Bereich der Ostien (Marrouche et al., 2003). Heute werden meist zirkumferentielle Ablationslinien gelegt, jede Pulmonalvene einzeln oder beide ipsilateralen Pulmonalvenen gemeinsam umfassend, ablatiert (siehe Abbildung 4). Hierbei kommen 3D-Mapping-Katheter, Fluoroskopie sowie intrakardiale Echokardiographie als Positionierungshilfen zum Einsatz. Als Endpunkt

der Ablation wird die elektrische Isolation der Pulmonalvenen mit Nachweis eines Entry- und Exitblocks, kontrolliert über einen Spiralkatheter, angesehen (Gerstenfeld et al., 2002; Ouyang et al., 2004).

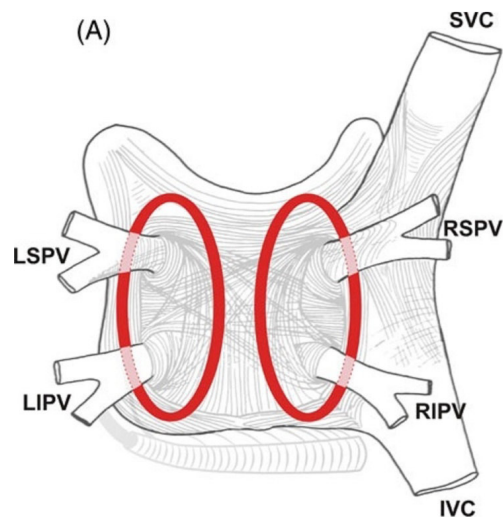


Abb. 4: Schematische Zeichnung des linken und rechten Vorhofes von posterior. Zirkumferentielle Ablationslinien um die rechten und linken Pulmonalvenen. (LSPV: linke obere Pulmonalvene, LIPV: linke untere Pulmonalvene, RSPV: rechte obere Pulmonalvene, RIPV: rechte untere Pulmonalvene, SVC: Vena cava superior, IVC: Vena cava inferior) (nach Calkins et al., 2007)

Lange Zeit war die Radiofrequenzenergie Hauptenergiequelle für die Pulmonalvenenablation. Hierbei kommt es zu einer gesteuerten elektrisch isolierenden transmuralen Narbenbildung durch Koagulationsnekrose. Inzwischen werden weitere Energiequellen, wie Ultraschall, Laser und kryothermische Energie zur Ablationstherapie genutzt. Bei der Kryoablation wird anstatt einer Elektrode ein Katheter mit einem Ballon verwendet, der mit N_2O als gasförmigem Kühlmittel befüllbar ist. Im Idealfall kommt es zur vollständigen Okklusion der Pulmonalvenen durch den Ballon und zur Nekrose mit Narbenbildung und somit elektrischer Isolation des umgebenden Gewebes. Die Ablation mit einem Kryoballon weist gute Ergebnisse vor und konnte in Studien sowohl von Andrade et al. sowie Kuck et al. durch eine mit der Radiofrequenzablation vergleichbare Erfolgsrate und eine geringere Komplikationsrate überzeugen (Andrade et al., 2011; Kuck et al., 2016).

Auch wenn das Auftreten von Komplikationen inzwischen stark reduziert werden konnte, besteht dennoch bei jedem Eingriff ein Risiko. Nach Cappato et al. beträgt das

Komplikationsrisiko 4,5 %. Zu den häufigsten Komplikationen zählen mit einer Inzidenz von 0,93 % thromboembolische Ereignisse, hierbei sind etwa 0,23 % Schlaganfälle und 0,71 % transitorische ischämische Attacken (Cappato et al., 2010). Beim Einsatz eines Kryoballons wurde im Gegensatz zur Radiofrequenzenergie ein geringeres Risiko für thromboembolische Ereignisse beobachtet (Andrade et al., 2011). Eine Perikardtamponade, die eine chirurgische Behandlung erfordert, wird bei etwa 1,31 % aller Ablationen beobachtet. Bei etwa 0,29 % kommt es zu einer interventionsbedürftigen Pulmonalvenenstenose. Gelegentlich kann die anatomische Nähe zu den rechten Pulmonalvenen zu einer Parese des rechten Nervus phrenicus führen, die in der Regel langfristig reversibel ist. Des Weiteren kommt es gelegentlich zum Auftreten eines Aneurysma spurium, einer arterio-venösen Fistel oder eines Hämatoms an der Einstichstelle. Eine sehr seltene, aber häufig fatale Komplikation ist eine ösophago-atriale Fistel, deren Auftreten durch eine Temperaturkontrolle im Ösophagus verhindert werden kann (Cappato et al., 2010).

2.4 Fragestellung und Ziele

Bei der inzwischen gut etablierten Pulmonalvenenablation mittels Kryoballon finden sich in der Literatur 1-Jahres-Rezidivraten von zwischen 16 % (Fürnkranz et al., 2014) und 22 % (Di Giovanni et al., 2014) bei paroxysmalem Vorhofflimmern und 31 % (Lemes et al., 2015) bis 41 % (Guhl et al., 2016) bei persistierendem Vorhofflimmern. Es wurden in bisherigen Studien bereits verschiedene Faktoren untersucht, die als Prädiktoren für Rezidive herangezogen werden können. In neueren Untersuchungen zeigt sich eine Relevanz von oxidativem Stress und Entzündungsreaktionen im Hinblick auf Rezidive. Ergänzend dazu sollen in der vorliegenden Arbeit Laborparameter und insbesondere Inflammationsfaktoren beleuchtet werden, die von signifikanter Aussagekraft für das Auftreten von Rezidiven sein können.

3. Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende retrospektive statistische Arbeit stützt sich auf ein Patientenkollektiv von 161 Patienten, die im Zeitraum von September 2013 bis Dezember 2014 in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn behandelt wurden. Alle Patienten unterzogen sich einer Pulmonalvenenablation mit dem Arctic Front Advance Cryoballon® (28 mm) der Firma Medtronic. Sie wurden vorher über Verlauf und Risiken aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung für diese Prozedur. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 68 Frauen und 93 Männern zusammen, die an symptomatischem paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern litten. Patienten mit lang-anhaltendem oder permanentem Vorhofflimmern wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

3.2 Datenerhebung

Es wurde etwa 12 Monate nach Ablation eine Befragung des Zustandes der Patienten anhand eines Fragebogens durchgeführt (siehe Abbildung 5). Von zentraler Bedeutung war hier die Frage nach einem Wiederauftreten des Vorhofflimmerns. Als Vorhofflimmer-Rezidiv wurde das symptomatische und/oder dokumentierte Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach einer Blanking-Periode von drei Monaten nach Ablation definiert. Das Auftreten von Vorhofflimmern innerhalb der Blanking-Periode von drei Monaten nach Ablation gilt als Frührezidiv und wurde nicht als Versagen der Ablations-Therapie gewertet. Fehlten den Patienten Informationen bezüglich ihrer EKG-Untersuchungen, so wurden diese mit Einverständnis der Patienten bei den behandelnden Hausärzten bzw. Kardiologen angefordert.

Die Datenerhebung umfasste außerdem anamnestische Angaben, Charakteristika bei der Ablationsprozedur sowie Komplikationen. Zudem wurde ein präoperativer Laborbefund erstellt.

Follow-Up ()	Geb.Datum:	Alter:	ACE-Hemmer	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Pat. Name:			AT1-Blocker	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Datum			Statin	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Telefonat []	Pers. Vorstellung []		Digitalis	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Zeitraum nach Ablation:			Diuretika	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
			PPI	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
			NSAID	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
EHRA	I [] II [] III [] IV []		Komplikationen		
Vorhofflimmern symptomatisch	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	Tod		
Flimmerfreies Intervall:			TIA		
Dokumentiertes AF auswärts	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	Schlaganfall		
Externe Kardioversion	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	Periphere Embolie		
Erneute PV-Ablation	Anzahl:		Herzinfarkt		
Datum:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	Blutung		
Ruhe EKG	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	TVT		
Vorhofflimmern	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	LE		
LZ-EKG	<input type="checkbox"/> 24h	<input type="checkbox"/> 72h	PTCA/Stent		
Vorhofflimmern	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> 7 Tage			
Antikoagulation	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	Gespräch:		
Medikament:	Wann abgesetzt:		Vor Ablation: Wie oft AF-Episoden?		Dauer:
Medikation:			Anzahl ECV:		
ASS	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	EHRA:		
Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	CVRF: Nikotin [], Diabetes [], Cholesterin [], Hypertonie [], KHK []		
Antiarrhythmika	aktuell		CHADS2VASc: HASBLED:		
Betablocker	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		Körperliche Untersuchung:		
Ic-Antiarrhythmikum (Propafenon, Flecainid)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		Körpergröße: Körpergewicht:		
Dronedaron	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		Seit Ablation stark zu-/ abgenommen?		
Amiodaron	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		Hausarzt:		

Abb. 5: Follow-Up-Bogen zur telefonischen Nachkontrolle (ACE: Angiotensine-Converting-Enzyme, AT1: Angiotensin-1, PPI: Protonenpumpeninhibitor, NSAID: Nicht-steroidales Antirheumatikum, TVT: Tiefe-Beinvenen-Thrombose, LE: Lungenembolie, PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie, AF: Vorhofflimmern, ECV: Elektrokardioversion, EHRA: European Heart Rhythm Association Score, CVRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren.)

3.3 Bestimmung der Laborparameter

Die präoperative Blutentnahme erfolge einen Tag vor oder am selben Tag der Pulmonalvenenablation. Es wurden sowohl Serum wie auch Blutbild der Patienten im Hinblick auf folgende Laborparameter analysiert:

- Kreatinin [mg/dl]
- Harnstoff [mg/dl]
- Cystatin C [mg/l]
- Harnsäure [mg/dl]
- TSH [μU/ml]
- LDH [U/l]
- HDL [mg/dl]
- LDL [mg/dl]
- CRP [mg/l]
- IL-6 [pg/ml]
- IL-8 [pg/ml]
- PCT [μg/l]
- Neutrophile [%]
- Lymphozyten [%]
- Monozyten [%]
- Eosinophile [%]
- Basophile [%]
- Neutrophile (absolut) [G/l]

- Kreatinkinase [U/l]
- Troponin I [ng/ml]
- NT-proBNP [pg/ml]
- Triglyceride [mg/dl]
- Cholesterin [mg/dl]
- C3 [g/l]
- C4 [g/l]
- Leukozyten [G/l]
- Hb [g/dl]
- Lymphozyten (absolut) [G/l]
- Monozyten (absolut) [G/l]
- Eosinophile (absolut) [G/l]
- Basophile (absolut) [G/l]

Die Blutentnahme erfolge zur Serumanalyse mit Serum-Monovetten-Röhrchen. Die Laborparameter NT-proBNP, Troponin I, Kreatinkinase, IL-6, IL-8, PCT und TSH wurden nach dem Messverfahren des Elektrochemilumineszenzimmunoassays (ECLIA) (Cobas e801, Roche Diagnostics) bestimmt. Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, LDH, Triglyceride, Cholesterin, HDL sowie LDL wurden mit der VIS-Photometrie (Cobas c702, Roche Diagnostics) gemessen. Die Bestimmung des Cystatin-C-Wertes erfolgte mithilfe der Immunnephelometrie (Dimension Vista[®]System, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH). Die Werte von CRP, C3 und C4 wurden durch Turbidimetrischen Immunoassay (Cobas c502, Roche Diagnostics) ermittelt.

Zur Analyse des Blutbildes wurden Vollblutproben in Ethyldiamintetraessigsäure-(EDTA)-Monovetten entnommen. Die Quantifizierung der Leukozyten, Neutrophilen, Basophilen, Eosinophilen, Lymphozyten und Monozyten erfolgte über Fluoreszenz-Durchflusszytometrie (Sysmex XN9000). Der Hb-Wert wurde photometrisch (Sysmex XN9000) bestimmt.

3.4 Ablauf der Ablation

3.4.1 Voruntersuchungen

Präoperativ erfolgte eine transthorakale und transösophageale Echokardiographie zur Vermessung der Vorhof- und Ventrikeldiameter, zur Diagnostik und zum Ausschluss von strukturellen Herz- und Herzklappenerkrankungen sowie zum Ausschluss von intrakardialen Thromben.

3.4.2 Pulmonalvenenablation

Die Pulmonalvenenablation wurde mit einem Arctic Front Advance Cryoballon[®] der Firma Medtronic durchgeführt. Die Prozedur erfolgte unter Analgo-Sedierung mit

Pethidin und Midazolam unter ständiger Kontrolle der Vitalparameter, eine Intubationsnarkose war nicht notwendig. Die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) mit einem Zielwert von 300-400 Sekunden wurde alle 30 Minuten kontrolliert und es erfolgten regelmäßige Bolusgaben von Heparin. Die Lage des Katheters wurde mittels Fluoroskopie überprüft.

Der Zugang erfolgte über die rechte Vena femoralis communis in den rechten Vorhof, wo im Bereich der Fossa ovalis das Septum punktiert und über einen Führungsdraht eine transseptale Schleuse eingebracht wurde. Der Katheter wurde bis zu den Pulmonalvenen vorgeschoben. Über eine Kontrastmittelapplikation erfolgte die Kontrolle der Position des Ballons. Bei vollständiger Okklusion des Pulmonalvenenostiums trat kein Kontrastmittel von der Pulmonalvene in das linke Atrium über. Bei gutem Verschlussgrad wurde der Einstrom von N₂O in den Ballon aktiviert, wodurch es zu einem Temperaturabfall bis minimal - 60°C kam. Zuerst wurde die LSPV, dann LIPV, RSPV und RIPV ablatiert. Die Dauer einer Ablationsperiode betrug 240 Sekunden mit je zwei Durchgängen pro Vene. Die Kontrolle der elektrischen Isolation erfolgte mit einem multipolaren Lassokatheter. Beim Nachweis verbliebener elektrischer Potenziale wurde ein erneuter Ablationsdurchgang durchgeführt. Endpunkt der Ablation war der Nachweis einer vollständigen elektrischen Isolation.

