

Analyse von Fibrose im linken Vorhof bei Vorhofflimmerpatienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Jennifer Draheim

aus Bonn

2022

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Florian Stöckigt
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Steffen Manekeller

Tag der Mündlichen Prüfung: 11. August 2022

Aus der Klinik für Kardiologie am Krankenhaus Porz am Rhein
Direktor: Prof. Dr. med. Marc Horlitz

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Vorhofflimmern	9
1.1.1 Definition von Vorhofflimmern	9
1.1.2 Epidemiologie	9
1.1.3 Komplikationen und Ätiologie von Vorhofflimmern	10
1.1.4 Symptome von Vorhofflimmern	11
1.1.5 Diagnostik von Vorhofflimmern	11
1.1.6 Klassifikation von Vorhofflimmern	12
1.1.7 Pathophysiologie von Vorhofflimmern	12
1.2 Fibrose und Fibrotische atriale Kardiomyopathie	15
1.3 Therapie von Vorhofflimmern	18
1.3.1 Frequenzkontrolle	18
1.3.2 Rhythmuskontrolle	18
1.3.2.1 Medikamentöse Kardioversion	19
1.3.2.2 Elektrische Kardioversion	19
1.3.2.3 Katheterablation	19
1.3.2.3.1 Ablationstechniken	20
1.3.2.3.1.1 Pulmonalvenenisolation	20
1.3.2.3.1.2 Substratmodifikation	23
1.3.2.3.2 Elektroanatomisches 3D-Mapping	24
1.3.2.3.3 Ablationsmodalitäten	26
1.3.2.3.3.1 Radiofrequenzablation	27
1.3.2.3.3.2 Cryoablation	28
1.3.2.3.4 Komplikationen	28
1.3.2.3.5 Nachsorge	28
1.3.3 Antikoagulation	29
1.4 Fragestellung	31
2. Material und Methoden	34
2.1 Studiendesign	34
2.2 Prozedur	34
2.2.1 Vorbereitung	34
2.2.2 Venöse Zugänge und transseptale Punktion	34

2.2.3	Ablation	37
2.2.4	Postinterventioneller Verlauf	39
2.3	Untersuchte Parameter	39
2.4	Statistik	40
3.	Ergebnisse	44
3.1	Basischarakteristika	44
3.2	Allgemeine Risikofaktoren und Fibrose	46
3.3	Kardiale Begleiterkrankungen und Fibrose	49
3.4	Klappenvitien und Fibrose	50
3.5	Vorhofflimmer-Klassifikation und Fibrose	51
3.6	Zeitraum seit Vorhofflimmer-Erstdiagnose und Fibrose	52
3.7	CHA ₂ DS ₂ VASc-Score und Fibrose	52
3.8	EHRA-Klassifikation und Fibrose	54
3.9	Coronarsinus-Kathetersignale und anatomische Areale	54
3.10	Coronarsinus-Kathetersignale und Fibrose	56
3.11	Risikokonstellation	60
4.	Diskussion	62
4.1	Basischarakteristika als Prädiktoren für Fibrose	62
4.2	Vorhersage von Fibrose mittels Coronarsinus-Kathetersignalen	66
4.3	Klinisch relevante Parameter zur Vorhersage der Fibroseausbreitung	68
4.4	Magnetresonanztomografie zur Identifizierung von Fibrose	69
4.5	Ablation des fibrotischen Substrats im linken Vorhof	70
5.	Zusammenfassung	72
6.	Abbildungsverzeichnis	74
7.	Tabellenverzeichnis	77
8.	Literaturverzeichnis	79
9.	Danksagung	99

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-II-Converting-Enzym
ACT	Activated clotting time (aktivierte Gerinnungszeit)
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AV	Atrioventrikular
BIFA	Box Isolation of Fibrotic Areas (Box-Isolation fibrotischer Areale)
BMI	Body-Mass-Index
CCS	Chronic coronary syndrome (Chronisches Koronarsyndrom)
CFAE	Complex fractionated atrial electrograms (Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme)
CS	Coronarsinus
CS _d /CS _p	Verhältnis des distalen zum proximalen Coronarsinus-Signal
EA(V)M	Elektroanatomische (Spannungs-)Karte
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiografie/-gramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
Et al.	Et alii (und andere)
FACM	Fibrotische atriale Kardiomyopathie
HF _r EF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
LA	Linkes Atrium (linker Vorhof)
LGE	Late gadolinium enhancement (verspätete Kontrastmittel-Anreicherung)
MRT	Magnetresonanztomografie/-tomogramm

NOAK	Neue orale Antikoagulantien
OAK	Orale Antikoagulation
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PV	Pulmonalvene
PVAI	Pulmonalvenen-Antrum-Isolation
PVI	Pulmonalvenenisolation
RF	Radiofrequenz
ROC	Receiver Operating Characteristic (Grenzwertoptimierung)
SR	Sinusrhythmus
TEE	Transoesophageale Echokardiografie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
u. a.	Unter anderem
Vs.	Versus
VHF	Vorhofflimmern
VIF	Varianz-Inflations-Faktor

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition von Vorhofflimmern

Bei Vorhofflimmern (VHF) handelt es sich um eine supraventrikuläre Arrhythmie. Ihr liegen schnelle, ungeordnete Erregungen im linken Atrium (LA) zugrunde, das dadurch Frequenzen von 350 bis 600 pro Minute erreicht. In der Elektrokardiografie (EKG) präsentiert sich die Rhythmusstörung durch fehlende P-Wellen und in unregelmäßigen Abständen folgende QRS-Komplexe (Herold, 2019) (Abb. 1).

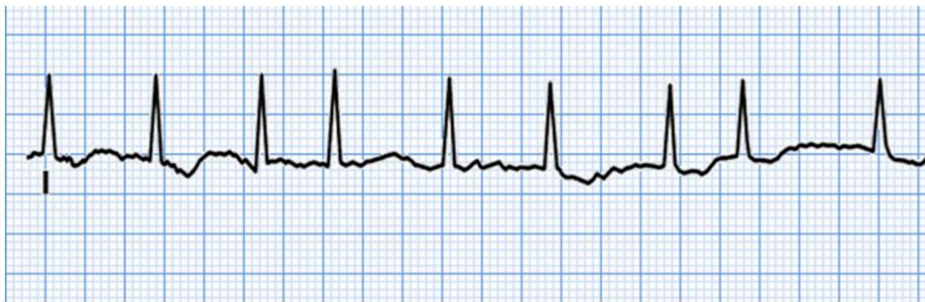


Abb. 1: Vorhofflimmern im EKG: Typisch sind die in unregelmäßigen Abständen folgenden QRS-Komplexe und fehlenden P-Wellen (EKG = Elektrokardiogramm) (modifiziert nach Ewertsen, 2012)

VHF wird vor allem durch elektrische Impulse aus dem Mündungsbereich der Pulmonalvenen (PV) ausgelöst (Haïssaguerre et al., 1998). Daneben gelten insbesondere auch strukturelle Veränderungen wie zum Beispiel Fibrose im LA als Auslöser (Gal und Marrouche, 2017), sodass die elektrischen Impulse in jedem Bereich des LA lokalisiert sein können (Godoy et al., 2018).

1.1.2 Epidemiologie

VHF gilt als die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung (Benjamin et al., 2019) mit einer weltweiten Prävalenz von 2 % in der Gesamtbevölkerung (Go et al., 2001). Männer sind im Durchschnitt häufiger als Frauen von VHF betroffen (Benjamin et al., 2019). Des Weiteren steigt die Inzidenz im Alter. Während sie im 5. Lebensjahrzehnt bei 1 % liegt und im 6. Lebensjahrzehnt bei 5 %, steigt sie ab dem 70. Lebensjahr auf bis zu 15 %

(Herold, 2019). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und dem erhöhten Vorkommen von Risikofaktoren für VHF in der Allgemeinbevölkerung wird vermutet, dass die Anzahl der Patienten mit VHF in den nächsten Jahren weiter zunimmt (Colilla et al., 2013).

1.1.3 Komplikationen und Ätiologie von Vorhofflimmern

VHF kann eine Vielzahl von Komplikationen verursachen, wodurch diese Rhythmusstörung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. Eine häufige Komplikation ist die Entstehung von Vorhofthromben, die das Schlaganfallrisiko erhöhen. Außerdem kann tachy- oder bradyarrhythmisches VHF durch erhebliche Reduktion des Herzzeitvolumens zu einer akuten Linksherzinsuffizienz führen. Eine persistierende Tachyarrhythmie begünstigt zudem die Entwicklung einer Tachykardiomyopathie (Herold, 2019).

Viele Komplikationen von VHF sind gleichzeitig auch Auslöser für die Entstehung der Rhythmusstörung (Hindricks et al., 2020). So können eine Herzinsuffizienz und Herzklappenvitien auch ursächlich für VHF sein (Benjamin et al., 1994). Daneben kommen weitere kardiale Begleiterkrankungen wie z. B. eine Myo- oder Perikarditis (Herold, 2019), ein chronisches Koronarsyndrom (CCS) (Huxley et al., 2011) oder ein Myokardinfarkt (Benjamin et al., 1994) als Ursache von VHF in Frage. Des Weiteren können extrakardiale Faktoren Auslöser sein. Dazu zählen unter anderem (u. a.) die arterielle Hypertonie, welche insgesamt die häufigste Ursache von VHF darstellt, ein Diabetes mellitus, Übergewicht, Rauchen (Huxley et al., 2011) oder eine alkoholtoxische Genese im Sinne eines „holiday heart syndrome“ (Herold, 2019). Daneben sind das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) (Cadby et al., 2015), eine Niereninsuffizienz (Alonso et al., 2011) oder eine Hyperthyreose (Baumgartner et al., 2017) weitere Risikofaktoren für VHF.

Die bisher genannten Ursachen können das mit ungefähr 85 % am häufigsten auftretende sekundäre VHF auslösen. In ungefähr 15 % der Fälle handelt es sich um primäres bzw. idiopathisches VHF bei Herzgesunden, welches mit einer familiären Disposition assoziiert sein kann (Herold, 2019).

1.1.4 Symptome von Vorhofflimmern

Die Symptomatik von VHF kann stark variieren. Zu den häufigen, meist unspezifischen Symptomen zählen Palpitationen, Müdigkeit, Schwindel, Dyspnoe, Brustschmerzen und Angst, welche in der EHRA (European Heart Rhythm Association)-Klassifikation erfasst werden (Tab. 1). Dieser Symptom-Score evaluiert die Schwere der Symptomatik durch Einteilung der Patienten von EHRA I (keine Symptome) bis EHRA IV (erhebliche Einschränkung im Alltag) (Hindricks et al., 2020).

Tab. 1: EHRA-Score: Erfassung der durch Vorhofflimmern verursachten Schwere der Symptomatik. Die maximale Punktzahl beträgt 4 Punkte (modifiziert nach Hindricks et al., 2020).

<i>EHRA-Score</i>	<i>Symptome und Beschreibung</i>
1	Asymptomatisch
2a	Leichte Symptome, keine Einschränkung der täglichen Aktivität
2b	Moderate Symptome, keine Einschränkung der täglichen Aktivität
3	Schwere Symptome, Einschränkung der täglichen Aktivität
4	Massive Symptome, Unterbrechung der täglichen Aktivität

(EHRA = European Heart Rhythm Association)

1.1.5 Diagnostik von Vorhofflimmern

Standardmäßig umfasst die diagnostische Abklärung von VHF zunächst die Erhebung einer ausführlichen Anamnese, in der die medizinische Vorgeschichte, Begleiterkrankungen und die für diese Rhythmusstörung typischen Symptome abgefragt werden. Die elektrokardiografische Dokumentation von VHF über 30 Sekunden dient der Diagnosesicherung sowie der Detektion möglicher Ischämiezeichen (Hindricks et al., 2020). Zur Bestimmung der linksatrialen und -ventrikulären Größe sowie der linksventrikulären Funktion und zum Nachweis möglicher Klappenerkrankungen werden Patienten mit VHF einer echokardiografischen Untersuchung unterzogen. Des Weiteren ist eine Labordiagnostik zum Ausschluss einer Hyperthyreose sowie zur Abschätzung der Nierenparameter angezeigt (Hindricks et al., 2020). Als mögliche Zusatzdiagnostik kann, insbesondere bei bisher nicht dokumentiertem VHF im 12-Kanal-EKG, ein Langzeit-EKG oder ein Event-Recorder zum Einsatz kommen (Herold, 2019).

1.1.6 Klassifikation von Vorhofflimmern

Die Einteilung von VHF erfolgt in fünf Kategorien, die das zeitliche Muster von VHF beschreiben. Neben dem erstmals diagnostizierten VHF wird VHF, das spontan in den Sinusrhythmus (SR) konvertiert oder mittels Kardioversion innerhalb von 48 Stunden beendet wird, als paroxysmales VHF definiert. Eine Spontankonversion in den SR erfolgt meistens innerhalb der ersten 48 Stunden. Dauert VHF länger als sieben Tage an und wird gegebenenfalls durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet, handelt es sich um das sogenannte persistierende VHF. Hält die Rhythmusstörung länger als ein Jahr an, bis die Entscheidung bezüglich einer Rhythmus-erhaltenden Therapie erfolgt, bezeichnet man dies als lang anhaltend persistierendes VHF. VHF, bei dem die Versuche eingestellt werden, den SR wiederherzustellen oder aufrechtzuerhalten, ist als permanentes VHF definiert (Hindricks et al., 2020).

1.1.7 Pathophysiologie von Vorhofflimmern

Die Pathophysiologie von VHF ist vielfältig (Calkins et al., 2018) und bisher noch nicht vollständig verstanden (Luetkens et al., 2018). Die Arrhythmie basiert auf einem Zusammenspiel zwischen initiiierenden „Triggern“ und einem „Substrat“, das durch atrialen Umbau bzw. Remodeling die Arrhythmie initiiert und aufrechterhält (Pellman und Sheikh, 2015; Piorkowski C et al., 2006; Woods und Olgin, 2014).

Trigger können in Form von fokaler oder rotierender Aktivität sowie multiplen wellenförmigen Erregungen in Erscheinung treten. Von Haïssaguerre et alii (et al.) wurde zum ersten Mal beschrieben, dass VHF durch fokale Aktivität aus Muskelbündeln innerhalb der PV ausgelöst werden kann (Haïssaguerre et al., 1996). Die unterschiedliche Ausrichtung der Muskelfasern prädisponiert den PV-Bereich nahe dem LA für VHF (Hocini et al., 2002). Je irregulärer die Muskelfaserausrichtung, desto eher reduziert sich die Leitungsgeschwindigkeit und es treten kreisende Erregungen auf (Hocini et al., 2002), die sich über das LA erstrecken und auch unabhängig vom fokalen Ursprung weiter existieren. Damit tragen die ektopten PV-Foci zur Aufrechterhaltung von VHF bei (Haïssaguerre et al., 1994; Haïssaguerre et al., 1998; Jaïs et al., 1997; Jalife, 2002) und fungieren als Hauptauslöser der Arrhythmie (Jaïs et al., 1997).

Eine weitere Beschreibung zur Pathophysiologie des VHF stellt das „multiple wavelet“-Konzept dar, bei dem multiple wellenförmige Erregungen simultan, selbsterhaltend und unabhängig voneinander sowie vom auslösenden Ereignis in den Vorhöfen vorkommen (Garrey, 1914; Moe und Abildskov, 1959). Während einige Muskelfasern nach einer initialen Erregung wieder erregbar sind, können benachbarte Fasern noch refraktär sein. Weitere Erregungsfronten können beim Auftreffen auf noch refraktäres Gewebe fraktionieren, wodurch mehrere unabhängige Tochterwellen entstehen. Durch Teilung und Fusion mit benachbarten Fronten können diese in Abhängigkeit des Erregungszustandes des Gewebes beschleunigt oder gebremst werden (Moe und Abildskov, 1959). Die Koexistenz multipler Erregungsfronten – die durch eine kurze Refraktärzeit, eine langsame Reizleitung und eine große Vorhofmasse begünstigt werden – führt daher zur Perpetuierung von VHF (Moe und Abildskov, 1959). Jalife führte Anfang 2000 das Rotorenmodell weiter aus, welches erstmals 1973 von Allesie et al. beschrieben und etwas später als ein dem VHF zugrundeliegender Mechanismus anerkannt wurde (Jalife, 2003; Mandapati et al., 2000). Im Rahmen dessen erzeugen stabile, hochfrequente „Mutter-Rotoren“ im posterioren Bereich des LA sowie am PV-Übergang fibrillatorische Erregungen (Jalife, 2002; Mandapati et al., 2000).

Die oben genannten Mechanismen sind von atrialem Remodeling abhängig, das in elektrisches, strukturelles und autonomes Remodeling unterteilt wird (Cheniti et al., 2018; Pellman und Sheikh, 2015) (Abb. 2).

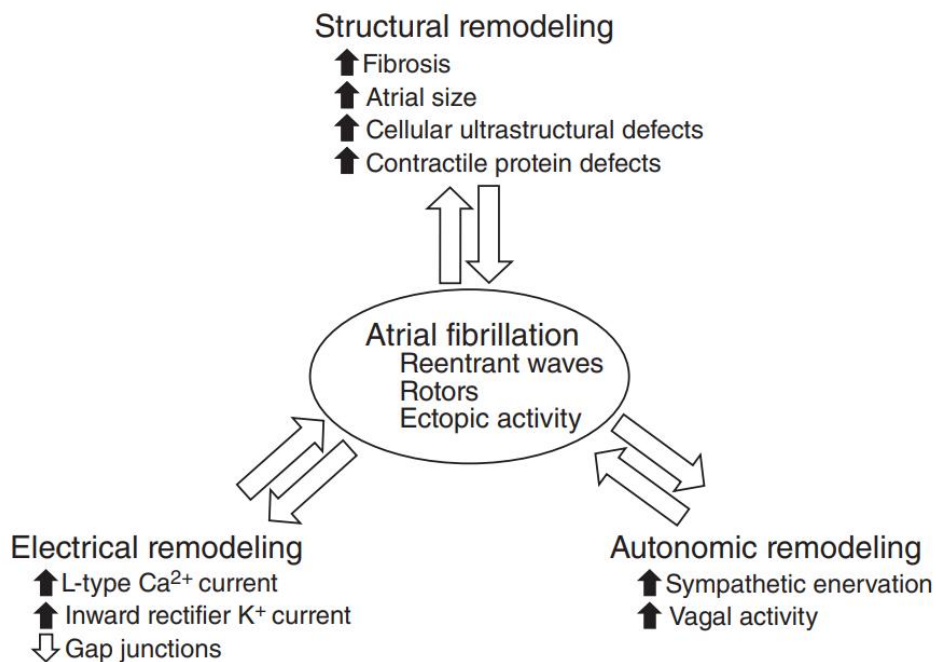


Abb. 2: Strukturelles, elektrisches und autonomes Remodeling: Abgebildet sind die drei häufigsten Mechanismen des atrialen Remodelings (modifiziert nach Pellman und Sheikh, 2015).

Der Begriff des elektrischen Remodelings, der die Tachykardie-induzierten Veränderungen von Ionenkanälen und Gap junctions beschreibt, entstand 1995 (Allessie, 2002; Morillo et al., 1995; Pellman und Sheikh, 2015; Wijffels et al., 1995) und geht mit der Abnahme der linksatrialen Erregungsleitung einher (Ehrlich et al., 2002). Nach gewisser Zeit geht elektrisches in strukturelles Remodeling über (Mahnkopf et al., 2010). Das von Morillo et al. entwickelte Konzept des strukturellen Remodelings (Morillo et al., 1995) charakterisiert den Gewebeumbau, der durch Vorhofdehnung angeregt wird (Allessie, 2002), und insbesondere zur Bildung von Fibrose führt (Cheniti et al., 2018; Dzeshka et al., 2015; Pellman und Sheikh, 2015). Der autonome Umbau umfasst Veränderungen in der kardialen Innervation (Pellman und Sheikh, 2015). Elektrisches Remodeling manifestiert sich innerhalb weniger Tage (Allessie, 2002) und bildet sich durch Persistenz des SR (Wazni et al., 2011) zügig wieder zurück (Allessie, 2002). Hält das VHF hingegen an, kann es durch elektrisches und strukturelles Remodeling zu seiner eigenen Aufrechterhaltung beitragen (Wijffels et al., 1995). Strukturelles Remodeling tritt im Gegensatz zu elektrischem Remodeling erst nach einigen Monaten in Erscheinung

und ist im Vergleich zu elektrischem Remodeling vermutlich begrenzt (Allessie, 2002) bis gar nicht reversibel (Cheniti et al., 2018).

In den meisten Fällen liegen dem VHF mehrere Mechanismen zugrunde (Allessie et al., 1996). Während paroxysmales VHF insbesondere auf Trigger aus den PV zurückzuführen ist (Jaïs et al., 1997), rückt bei persistierendem und permanentem VHF die pathophysiologische Rolle der PV, abgelöst durch pathologische Prozesse im LA, in den Hintergrund (Calkins et al., 2018).

1.2 Fibrose und Fibrotische atriale Kardiomyopathie

VHF geht oft mit atrialer Fibrose einher (Calkins et al., 2018), welche bei Patienten mit VHF im Vergleich zu Patienten ohne die Herzrhythmusstörung stärker ausgeprägt ist (Oakes et al., 2009; Platonov et al., 2011; Teh et al., 2012b). Bei Fibrose handelt es sich um einen progredienten Prozess (Teh et al., 2012a), der durch die Ablagerung von Kollagen durch Fibroblasten (Hirsh et al., 2015) gekennzeichnet ist. Unter der fibrotischen Manifestation kommt es zu einer Diskonnektion von Kardiomyozyten (Burstein et al., 2009; Spach und Boineau, 1997), sodass die Kontinuität des atrialen Muskelgewebes unterbrochen wird (Xintarakou et al., 2020). Hinzu kommt, dass Fibroblasten trotz ihrer weitgehend fehlenden Erregbarkeit, Strömungen zwischen den Kardiomyozyten übertragen können (Andrade et al., 2014). Dadurch entstehen lokale Änderungen in der linksatrialen Erregungsausbreitung mit einer langsamen, ungerichteten Impulsausbreitung (Huo et al., 2018; Sanders et al., 2003). Infolge dessen bilden sich Leitungsblöcke und kreisende Erregungen (Spach und Boineau, 1997), durch die die linksatriale Fibrose VHF auslösen und aufrechterhalten kann (Gal und Marrouche, 2017; Li et al., 1999). Somit bildet Fibrose ein „strukturelles Korrelat“ der Arrhythmie ab (Boldt et al., 2004; Kottkamp, 2012a).

Die genaue Ätiologie sowie die Entstehungsmechanismen von Fibrose sind bislang jedoch nicht abschließend geklärt (Luetkens et al., 2018). Vermutet wird ein komplexes Zusammenspiel aus mehreren Faktoren (Goudis et al., 2012). Mögliche Ursachen sind beispielsweise die reaktive Entstehung durch atriale Verletzungen (Hirsh et al., 2015), oder Entzündungen im Rahmen von Peri- oder Myokarditiden (Dzeshka et al., 2015). Auch leichte Entzündungen im Zuge eines CCS sind ein möglicher Auslöser (Hu et al.,

2015). Darüber hinaus führt auch VHF zur Bildung von Fibrose (Allessie, 2002; Allessie, 1998; Wijffels et al., 1995) und trägt damit entsprechend dem von Wijffels et al. beschriebenen Pathomechanismus „AF begets AF“ durch einen positiven Feedback-Mechanismus zu seiner eigenen Aufrechterhaltung bei (Wijffels et al., 1995). Patienten mit persistierendem VHF weisen im Durchschnitt einen höheren Grad an Fibrose im LA auf als diejenigen mit paroxysmalem VHF (Platonov et al., 2011), wobei die Variabilität der Fibroseausprägung in beiden Gruppen sehr hoch ist (Boldt et al., 2004).

Dennoch gibt es Patienten, die trotz eines großen Ausmaßes von Fibrose im LA, paroxysmales statt persistierendes VHF haben (Kottkamp, 2012a; Marrouche et al., 2014). Andererseits kann die Fibroseausprägung bei Patienten mit persistierendem VHF sehr gering sein (Marrouche et al., 2014). Außerdem verbleiben einige relativ junge Patienten ohne kardiale Erkrankungen über einen Zeitraum von mehreren Jahren in paroxysmalem VHF, während andere Patienten mit vergleichbaren Basischarakteristika bereits nach kürzerer Zeit in persistierendes VHF übergehen (Kottkamp, 2012b; Guichard und Nattel, 2017). In der von Mahnkopf et al. publizierten Studie über 333 VHF-Patienten im Jahre 2010 wiesen junge Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen verglichen mit allen anderen VHF-Patienten keinen signifikanten Unterschied im Fibroseausmaß auf (Mahnkopf et al., 2010). Der Grund hierfür könnte eine fibrotische atriale Kardiomyopathie (FACM) sein (Kottkamp, 2012b), bei der sich Fibrose unabhängig von den Faktoren Alter (Platonov et al., 2011), Komorbiditäten und Typ des VHF in den Vorhöfen manifestiert (Kottkamp, 2012b; Mahnkopf et al., 2010). Im Falle einer ausgedehnten, nicht durch die Arrhythmie oder VHF-assoziierte Komorbiditäten erklärbaren atrialen Fibrose in Kombination mit früh persistierendem VHF ist dann von der Manifestation einer FACM auszugehen (Kottkamp, 2012b; Kottkamp et al., 2017). VHF kann sich letztlich als Konsequenz der FACM entwickeln (Calkins et al., 2018) und kann sich nach dem Pathomechanismus „AF begets AF“ (Wijffels et al., 1995) selbst erhalten (Boldt et al., 2004). Daher profitieren Patienten mit einer FACM von einer adäquaten Behandlung VHF-assoziiierter Risikofaktoren, die auch mit einem verbesserten Ergebnis nach einer Katheterablation einhergeht (Pathak et al., 2014). Kottkamp hält daher ergänzend zur üblichen „phänotypischen“ Klassifikation von VHF je nach Dauer in paroxysmal, persistierend und lang anhaltend persistierend, eine „genotypische“ Klassifikation über

die Ausprägung einer FACM für sinnvoll (Kottkamp, 2012a). Diese reicht von leicht (FACM I) über moderat (FACM II) und schwerwiegend (FACM III) bis hin zu einer Ausdehnung von Fibrose über das gesamte LA (FACM IV) (Kottkamp, 2013; Kottkamp et al., 2017). Die FACM hat einen progressiven Charakter (Kottkamp et al., 2017), wobei deren Pathogenese bisher weitgehend unbekannt ist (Kottkamp, 2012a). Kottkamp schreibt dabei den genetischen Faktoren eine Schlüssel-Rolle zu (Kottkamp, 2012b).