Es wurde eine ständige Kontrolle der Ösophagustemperatur durch eine im Ösophagus positionierte Temperatursonde vorgenommen, bei einer Temperatur unter 16 °C wurde der Ablationsdurchgang abgebrochen. Auch die Aktivität des rechten Nervus Phrenicus wurde durch elektrische Stimulation während jedes Ablationsvorganges der rechten Pulmonalvenen kontrolliert.

Nach abgeschlossener Ablation wurden Katheter, Schleusen und Temperatursonde entfernt und die Punktionsstelle der Vena femoralis vernäht. Der Patient bekam für etwa sechs Stunden einen Druckverband angelegt.

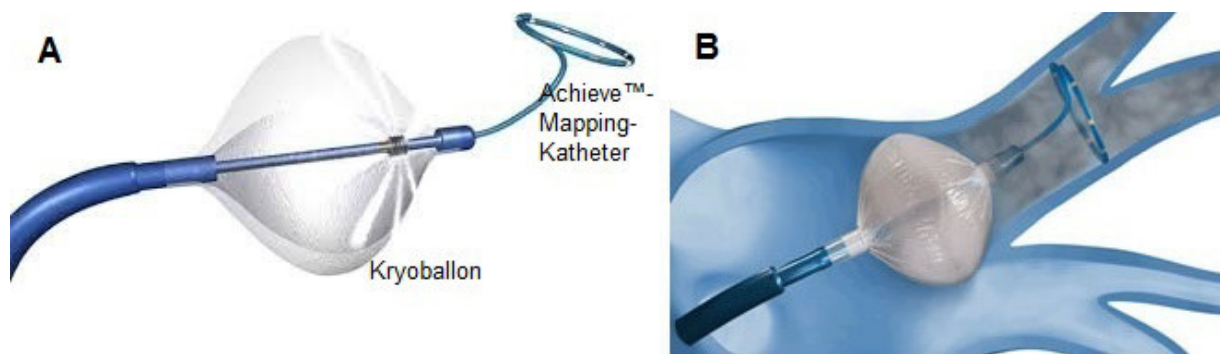


Abb. 6: (A) Arctic Front Advance Cryoballon® (Medtronic), (B) Arctic Front Advance Cryoballon® bei Okklusion und Ablation einer Pulmonalvene (nach Medtronic).

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit der Software SPSS, Version 23.0 (SPSS, Chicago, IL).

Kontinuierliche Variablen wurden über den Kolmogorov-Smirnov-Test und den Shapiro-Wilk-Test auf ihre Normalverteilung hin untersucht. Normalverteilte kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben, nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen als Median mit Interquartilsabstand (IQR). Für normalverteilte kontinuierliche Variablen wurde der zweiseitige Students-t-Test angewendet, für nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen der Man-Whitney-U-Test.

Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet und sind als absolute Zahl und in Prozent angeführt. Die Vorhofflimmer-freie Überlebenszeit wurde über den Log-Rank-Test analysiert und in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Um signifikante unabhängige Prädiktoren eines Vorhofflimmer-Rezidives zu identifizieren wurde zunächst eine univariate Cox-Regressionsanalyse im „Verfahren Einschluss“ durchgeführt. Variablen mit signifikantem Einfluss in der univariaten Analyse wurden im Anschluss mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse untersucht (Methode „rückwärts bedingt“). Die Ergebnisse sind als adjustierte Hazard Ratio (HR) mit 95 % Konfidenzintervall angegeben. Zur Identifikation von cut-off Werten für die Vorhersage eines VHF Rezidivs wurden für NT-proBNP und IL-6 Receiver-Operating-Characteristics (ROC) durchgeführt.

Bei allen Analysen wurde ein p-Wert < 0.05 als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Basischarakteristika

Diese Studie umfasst insgesamt 161 Patienten, bei denen im Zeitraum von September 2013 bis Dezember 2014 in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn eine Cryoablation der Pulmonalvenen durchgeführt wurde. Das Follow-Up betrug im Median 62 Wochen (51 - 80). 93 Patienten (57,8 %) waren männlichen und 68 Patienten (42,2 %) weiblichen Geschlechts. Das Alter der Patienten lag im Median bei 66 Jahren (IQR: 56 - 74). 40 Patienten (24,8 %) litten an persistierendem Vorhofflimmern. In Tabelle 6 sind alle Basischarakteristika sowie für das Vorhofflimmern relevante Allgemeinerkrankungen des gesamten Patientenkollektives aufgeführt.

Tabelle 7 fasst die Medikation aller Patienten zum Zeitpunkt der Ablation zusammen.

Tab. 6: Basischarakteristika und relevante Allgemeinerkrankungen aller Patienten. Die Werte sind angegeben in Anzahl, (%), Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Interquartilbereich, 25%-Perzentile; 75%-Perzentile); BMI: Body Mass Index; PCI: perkutane Koronarintervention, CABG: Koronararterienbypass.

	alle Patienten (n = 161)
Alter [Jahre]	66,0 (56,0; 74,0)
männliches Geschlecht (%)	93 (57,8)
Zeitraum seit Erstdiagnose VHF [Wochen]	84,0 (16,0; 250,0)
Persistierendes VHF (%)	40 (24,8)
VHF in Blanking-Periode (%)	29 (18,1)
CHA₂DS₂-VASc-Score	2,4 \pm 1,6
HASBLED-Score	1,6 \pm 0,9
Diabetes (%)	12 (7,5)
Hypertonie (%)	118 (73,3)
Dyslipidämie (%)	69 (42,9)
Adipositas (%)	43 (26,7)
BMI [kg/m²]	27,9 \pm 4,6
familiäre Prädisposition (%)	19 (11,8)
KHK (%)	34 (21,1)
PCI (%)	21 (13,0)
CABG (%)	4 (2,5)
Herzinsuffizienz (%)	12 (7,5)
Schlaganfall (%)	6 (3,7)
COPD (%)	9 (5,6)
Schlafapnoe (%)	12 (7,5)

Tab. 7: Medikation des gesamten Patientenkollektivs (n = 161). Die Werte sind angegeben in Anzahl und (%).

Medikament	alle Patienten (n = 161)
ACE-Hemmer / AT-1-Blocker (%)	90 (55,9)
β-Blocker (%)	131 (81,4)
Ca ²⁺ -Kanal-Blocker (%)	28 (17,4)
Digitoxin (%)	15 (9,3)
Statin (%)	57 (35,4)
Diuretika (%)	55 (34,2)
Amiodaron (%)	17 (10,6)
Dronedaron (%)	3 (1,9)
IC-Antiarrhythmika (%)	26 (16,1)
Sotalol (%)	1 (0,6)
ASS (%)	25 (15,5)
Marcumar (%)	39 (24,4)
Dabigatran (%)	20 (12,5)
Rivaroxaban (%)	50 (31,1)
Apixaban (%)	11 (6,8)

4.2 Ablationserfolg

Bei 65 Patienten kam es innerhalb von im Median 15 Monaten nach Ablation zu einem Rezidiv des Vorhofflimmerns, 96 Patienten blieben frei von Vorhofflimmern.

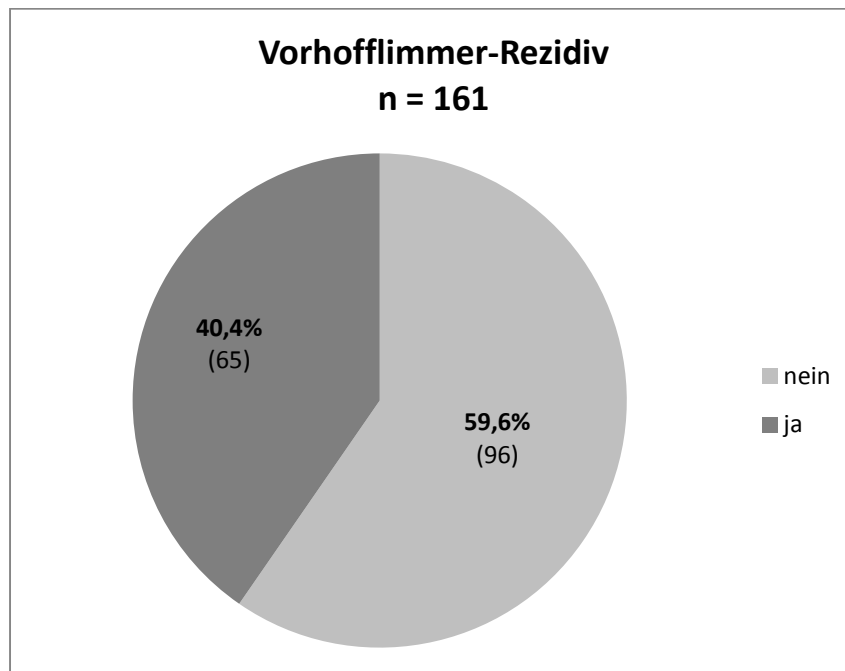


Abb. 7: Anteil der Patienten mit und ohne Rezidiv an der Gesamtgruppe von 161 Patienten.

4.3 Vergleich Rezidiv-Gruppe und Rezidiv-freie Gruppe

Es wird im Folgenden zwischen der Patientengruppe, bei der es zum Rezidiv kam (Rezidiv-Gruppe, n = 65) und der Patientengruppe, die frei von einem Vorhofflimmer-Rezidiv blieb (Rezidiv-freie Gruppe, n = 96), unterschieden und ein Vergleich beider Gruppen vorgenommen. Die Rezidiv-Gruppe beinhaltet 33 Männer (50,8 %) und 32 Frauen (49,2 %), die Rezidiv-freie Gruppe besteht aus 60 Männern (62,5 %) und 36 Frauen (37,5 %) (p-Wert = 0,174). Das Alter der Patienten in der Rezidiv-Gruppe lag im Median bei 67 Jahren (IQR: 58 - 75), in der Rezidiv-freien Gruppe lag es bei 66 Jahren (IQR: 54,5 - 72,5) (p-Wert = 0,097).

Tabelle 8 zeigt alle Basischarakteristika sowie relevante Allgemeinerkrankungen der Rezidiv-Gruppe und der Rezidiv-freien Gruppe.

Tab. 8: Basischarakteristika und relevante Allgemeinerkrankungen der Patientengruppen mit und ohne Vorhofflimmer-Rezidiv. Die Werte sind angegeben in Anzahl, (%), Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Interquartilbereich, 25%-Quartil; 75%-Quartil). Die p-Werte im Signifikanzbereich sind fettgedruckt. BMI: Body Mass Index; PCI: perkutane Koronarintervention, CABG: Koronararterienbypass.

	Rezidiv-Gruppe (n = 65)	Rezidiv-freie Gruppe (n = 96)	p-Wert
Alter [Jahre]	67,0 (58,0; 75,0)	66,0 (54,5; 72,5)	0,097
männliches Geschlecht (%)	33 (50,8)	60 (62,5)	0,174
Zeitraum seit Erstdiagnose VHF [Wochen]	100,0 (25; 250)	80,0 (12; 250)	0,389
Persistierendes VHF (%)	22 (33,8)	18 (18,8)	0,040
VHF in Blanking-Periode (%)	18 (28,1)	11 (11,5)	0,011
CHA₂DS₂-VASc-Score	2,7 \pm 1,7	2,2 \pm 1,5	0,037
HASBLED-Score	1,7 \pm 0,9	1,5 \pm 0,9	0,269
Diabetes (%)	6 (9,2)	6 (6,3)	0,548
Hypertonie (%)	49 (75,4)	69 (71,9)	0,717
Dyslipidämie (%)	28 (43,1)	41 (59,4)	1,000
Adipositas (%)	18 (27,7)	25 (26,0)	0,857
BMI [kg/m²]	28,2 \pm 4,6	27,7 \pm 4,6	0,511
familiäre Prädisposition (%)	7 (10,8)	12 (12,5)	0,808
KHK (%)	14 (21,5)	20 (20,8)	1,000
PCI (%)	9 (13,8)	12 (12,5)	0,815
CABG (%)	3 (3,1)	1 (1,5)	0,648
Herzinsuffizienz (%)	8 (12,3)	4 (4,2)	0,070
Schlaganfall (%)	2 (3,1)	4 (4,2)	1,000
COPD (%)	2 (3,1)	7 (7,3)	0,315
Schlafapnoe (%)	6 (9,2)	6 (9,2)	0,548

Als statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich die Unterschiede der Charakteristika persistierendes Vorhofflimmern, Vorhofflimmern in der Blanking-Periode und CHA₂DS₂VASc-Score. In der Rezidiv-freien Gruppe litten 18 Patienten (18,8 %) an persistierendem Vorhofflimmern, bei der Rezidiv-Gruppe waren es 22 Patienten (33,8 %) ($p = 0,040$).

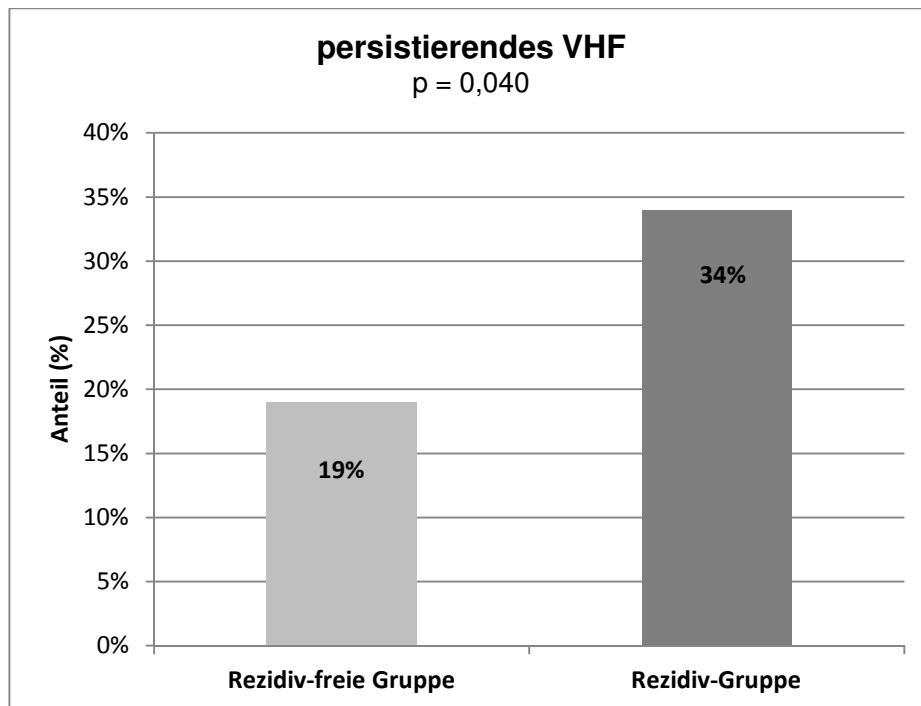


Abb. 8: Anteil der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern an der Rezidiv-freien Gruppe (19 %) und der Rezidiv-Gruppe (34 %).

Bei 11 Patienten (11,5 %) der Rezidiv-freien Gruppe und 18 Patienten (28,1 %) der Rezidiv-Gruppe trat Vorhofflimmern innerhalb der Blanking-Periode von drei Monaten als Frührezidiv nach Ablation auf ($p = 0,011$).

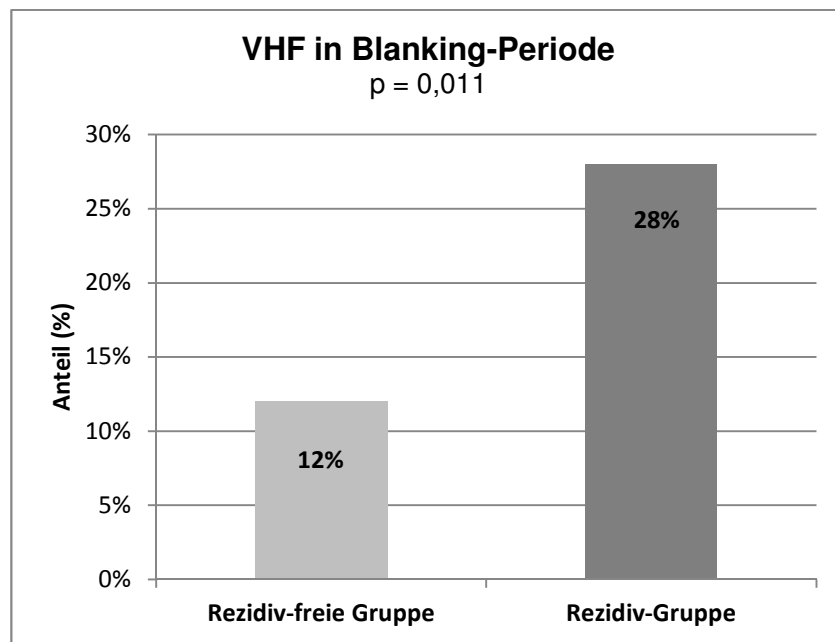


Abb. 9: Anteil der Patienten mit Auftreten von Vorhofflimmern in der Blanking-Periode an der Rezidiv-Gruppe (28 %) und der Rezidiv-freien Gruppe (12 %).

Der CHA₂-DS₂-VASc-Score in der Rezidiv-Gruppe lag mittelwertig bei $2,7 \pm 1,7$ und in der Rezidiv-freien Gruppe bei $2,2 \pm 1,5$ ($p = 0,037$).

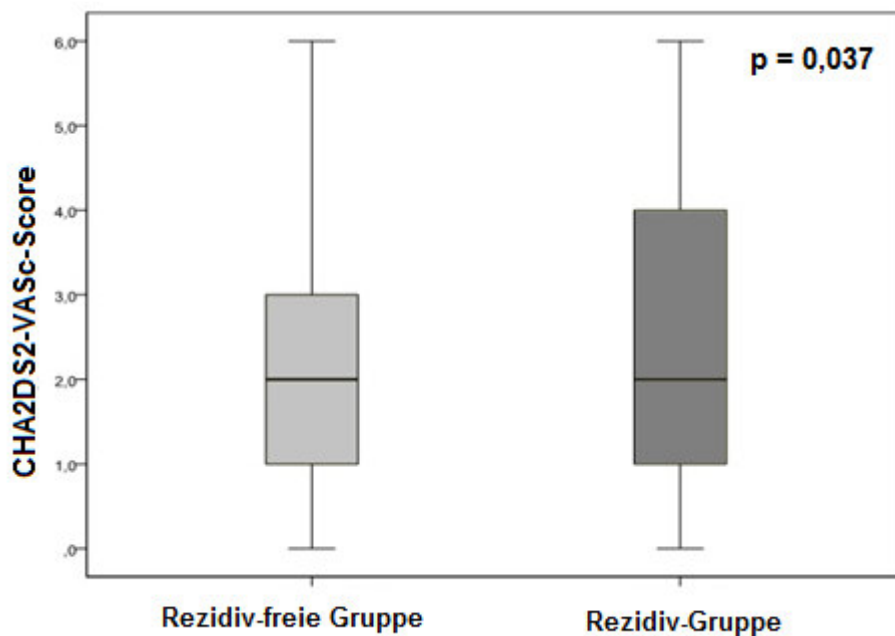


Abb. 10: CHA₂DS₂-VASc-Score der Rezidiv-Gruppe ($2,7 \pm 1,7$) und der Rezidiv-freien Gruppe ($2,2 \pm 1,5$) im Mittelwert mit Standardabweichung, $p = 0,037$.

Tabelle 9 fasst die Medikation der Patientengruppen mit und ohne Rezidiv zum Zeitpunkt der Ablation zusammen. Hier zeigt sich die Einnahme keines Medikamentes als statistisch signifikant im Vergleich der Rezidiv-Gruppe mit der Rezidiv-freien Gruppe.

Tab. 9: Medikation der Patientengruppen mit und ohne Rezidiv zum Zeitpunkt der Ablation. Die Werte sind angegeben in Anzahl und (%).

Medikament	Rezidiv-Gruppe (n = 65)	Rezidiv-freie Gruppe (n = 96)	p-Wert
ACE-Hemmer & AT-1-Blocker(%)	41 (63,1)	49 (51,0)	0,148
β-Blocker (%)	55 (84,6)	76 (79,2)	0,417
Calcium-Kanal-Blocker (%)	9 (13,8)	19 (19,8)	0,399
Digitoxin (%)	7 (10,8)	8 (8,3)	0,595
Statin (%)	22 (33,8)	35 (36,5)	0,867
Diuretika (%)	25 (38,5)	30 (31,3)	0,398
Amiodaron (%)	8 (12,3)	9 (9,4)	0,606
Dronedaron (%)	2 (3,1)	1 (1,0)	0,566
IC-Antiarrhythmika (%)	11 (16,9)	15 (15,6)	0,831
Sotalol (%)	1 (1,5)	0 (0,0)	0,404
ASS (%)	10 (15,4)	15 (15,6)	1,000
Marcumar (%)	16 (24,6)	23 (24,2)	1,000
Dabigatran (%)	11 (16,9)	9 (9,5)	0,223
Rivaroxaban (%)	21 (32,3)	29 (30,2)	0,863
Apixaban (%)	3 (4,6)	8 (8,3)	0,527

4.4 Laborwerte

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse des untersuchten Blutbildes und Serums der Patienten der Rezidiv- und der Rezidiv-freien Gruppe im Vergleich mit den dazugehörigen Normwerten dargestellt.

Tab. 10: Blutbild und Serum der Patienten aus der Rezidiv- und Rezidiv-freien Gruppe im Vergleich, die zugehörigen Normwerte und p-Werte. Die Werte sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Interquartilbereich). Die p-Werte im Signifikanzbereich sind fettgedruckt.

	Normwerte	Rezidiv-Gruppe (n = 65)	Rezidiv-freie Gruppe (n = 96)	p-Wert
Kreatinin [mg/dl]	0.6 - 1.3	0.9 (0.3)	0.95 (0.3)	0.618
Harnstoff [mg/dl]	15 - 39	38.0 (15.5)	39.0 (12.0)	0.387
Cystatin C [mg/l]	0.62 - 1.11	0.92 (0.34)	0.89 (0.37)	0.873
Harnsäure [mg/dl]	2.6 - 6.0	5.65 (2.40)	5.40 (1.80)	0.444
TSH [μ U/ml]	0.4 - 4	1.2 (1.0)	1.2 (1.1)	0.901
LDH [U/ml]	< 247	232.0 (59.0)	232.5 (237.0)	1.00
Kreatinkinase [U/l]	< 145	91.5 (66.5)	117.0 (73.0)	0.074
Troponin I [ng/ml]	< 0.05	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.575
NTProBNP [pg/ml]	0 - 450	635.5 (1692.5)	381.0 (645.5)	0.035
Triglyceride [mg/dl]	< 150	132.0 (108.3)	118.0 (95.5)	0.313
Cholesterin [mg/dl]	< 200	204.14 \pm 41.77	201.29 \pm 38.79	0.717
HDL [mg/dl]	< 40	52.0 (16.0)	51 (20.5)	0.808
LDL [mg/dl]	0 - 150	124.03 \pm 32.87	124.40 \pm 35.15	0.946
Leukozyten [G/l]	3.6 - 10.5	6.89 (1.96)	6.41 (2.42)	0.170
Hb [g/dl]	11.8 - 15.8	14.2 \pm 1.8	14.5 \pm 1.5	0.346
Neutrophile [%]	42 - 77	64.47 \pm 7.97	61.15 \pm 9.71	0.156
Lymphozyten [%]	20 - 44	23.1 (8.70)	25.3 (12.1)	0.239
Monozyten [%]	2 - 9.5	7.90 (2.70)	8.50 (3.20)	0.327
Eosinophile [%]	0.5 - 5.5	1.60 (1.50)	1.60 (2.10)	0.855
Basophile [%]	0 - 2	0.50 (0.30)	0.60 (0.40)	0.215
Neutrophile (absolut) [G/l]	1.5 - 7.7	4.38 (1.45)	3.88 (2.28)	0.273
Lymphozyten (absolut) [G/l]	1.1 - 4	1.67 (0.64)	1.74 (0.60)	0.281
Monozyten (absolut) [G/l]	0.1 - 0.9	0.60 (0.30)	0.61 (0.21)	0.691
Eosinophile (absolut) [G/l]	0.02 - 0.5	0.11 (0.10)	0.12 (0.13)	0.574
Basophile (absolut) [G/l]	0 - 0.2	0.04 (0.02)	0.04 (0.03)	0.369

Die Ergebnisse der Analyse der Rezidiv-Gruppe und der Rezidiv-freien Gruppe zeigen statistisch signifikant erhöhte NT-proBNP Werte bei Patienten mit Vorhofflimmer-

Rezidiv im Vergleich zu den Patienten ohne Rezidiv (Rezidiv-Gruppe: Median 635,5 [231,0; 1891,0], Rezidiv-freie Gruppe 359,0 [141,5; 750,5] [$p = 0,035$]).

Tabelle 11 zeigt die Inflammationsmarker der Patienten der Rezidiv- und der Rezidiv-freien Gruppe im Vergleich sowie die dazugehörigen Normwerte. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der beiden Gruppen. Zu beachten sind jedoch Tendenzen zu höheren Werten der Parameter IL-6, IL-8, CRP und Leukozyten in der Rezidiv-Gruppe.

Tab. 11: Inflammationsmarker der Rezidiv- und der Rezidiv-freien Patientengruppe mit zugehörigen Normwerten und p-Werten.

	Normwerte	Rezidiv-Gruppe (n = 65)	Rezidiv-freie Gruppe (n = 96)	p-Wert
CRP [mg/l]	< 3	1.5 (3.8)	1.5 (2.7)	0.779
IL-6 [pg/ml]	< 5	2.0 (1.5)	2.0 (0.5)	0.246
IL-8 [pg/ml]	0 - 15	6.45 (3.3)	5.55 (2.6)	0.228
PCT [μ g/l]	< 0.5	0.03 (0.02)	0.03 (0.02)	0.852
C3 [g/l]	0.9 - 1.8	1.15 \pm 0.21	1.20 \pm 0.19	0.283
C4 [g/l]	0.1 - 0.4	0.25 \pm 0.06	0.25 \pm 0.06	0.776
Leukozyten [G/l]	3.6 - 10.5	6.89 (1.96)	6.41 (2.42)	0.170

4.5 Prozedur

Bei 641 von 644 abladierten Pulmonalvenen konnte eine vollständige Isolation erreicht werden. Alle rechten Pulmonalvenen wurden vollständig isoliert. Einzig bei zwei von 161 LSPV und einer von 161 LIPV konnte keine vollständige Isolation erzielt werden.