Fibrose kann durch eine elektroanatomische Spannungskarte (EAVM), welche im Rahmen eines elektroanatomischen 3D-Mapping Verfahrens aufgezeichnet wird (siehe Kapitel 1.3.2.3.2), oder ein Kardio-Magnetresonanztomogramm (MRT) dargestellt werden. Im Jahre 2010 führten Mahnkopf et al. die Utah-Klassifikation ein, die den linksatrialen Fibrosegrad im Kardio-MRT quantifiziert und einem von vier Stadien zuordnet (Mahnkopf et al., 2010) (Abb. 3). Ein Fibroseausmaß von 0 % bis 5 % entspricht Grad I, über 5 % bis 20 % Grad II, über 20 % bis 35 % Grad III und ein Ausmaß von über 35 % entspricht Grad IV (Mahnkopf et al., 2010).

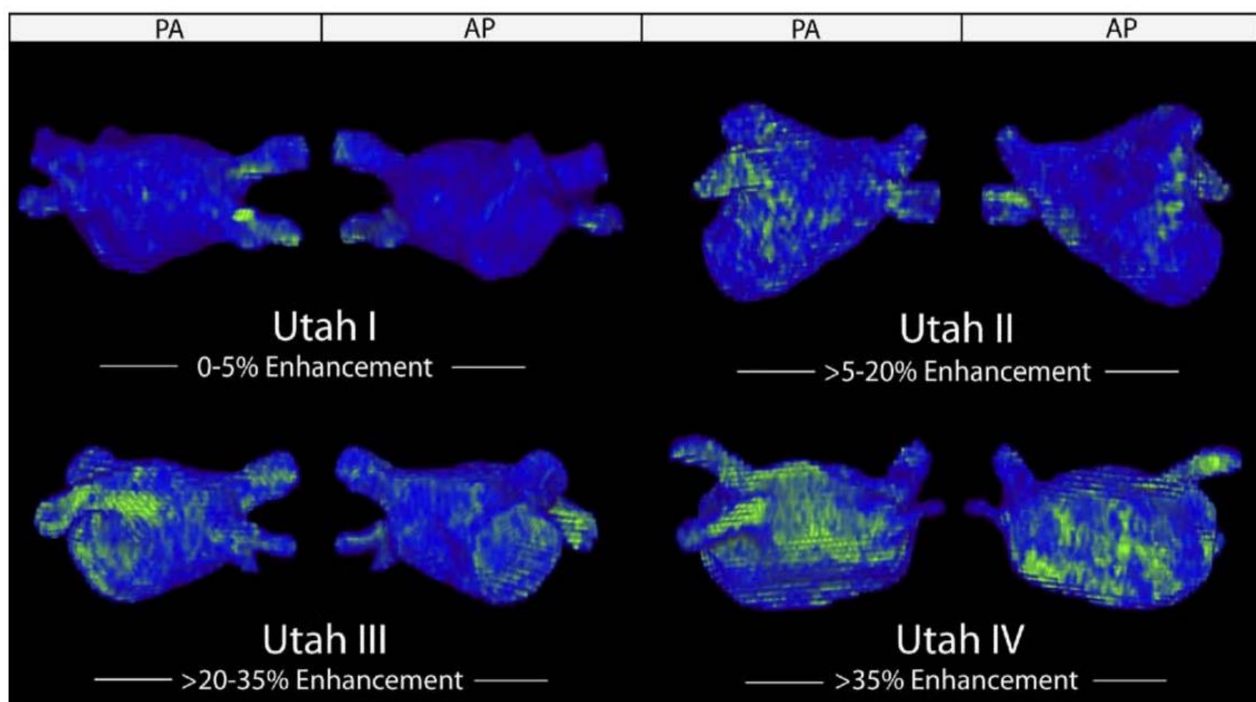


Abb. 3: Fibroseausmaß im MRT für die 4 Stadien der Utah-Klassifikation (modifiziert nach Mahnkopf et al., 2010)

1.3 Therapie von Vorhofflimmern

Die Therapie von VHF umfasst die Frequenzkontrolle (siehe Kapitel 1.3.1), die Rhythmuskontrolle (Kapitel 1.3.2) und die orale Antikoagulation (OAK) (Kapitel 1.3.3). Die Rhythmuskontrolle unterteilt sich weiter in die medikamentöse sowie die elektrische Kardioversion und die Katheterablation.

1.3.1 Frequenzkontrolle

Ein wesentlicher Bestandteil im Therapiekonzept von VHF ist die Frequenzkontrolle, d.h. die Absenkung der Herzfrequenz ohne Wiederherstellung des SR. Oftmals wird dadurch bereits eine Symptomlinderung erreicht (Hindricks et al., 2020). Dabei wird zunächst eine mäßige Absenkung der Herzfrequenz auf unter 110 Schläge pro Minute angestrebt, da laut den beiden Studien RACE II und AFFIRM eine konsequente Herzfrequenz-Senkung auf unter 80 Schläge pro Minute, außer bei der Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie und persistierenden Symptomen, keinen signifikanten Mehrwert bietet (van Gelder et al., 2006; van Gelder et al., 2010). Bei der medikamentösen Therapie kommen Beta-Blocker, Digoxin sowie die Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil zum Einsatz (Hindricks et al., 2020). Mittels adäquater Frequenzkontrolle können durch Verlängerung der Diastole auch Herzinsuffizienz-assoziierte Symptome gelindert werden (Falk, 2005). Bietet eine medikamentöse Therapie keine bzw. keine ausreichende Wirkung, können eine AV-Knoten-Ablation und die Implantation eines Herzschrittmachers nützlich sein (Lim et al., 2007).

1.3.2 Rhythmuskontrolle

Die Wiederherstellung sowie der Erhalt des SR werden mittels Rhythmuskontrolle bzw. Kardioversion angestrebt. Diese kann als medikamentöse oder elektrische Kardioversion oder interventionell als Katheterablation durchgeführt werden. Indiziert ist die Rhythmuskontrolle zur Linderung VHF-assoziiierter Symptome und zur Verbesserung der Lebensqualität. Relativ gute Erfolgsaussichten bestehen u. a. bei jungen Patienten, neu aufgetretenem VHF oder einer kurzen Dauer von VHF in der Vorgeschichte, einer Tachykardiomyopathie, einem normal großen bis leicht vergrößerten LA ohne atriales Remodeling sowie keinen oder wenigen Komorbiditäten (Hindricks et al., 2020).

1.3.2.1 Medikamentöse Kardioversion

Im Vergleich zu frequenzsenkenden Medikamenten weisen Antiarrhythmika ein höheres Nebenwirkungspotenzial auf (Roy et al., 2008) und sind in erster Linie bei hämodynamisch stabilen Patienten indiziert (Hindricks et al., 2020). Neben den Klasse-Ic-Antiarrhythmika Flecainid und Propafenon gehören zur medikamentösen Kardioversion u. a. die Klasse-IIIa-Antiarrhythmika Amiodaron und Vernakalant (Lei et al., 2018).

1.3.2.2 Elektrische Kardioversion

Bei Versagen der medikamentösen Rhythmuskontrolle und insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten ist die elektrische Kardioversion aufgrund ihrer schnellen und effektiven Wiederherstellung des SR indiziert. Besteht das VHF länger als 48 Stunden, ohne dass eine OAK über mindestens drei Wochen erfolgte, ist ein Thrombenausschluss in einer transoesophagealen Echokardiografie (TEE) notwendig. Die elektrische Kardioversion erfolgt in Kurznarkose sowie unter fortlaufender Monitorüberwachung (Hindricks et al., 2020).

1.3.2.3 Katheterablation

Eine weitere Option zur Rhythmuskontrolle stellt die Katheterablation dar. Diese ist mittlerweile ein gut etabliertes Verfahren, das sich gegenüber der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie im Erhalt des SR und in der Symptomlinderung durchgesetzt hat (Hindricks et al., 2020). Insbesondere die Linderung der Symptome konnte in der CABANA-Studie bestätigt werden, die das Outcome nach Katheterablation mit einer rein medikamentösen Therapie verglich (Mark et al., 2019). Darüber hinaus bewirkte die Katheterablation im Vergleich zur medikamentösen Therapie eine Verbesserung des zusammengesetzten sekundären Endpunkts aus Mortalität und kardiovaskulärer Hospitalisierungsrate (Packer et al., 2019). Sie wird daher aktuell von den Leitlinien bei paroxysmalem und persistierendem VHF nach erfolgloser medikamentöser Rhythmuskontrolle empfohlen (Klasse I-Indikation (Tab. 2)). Des Weiteren sollte die Katheterablation bei Patienten mit paroxysmalem VHF als Erstlinien-Therapie und Alternative zu Antiarrhythmika erwogen werden (Klasse IIa-Indikation, Hindricks et al., 2020). In den beiden Studien AATAC und CASTLE-AF konnte zudem bei VHF-Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) eine Reduktion der

Mortalität und Hospitalisierung durch die Katheterablation im Vergleich zur medikamentösen Rhythmuskontrolle gezeigt werden. Des Weiteren profitieren Patienten mit einer HFrEF nach der Katheterablation von einer deutlicheren Verbesserung der Ejektionsfraktion (EF) und Lebensqualität im Vergleich zu denen, die eine medikamentöse Therapie zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle erhalten (Di Biase et al., 2016; Marrouche et al., 2018). Aus diesem Grund wird die Katheterablation VHF-Patienten mit einer HFrEF als Erstlinien-Therapie empfohlen (Klasse I-Indikation, Hindricks et al., 2020).

Tab. 2: Empfehlungsgrade in der Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern (modifiziert nach Bosch et al., 2020)

Empfehlungsgrade		
	Definition	Empfohlene Formulierung
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist	wird empfohlen / ist indiziert
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme	
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme	sollte erwogen werden
IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt	kann erwogen werden
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen

©ESC

1.3.2.3.1 Ablationstechniken

Entsprechend der Hauptlokalisation der elektrischen Impulse in den PV wird das resultierende VHF in erster Linie als Pulmonalvenenisolation (PVI) therapiert (Hindricks et al., 2020). Ergänzend dazu können im Sinne einer Substratmodifikation weitere Ablationsläsionen gesetzt werden, wie beispielsweise die Ablation von Fibrose im LA.

1.3.2.3.1.1 Pulmonalvenenisolation

Basierend auf der Erkenntnis von Haissaguerre et al., dass die Hauptlokalisation der elektrischen Trigger in den PV verortet ist, wurde die PVI entwickelt (Calkins et al., 2018).

Diese sollte standardmäßig bei allen VHF-Ablationen durchgeführt werden (Hindricks et al., 2020) und hat sich in Deutschland inzwischen zur führenden Katheterablation entwickelt (Neuberger et al., 2013). Ziel der PVI ist die elektrische Isolation der PV, sodass die Impulsweiterleitung der elektrischen PV-Foci in das LA unterbrochen wird (Wazni et al., 2011) (Abb. 4).

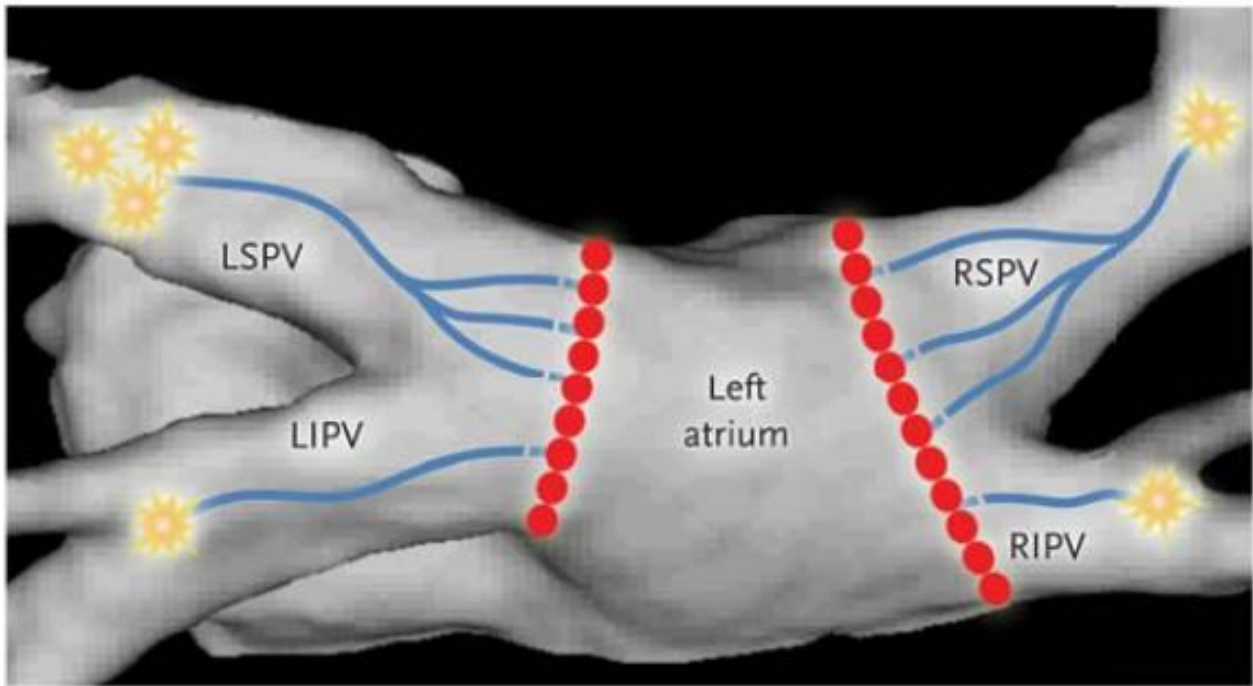


Abb. 4: PV-Trigger: CT-Bild des linken Vorhofs mit schematisch dargestellten PV-Triggern (gelb). Durch die Isolation der PV (rot) wird deren Impulsweiterleitung (blau) in den linken Vorhof unterbrochen. (CT = Computertomografie, LIPV = linke inferiore Pulmonalvene, LSPV = linke superiore Pulmonalvene, PV = Pulmonalvene, RIPV = rechte inferiore Pulmonalvene, RSPV = rechte superiore Pulmonalvene) (modifiziert nach Wazni et al., 2011)

Neben dem initialen Ablationsversuch der segmental ostialen PVI, bei der das Areal der frühesten Aktivierung abladiert wird (Calkins et al., 2018), wurde anschließend das von Pappone et al. entwickelte Verfahren der zirkumferentiellen PVI unter Anfertigung eines anatomischen Maps etabliert (Pappone et al., 2000). Während initial vielmehr die PV selbst abladiert wurden, erfolgt die Ablation heutzutage aufgrund häufiger PV-Stenosen im Bereich des PV-Antrums und wird als zirkumferentielle PV-Antrum-Isolation (PVAI) der linken und rechten PV durchgeführt (Calkins et al., 2018) (Abb. 5).