Im gesamten Patientenkollektiv von 161 Patienten kam es zu fünf Komplikationsereignissen bei der Ablation: zwei Perikardergüsse, eine arterio-venöse Fistel und zwei temporäre Phrenicusparesen. Die Perikardergüsse konnten über eine Drainage und die arterio-venöse Fistel chirurgisch vollständig therapiert werden.

4.6 Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv

Um signifikante Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv zu identifizieren, wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse der in Tabelle 13 ersichtlichen Parameter durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass Alter, persistierendes Vorhofflimmern, Auftreten von Vorhofflimmern in der Blanking-Periode, CHA₂DS₂-VASc-Score, NT-proBNP und

IL-6 signifikant mit einem Vorhofflimmer-Rezidiv assoziiert sind. Tabelle 12 fasst die analysierten Werte zusammen.

Tab. 12: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse. Die p-Werte im Signifikanzbereich sind fettgedruckt. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; rel.: relativ; abs.: absolut.

	HR (95 % CI)	p-Wert
Alter, pro 10 Jahre	1,268 (1,002; 1,603)	0,048
Persistierendes VHF	1,932 (1,125; 3,318)	0,017
VHF bei Ablationsstart	1,115 (0,674; 1,844)	0,672
VHF während Blanking-Periode	2,592 (1,493; 4,503)	0,001
CHA₂DS₂-VASc-Score	1,203 (1,028; 1,409)	0,021
NT-proBNP, pro 100 pg/ml	1,037 (1,005; 1,071)	0,024
CRP, pro mg/l	1,010 (0,943; 1,082)	0,768
IL-6, pro pg/ml	1,154 (1,015; 1,312)	0,029
IL-8, pro pg/ml	1,064 (0,952; 1,190)	0,276
PCT, pro 0,01 µg/l	1,121 (0,902; 1,394)	0,302
C3, pro g/l	0,307 (0,039; 2,399)	0,260
C4, pro g/l	0,369 (0,001; 97,552)	0,726
Leukozyten	1,050 (0,933; 1,181)	0,419
Neutrophile, rel., pro 1 %	1,029 (0,995; 1,063)	0,091
Lymphozyten, rel., pro 1 %	0,971 (0,934; 1,009)	0,133
Neutrophile, abs., pro G/l	1,027 (0,880; 1,198)	0,735
Lymphozyten, abs., pro G/l	0,739 (0,400; 1,368)	0,336

Die in der univariaten Analyse signifikanten Parameter wurden daraufhin einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse unterzogen. Als unabhängige Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv ergaben sich das Auftreten von Vorhofflimmern innerhalb der Blanking-Periode (HR: 6,126, 95 %; CI: 2,634 bis 14,246, $p < 0,001$) und der IL-6-Spiegel vor Ablation (HR: 1,187, 95 %; CI: 1,033 bis 1,364, $p = 0,016$) (s. Tabelle 13).

Tab. 13: Multivariate Cox-Regressionsanalyse von Prädiktoren eines VHF-Rezidivs. Die p-Werte im Signifikanzbereich sind fettgedruckt. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

	HR (95 % CI)	p-Wert
Alter, pro 10 Jahre	0,974 (0,558; 1,697)	0,925
persistierendes VHF	2,030 (0,793; 5,196)	0,140
VHF während Blanking-Periode	6,126 (2,634; 14,246)	<0,001
CHA₂DS₂-VASc-Score	1,147 (0,901; 1,459)	0,266
NT-proBNP, pro 100 pg/ml	1,003 (0,958; 1,050)	0,896
IL-6, pro pg/ml	1,187 (1,033; 1,364)	0,016

In einer Receiver-Operating-Characteristic (ROC)- Kurvenanalyse wurden NT-proBNP und IL-6 analysiert, um deren Cut-off-Werte für die Vorhersage eines Vorhofflimmer-Rezidivs zu bestimmen.

Abbildung 11 zeigt die ROC-Kurve für NT-proBNP. Es ergab sich ein Cut-off-Wert von 478 pg/ml mit einer Spezifität von 59,6 % und einer Sensitivität von 63,3 %. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,650, was für eine mittelmäßige Vorhersagbarkeit als Prädiktor für ein Vorhofflimmer-Rezidiv spricht.

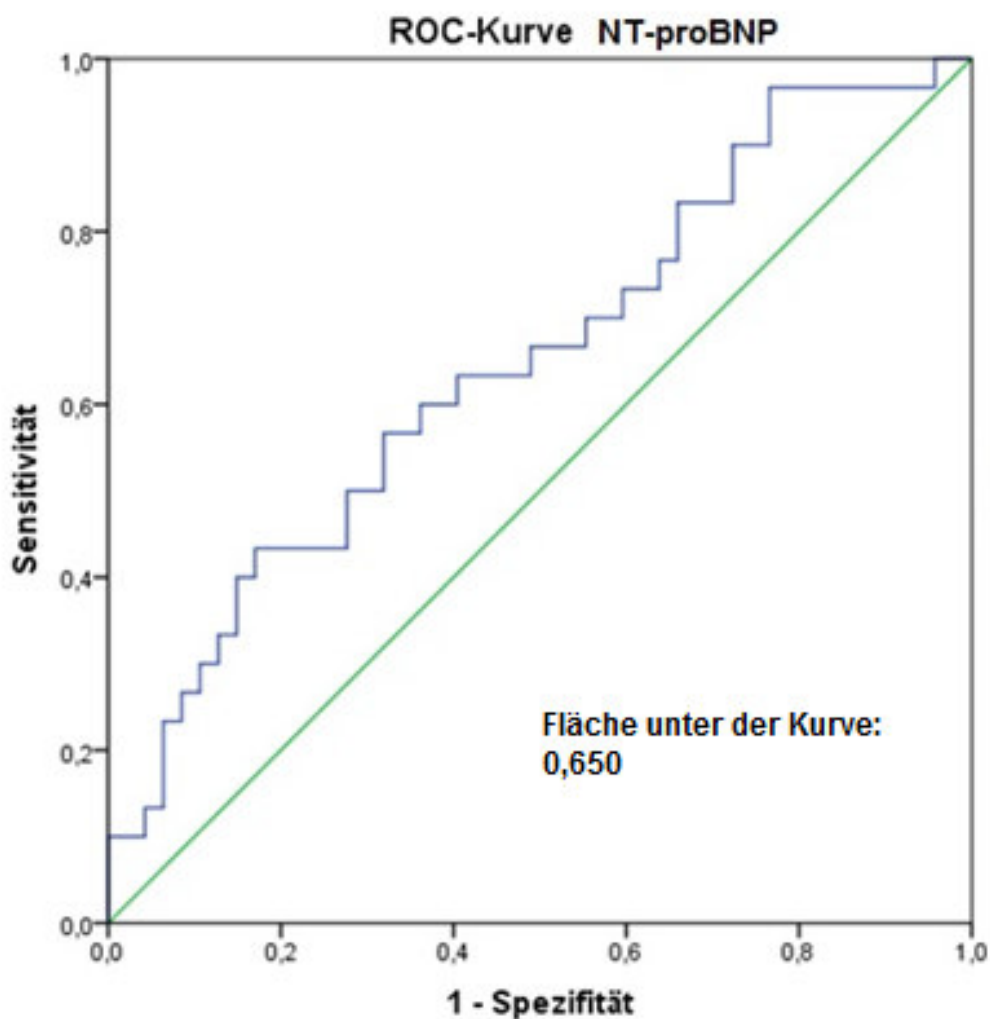


Abb. 11: ROC-Kurvenanalyse für NT-proBNP. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,650.

Die ROC-Kurvenanalyse für IL-6 (s. Abb. 12) ergab einen Cut-off-Wert von 2,48 pg/ml bei einer Sensitivität von 36,4 % und einer Spezifität von 78 %. Die Fläche unter der Kurve hat mit 0,575 einen niedrigen Wert, was IL-6 zu einem unabhängigen Prädiktor für ein Vorhofflimmer-Rezidiv, allerdings mit eingeschränkter Vorhersagbarkeit macht.

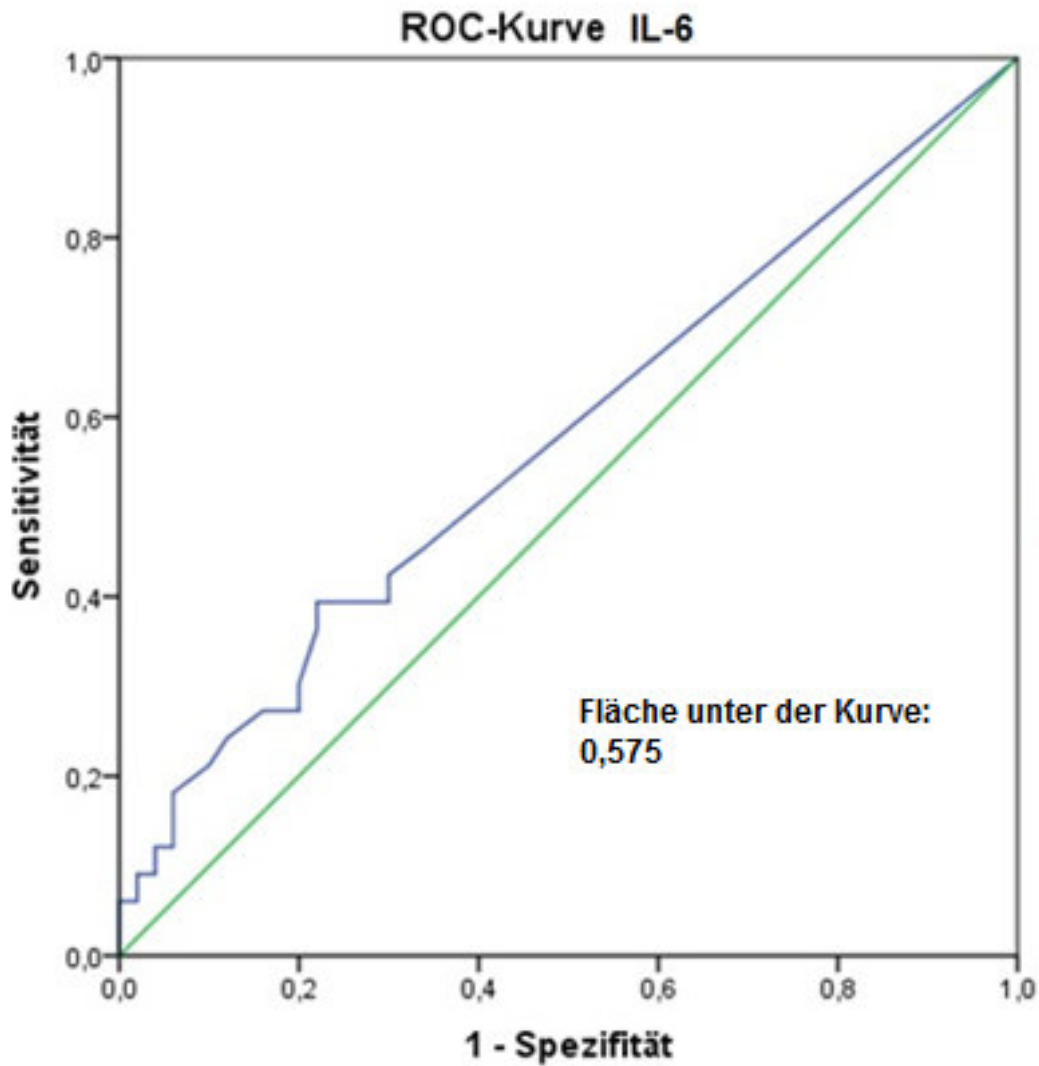


Abb. 12: ROC-Kurvenanalyse für IL-6. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,575.

Die Kaplan-Meier-Analyse des Vorhofflimmer-freien Überlebens in Wochen in Abhängigkeit der Cut-off-Werte für NT-proBNP < 478 pg/ml und > 478 pg/ml zeigt ein signifikant schlechteres Vorhofflimmer-freies Überleben für Patienten mit NT-proBNP > 478 pg/ml (s. Abb. 13).

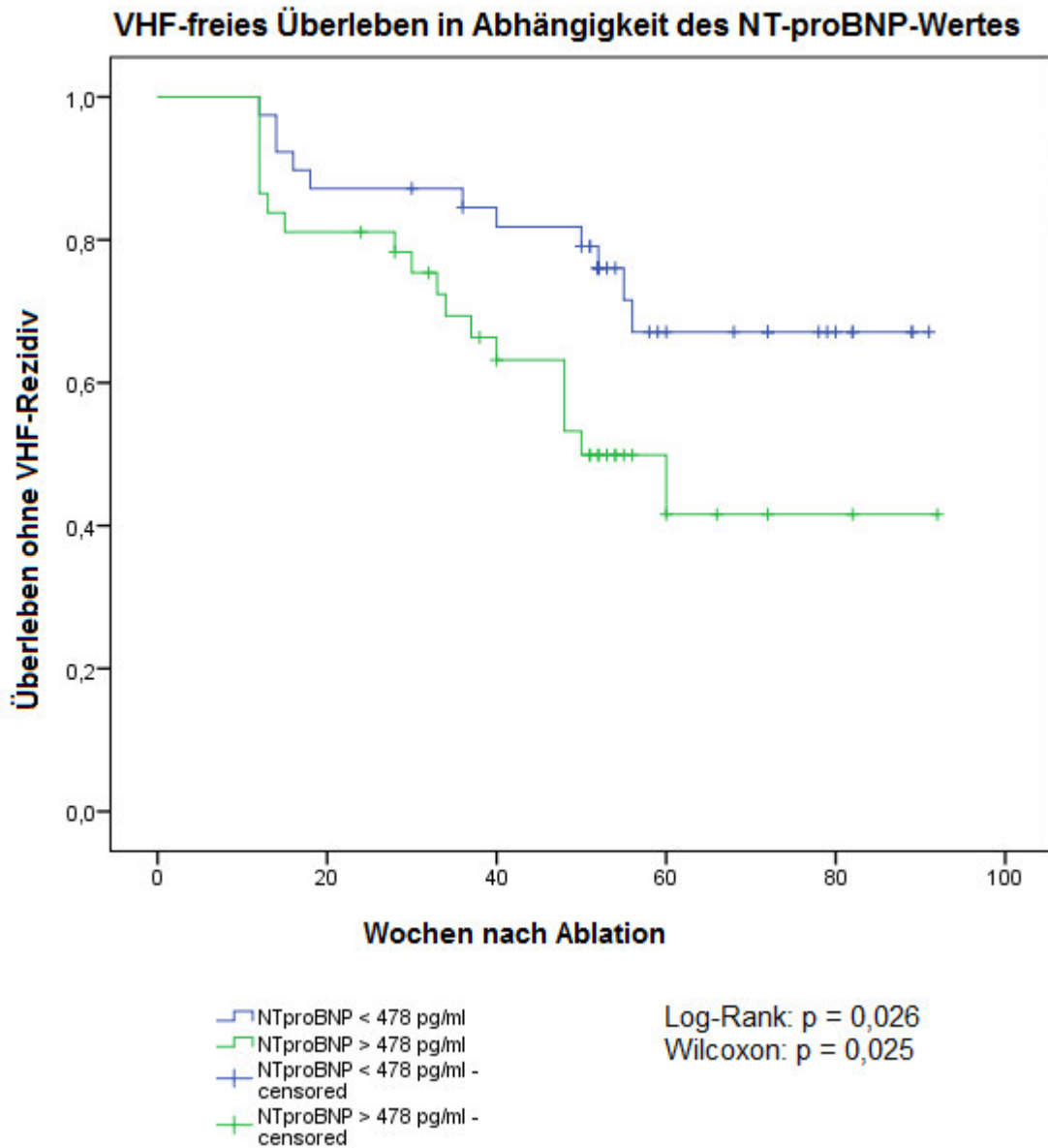


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des VHF-freien Überlebens in Abhängigkeit eines NT-proBNP-Wertes < 478 pg/ml und > 478 pg/ml.

Die Kaplan-Meier-Analyse des Vorhofflimmer-freien Überlebens in Abhängigkeit des Cut-off-Wertes von IL-6 $< 2,48$ pg/ml und $> 2,48$ pg/ml (70 %- Perzentil) verfehlt knapp die statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen, dennoch lässt sich die klare Tendenz eines schlechteren Vorhofflimmer-freien Überlebens bei IL-6 $> 2,48$ pg/ml erkennen (s. Abb. 14).

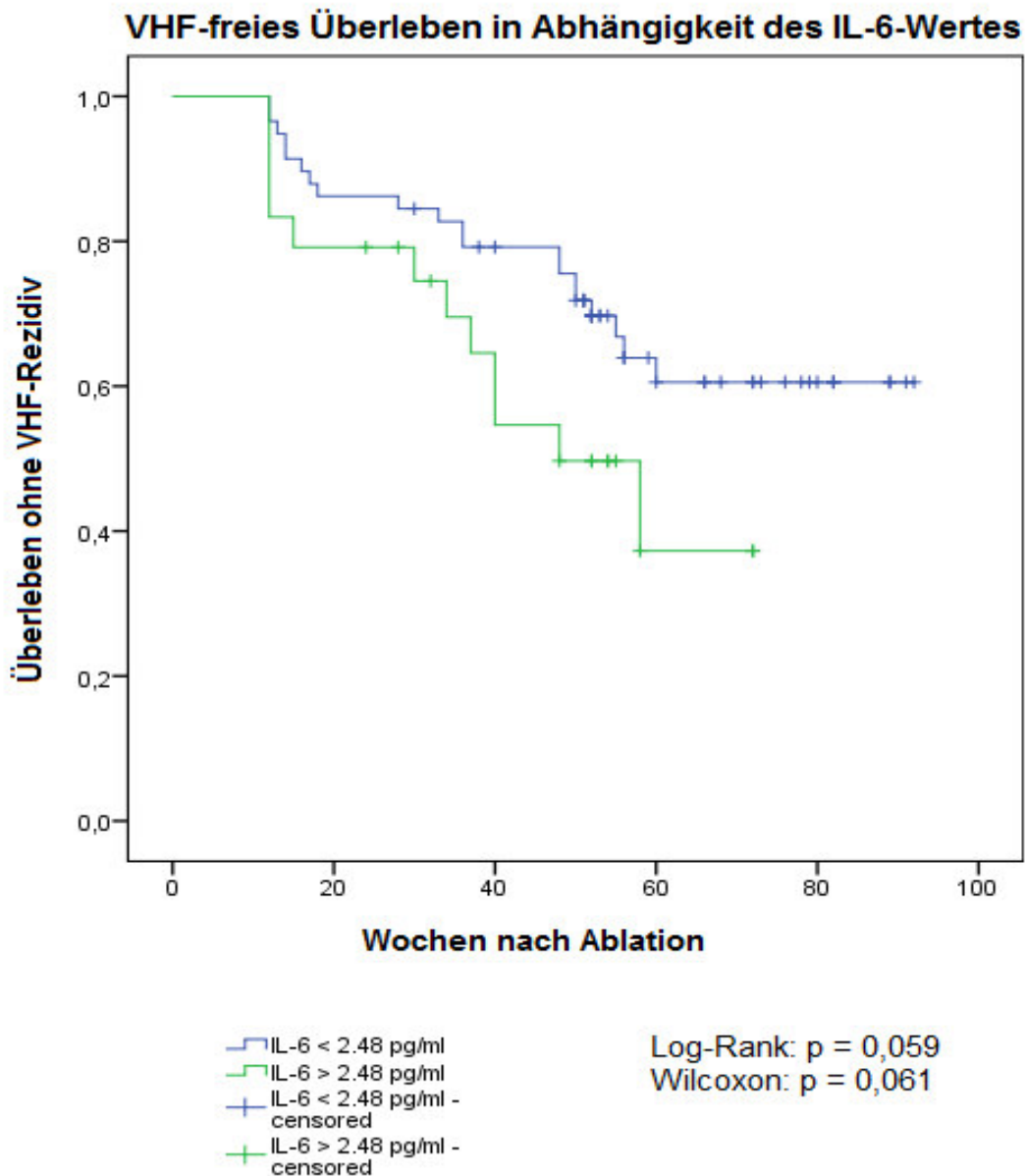


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des VHF-freien Überlebens in Abhängigkeit eines IL-Wertes $< 2,48$ pg/ml und $> 2,48$ pg/ml.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollten insbesondere Laborparameter als Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv nach Kryoablation untersucht werden. Es zeigte sich, dass sowohl IL-6 als auch NT-proBNP als signifikante Prädiktoren herangezogen werden können. Es konnten außerdem Alter, persistierendes Vorhofflimmern, CHA₂DS₂-VASc-Score und das Auftreten eines Frührezidives innerhalb der Blanking-Periode von drei Monaten nach Ablation als signifikante Prädiktoren für ein Spätrezidiv von Vorhofflimmern identifiziert werden. Im Folgenden sollen die Ergebnisse im Hinblick auf ihre klinische Verwendung diskutiert werden.

5.1 Studienpopulation und Erfolgsrate

Es handelt sich bei der in dieser Arbeit untersuchten Studienpopulation um eine repräsentative Gruppe von Vorhofflimmerpatienten, deren Baseline-Charakteristika vergleichbar zu vorherigen Studien sind. Das Durchschnittsalter von Vorhofflimmerpatienten liegt bei 75 Jahren, 84 % sind älter als 65 Jahre und es erkranken mehr Männer an Vorhofflimmern als Frauen (Chugh et al., 2001; Go et al., 2001). Im Median liegt das Alter der hier untersuchten Patienten bei 66 Jahren (IQR: 56 - 74), 57,8 % dieser Patienten sind männlichen Geschlechtes.

Es ist bekannt, dass kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, KHK und Herzinsuffizienz sowie nicht-kardiovaskuläre Ursachen wie Übergewicht mit dem Auftreten von Vorhofflimmern korrelieren (Nabauer et al., 2009). In der Studienpopulation leiden 73,3 % an arterieller Hypertonie, 21,1 % an KHK, 7,5 % an Herzinsuffizienz und 26,7 % haben Übergewicht.

Die Erfolgsrate der hier untersuchten Kryoablation mittels Front Advance Cryoballon[®] (28mm) der Firma Medtronic lag bei 59,6 %. Bei 65 von 161 untersuchten Patienten (40,4 %) trat innerhalb einer Follow-Up-Zeit von im Median 62 Wochen (IQR: 51-80) ein Vorhofflimmer-Rezidiv auf. Die Erfolgsraten in der aktuellen Literatur liegen nach einem Jahr bei paroxysmalem Vorhofflimmern bei etwa 80 % (Di Giovanni et al., 2014; Fürnkranz et al., 2014; Metzner et al., 2014), bei persistierendem Vorhofflimmern sind sie mit etwa 60% etwas niedriger (Guhl et al., 2016; Irfan et al., 2016). Das Patientenkollektiv dieser Arbeit setzt sich sowohl aus Patienten mit paroxysmalem

sowie Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zusammen, was die niedrigere Erfolgsrate erklären kann. Als Endpunkt wurde in dieser Studie bereits ein klinisches Auftreten von Vorhofflimmern definiert, in anderen Studien wird meist erst eine EKG-Dokumentation von Vorhofflimmern als Endpunkt angesehen. Zudem betrachten bereits veröffentlichte Studien den Ablationserfolg nach einem Jahr, in der vorliegenden Arbeit hingegen liegt der Follow-Up-Zeitraum bei im Median 62 Wochen. Auch hieraus kann ein geringfügig schlechterer Ablationserfolg resultieren.

5.2 Laborparameter NT-proBNP und IL-6 als signifikante Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit geht NT-proBNP als Prädiktor für ein Vorhofflimmer-Rezidiv hervor. Die Signifikanz von NT-proBNP als Prädiktor ergab sich aus der univariaten Cox-Regressionsanalyse, wohingegen in der multivariaten Analyse keine Signifikanz feststellbar war, sodass nicht von einer Unabhängigkeit von NT-proBNP als Prädiktor gesprochen werden kann. Über eine ROC-Kurvenanalyse konnte jedoch ein Cut-off-Wert von 478 pg/ml mit einer guten Vorhersagbarkeit bei einer Sensitivität von 63,3 % und einer Spezifität von 59,6 % festgelegt werden und die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve zeigte einen signifikanten Unterschied in der Vorhofflimmer-freien Überlebenszeit zwischen den beiden Gruppen < 478 pg/ml und > 478 pg/ml.

NT-proBNP wird in der aktuellen Literatur teilweise kontrovers diskutiert. Es gilt einerseits als klassischer Labormarker von Herzinsuffizienz, da es von kardialen Myozyten als Reaktion auf eine erhöhte Druck- oder Volumenbelastung durch eine linksventrikuläre Dysfunktion sezerniert wird (Daniels et Maisel, 2007). Patton et al. wiesen 2009 eine Korrelation zwischen NT-proBNP und der Entstehung von Vorhofflimmern nach und identifizierten NT-proBNP als starken unabhängigen Prädiktor für das Auftreten von Vorhofflimmern (Patton et al., 2009).

Erhöhte NT-proBNP-Werte wurden häufig sowohl bei vorliegender als auch bei fehlender ventrikulärer Dysfunktion dokumentiert. Einerseits wird dies bei Vorhofflimmern mit Unterschieden der linksventrikulären Füllung durch mechanische atriale Asynchronität in Verbindung gebracht. Andererseits kann auch die ventrikuläre Dysfunktion bei Herzinsuffizienz ursächlich für einen erhöhten NT-proBNP-Spiegel

sein (Shelton et al., 2006). Rossi et al. identifizierten NT-proBNP als unabhängigen Marker für eine linksventrikuläre Dysfunktion anstatt für Vorhofflimmern (Rossi et al., 2000).

NT-proBNP ist also ein Hormon, dessen Erhöhung verschiedene Ursachen haben kann, die auch parallel auftreten können. Wie bereits erwähnt, ist eine enge Korrelation zwischen Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern bekannt, sodass eine Abhängigkeit des NT-proBNP-Wertes von beiden Erkrankungen gegeben ist und eine Erhöhung dieses Wertes von beiden Erkrankungen hervorgerufen werden kann. Dies könnte eine Ursache für die fehlende Signifikanz in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse sein, die eben unabhängige Prädiktoren herausarbeiten soll. NT-proBNP ist also ein potenter Prädiktor für ein Vorhofflimmer-Rezidiv, jedoch müsste für eine unabhängige Vorhersage eine vorliegende strukturelle Herzerkrankung, wie Herzinsuffizienz, die ebenfalls eine Erhöhung dieses Wertes mit sich bringt, ausgeschlossen werden. Zudem wären prospektive Studien sinnvoll, bei denen von Beginn an der NT-proBNP-Spiegel und eine mögliche Herzinsuffizienz berücksichtigt und beobachtet werden.