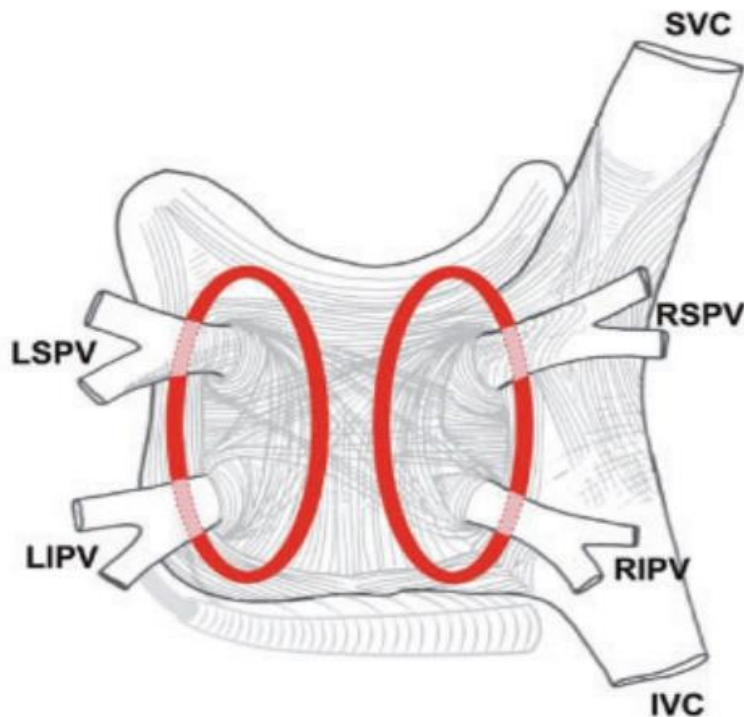


Abb. 5: Schematische Darstellung der zirkumferentiellen PVAI, bei der jeweils die linken und rechten Pulmonalvenen gemeinsam isoliert werden. (IVC = *Vena cava inferior*, LIPV = linke inferiore Pulmonalvene, LSPV = linke superiore Pulmonalvene, PVAI = Pulmonalvenen-Antrum-Isolation, RIPV = rechte inferiore Pulmonalvene, RSPV = rechte superiore Pulmonalvene, SVC = *Vena cava superior*) (modifiziert nach Calkins et al., 2018)

Mit Hilfe dieses Verfahrens kann somit neben einer pulmonalvenösen Triggerelimination auch das Substrat am venoatrialen Übergang modifiziert werden (Pappone et al., 2001). Die Erfolgsrate der PVI im Erhalt des SR beträgt nach einem Jahr zwischen 59 % und 89 % bei paroxysmalem VHF sowie zwischen ungefähr 50 % und 60 % bei persistierendem und lang anhaltend persistierendem VHF (Calkins et al., 2018). Daraus geht hervor, dass die vollständige elektrische Isolation der PV nicht immer realisierbar ist (Hindricks et al., 2020) und die Ablation von persistierendem VHF durch Identifizierung der Arrhythmie-Auslöser außerhalb der PV nur eingeschränkt erfolgreich ist (Cheniti et al., 2018). Um intraprozedural die Effektivität der gesetzten Ablationsläsionen zu überprüfen, werden Elektrogramme aufgezeichnet. Die vollständige Isolation wird u. a. durch fehlende PV-Potenziale oder Amplitudenreduktion der Potenziale im Elektrogramm bestätigt (Wazni et al., 2011) (Abb. 6).

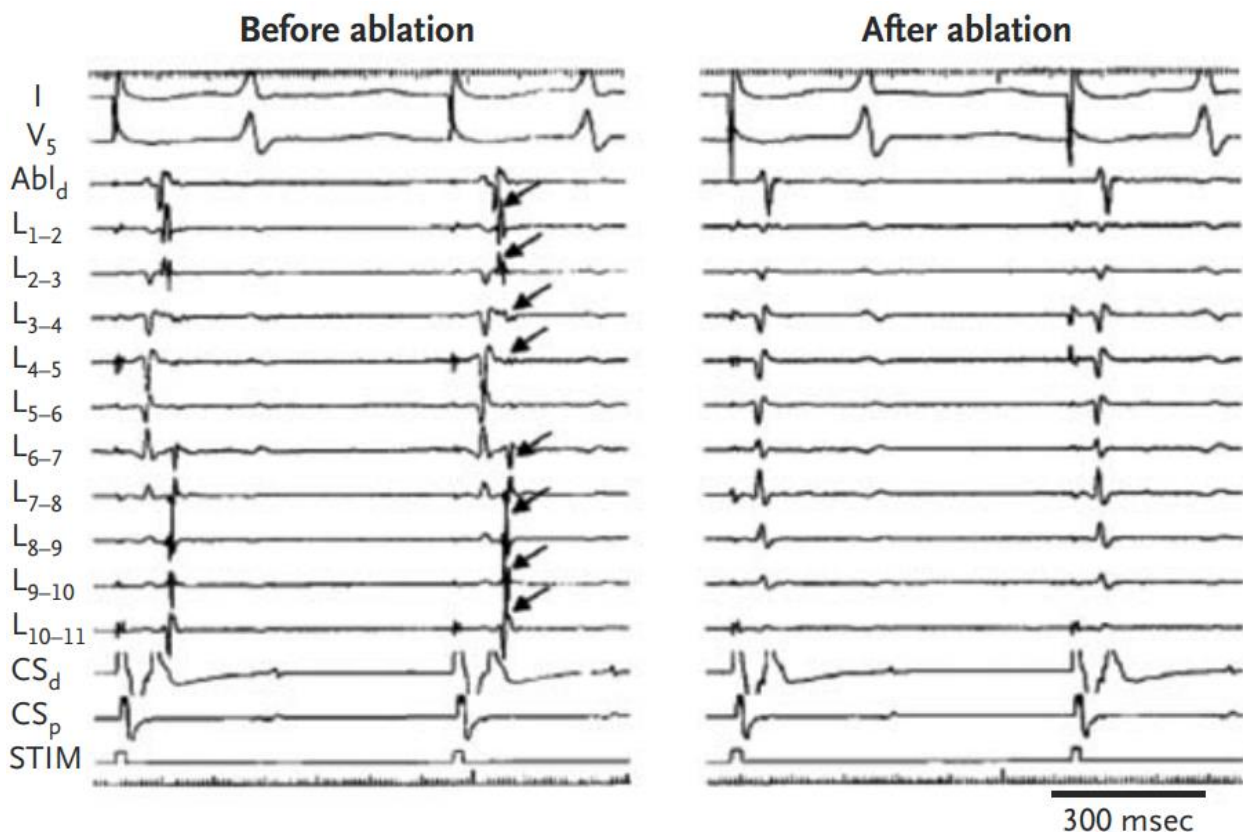


Abb. 6: EKG-Aufzeichnung vor und nach Ablation mit Darstellung der Ableitungen I und V₅ eines oberflächlichen 12-Kanal-EKGs sowie der invasiven Aufzeichnung von Potenzialen eines Mappingkatheters (L₁₋₂ bis L₁₀₋₁₁) und dem proximalen und distalen Bereich des CS-Katheters (CS_p und CS_d). Die Pfeile im linken Bild zeigen auf PV-Potenziale, die mittels Mappingkatheter registriert werden. Nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation im rechten Bild treten diese nicht mehr auf, da die PV vom linken Vorhof komplett isoliert wurden. (CS = Coronarsinus, EKG = Elektrokardiogramm, PV = Pulmonalvene) (modifiziert nach Wazni et al., 2011)

1.3.2.3.1.2 Substratmodifikation

Aufgrund häufiger Rezidive bei Patienten mit persistierendem oder lang anhaltend persistierendem VHF wurden neben der Technik der PVI weitere Ablationsstrategien im LA entwickelt (Hindricks et al., 2020). Insbesondere die Ablation von atrialer Fibrose, die sich im Rahmen einer elektroanatomischen 3D-Mapping-Prozedur im EAVM als Nieder-voltbereich oder im Kardio-MRT als Bereich verspäteter Kontrastmittel-Anreicherung bzw. *late gadolinium enhancement* (LGE) präsentiert, ist in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Fibrotische Areale können durch eine Box-Isolation oder lineare Ablationslinien isoliert werden (Calkins et al., 2018). Zur Optimierung des Ablationsergebnisses können

die Ablationslinien der Box-Isolation fibrotischer Areale (BIFA) mit denen der PVI verbunden werden, um die Bildung kleiner Kanäle zu verhindern (Calkins et al., 2018). Darüber hinaus kann die Fibrose-geführte Ablation nach dem Konzept der „Homogenisierung“ erfolgen, bei dem innerhalb eines fibrotischen Bereiches bis zum Erhalt bipolarer Elektrogramme von unter 0,1 mV alle Potenziale ablatiert werden (Yang et al., 2016).

1.3.2.3.2 Elektroanatomisches 3D-Mapping

Mit Hilfe elektroanatomischer Mappingsysteme erfolgt eine dreidimensionale, farblich kodierte Rekonstruktion des LA inklusive der PV. Durch Shpun et al. und Pappone et al. fand elektroanatomisches 3D-Mapping 1997 und 1999 erstmals klinische Anwendung (Kim et al., 2020). Mittlerweile gibt es verschiedene Mappingsysteme wie beispielsweise CARTO® (Biosense Webster; Inc., Diamond Bar, California, USA) oder NavX® (St. Jude Medical; Inc., St. Paul, MN, USA).

Im Folgenden wird auf das Mappingsystem CARTO® 3 eingegangen, das bei den in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten zum Einsatz kam. Dieses System verwendet drei unter dem Untersuchungstisch angebrachte Magnetspulen, die verschiedene magnetische Wechselfelder niedriger Intensität erzeugen (Kim et al., 2020; Schmitt et al., 2002). Die Spitze des Mappingkatheters ist mit einem elektromagnetischen Sensor ausgestattet, der die durch Katheterbewegungen erzeugten Änderungen der elektrischen Feldstärke misst und mittels mathematischer Algorithmen die Katheterposition in Echtzeit mit einer Genauigkeit von unter 1 mm abbildet (Kim et al., 2020). Durch Abtasten des linksatrialen Endokards mit dem Mappingkatheter wird mittels Registrierung elektrischer Signale ein elektroanatomisches 3D-Map erstellt (Schmitt et al., 2002). Die Erregungsausbreitung wird dabei in einem sogenannten Aktivierungsmap (Schmitt et al., 2002) durch simultane Erfassung der Katheterbewegungen und der Aktivierungszeit des vom Katheter berührten Gewebes deutlich (Kim et al., 2020). Frühe Aktivierungen sind rot abgebildet und späte blau (Schmitt et al., 2002). Mit Hilfe eines Aktivierungsmaps können Ursprung und Mechanismus fokaler und Makroreentrant-Arrhythmien nachvollzogen werden (Kim et al., 2020), die sich als Konsequenz des VHF zusätzlich zu dieser supraventrikulären Arrhythmie manifestieren können (Knecht et al.,

2008). Des Weiteren kann durch Messung lokaler Spannungsänderungen und Aufzeichnung von Elektrogrammen ein EAVM erstellt werden, in dem die Spannung der aufgezeichneten Elektrogramme visualisiert ist (Kim et al., 2020). EAVM dienen der Identifizierung von Fibrose (Kim et al., 2020). Fibrotische Areale sind im EAVM als Niedervoltbereiche von unter 0,5 mV definiert und werden farblich dargestellt (Calkins et al., 2018) (Abb. 7).