Viele Studien zeigen, dass Inflammationsparameter, so auch IL-6, als unabhängige Risikofaktoren für Vorhofflimmern auftreten (Aviles et al., 2003; Marcus et al., 2008). Smit et al. fanden 2012 heraus, dass erhöhte IL-6-Werte auch zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Frührezidiven von Vorhofflimmern nach Elektrokardioversion führen können (Smit et al., 2012). IL-6 wurde ebenfalls als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Schlaganfällen und eine erhöhte Mortalität bei Vorhofflimmern beschrieben, was eine Verschlechterung der Prognose durch Inflammation bedeutet (Conway et al., 2004; Psychari et al., 2005). IL-6 konnte in bisherigen Studien, soweit bekannt, jedoch nicht ausdrücklich als Prädiktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko nach Katheterablation ausgewiesen werden.

Der genaue Pathomechanismus der Beteiligung von Inflammationsfaktoren an der Entstehung oder dem Erhalt von Vorhofflimmern ist nicht vollständig geklärt, es wird jedoch davon ausgegangen, dass chronische Inflammationsprozesse über verschiedene Signalkaskaden zu einem strukturellen Remodeling der Vorhöfe führen, was den Fortbestand oder ein Rezidiv von Vorhofflimmern begünstigen kann (Chung et al., 2001; Friedrichs et al., 2011; Frustaci et al., 1997). IL-6 als Zytokin ist, wie

bereits erwähnt, an der Aktivierung von Differenzierung, Proliferation und Migration von Fibroblasten beteiligt (Friedrichs et al., 2011).

Es konnte bisher nicht vollständig erforscht werden, ob erhöhte Entzündungswerte eher Ursache oder Konsequenz von Vorhofflimmern sind (Smit et al., 2012). Es gibt Studien, in denen die Entzündung als Auslöser von Vorhofflimmern gesehen wird (Conen et al., 2010; Schnabel et al., 2010). Marcus et al. zeigten jedoch, dass intra- und extrakardiale Entzündungswerte nur während einer Vorhofflimmerepisode erhöht sind und somit das Vorhofflimmern diesen Anstieg bedingt (Marcus et al., 2010). Darüber hinaus wurde in einigen Studien nachgewiesen, dass es auch durch den Ablationsvorgang zu Entzündungen im Bereich der Pulmonalvenen kommen kann, woraus eine Erhöhung der Entzündungswerte resultiert. Diese lokalen Entzündungen können dann der durch die Ablation induzierte Reiz für ein Frührezidiv sein, worauf sich die Existenz der Blanking-Zeit stützt (Kühne et al., 2010; Schmidt et al., 2012).

Aus den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit geht hervor, dass IL-6 als unabhängiger Prädiktor auch für ein Spätrezidiv von Vorhofflimmern herangezogen werden kann. Die multivariate Cox-Regressionsanalyse ergab, dass sich das Risiko für ein Rezidiv pro pg/ml etwa um 20 % erhöht. Die ROC-Kurvenanalyse zeigte eine Vorhersagbarkeit von IL-6 als Prädiktor mit einer Sensitivität von 36,4% und einer Spezifität von 78%. In der Analyse der Vorhofflimmer-freien Überlebenszeit bei einem Cut-off-Wert von 2,48 pg/ml war eine klare Tendenz, jedoch kein signifikanter Unterschied erkennbar. Im Median waren die IL-6-Werte in der Rezidiv- und der Rezidiv-freien Gruppe gleich, da im Labortest alle IL-6-Werte ≤ 2 pg/ml als 2 pg/ml angegeben wurden. Ein Labortest mit höherem Auflösungsvermögen hätte hier deutlichere Unterschiede der Laborwerte zeigen und eine genauere Analyse ermöglichen können.

Mehrere Studien identifizierten den CRP-Wert als unabhängigen Prädiktor für ein erhöhtes Rezidiv-Risiko (Malouf et al., 2005; Shin et al., 2011). Auch in vielen anderen Studien wurde vor allem dem CRP-Wert eine signifikante Aussagekraft, was die Entstehung von Vorhofflimmern betrifft, nachgewiesen (Conen et al., 2010; Schnabel et al., 2010). Auch erhöhte Leukozytenzahlen sowie Leukozyteninfiltrate im Myokard werden mit dem Auftreten von Vorhofflimmern, sowohl bei zugrunde liegenden strukturellen Herzerkrankungen, als auch mit „lone atrial fibrillation“ in Verbindung

gebracht (Chen et al., 2008; Frustaci et al., 1997; Yamashita et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit konnte Leukozyten- und CRP-Werten keine signifikante Funktion als Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv nachgewiesen werden. Jedoch sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass die untersuchten Inflammationsmarker unterschiedlich spezifisch sind und jede Erhöhung für eine Entzündung spricht und sie somit in ihrer Aussage ähnlich sind. Diese Arbeit kann folglich die Hypothese unterstützen, dass Inflammation das Auftreten eines Vorhofflimmer-Rezidivs hervorrufen kann, was eine anti-inflammatorische Therapie als Rezidiv-Prophylaxe nahelegt. Auch die aktuelle Studienlage belegt eine Rezidiv-vorbeugende Wirkung einer anti-inflammatorischen Therapie. Halonen et al. konnten belegen, dass es durch die postoperative Gabe von Glucocorticoiden bei operativen Eingriffen am Herzen, wie Koronararterien-Bypass-Operationen und Aortenklappen-Ersatz zu einem signifikant geringeren Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern kam (Halonen et al., 2007). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die perioperativ intravenöse und postoperativ orale Gabe von Glucocorticoiden nach RF-Ablation signifikant das Rezidiv-Risiko, sowohl von Früh- als auch von Spätrezidiven, senkt (Koyama et al., 2010). Nun ist die Gewebeschädigung und somit resultierende Entzündungsreaktion bei Kryoablation im Vergleich zur RF-Ablation geringer, dennoch kommt es zu einer Entzündungsreaktion. Selbst die zusätzliche orale Gabe von Prednison bei einer medikamentösen Kardioversion mit Propafenon konnte zu einer signifikanten Reduktion der Vorhofflimmer-Rezidive führen (Dernellis et Panaretou, 2004), so dass eine anti-inflammatorische Therapie mit Glucocorticoiden eine adäquate Rezidiv-Prophylaxe, auch bei Kryoablation, darstellen könnte. Ein prospektives Studiendesign bezogen auf die Gabe von Glucocorticoiden bei Kryoablation könnte weiter Aufschluss geben.

5.3 Basischarakteristika als Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv

Bei der Analyse der Basischarakteristika zeigte sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse das Auftreten eines Frührezidivs innerhalb der Blanking-Periode drei Monate nach Ablation als hochsignifikanter unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv ($p < 0,001$). Damit wird das Ergebnis vorheriger Studien bestätigt, die ebenfalls das Auftreten von Vorhofflimmern in der Blanking-Periode als prädiktiv für ein

Vorhofflimmer-Rezidiv identifizierten (Evranos et al., 2013; Irfan et al., 2016, Lee et al., 2004). Mögliche Gründe für das Auftreten von Frührezidiven sind temporäre Stimulation durch ein akutes Entzündungsgeschehen post ablationem, Rekonnektion der Pulmonalvenen mit dem linken Vorhof oder Wiederaufnahme der elektrischen Leitfähigkeit der Ablationslinien, ektopes Foci als Trigger von Vorhofflimmern oder temporäres Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems (Cai et al., 2013).

18 % der Gesamtstudienpopulation dieser Arbeit und 28 % der Rezidiv-Gruppe erlitten ein Frührezidiv in der Blanking-Periode. Das Risiko nach Auftritt von Vorhofflimmern in der Blanking-Periode ein Spätrezidiv zu bekommen ist hiernach bis zu 6-fach erhöht. Bei einer Ablation mit Kryoenergie kommt es im Vergleich zur RF-Energie zu einer minimalen Entzündungsreaktion (Evranos et al., 2013), was die Blanking-Periode, die vor allem die temporäre Irritation durch ein lokales Entzündungsgeschehen berücksichtigt, für die Kryoablation weniger sinnvoll macht. Somit ist die Existenz einer Blanking-Periode fraglich und sollte überdacht werden. Zudem sollte auch die bisher eher zurückhaltende Indikationsstellung zu einer Reablation bei Auftreten eines Frührezidivs möglicherweise neu beurteilt werden.

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte eine signifikante Korrelation von Alter, CHA₂DS₂-VASc-Score sowie persistierendem Vorhofflimmern und dem Auftritt eines Vorhofflimmer-Rezidivs herausgearbeitet werden. Die beiden Faktoren Alter und CHA₂DS₂-VASc-Score sind eng miteinander verknüpft und voneinander abhängig, sodass die multivariate Cox-Regressionsanalyse keine Signifikanz zeigte. Das Alter eines Patienten fließt mit maximal drei Punkten in den CHA₂DS₂-VASc-Score ein und ist so ein wichtiger Faktor. Zudem beinhaltet der CHA₂DS₂-VASc-Score strukturelle Herzerkrankungen wie linksventrikuläre Dysfunktion und Herzinsuffizienz, außerdem Hypertonie. Mit zunehmendem Alter kommt es zur interstitiellen Fibrosierung und verstärktem Remodeling in den Vorhöfen und Ventrikeln des Herzen, was zu einer Vermehrung von Substrat für Vorhofflimmern führt. Ebenso führen strukturelle Herzerkrankungen sowie eine vermehrte Druckbelastung bei arterieller Hypertonie, deren Inzidenz ebenfalls mit zunehmendem Alter steigt, zur Entstehung eines Vorhofflimmer-begünstigenden Substrats (Evranos et al., 2013). Als Ergebnis dieser Arbeit führt zunehmendes Alter zu einer Risikoerhöhung für das Auftreten eines Rezidivs um 25% pro zehn Jahre, der CHA₂DS₂-VASc-Score erhöht das Risiko je

Punkt um 20 %. Das Alter der Patienten gilt auch in der Literatur als Prädiktor für ein Vorhofflimmer-Rezidiv (D'Ascenzo et al., 2013; Evranos et al., 2013).

Persistierendes Vorhofflimmern ist bekannt für ein höheres Rezidiv-Risiko, so liegt die Erfolgsrate bei Kryoablation von persistierendem Vorhofflimmern etwa 20 % unter der bei paroxysmalem Vorhofflimmern (s. Kapitel 5.1). Die Gründe hierfür werden in einer fehlenden dauerhaften Isolation der Pulmonalvenen, beziehungsweise einer erhöhten Rekonnektionstendenz gesehen sowie der Anwesenheit von ektopten Pulmonalvenen-externen Vorhofflimmer-Triggern (Guhl et al., 2016). Darüber hinaus stellten Ciconte et al. 2015 fest, dass das Risiko eines Rezidivs auch von der Länge des Zeitraumes abhängt, den das persistierende Vorhofflimmern schon besteht: Je länger der Zeitraum, desto höher das Rezidiv-Risiko (Ciconte et al., 2015). Diese Ergebnisse decken sich mit denen der vorliegenden Arbeit: Hier ergab sich persistierendes Vorhofflimmern als signifikanter Prädiktor für das Auftreten eines Rezidivs.

5.4 Diskussion der Methodik

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine nicht-randomisierte retrospektive Studie. Dieses Studiendesign eignet sich gut zur Aufstellung und Stärkung von Hypothesen, bringt jedoch auch Limitationen mit sich. Wie bei jeder retrospektiven Studie lässt sich grundsätzlich nicht endgültig die Richtung des Kausalzusammenhangs klären. Da die Daten retrospektiv erhoben wurden, kann möglicherweise ein weiter, unbekannter oder unbeachteter Faktor als Confounder das Ergebnis beeinflusst haben. Beim Follow-Up können möglicherweise fehlerhafte Informationen von Patienten übermittelt worden sein. Die zentrale Frage der Studie, nämlich, ob ein Vorhofflimmer-Rezidiv aufgetreten ist oder nicht, wurde, wenn möglich anhand dokumentierter Vorhofflimmer-Ereignisse beantwortet. Jedoch wurde auch das symptomatische Auftreten von Vorhofflimmern als Rezidiv gewertet, was eine gewisse Abhängigkeit vom subjektiven Empfinden der Patienten mit sich bringt. Die postoperativen Kontrollen der Patienten erfolgten etwa alle drei Monate beim Hausarzt, niedergelassenen Kardiologen oder im Universitätsklinikum Bonn, wodurch in der Zwischenzeit aufgetretene Vorhofflimmer-Ereignisse möglicherweise unbemerkt bleiben konnten. Eine regelmäßige, engmaschigere Kontrolle, Langzeit-EKG, ein Tele-EKG oder ein Eventrecorder könnten die Ergebnisse objektivieren.

Die Ablationen wurden von verschiedenen Behandlern durchgeführt, was zu einer Abhängigkeit von manuellem Geschick, Erfahrung und Lernkurve des Behandlers führt, die Ergebnisse jedoch auch übertragbar macht, da die Behandlung in der Praxis ebenfalls von verschiedenen Personen ausgeführt wird.

Prospektive, randomisierte und multizentrische Studien sind notwendig, um die Ergebnisse dieser Studie zu evaluieren.

5.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass IL-6 und NT-proBNP als signifikante Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv herangezogen werden können. IL-6 als Inflammationsparameter impliziert, dass das Vorliegen einer Entzündung beim Wiederauftreten von Vorhofflimmern möglicherweise eine Rolle spielt. Dies unterstützt die Theorie, eine antiinflammatorische Therapie könne das Rezidiv-Risiko bei erhöhten Entzündungswerten senken, die demnach weiter verfolgt und evaluiert werden sollte.

NT-proBNP als Marker für eine vermehrte Druck- oder Volumenbelastung des Herzens kann durch das Vorhofflimmern selbst oder durch eine zusätzlich bestehende Herzinsuffizienz erhöht sein und negativen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs von Vorhofflimmern haben. Ein gleichzeitiges Auftreten von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz besteht häufig. Die Signifikanz als Prädiktor für ein Vorhofflimmer-Rezidiv verdeutlicht die Wichtigkeit der Senkung der Belastung des Herzens sowie eines Ausschlusses einer zugrunde liegenden Herzinsuffizienz oder deren gezielte Behandlung.

Es konnte außerdem eine signifikante Korrelation zwischen einem Vorhofflimmer-Rezidiv und Alter, CHA₂DS₂-VASc-Score und dem Vorliegen von persistierendem Vorhofflimmern demonstriert werden.

Das Auftreten von Vorhofflimmern in der Blanking-Periode als unabhängiger, hochsignifikanter Prädiktor für ein Rezidiv von Vorhofflimmern bedeutet, dass die Existenz der Blanking-Periode sowie die bisher zurückhaltende Indikationsstellung zu einer Reablation bei Frührezidiven kritisch hinterfragt und erneut evaluiert werden sollten.

6. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung in der erwachsenen Bevölkerung. Es erhöht das Risiko des Auftretens von Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Schlaganfällen und geht mit einer erhöhten Mortalität einher (Camm et al., 2012). Es gibt verschiedene Therapieansätze, wie eine medikamentöse Rhythmus- oder Frequenzkontrolle, elektrische oder medikamentöse Kardioversion und chirurgische, sowie interventionelle Verfahren, wie die Pulmonalvenenablation mittels Radiofrequenz- oder Kryoenergie. Die Kryoablation ist ein inzwischen etabliertes Verfahren zur Therapie von Vorhofflimmern (Rosiak et al., 2010). Es kommt jedoch immer noch zu einer 1-Jahres-Rezidivrate von 17 % bis 41 % (Fürnkranz et al., 2014; Guhl et al., 2016). Viele Studien beschäftigten sich bereits mit der Suche nach Faktoren, die das Auftreten von Rezidiven begünstigen, wobei in aktuellen Studien die Relevanz von Laborwerten deutlich wurde. In der vorliegenden Arbeit wurden Faktoren, insbesondere Laborparameter, untersucht, die als Prädiktoren für ein Vorhofflimmer-Rezidiv herangezogen werden können. Dadurch kann eine bessere Erfolgsprognose einer Kryoablation ermöglicht, sowie zusätzliche therapeutische Maßnahmen ergriffen werden, um die Rezidivwahrscheinlichkeit zu senken.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse, bei der ein Patientenkollektiv von 161 Patienten (68 Frauen, 93 Männer, Alter im Median 66 Jahre [56 - 74]) untersucht wurde. Die Patienten litten an symptomatischem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern und haben sich im Zeitraum von September 2013 bis Dezember 2014 einer Kryoablation der Pulmonalvenen im Universitätsklinikum Bonn unterzogen. Die Ablation erfolgte mittels Arctic Front Advance Cryoballoon® (28mm) der Firma Medtronic. Die Patienten wurden im Median 62 Wochen (51 - 80) im Hinblick auf das Auftreten eines symptomatischen oder dokumentierten Vorhofflimmer-Rezidivs nachverfolgt. Außerdem gingen anamnestische Angaben vor Ablation, Charakteristika bei der Ablationsprozedur, Komplikationen und der präoperative Laborbefund der Patienten in die Analyse mit ein. Bei 40,4% der Patienten kam es zu einem Vorhofflimmer-Rezidiv. IL-6 ergab sich aus der multivariaten Cox-Regressionsanalyse als unabhängiger Prädiktor ($p = 0,016$, HR: 1,187 [1,033; 1,364]) für ein Vorhofflimmer-Rezidiv. NT-proBNP wurde in der

univariaten Cox-Regressionsanalyse als signifikanter Prädiktor ($p = 0,024$, HR: 1,037 [1,005; 1,071]) für ein Rezidiv identifiziert. Als unabhängiger Prädiktor konnte NT-proBNP mutmaßlich aufgrund seiner Abhängigkeit vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz nicht nachgewiesen werden.

Außerdem konnte in den Basischarakteristika über die univariate Cox-Regressionsanalyse eine signifikante Korrelation von Alter ($p = 0,048$, pro 10 Jahre HR: 1,268 [1,002; 1,603]), CHA₂DS₂-VASc-Score ($p = 0,021$, HR: 1,203 [1,028; 1,409]) und persistierendem Vorhofflimmern ($p = 0,017$, HR: 1,932 [1,125; 3,318]) zum Auftreten eines Vorhofflimmer-Rezidives gezeigt werden.

Über die multivariate Cox-Regressionsanalyse konnte das Auftreten von Vorhofflimmern in der Blanking-Zeit von drei Monaten nach Ablation als unabhängiger Prädiktor ($p < 0,001$, HR: 6,126 [2,634; 14,246]) für ein Spätrezidiv von Vorhofflimmern ermittelt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Laborparameter prädiktive Aussagen für Vorhofflimmer-Rezidive ermöglichen können. IL-6 und NT-proBNP zeigten in dieser Analyse eine Signifikanz als Prädiktoren, IL-6 als Inflammationsparameter und NT-proBNP als Zeichen einer erhöhten Druck- und Volumenbelastung des Herzens, sei es durch das Vorhofflimmern selbst oder die Koexistenz einer Herzinsuffizienz. Somit kann die Hypothese bestärkt werden, dass eine ergänzende antiinflammatorische Therapie, sowie die Therapie zugrunde liegender struktureller Herzerkrankungen die Prognose einer Kryoablation durchaus verbessern könnten.

Darüber hinaus konnte eine signifikante Korrelation zwischen einem Vorhofflimmer-Rezidiv und Alter, CHA₂DS₂-VASc-Score und persistierendem Vorhofflimmern ausgewiesen werden. Das Auftreten von Vorhofflimmern in der Blanking-Periode als unabhängiger, hochsignifikanter Prädiktor für ein Rezidiv von Vorhofflimmern stellt die Existenz der Blanking-Periode in Frage und deutet auf die Notwendigkeit einer interventionsfreudigeren Indikationsstellung für eine Reablation bei Frührezidiven hin.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologische und prädisponierende Faktoren für VHF. AV-Knoten: Atrioventrikularknoten; WPW-Syndrom: Wolff-Parkinson-White-Syndrom (nach Mewis et al., 2006). S. 10

Tabelle 2: Klassifikation von VHF nach Gallagher und Camm nach zeitlichem Auftreten, modifiziert nach Kirchhof et al. (Gallagher et al., 1998; Kirchhof et al., 2016). S. 17

Tabelle 3: Klassifikation der Symptomatik von VHF nach EHRA. S. 17

Tabelle 4: CHA₂DS₂-VASc-Score zur Risikoeinschätzung eines Schlaganfalls. Ab einem Punktwert ≥ 2 ist eine Antikoagulationstherapie indiziert (Lip et al., 2010). S. 18

Tabelle 5: HAS-BLED-Score zur Evaluation des Blutungsrisikos bei Antikoagulationstherapie (Pisters et al., 2010). S. 20

Tabelle 6: Basischarakteristika und relevante Allgemeinerkrankungen aller Patienten. Die Werte sind angegeben in Anzahl, (%), Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Interquartilbereich, 25%-Perzentile; 75%-Perzentile); BMI: Body Mass Index; PCI: perkutane Koronarintervention, CABG: Koronararterienbypass. S. 30

Tabelle 7: Medikation des gesamten Patientenkollektivs (n = 161). Die Werte sind angegeben in Anzahl und (%). S. 31

Tabelle 8: Basischarakteristika und relevante Allgemeinerkrankungen der Patientengruppen mit und ohne Vorhofflimmer-Rezidiv. Die Werte sind angegeben in Anzahl, (%), Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Interquartilbereich, 25%-Quartil; 75%-Quartil). Die p-Werte im Signifikanzbereich sind fettgedruckt. BMI: Body Mass Index; PCI: perkutane Koronarintervention, CABG: Koronararterienbypass. S. 32

Tabelle 9: Medikation der Patientengruppen mit und ohne Rezidiv zum Zeitpunkt der Ablation. Die Werte sind angegeben in Anzahl und (%). S. 35

Tabelle 10: Blutbild und Serum der Patienten aus der Rezidiv- und Rezidiv-freien Gruppe im Vergleich, die zugehörigen Normbereiche und p-Werte. Die Werte sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Interquartilbereich). Die p-Werte im Signifikanzbereich sind fettgedruckt. S. 36

Tabelle 11: Inflammationsmarker der Rezidiv- und der Rezidiv-freien Patientengruppe mit zugehörigen Normwerten und p-Werten. S. 37

Tabelle 12: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse. Die p-Werte im Signifikanzbereich sind fettgedruckt. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; rel.: relativ; abs.: absolut. S. 38

Tabelle 13: Multivariate Cox-Regressionsanalyse von Prädiktoren eines VHF-Rezidivs. Die p-Werte im Signifikanzbereich sind fettgedruckt. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. S. 39

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich von EKG-Aufzeichnungen im Sinusrhythmus und VHF. Beim VHF fehlen die P-Wellen und man beachte die unregelmäßigen Abstände zwischen den einzelnen QRS-Komplexen (nach Hönig, 2007). S. 8

Abbildung 2: Schematische Zeichnungen des linken und rechten Vorhofes von posterior. (A) Darstellung der Ursprünge von großen und kleinen Kreiserregungswellen, die für die Auslösung und Unterhaltung von VHF verantwortlich sind. (B) Abbildung ektopter Foci im Bereich der Pulmonalvenen (rot) und andere (grün) als Triggerpunkte für VHF. (LSPV: linke obere Pulmonalvene, LIPV: linke untere Pulmonalvene, RSPV: rechte obere Pulmonalvene, RIPV: rechte untere Pulmonalvene, VCS: Vena cava superior, VCI: Vena cava inferior) (nach Calkins et al., 2007). S. 12

Abbildung 3: Schema der Beeinflussung der Myokardstruktur durch Inflammationskomponenten (nach Friedrichs et al., 2011). S. 14

Abbildung 4: Schematische Zeichnung des linken und rechten Vorhofes von posterior. Zirkumferentielle Ablationslinien um die rechten und linken Pulmonalvenen. (LSPV: linke obere Pulmonalvene, LIPV: linke untere Pulmonalvene, RSPV: rechte obere Pulmonalvene, RIPV: rechte untere Pulmonalvene, SVC: Vena cava superior, IVC: Vena cava inferior) (nach Calkins et al., 2007). S. 23

Abbildung 5: Follow-Up-Bogen zur telefonischen Nachkontrolle (ACE: Angiotensine-Converting-Enzyme, AT1: Angiotensin-1, PPI: Protonenpumpeninhibitor, NSAID: Nicht-steroidales Anti-rheumatikum, TVT: Tiefe-Beinvenen-Thrombose, LE: Lungenembolie, PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie, AF: Vorhofflimmern, ECV: Elektrokardioversion, EHRA: European Heart Rhythm Association Score, CVRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren). S. 26

Abbildung 6: (A) Arctic Front Advance Cryoballon® (Medtronic), (B) Arctic Front Advance Cryoballon® bei Okklusion und Ablation einer Pulmonalvene (nach Medtronic). S. 29

Abbildung 7: Anteil der Patienten mit und ohne Rezidiv an der Gesamtgruppe von 161 Patienten. S. 31

Abbildung 8: Anteil der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern an der Rezidiv-freien Gruppe (19%) und der Rezidiv-Gruppe (34%). S. 33

Abbildung 9: Anteil der Patienten mit Auftreten von Vorhofflimmern in der Blanking-Periode an der Rezidiv-Gruppe (28%) und der Rezidiv-freien Gruppe (12%). S. 34

Abbildung 10: CHA₂DS₂-VASc-Score der Rezidiv-Gruppe ($2,7 \pm 1,7$) und der Rezidiv-freien Gruppe ($2,2 \pm 1,5$) im Mittelwert mit Standardabweichung. S.34

Abbildung 11: ROC-Kurvenanalyse für NT-proBNP. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,650. S. 40

Abbildung 12: ROC-Kurvenanalyse für IL-6. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,575. S. 41

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des VHF-freien Überlebens in Abhängigkeit eines NT-proBNP-Wertes < 478 pg/ml und > 478 pg/ml. S. 42

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des VHF-freien Überlebens in Abhängigkeit eines IL-Wertes < 2,48 pg/ml und > 2,48 pg/ml. S. 43

9. Literaturverzeichnis

Aimé-Sempé C, Folliguet T, Rücker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimbürger M, Aubier M, Mercadier JJ, Reed JC, Hatem SN. Myocardial Cell Death in Fibrillating and Dilated Human Right Atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 5: 1577-1586

Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, Thibault B, Talajic M, Roy D, Dubuc M. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011;8 9: 1444-1451

Ausma J, Wijffels M, Thoné F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96 9: 3157-3163

Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108 24: 3006-3010

Béjot Y, Ben Salem D, Osseby GV, Couvreur G, Durier J, Marie C, Cottin Y, Moreau T, Giroud M. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology* 2009; 72 4: 346-353

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271 11: 840-844

Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs* 2004; 64 24: 2741-2762

Cai L, Yin Y, Ling Z, Su L, Liu Z, Wu J, Du H, Lan X, Fan J, Chen W, Xu Y, Zhou P, Zhu J, Zrenner B. Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Int J Cardiol* 2013; 164 1 :82-87

Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Europace*. 2007; 9 6: 335-379

Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 349-361

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31 19: 2369-2429

Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohloser SH, Hindricks G, Kirchhof P 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33 21: 2719-2747

Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-7

Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3 1: 32-38

Chen MC, Chang JP, Liu WH, Yang CH, Chen YL, Tsai TH, Wang YH, Pan KL. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2008; 102 7: 861-865

Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 2: 371-378

Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104 24: 2886-2891

Ciconte G, Ottaviano L, de Asmundis C, Baltogiannis G, Conte G, Sieira J, Di Giovanni G, Saitoh Y, Irfan G, Mugnai G, Storti C, Montenero AS, Chierchia GB, Brugada P. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon. *Heart Rhythm* 2015; 12 1: 60-66

Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 4: 1039-1045

Conen D, Ridker PM, Everett BM, Tedrow UB, Rose L, Cook NR, Buring JE, Albert CM. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur Heart J* 2010; 31 14: 1730-1736

Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100: 2025-2034

Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2004; 148 3: 462-466

Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109 12: 1509-1513

Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367: 1587-1595

Cox JL, Ad N, Palazzo T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 833-840

Dąbrowski R, Smolis-Bąk E, Kowalik I, Kazimierska B, Wójcicka M, Szwed H. Quality of life and depression in patients with different patterns of atrial fibrillation. *Kardiol Pol* 2010; 68 10: 1133-1139.

Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(25): 2357-2368.

D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, Natale A, Hunter RJ, Schilling RJ, Miyazaki S, Tada H, Aonuma K, Yenn-Jiang L, Tao H, Ma C, Packer D, Hammill S, Gaita F. Which are the most reliable predictors of recurrence

of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167 5: 1984-1989

Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25 13: 1100-1107

Di Giovanni G, Wauters K, Chierchia GB, Sieira J, Levinstein M, Conte G, de Asmundis C, Baltogiannis G, Saitoh Y, Ciconte G, Julia J, Mugnai G, Irfan G, Brugada P. One-year follow-up after single procedure Cryoballoon ablation: a comparison between the first and second generation balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25 8: 834-839

Evranos B, Aytemir K, Oto A, Okutucu S, Karakulak U, Şahiner L, Kaya B, Kabakçı G. Predictors of atrial fibrillation recurrence after atrial fibrillation ablation with cryoballoon. *Cardiol J* 2013; 20 3: 294-303

Fan J, Cao H, Su L, Ling Z, Liu Z, Lan X, Xu Y, Chen W, Yin Y. NT-proBNP, but not ANP and C-reactive protein, is predictive of paroxysmal atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol* 2012; 33 1: 93-100

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155 5: 469-473

Friedman HS, O'Connor J, Kottmeier S, Shaughnessy E, McGuinn R. The effects of atrial fibrillation on regional blood flow in the awake dog. *Can J Cardiol* 1987; 3 5: 240-245

Friedrichs K, Klinke A, Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol Med* 2011 ; 17 10: 556-63

Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96 4: 1180-1184

Fürnkranz A, Bordignon S, Dugo D, Perotta L, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, Nowak B, Schmidt B, Chun JK. Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25 8: 840-844

Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8 9: 651-745

Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82 8A: 18-28

Garrey WE. Auricular Fibrillation. *Physiol Rev* 1924; 4 2: 215-250

Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans D, Rho R, Rajawat Y, Zado E, Marchlinski FE. Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 971-979

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285 18: 2370-2375

Gosselink AT, Blanksma PK, Crijns HJGM, Van Gelder IC, de Kam PJ, Hillege HL, Niemeijer MG, Lie KI, Meijler FL. Left ventricular beat-to-beat performance in atrial fibrillation: contribution of Frank-Starling mechanism after short rather than long RR intervals. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1516-1521

Guhl EN, Siddoway D, Adelstein E, Voigt A, Saba S, Jain SK. Efficacy of Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27 4: 423-427

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clémenty J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409-1417

Halonen J, Halonen P, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, Hippeläinen M, Juvonen T, Hartikainen J, Hakala T. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297 14: 1562-1567

Hannink M, Laubinger G. Das klinische Bild des idiopathischen paroxysmalen Vorhofflimmerns. *Herz/Kreislauf* 1982; 8: 446.

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867

Herbert WH. Cardiac output and the varying R-R interval of atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 1973; 6: 131-135

Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360 7: 668-678

Hönig S, EKG-Beispiel: Dokumentierter Triggermechanismus bei paroxysmalem Vorhofflimmern. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2007; 14 (11-12), 340-341

Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-2383

Irfan G, de Asmundis C, Mugnai G, Poelaert J, Verborgh C, Umbrain V, Beckers S, Hacıoglu E, Hunuk B, Velagic V, Stroker E, Brugada P, Chierchia GB. One-year follow-up after second-generation cryoballoon ablation for atrial fibrillation in a large cohort of patients: a single-centre experience. *Europace* 2016;18 7: 987-993

Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-576

Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008; 118: 2498-2505

Kerr AJ, Simmonds MB, Stewart RA. Influence of heart rate on stroke volume variability in atrial fibrillation in patients with normal and impaired left ventricular function. *Am J Cardiol* 1998; 82 12: 1496-1500

Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778-1785

Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bocker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1275-1279

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Defftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37 38: 2893-2962

Kochiadakis GE, Skolidis EI, Kalebubas MD, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Kanoupakis EM, Simantirakis EN, Vardas PE. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J* 2002; 23: 734-741

Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A, Jahangiri M, Camm J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009; 157 2: 243-252

Koyama T, Tada H, Sekiguchi Y, Arimoto T, Yamasaki H, Kuroki K, Machino T, Tajiri K, Zhu XD, Kanemoto-Igarashi M, Sugiyasu A, Kuga K, Nakata Y, Aonuma K. Prevention of atrial fibrillation recurrence with corticosteroids after radiofrequency catheter ablation: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56 18: 1463-1472

Kuck KH, Fürnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M, Elvan A, Lim HW, Kueffer FJ, Arentz T, Albenque JP, Tondo C, Kühne M, Sticherling C, Brugada J. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 2016; 37 38: 2858-2865

Kühne M, Suter Y, Altmann D, Ammann P, Schaer B, Osswald S, Sticherling C. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm* 2010; 7 12: 1770-1776

Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD005049

Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Yu WC, Huang JL, Ueng KC, Cheng JJ, Ding YA, Chen SA. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 10 3: 221-226

Lemes C, Wissner E, Lin T, Mathew S, Deiss S, Rillig A, Heeger C, Wohlmuth P, Reissmann B, Tilz R, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. One-year clinical outcome after

pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation using the second-generation 28 mm cryoballoon: a retrospective analysis. *Europace* 2016; 18 2: 201-205

Lemola K, Brunckhorst C, Duru F, Candinas R. Die kathetertechnische Ablation von Vorhofflimmern. *Praxis (Bern 1994)*. 2003; 92 31-32: 1298-1306

Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1995; 26: 1527-1530

Lin YJ, Tsao HM, Chang SL, Lo LW, Tuan TC, Hu YF, Udyavar AR, Tsai WC, Chang CJ, Tai CT, Lee PC, Suenari K, Huang SY, Nguyen HT, Chen SA. Prognostic implications of the high-sensitive C-reactive protein in the catheter ablation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010; 105 4: 495-501

Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13 3: 131-147

Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-2721

Lüderitz B, Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1749-1757

Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, Rosales AG, Davison DE, Murali NS, Tsang TS, Chandrasekaran K, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 7: 1284-1287

Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, Pawlikowska L, Zaroff JG, Olgin JE. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J* 2008; 155 2: 303-309

Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, Gillinov AM, Klein A, Bhargava M, Saad E, Bash D, Yamada H, Jaber W, Schweikert R, Tchou P, Abdul-Karim A, Saliba W, Natale A. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003; 107: 2710-2716

Medtronic United States, 2016, <http://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/ablation-atrial-fibrillation/arctic-front.html> (03.09.2016)

Metzner A, Reissmann B, Rausch P, Mathew S, Wohlmuth P, Tilz R, Rillig A, Lemes C, Deiss S, Heeger C, Kamioka M, Lin T, Ouyang F, Kuck KH, Wissner E. One-Year Clinical Outcome After Pulmonary Vein Isolation Using the Second-Generation 28-mm Cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7 2: 288-292

Mewis C , Neuberger HR, Böhm M. Vorhofflimmern. *Dtsch med Wochenschr* 2006; 131 50: 2843-2854

Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70

Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423-434

Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal

atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983; 106 2: 284-291

Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-2434

Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 581-586

Ouyang F, Bansch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, Chun J, Falk P, Khanedani A, Antz M, Kuck KH. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110 :2090-2096

Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89 1: 224-227

Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabro MP, Conversano A, Ben-Haim SA, Cappato R, Chierchia S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999; 100: 1203-1208

Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Is a Major Predictor of the Development of Atrial Fibrillation. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009; 120 18: 1768-1774

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 5: 1093-1100

Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2005; 95 6: 764-767

Rajagopalan B, Curtis AB. Contemporary approach to electrical and pharmacological cardioversion of atrial fibrillation. *Postgrad Med* 2012; 124 6: 26-35

Rich MW. Epidemiology of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009; 25 1: 3-8

Rosiak M, Dziuba M, Chudzik M, Cygankiewicz I, Bartczak K, Drozd J, Wranicz JK. Risk factors for atrial fibrillation: Not always severe heart disease, not always so 'lonely'. *Cardiol J* 2010; 17 5: 437-442

Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, Lerman A, Abel MD, Seward JBNatriuretic Peptide Levels in Atrial Fibrillation. A Prospective Hormonal and Doppler-Echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35 5: 1256-1262

Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagné P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342 13: 913-920.

Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN,

Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677

Saba S, Janczewski AM, Baker LC, Shusterman V, Gurosoy EC, Feldman AM, Salama G, McTiernan CF, London B. Atrial contractile dysfunction, fibrosis, and arrhythmias in a mouse model of cardiomyopathy secondary to cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α . *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289 4: H1456-1467

Sack S. Epidemiology of atrial fibrillation. *Herz*. 2002; 27 4: 294-300

Samet P, Bernstein W, Levine S. Significance of the atrial contribution to ventricular filling. *Am J Cardiol* 1965; 15: 195-202

Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace* 2011; 13 3: 308-328

Scherf D, Schaffer AI, Blumfeld S. Mechanism of flutter and fibrillation. *Arch Intern Med* 1953; 91: 333-352.

Schmidt M, Marschang H, Clifford S, Harald R, Guido R, Oliver T, Johannes B, Daccarett M. Trends in inflammatory biomarkers during atrial fibrillation ablation across different catheter ablation strategies. *Int J Cardiol* 2012; 158 1: 33-38

Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Sullivan LM, Pencina MJ, Meigs JB, Tofler GH, Selhub J, Jacques PF, Wolf PA, Magnani JW, Ellinor PT, Wang TJ, Levy D, Vasan RS, Benjamin EJ. Relations of Biomarkers of Distinct Pathophysiological Pathways and Atrial Fibrillation Incidence in the Community. *Circulation* 2010; 121 2: 200-207

Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Cleland JG. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27 19: 2353-2361

Shin SY, Na JO, Lim HE, Choi CU, Choi JI, Kim SH, Kim EJ, Park SW, Rha SW, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Kim YH. Improved endothelial function in patients with atrial fibrillation through maintenance of sinus rhythm by successful catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22 4: 376-382

Smit MD, Maass AH, De Jong AM, Muller Kobold AC, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Role of inflammation in early atrial fibrillation recurrence. *Europace* 2012; 14 6: 810-817

Swartz JF, Pellersel G, Silvers J et al., A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 90: I-335

Toutouzas K, Drakopoulou M, Dilaveris P, Vaina S, Gatzoulis K, Karabelas J, Riga M, Stefanadi E, Synetos A, Vlasis K, Stefanadis C. Inflammation in lone atrial fibrillation: new insights by coronary sinus thermography. *Int J Cardiol.* 2009; 134 3: 345-350

Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000; 102: 67-74.

van Breugel HN, Parise O, Nieman FH, Accord RE, Lucà F, Lozekoot P, Kumar N, van Mastriht GA, Nijs JF, Vrakking R, Maessen JG, La Meir M, Gelsomino S. Does sinus rhythm conversion after cardiac surgery affect postoperative health-related quality of life? *J Cardiothorac Surg* 2016; 11 1: 75

Wijffels MCEF, Kirchhof CJMJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22 8: 983-988

Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki YK, Date T, Sagara K, Tanabe H, Suma H, Sawada H, Aizawa T. Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation. *Circ J.* 2010; 74 2: 262-270

Zabel M. Ist Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz prognostisch relevant? Pro Frequenzregulierung. *Dtsch med Wochenschr* 2014; 139 16: 851

10. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater Privatdozent Dr. med. René Andrié für die Bereitstellung des Themas sowie die gute Betreuung bei der Anfertigung der Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Dr. med. Thomas Beiert, der eine sehr große Hilfe war und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinem Freund Hendrik für die gute Unterstützung und stetige Motivation danken.