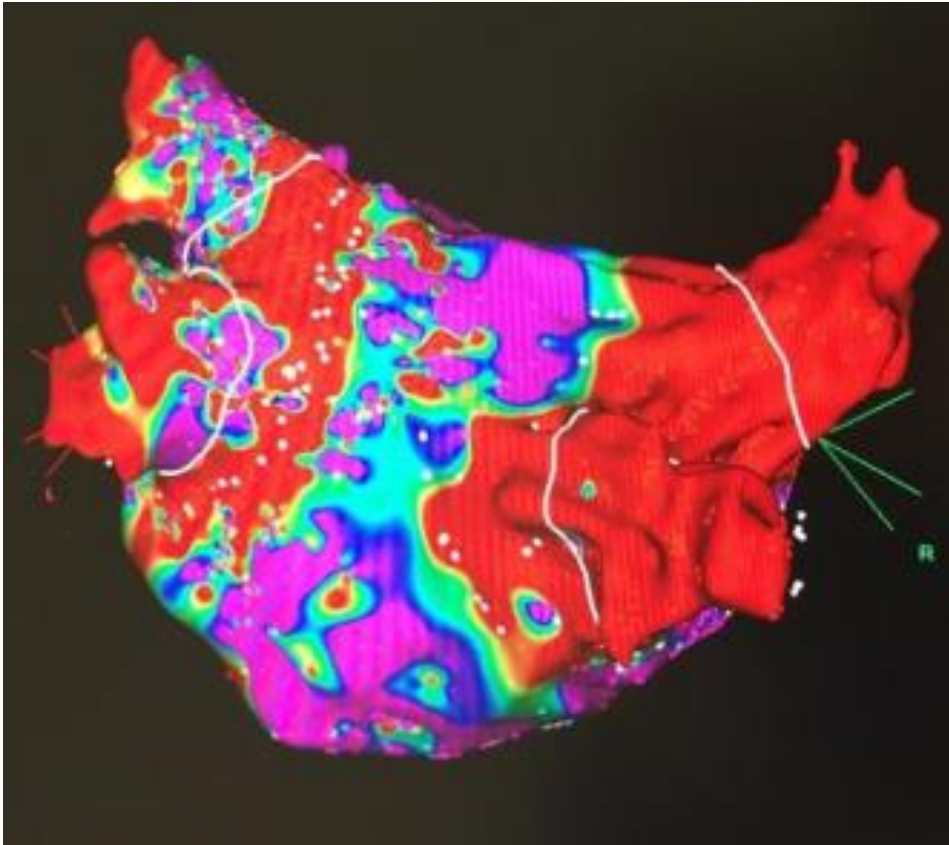


Abb. 7: Mittels CARTO® 3 erstelltes EAVM: Abgebildet ist die linksatriale Hinterwand mit marginaler Fibrose im Zentrum. In Rot zu erkennen sind die ausgeprägtesten Fibrose- und Narbenareale (Amplitude < 0,05 mV) sowie die isolierten PV. Die fibrotischen Übergangsbereiche (Amplitude > 0,05 mV, aber < 0,5 mV) sind blau, grün und gelb dargestellt und gesundes Vorhofgewebe violett (> 0,5 mV). Die weißen Linien markieren die PV-Ostien. (EAVM = Elektroanatomische Spannungskarte, PV = Pulmonalvene) (aus der elektrophysiologischen Abteilung am Krankenhaus Porz am Rhein, 2018)

Die intraprozedurale Erstellung elektroanatomischer Karten (EAM) bietet neben der Vereinfachung der Ablation (Kim et al., 2020) den Vorteil einer kürzeren Durchleuchtungszeit (Earley et al., 2006). Denn nach der röntgenologischen Erfassung markanter anatomischer Punkte ist die Fertigstellung des EAM durch permanente Visualisierung der

Katheterspitze nicht-fluoroskopisch durchführbar (Schmitt et al., 2002). Außerdem kann heute durch die Anfertigung der EAVM mit Hilfe von Multielektroden-Kathetern im Vergleich zu den früher genutzten Mappingkathetern mit nur einer Spitze („Single-tip“-Katheter) (Zghaib et al., 2018) bei gleichzeitig höherer Auflösung Zeit eingespart werden (Kim et al., 2020). Voraussetzungen für die Erstellung qualitativ hochwertiger EAM sind ein guter Kontakt des Mappingkatheters mit dem endokardialen Gewebe sowie das vollständige Mappen des gesamten LA (Kim et al., 2020). Zur präzisen anatomischen Darstellung kann optional die zusätzliche Integration von MRT- oder Computertomografie-Bildern sowie von intraprozedural aufgenommen TEE-Bildern dienen (Kim et al., 2020). Darüber hinaus kann mit Hilfe von sechs Elektroden-Patches auf Brust und Rücken der Patienten durch Kompensation der durch die Atmung verursachten Bewegungen eine optimale Bildschärfe erreicht werden. (Kim et al., 2020).

1.3.2.3.3 Ablationsmodalitäten

Die bei der PVI am häufigsten zum Einsatz kommenden Ablationsmodalitäten sind die Cryo- und die Radiofrequenz (RF)-Ablation (Inaba et al., 2020). Dabei werden durch die Abgabe von Kälte bei der Cryoablation oder durch Wärme bei der RF-Ablation an der Spitze des Ablationskatheters irreversible transmurale Nekrosen (Kobza et al., 2004) erzeugt, wodurch die Umwandlung myokardialen Gewebes in nicht leitfähiges Narbengewebe induziert wird (Haines, 2004). Beide Verfahren sind in der folgenden Abbildung dargestellt (Abb. 8).

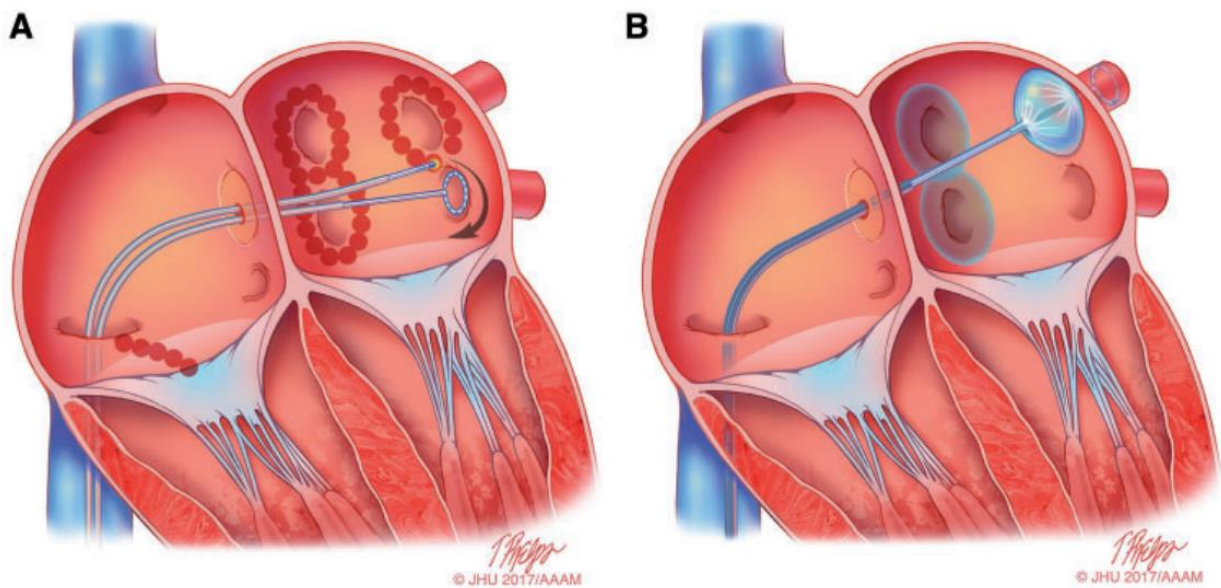


Abb. 8: Schematische Darstellung der beiden Ablationsmodalitäten RF- und Cryoablation: Bild A zeigt die Läsionen, die Punkt für Punkt durch RF-Stromabgabe erzeugt werden. Bild B zeigt die kryothermalen Läsionen, die als „single-shot“-Ablation durch den Cryoballon erzeugt werden. (RF = Radiofrequenz) (modifiziert nach Calkins et al., 2018)

1.3.2.3.3.1 Radiofrequenzablation

Bei der RF-Ablation wird hochfrequente Energie bei Temperaturen von mindestens 50 °C Punkt für Punkt über den Ablationskatheter appliziert (Calkins et al., 2018). Mittels RF-Energie können sowohl die PV als auch Bereiche im restlichen LA im Sinne einer Substratmodifikation isoliert werden. Eine RF-Ablation wird üblicherweise in Kombination mit einem EAM durchgeführt (Inaba et al., 2020), um die zu abladierenden Bereiche darzustellen. Durch die gleichzeitige Kochsalzspülung über die RF-Katheterspitze zur endokardialen Kühlung kann während der Ablation eine höhere Energiemenge abgegeben werden (Calkins et al., 2018). Eine ausreichend hohe Kontaktkraft während der RF-Strom-Abgabe ist essentiell, um eine dauerhafte Stabilität der Ablationsläsionen zu erreichen (Calkins et al., 2018). Ist die Kontaktkraft jedoch zu stark, besteht die Gefahr kardialer Perforationen und der Bildung von Thromben (Calkins et al., 2018). RF-Katheter mit integrierter Kontaktkraft-Sensorik ermöglichen eine gute quantitative elektrophysiologische Einschätzung des Katheterkontakts mit dem Gewebe, sodass die Effektivität der Ablationslinien bei gleichzeitiger Reduktion von Komplikationen optimiert wird (Calkins et al., 2018).

1.3.2.3.3.2 Cryoablation

Die Cryo- bzw. Cryoballoonablation ist mittlerweile eine gleichwertige Alternative zur RF-Ablation, um die PV zu isolieren (Kuck et al., 2016). Der bei der Cryoablation verwendete Ablationskatheter ist an der Katheterspitze mit einem Ballon ausgestattet, der nacheinander in die Mündungsbereiche jeder PV vorgeschoben wird (Wazni et al., 2011) und zur Ablation mit Lachgas gefüllt auf bis zu -80 °C abkühlt (Chun et al., 2009). Durch die Form des Ballons wird die gesamte Zirkumferenz der PV abdeckt und im Vergleich zum Punkt-für-Punkt-Vorgehen bei der RF-Ablation eine einmalige kryothermale Energie-Abgabe als „single-shot“-Ablation ermöglicht (Calkins et al., 2018). Im Hinblick auf die unmittelbare Erfolgsrate und die Gesamtkomplikationen zeigten multizentrische Studien wie beispielsweise die randomisierte FIRE AND ICE-Studie keine Unterschiede zwischen der Cryo- und der RF-Ablation (Calkins et al., 2018). Jedoch ist bei der Cryoablation eine längere Durchleuchtungszeit erforderlich (Kuck et al., 2016). Im Unterschied zur RF-Ablation mit 3D-Mapping kann bei der Cryoablation keine Analyse des LA-Substrats hinsichtlich Fibrose erfolgen und diese auch nicht behandelt werden.

1.3.2.3.4 Komplikationen

Ungefähr 4 % bis 14 % der abladierten Patienten erleiden Komplikationen, von denen 2 % bis 3 % potenziell lebensbedrohlich sind (Hindricks et al., 2020). Insgesamt liegt die periprozedurale Mortalität bei unter 0,1 % (Hindricks et al., 2020). Herzbeutel tamponaden stellen die häufigste lebensbedrohliche Komplikation dar, gefolgt von ösophagealen Perforationen oder Fisteln und periprozeduralen Thromboembolien (Hindricks et al., 2020). Ernsthafte Komplikationen umfassen beispielsweise PV-Stenosen, vaskuläre Ereignisse, Pneumothoraces oder persistierende Phrenikusparesen (Hindricks et al., 2020). In Zentren mit erfahrenen Elektrophysiologen treten Komplikationen der CABANA-Studie zufolge besonders selten auf (Packer et al., 2019).

1.3.2.3.5 Nachsorge

Zur Nachsorge gehört u. a. das Erkennen und Behandeln von möglicherweise auftretenden Komplikationen und deren Anzeichen (Hindricks et al., 2020). Nach einer Katheterablation werden Patienten routinemäßig für mindestens zwei Monate antikoaguliert (Hindricks et al., 2020). Unmittelbar danach wird die Notwendigkeit einer

OAK zur Senkung des Schlaganfall-Risikos durch den CHA₂DS₂VASc-Score geprüft (Hindricks et al., 2020). Des Weiteren können Patienten postinterventionell für sechs bis zwölf Wochen eine antiarrhythmische Medikation erhalten (Hindricks et al., 2020). Hierdurch kann das Risiko früher VHF-Rezidive, hervorgerufen durch atriale Entzündungen und Irritationen durch die Ablation (Wazni et al., 2011), reduziert werden (Calkins et al., 2018). Treten VHF-Episoden innerhalb der ersten drei Monate nach Ablation (sogenannte „Blanking-Periode“) auf, werden diese nicht als Rezidive gewertet (Willems et al., 2016). Dennoch sind innerhalb der Blanking-Periode auftretende Rhythmusstörungen nicht unerheblich, da insbesondere Rezidive am Ende dieses Zeitraums als signifikanter Prädiktor für ein verzögertes Wiederauftreten von VHF gelten (Willems et al., 2016). Eine medikamentöse Rhythmuskontrolle über die Blanking-Periode hinaus könnte das Wiederauftreten von VHF minimieren (Duytschaever et al., 2018). Gemäß den aktuellen Leitlinien werden abladierte Patienten nach drei Monaten sowie danach jährlich zu Nachuntersuchungen einbestellt (Hindricks et al., 2020). Um gastralen Ulzerationen und der Entstehung von Fisteln vorzubeugen, erfolgt in einigen Zentren eine kurzfristige postinterventionelle Gabe von Protonen-Pumpen-Inhibitoren (Calkins et al., 2018).

1.3.3 Antikoagulation

VHF geht mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher, welches mittels CHA₂DS₂-VASc-Score erfasst wird (Tab. 3). Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 bei Männern und 2 bei Frauen sollte daher eine OAK in Erwägung gezogen werden; ab 2 bei Männern und ab 3 bei Frauen sollte sie erfolgen (Hindricks et al., 2020).

Tab. 3: CHA₂DS₂-VASc-Score zur Evaluierung des Schlaganfallrisikos: Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 bei Männern und 2 bei Frauen sollte eine orale Antikoagulation in Erwägung gezogen werden; ab 2 bei Männern und ab 3 bei Frauen sollte sie erfolgen (modifiziert nach Hindricks et al., 2020).

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score		
Score	Parameter	Punkte
C	Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)	1
H	Hypertonie	1
A ₂	Alter über 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall (vorausgegangene(r) Schlaganfall, TIA oder Embolie)	2
V	Vascular disease (Gefäßerkrankung: CCS, vorausgegangener Myokardinfarkt, pAVK)	1
A	Alter 65 bis 74 Jahre	1
Sc	Sex category (Geschlecht: weibliches Geschlecht)	1

(CCS = Chronisches Koronarsyndrom, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA = Transitorische ischämische Attacke)

Zu den oralen Antikoagulantien gehören Vitamin K-Antagonisten und die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK), wobei die NOAK den Vitamin K-Antagonisten gegenüber bevorzugt empfohlen werden. Denn unter einer OAK mit NOAK ereignen sich im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten seltener starke Blutungen, Schlaganfälle und Transitorische ischämische Attacken (TIA) (Cardoso et al., 2018). Ausgenommen hiervon sind Patienten mit einer mechanischen Herzklappe und einer mittel- bis hochgradigen Mitralklappenstenose, bei denen NOAK kontraindiziert sind (Hindricks et al., 2020). Besteht bei Patienten, die einer Katheterablation unterzogen werden, die Indikation zur OAK, wird empfohlen, diese mindestens drei Wochen vor der Prozedur zu beginnen oder zum Thrombenausschluss im LA eine TEE durchzuführen (Hindricks et al., 2020). Von einer überbrückenden Gabe mit Heparin ist aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos abzusehen (Hindricks et al., 2020). Vor Einleitung einer OAK sollte das Blutungsrisiko mittels HAS-BLED-Score evaluiert werden (Hindricks et al., 2020).

1.4 Fragestellung

VHF als die häufigste Herzrhythmusstörung wird hauptsächlich durch elektrische Impulse aus den PV ausgelöst, bei einigen Patienten ist allerdings auch eine Fibrose ursächlich. Durch Erstellen eines 3D-Maps während einer Katheterablation kann das LA auf Fibrose untersucht werden. Da diese Untersuchung mit großem Aufwand verbunden ist und nicht jeder Patient unter Fibrose leidet, wird in den meisten Katheterablationen der Fokus zunächst ausschließlich auf die Isolation der PV gelegt, die bei VHF-Patienten ohne linksatriale Fibrose als kurative Behandlungsmethode gilt. Jedoch kann fibrotisches Gewebe durch eine reine PVI, die neben den PV heutzutage als standardmäßig durchgeführte zirkumferentielle PVAI durch RF-Ablation oder mittels Cryoballon nur kleine Randbereiche des LA abdeckt, nicht behandelt werden. Daher erleiden VHF-Patienten, die zusätzlich zu den PV-Foci linksatriale Fibrose aufweisen, nach einer PVI häufig Rezidive (Akoum et al., 2011; Jadidi et al., 2016; Luetkens et al., 2018; Mahnkopf et al., 2010; Marrouche et al., 2014; Oakes et al., 2009; Spragg, 2013; Verma et al., 2005; Yamaguchi und Marrouche, 2018). Bei diesen Patienten kann in einem weiteren Ablationsversuch ein EAVM angefertigt werden, um fibrotische Areale zu visualisieren und gezielt zu behandeln, die im Rahmen der initialen PVI nicht identifiziert wurden.

Ziel dieser Dissertationsarbeit ist es herauszufinden, ob durch Analyse der Signalstärke am CS-Katheter, welcher standardmäßig sowohl bei der Cryo- als auch bei der RF-Ablation im LA zum Einsatz kommt, ein relevantes Vorhandensein linksatrialer Fibrose vorhergesagt werden kann. Der CS-Katheter steht durch seine anatomische Lage im inferioren Bereich der linksatrialen Hinterwand in direktem Kontakt zum LA. Falls sich eine solche positive Korrelation nachweisen ließe, könnte so schon vor der transseptalen Punktion auf das Vorhandensein einer linksatrialen Fibrose geschlossen werden und die Planung der Ablationsstrategie angepasst werden. Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern u. a. mit VHF assoziierte Risikofaktoren wie beispielsweise Übergewicht, eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie, ein Diabetes mellitus oder das OSAS sowie kardiale Begleiterkrankungen im Zusammenhang mit Fibrose stehen und ob Fibrose bereits allein mittels CS-Kathetersignale vorhergesagt werden kann. Bei Vorliegen mehrerer der genannten Faktoren und Unterschreiten eines bestimmten Cut-off-Werts der CS-Katheteramplitude könnte damit anstelle einer reinen PV-fokussierten Cryoablation

primär ein 3D-Mapping basiertes EAVM des LA durchgeführt werden, um die Fibrose bereits während der ersten Katheterablation zusätzlich zur PVI zu behandeln.

Um nachvollziehen zu können, wieso die Hypothese mittels CS-Kathetersignale eine Aussage über den LA treffen zu können aufgestellt wurde, wird im Folgenden zunächst auf den anatomischen Verlauf des CS eingegangen (Abb. 9). Der CS drainiert den größten Teil des kardialen Blutes (Schünke et al., 2015) und mündet als Fortsetzung der *Vena cardiaca magna* (Ahmed et al., 2019) nahe der *Vena cava inferior* in das rechte Atrium (Schünke et al., 2015). Er verläuft als interatriale Verbindung (Chauvin et al., 2000) im posterior gelegenen *Sulcus coronarius inferior* zu den Vorhöfen (Schünke et al., 2015).

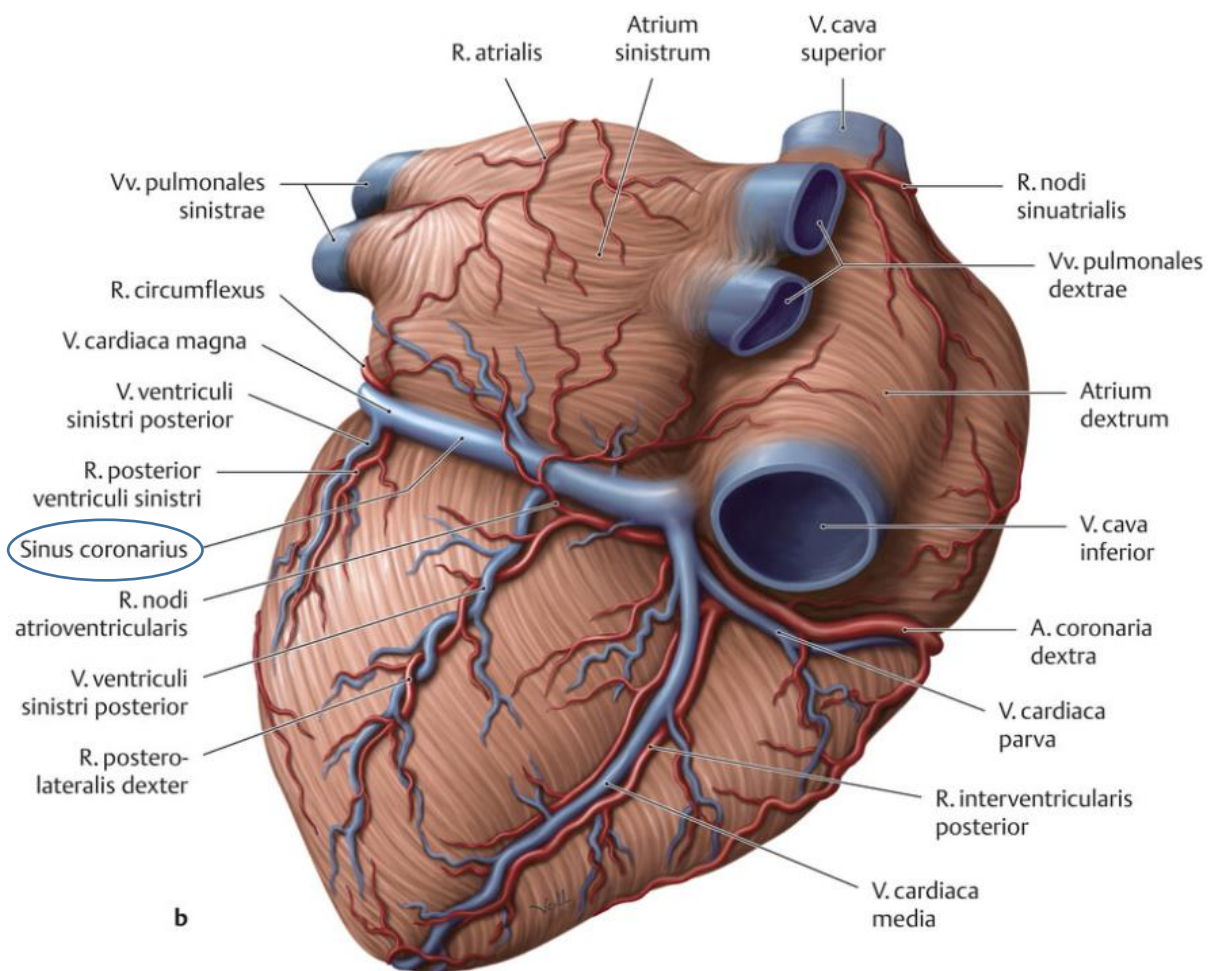


Abb. 9: Anatomischer Verlauf des *Sinus coronarius* (modifiziert nach Schünke et al., 2015)

Im Gegensatz zu Venen wird der CS von linksatrialen Muskelfasern umhüllt (Chauvin et al., 2000) und ist an der elektrischen Leitung im LA beteiligt (Morita et al., 2012). Dadurch

können durch einen in den CS eingeführten Diagnostikkatheter, den CS-Katheter, während einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) CS-Potenziale abgeleitet werden. Sie geben Auskunft über die Vorhofaktivierung. Durch Interpretation der Amplitudenhöhe und Frequenz gelingt letztlich die Differenzierung von Nah- und Fernfeld-Potenzialen (Yin et al., 2017). Dabei werden Potenziale mit höherer Amplitude und Frequenz, von der Myokardmanschette des CS ausgehend interpretiert, während niederamplitudige Potenziale mit niedriger Frequenz als im LA lokalisierte Signale betrachtet werden (Antz et al., 1998; Traykov et al., 2011; Traykov, 2015). Die Aufzeichnung komplexer Elektrogramme bzw. die Registrierung von mehr als zwei Auslenkungen auf dem CS-Katheter gilt als pathologisch (Teh et al., 2010).

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse aller konsekutiv am Krankenhaus Porz am Rhein durchgeführten VHF-Ablationen, bei denen im Zeitraum von Januar 2016 bis Oktober 2019 ein 3D-Mapping des LA durchgeführt wurde.

Die Einschlusskriterien für die Studie waren, dass das Mapping im Rahmen einer Katheterablation bei VHF mittels CARTO® 3-System durchgeführt wurde und dass alle der in der Studie eingeschlossenen Patienten mindestens einmal zuvor eine VHF-Ablation erhalten hatten. Eingeschlossen wurden Frauen und Männer jeglichen Alters. Insgesamt wurden 284 Patientendaten erhoben, von denen nur die elektroanatomischen Maps in die Auswertung eingeschlossen wurden, die ausreichend Signale in allen anatomischen Arealen aufwiesen (mindestens drei Punkte pro anatomischem Areal). Dadurch ergab sich eine Summe von 253 auswertbaren Maps.

2.2 Prozedur

2.2.1 Vorbereitung

Für die Durchführung der 3D-PVI wurden die Patienten zur Überwachung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung während der Untersuchung an das Monitoring angeschlossen. Des Weiteren wurden den Patienten Defibrillationselektroden und sechs Elektroden-Patches aufgeklebt. Im Anschluss wurden die Patienten auf dem Untersuchungstisch gelagert und steril abgedeckt.

2.2.2 Venöse Zugänge und transseptale Punktion

Nach Betäubung der rechten Leiste mit dem Lokalanästhetikum Lidocain wurde die *Vena femoralis dextra* dreifach punktiert und in Seldinger-Technik drei Schleusen eingeführt, darunter zunächst zwei 8 F-Schleusen (Radiofocus®, Terumo) und eine lange 8,5 F-Schleuse (HeartSpan® ML1 Curve, Merit Medical). Über die beiden 8 F-Schleusen wurden der CS-Katheter (Dynamic XT™, Boston Scientific; 6 F; 8 Elektroden in 2-5-2 mm-

Abständen) (Abb. 10) und der RV-Katheter (Supreme™, St. Jude Medical; 5 F; 4 Elektroden in 5 mm-Abständen) eingeführt und an entsprechender Stelle positioniert.



Abb. 10: CS-Katheter Dynamic XT™ in 6 F mit acht in 2-5-2 mm-Abständen angeordneten Elektroden zur Potenzialableitung (CS = Coronarsinus) (modifiziert nach Boston Scientific, 2021)

Zur transseptalen Punktion wurde über die 8,5 F-Schleuse eine 71 cm lange Brockenbrough-Nadel (BRK1-XS, Abbott) vorgeschoben, die nach erfolgter transseptaler Punktion wieder zurückgezogen wurde. Durch Kontrastmittelgabe über die lange Schleuse und Pacing auf dem RV-Katheter konnte durch entsprechende Füllung des LA mit Kontrastmittel die Anatomie des LA angiographisch nachvollzogen werden. Danach wurde über die transseptale Schleuse ein Draht vorgeschoben, die Schleuse entfernt und auf eine steuerbare 8,5 F-Schleuse (Destino™ REACH, Biotronik) gewechselt. Dann wurde der RV-Katheter samt Schleuse entfernt und die lange 8,5 F-Schleuse zur zweiten transseptalen Punktion erneut eingeführt. Im Anschluss wurde über die steuerbare 8,5 F-Schleuse der Ablationskatheter mit gekühlter Spitze (THERMOCOOL SMARTTOUCH® Bi-Directional Catheter, Biosense Webster; 7,5 F; 4 Elektroden in 1-6-2 mm-Abständen, darunter eine 3,5 mm lange Elektrode an der Katheterspitze) in das LA vorgeschoben sowie der Mappingkatheter (PENTARAY™ (22 Elektroden in 2-6-2 mm-Abständen) oder LASSO™ (20 Elektroden in 6 mm-Abständen), Biosense Webster; 7 F) (Abb. 11) über die andere nicht steuerbare transseptale 8,5 F-Schleuse.

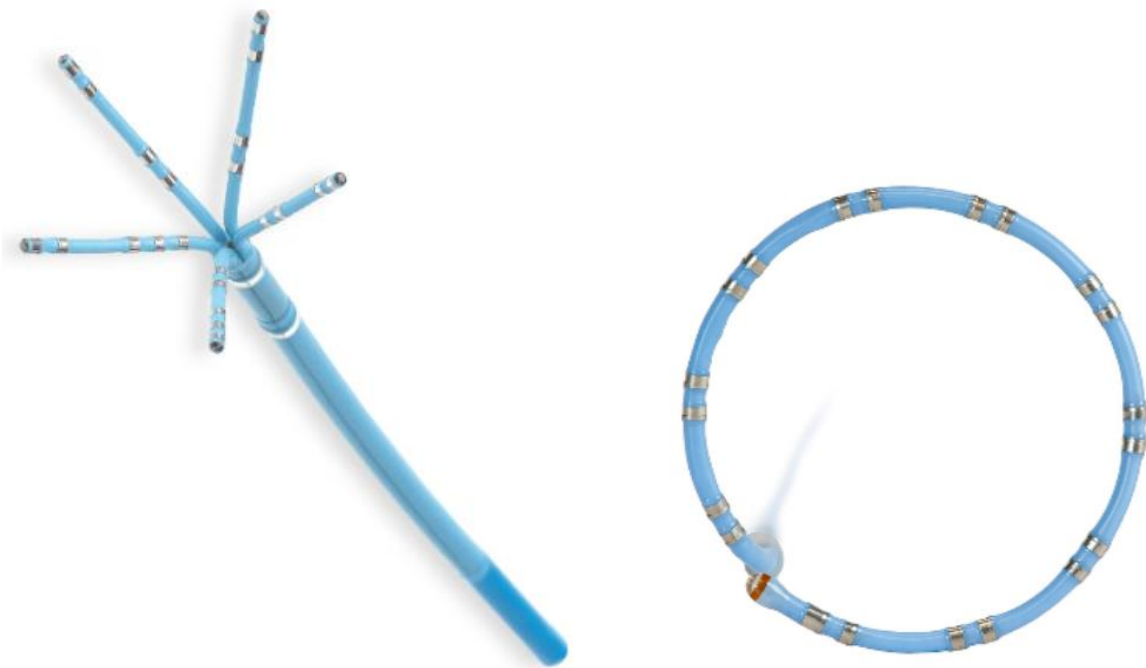


Abb. 11: Mappingkatheter, links Pentaray™ in 7 F mit 22 in 2-6-2 mm-Abständen angeordneten Elektroden (Biosense Webster Part of the Johnson & Johnson Company, 2021a) und rechts Lasso™ in 7 F mit 20 in 6 mm-Abständen angeordneten Elektroden (modifiziert nach Biosense Webster Part of the Johnson & Johnson Company, 2021b)

Abbildung 12 zeigt eine fluoroskopische Darstellung von CS-Katheter, Mappingkatheter und Ablationskatheter nach transseptaler Punktion aus dem Krankenhaus Porz am Rhein.

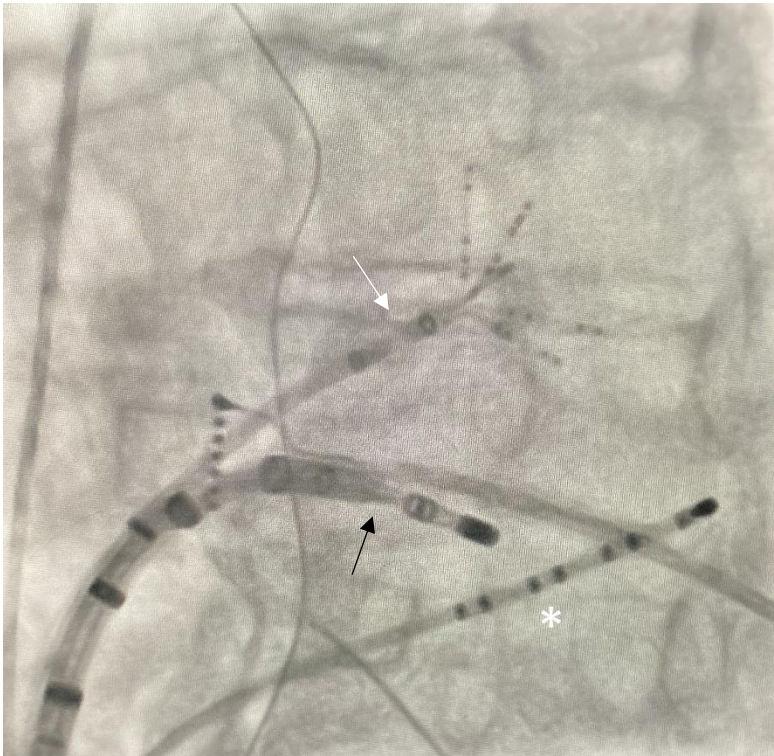


Abb. 12: Fluoroskopische Darstellung in LAO 40° von Coronarsinus-Katheter (Sternchen), Mappingkatheter (Pentaray™; weißer Pfeil) und Ablationskatheter (schwarzer Pfeil) nach transseptaler Punktion (aus der elektrophysiologischen Abteilung am Krankenhaus Porz am Rhein, 2019)

Die beiden transseptalen Punktionen wurden bei komplizierten anatomischen Verhältnissen unter sonografischer Kontrolle mittels TEE durchgeführt. Die transseptalen Schleusen wurden wiederholt mit heparinisierte Lösung gespült. Nach der ersten transseptalen Punktion beginnend wurden die Patienten während der EPU vollheparinisiert, wobei eine Activated clotting time (ACT) von 300-350 Sekunden angestrebt wurde.

2.2.3 Ablation

Nach Einführen der benötigten Katheter wurde mit Hilfe des Mappingkatheters zunächst ein EAM erstellt. Im Anschluss wurde untersucht, ob die zuvor in einer PVI mit Cryoballon durchgeführten Ablationslinien um die PV weiterhin lückenlos und die PV somit isoliert waren. Dazu wurde der Mappingkatheter jeweils nacheinander in jede der PV vorgeschoben. Waren durch anschließendes Pacing auf dem Mappingkatheter keine atrialen Erregungen auf dem Ablationskatheter provozierbar, lag damit ein sogenannter

„Exit-Block“ (Calkins et al., 2018) vor und die entsprechende PV erwies sich damit weiterhin isoliert. Dies bedeutet, dass die zuvor mittels Cryo- oder RF-Energie gezogene Ablationslinie weiterhin lückenlos war und somit elektrische Impulse aus den PV nicht mehr auf das LA übergeleitet werden konnten. Das Ziehen einer erneuten Ablationslinie um die PV war daher nicht erforderlich. Lag kein Exit-Block vor, wurde das Segment der entsprechenden PV erneut abladiert. Anschließend wurde der Mappingkatheter vorsichtig über die gesamte Innenfläche des LA bewegt, um in allen anatomischen Bereichen elektrische Voltagepunkte aufzeichnen zu können und somit eine mögliche linksatriale Fibrose detektieren zu können.

Im Falle einer nachgewiesenen Fibrose im EAVM lag es in der Entscheidung des Untersuchers, diese durch lineare oder zirkuläre Ablationslinien zu isolieren. Diese wurde auf beiden Seiten mit anderen elektrisch isolierten Strukturen verbunden. Beispielsweise wurde bei Fibrose im superioren Bereich des LA eine Ablationslinie (hier als sogenannte Dachlinie) von der linken superioren PV zur rechten superioren PV gezogen. Fibroseareale im Bereich der linksatrialen Vorderwand wurden durch eine Ablationslinie isoliert, die den Mitralanulus mit den linken PV (Mitralisthmuslinie) oder einer bereits vorhandenen Dachlinie (anteriore Linie) verbindet. Im Anschluss wurde kontrolliert, ob die gezogene Ablationslinie durchgängig isoliert ist. Dazu wurde der Mappingkatheter auf eine Seite der Linie gelegt und der Ablationskatheter auf die andere. Auf einem der beiden Katheter wurde dann stimuliert und überprüft, ob auf dem jeweils anderen Katheter früh übergeleitete Signale auftraten. War dies nicht der Fall, konnte von einem kompletten Leitungsblock ausgegangen werden. Trat jedoch weiterhin elektrische Leitung auf, wurde mit dem Ablationskatheter die Ablationslinie abgetastet und eruiert, an welcher Stelle der Linie eine elektrische Lücke bestand. An entsprechender Stelle wurde dann erneut abladiert.

Während der Ablation diente der Ablationsindex, der sich aus den Parametern Energie, Zeit, Anpressdruck und Katheterstabilität zusammensetzt, als Orientierung. Dieser sollte für die Vorderwand einen Wert von ungefähr 550 erreichen, während er an der Hinterwand aufgrund der Nähe zum Ösophagus bei ungefähr 450 liegt. Im restlichen LA wurden Werte zwischen 450 und 550 angestrebt. Bei entsprechendem Ablationsindex von 450 bis 550 wurde mit ca. 30 Watt und einem Anpressdruck von 10 bis 20 Gramm für ca. 30 Sekunden

an einer Stelle ablatiert. Währenddessen wurden Temperaturen von maximal 42 °C erreicht und NaCl mit 15 ml/min über die Katheterspitze abgegeben.

2.2.4 Postinterventioneller Verlauf

Im Anschluss an die Ablation sowie am zweiten postinterventionellen Tag vor Entlassung aus der stationären Behandlung wurde bei allen Patienten zum Ausschluss eines Perikardergusses eine transthorakale Echokardiografie durchgeführt. Des Weiteren erhielten die Patienten routinemäßig ein 12-Kanal-EKG.

2.3 Untersuchte Parameter

Zu den Patientencharakteristika, die in die Analyse der Arbeit eingegangen sind, gehören die allgemeinen mit VHF assoziierten Risikofaktoren, kardiale Begleiterkrankungen, die VHF-Klassifikation, der CHA₂DS₂VASc-Score und der EHRA-Score sowie der Zeitraum seit VHF-Erstdiagnose. Diese Daten wurden den Patientenakten entnommen.

Außerdem wurden dem CARTO® 3-System die während der Ablationen erstellten 3D-Maps und akquirierten CS-Kathetersignale entnommen, die dort aus den einzelnen Untersuchungen gespeichert wurden.

Für die Auswertung wurden die elektrischen Signale (gemessen in mV) der beiden proximal auf dem CS-Katheter befindlichen Elektrodenpaare CS7/8 und CS5/6 als „CS proximal“ gemittelt und die distalen Elektrodenpaare CS3/4 und CS1/2 als „CS distal“.

Zur Beschreibung der Fibroseausbreitung wurde das LA anhand der definierten Arealeinstellungen des Computerprogrammes in fünf anatomische Bereiche unterteilt (anterior, posterior, linkslateral, rechtslateral und superior). Aus jedem dieser Bereiche wurden bei der Auswertung der 3D-Maps drei gleichmäßig verteilte Signalpunkte ausgewählt. Jedes Elektrogramm von unter 0,5 mV Feldstärke wurde als Fibrose definiert. Wenn ein anatomisches Areal Fibrose aufwies, wurde ein weiterer Punkt aus diesem Bereich zur Bestätigung ausgewählt. Für jedes anatomische Areal wurde der Mittelwert dieser Signalamplituden als Parameter erfasst.

Ferner wurden für den Parameter Fibroseausbreitung die mittels CARTO® 3 erstellten 3D-Maps auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Fibrose in jedem anatomischen Bereich des LA, also im anterioren, posterioren, linkslateralen, rechtslateralen und superioren Areal überprüft. Das Vorhandensein von Fibrose in einem anatomischen Areal entspricht einem Punktwert von eins; bei Nichtvorhandensein von Fibrose wurde der Punktwert null notiert. Die Anzahl der von Fibrose betroffenen anatomischen Bereiche wurde jeweils zu einem Gesamtwert addiert. Die Fibroseausbreitung kann somit einen Wert von null bis fünf annehmen.

2.4 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistic, Version 26.0 durchgeführt. Zur Beschreibung der Daten wurden der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, der Median sowie Minimum und Maximum bestimmt. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Um den Einfluss allgemeiner mit VHF assoziierter Risikofaktoren und kardialer Begleiterkrankungen sowie des CHA₂DS₂VASc-Scores auf die Fibroseausbreitung zu untersuchen, wurde eine multiple lineare Regression angewendet. In der Analyse der allgemeinen Risikofaktoren wurde sie als hierarchische lineare Regression durchgeführt. Dabei sind in die erste Stufe die soziodemografischen Faktoren Alter und Geschlecht eingegangen und in die zweite zusätzlich der Body-Mass-Index (BMI), die arterielle Hypertonie, die Hyperlipidämie, der Diabetes mellitus und das OSAS. Mit Hilfe der hierarchischen linearen Regression sollte überprüft werden, ob der Einschluss der weiteren fünf Prädiktoren eine Verbesserung der Vorhersage bezüglich einer etwaigen Fibroseausbreitung bewirkt.

Um zu ermitteln, wie gut die CS-Werte gemeinsam die Werte in den anatomischen Arealen vorhersagen können, wurde für fünf Areale jeweils eine multiple lineare Regression durchgeführt, die den Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen (CS proximal, CS distal) auf eine abhängige Variable (anterior, posterior, linkslateral, rechtslateral und superior) bestimmt.

Zunächst wurde dabei eruiert, ob die Voraussetzungen für eine multiple lineare Regression erfüllt sind. Zur Überprüfung von Autokorrelationen wurden sämtliche erhobene Daten dem Durbin-Watson-Test unterzogen. Idealerweise sollte der Wert der Durbin-Watson-Statistik bei ungefähr zwei liegen, während die kritischen Werte eins und drei auf Autokorrelationen hindeuten (Field, 2018). Um Multikollinearität bzw. eine starke lineare Beziehung unter den Prädiktoren auszuschließen, sollte der Varianz-Inflations-Faktor (VIF) nicht größer als zehn sein und die Toleranz-Statistik, welche der Kehrwert des VIF ist, somit nicht kleiner als 0,1 (Field, 2018). Zur Beurteilung der Normalverteilung der Residuen dient die grafische Darstellung in einem Histogramm. Im Falle einer Normalverteilung zeigt dieses einen sigmoiden Kurvenverlauf (Field, 2018). Weitere Voraussetzungen sind die Homoskedastizität und die Linearität der Zusammenhänge, die mittels Streudiagramm der standardisierten Residuen gemäß allgemein anerkannter statistischer Standards geprüft wurden. Um Verletzungen der Normalverteilung und Homoskedastizität entgegenzuwirken, wurde Bootstrapping angewendet (Field, 2018). Zur Bestimmung der Aussagekraft des Modells wurde der Determinationskoeffizient R^2 berechnet, welcher den Anteil der erklärten Varianz beschreibt. Nach Cohen (1988) gilt dabei ein R^2 von 0,02 als geringe, von 0,13 als mittlere und ein R^2 ab 0,26 als hohe Varianzaufklärung.

Außerdem wurde unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests, der die Beziehung zwischen zwei kategorialen Variablen beschreibt (Field, 2018), untersucht, ob es möglich ist, das allgemeine Vorhandensein von Fibrose mit Hilfe verschiedener Parameter vorherzusagen. Dabei wurde die Fibrose in Einzelbetrachtungen jeweils zusammen mit dem Alter, dem Geschlecht und dem CHA₂DS₂VASc-Score analysiert. Die Stärke des Zusammenhangs wurde durch den Phi-Koeffizient (ϕ) und Cramers V beschrieben. Nach Cohen (1988) definieren sie bei einem Wert von 0,1 einen kleinen, bei 0,3 einen mittleren und bei 0,5 einen großen Effekt.

Ferner wurde die Ausbreitung von Fibrose in Abhängigkeit vom Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein der einzelnen Herzklappenvitien untersucht. Da der zentrale Grenzwertsatz besagt, dass bei ausreichend großen Stichproben ($n \geq 30$) die Stichprobenkennwerte unabhängig von der Verteilung der Messwerte innerhalb der Stichprobe normalverteilt sind (Field, 2018), wurde zunächst geprüft, bei welchen

Klappenvitien sowohl die Stichprobe derer, bei denen das Vitium vorhanden ist, als auch die Stichprobe derer, bei denen das Vitium nicht vorhanden ist, ausreichend groß ist ($n \geq 30$). Da dies für die Klappenvitien Aortenklappeninsuffizienz und Trikuspidalklappeninsuffizienz zutraf, wurde hier nach Testung der Variable Fibroseausbreitung auf Varianzhomogenität der t-Test angewendet. Der t-Test ist ein parametrischer Test, welcher zwei Mittelwerte miteinander vergleicht (Field, 2018), in diesem Fall also den Mittelwert der Fibroseausbreitung bei Vorliegen des jeweiligen Klappenvitiums mit dem Mittelwert der Fibroseausbreitung bei Nichtvorhandensein des Klappenvitiums. In den Fällen, in denen der zentrale Grenzwertsatz nicht zutrifft (Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose und Pulmonalklappeninsuffizienz), wurden die Daten zunächst auf Normalverteilung der Fibroseausbreitung in beiden Gruppen und auf Varianzhomogenität, welche die Voraussetzungen für den t-Test sind, geprüft. Auf Normalverteilung getestet wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests sowie mittels grafischer Darstellung durch ein Histogramm und Q-Q-Plots. Nimmt der Shapiro-Wilk-Test einen nicht signifikanten Wert ($p \geq 0,050$) an, ist die Voraussetzung der Normalverteilung gegeben. Ebenso erfüllt ist sie, wenn das Histogramm einen sigmoiden Kurvenverlauf abbildet und in den Q-Q-Plots alle Werte auf einer Geraden liegen. Unter Anwendung des Levene-Tests wurden die Daten auf Varianzhomogenität geprüft. Diese ist gegeben, wenn der Levene-Test nicht signifikant ist ($p \geq 0,050$). Da diese Voraussetzungen bei den Klappenvitien Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose und Pulmonalklappeninsuffizienz nicht erfüllt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test, ein nicht-parametrischer Test zum Vergleich von zwei Gruppen, durchgeführt (Field, 2018).

Ebenso wurde mittels t-Test paroxysmales und persistierendes VHF mit der Fibroseausbreitung verglichen. Die Voraussetzung der Normalverteilung für den t-Test war hier aufgrund des zentralen Grenzwertsatzes für beide Gruppen erfüllt. Gleichmaßen war die Voraussetzung der Varianzhomogenität gemäß der Levene-Statistik gegeben.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der EHRA-Klassifikation und der Fibroseausbreitung gibt. Da eine Verletzung der Normalverteilungsannahme vorlag, wurde statt einer ANOVA der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Bei den t-Tests, den Mann-Whitney-U-Tests und dem Kruskal-Wallis-Test wurde r als Effektstärke berechnet. Nach Cohen 1988 gilt dabei ein r von 0,1 als kleiner Effekt, von 0,3 als mittlerer und ein r ab 0,5 als großer Effekt.

Des Weiteren wurden bivariate Korrelationen nach Pearson durchgeführt.

Als statistisch signifikant wurde in allen statistischen Analysen ein zweiseitiger p-Wert von unter 0,050 angesehen.

Ferner wurde mittels Grenzwertoptimierungskurve (ROC)-Kurve, die eine graphische Darstellung der Gesamtheit aller möglichen Cut-off- bzw. Schwellenwerte mit der dazugehörigen Sensitivität und Spezifität liefert (Jensen et al., 1996; Obuchowski, 2003), für das LA sowie für die einzelnen linksatrialen anatomischen Bereiche ein Schwellenwert der elektrischen Feldstärken bestimmt, ab dem bei Unterschreiten mit hoher Wahrscheinlichkeit von Fibrose auszugehen ist. Mit Hilfe der Fläche unter der Kurve (AUC) wurde dabei die Aussagekraft der Daten bewertet (Obuchowski, 2003). Beträgt der Wert dieser Fläche mehr als 0,5, ist davon auszugehen, dass ein diagnostischer Test valide ist (Obuchowski, 2003). Je mehr sich die Fläche dem Wert 1,0 nähert, desto aussagekräftiger ist er (Obuchowski, 2003).

3. Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

Das durchschnittliche Alter des untersuchten Patientenkollektivs von 284 Patienten, darunter 197 Männer und 87 Frauen, betrug 63,6 Jahre, wobei die Frauen im Durchschnitt ca. 6 Jahre älter waren. 122 Patienten wiesen paroxysmales und 162 persistierendes VHF auf. Die Rhythmusstörung bestand im Durchschnitt seit 8,0 Jahren. Der durchschnittliche BMI lag bei 27,3. Aus den Vorerkrankungen der Patienten geht hervor, dass mehr als die Hälfte eine arterielle Hypertonie hatte (63,0 %), 26,0 % hatten eine Hyperlipidämie und 8,5 % einen Diabetes mellitus. Darüber hinaus litten 11,3 % unter einem OSAS und 11,6 % der Patienten erlitten in der Vorgeschichte einen Schlaganfall oder eine TIA. Die GFR betrug durchschnittlich 78,1 ml/min. Außerdem war bei 67,3 % der Patienten mehr als ein Klappenvitium bekannt. Ein geringerer Anteil der Untersuchten litt unter einem CCS (21,1 %). Die EF lag im Durchschnitt bei 57,9 %, der CHA₂DS₂VASc-Score bei 2,1 Punkten und der EHRA-Score bei 2,9. Bei fast allen Patienten (276 (97,2 %)) erfolgte eine Einnahme von OAK. Bis auf 14,9 % dieser Patienten erhielt der Rest (85,1 %) eine Therapie mit NOAK. Eine detaillierte Aufführung der Basischarakteristika und der medikamentösen Therapie sind den beiden folgenden Tabellen zu entnehmen.

Tab. 4: Basischarakteristika

Basischarakteristika		
Geschlecht	männlich	197 (69,37 %)
	weiblich	87 (30,63 %)
Alter (Jahre)	insgesamt	63,63 ($\pm$ 10,68)
	der Männer	61,89 ($\pm$ 10,53)
	der Frauen	67,56 ($\pm$ 10,00)
Vorhofflimmer-Klassifikation	paroxysmal	122 (42,96 %)
	persistierend	162 (57,04 %)
Zeitraum seit VHF-Erstdiagnose (Jahre)		8,02 ($\pm$ 6,38)
Body-Mass-Index (m/kg ²)		27,29 ($\pm$ 4,06)
Hypertonie		179 (63,03 %)
Hyperlipidämie		74 (26,06 %)
Diabetes mellitus		24 (8,45 %)
OSAS		32 (11,27 %)
GFR (ml/min)		78,11 ($\pm$ 13,02)
Schlaganfall/TIA		33 (11,62 %)
Chronisches Koronarsyndrom		60 (21,13 %)
Klappenvitien	0-1 Klappenvitium	93 (32,75 %)
	> 1 Klappenvitium	191 (67,25 %)
Ejektionsfraktion (%)		57,92 ($\pm$ 8,73)
CHA ₂ DS ₂ VASc-Score		2,09 ($\pm$ 1,47)
EHRA-Score		2,87 ($\pm$ 0,51)

(EHRA = European Heart Rhythm Association, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, OSAS = Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, TIA = Transitorische ischämische Attacke)

Tab. 5: Medikamentöse Therapie

Medikamentöse Therapie		
Orale Antikoagulantien	Marcumar	41 (14,44 %)
	Eliquis	73 (25,70 %)
	Lixiana	35 (12,32 %)
	Pradaxa	14 (4,93 %)
	Xarelto	113 (39,79 %)
Frequenzkontrolle	Betablocker	204 (71,83 %)
	Ca ²⁺ -Kanalblocker vom Verapamil-Typ	3 (1,06 %)
	Digitalis	2 (0,70 %)
Rhythmuskontrolle	Amiodaron	61 (21,48 %)
	Dronedaron	10 (3,52 %)
	Flecainid	83 (29,23 %)
	Propafenon	3 (1,06 %)

Bei Auswertung der mit CARTO® 3 erstellten 3D-Maps fiel auf, dass 217 der in der Studie eingeschlossenen Patienten linksatrial Fibrose aufwiesen, die durchschnittlich 2,4 anatomische Bereiche umfasste (Tab. 6). Dabei war die Vorderwand des LA in allen Maps am häufigsten von Fibrose betroffen (59,5 %). In absteigender Häufigkeit enthielten das superiore Areal (52,5 %), das rechtslaterale (47,9 %), das posteriore (40,5 %) und das linkslaterale Areal (39,4 %) Fibrose.

Tab. 6: Fibroseverteilung

Fibroseverteilung		
Fibrose (n)		217 (76,41 %)
Betroffene Fibroseareale pro Patient (n)		2,40 ($\pm$ 1,87)
Fibrose-areale	anterior (n)	169 (59,51 %)
	posterior (n)	115 (40,49 %)
	linkslateral (n)	112 (39,44 %)
	rechtslateral (n)	136 (47,89 %)
	superior (n)	149 (52,46 %)

3.2 Allgemeine Risikofaktoren und Fibrose

In der Analyse der allgemeinen mit VHF assoziierten Risikofaktoren korrelierten das Alter in mittlerem bis hohem Maße ($r = 0,38$; $p < 0,001$), das Geschlecht in mittlerem ($r = 0,31$; $p < 0,001$) und die arterielle Hypertonie in leichtem Maße ($r = 0,13$; $p = 0,031$) signifikant mit der Fibroseausbreitung (Tab. 7). Demnach stieg die Anzahl der von Fibrose betroffenen anatomischen Areale mit zunehmendem Alter und Blutdruck. Zudem waren bei Frauen im Durchschnitt 1,3 anatomische Bereiche mehr von Fibrose betroffen. Sie wiesen im Durchschnitt in 3,3 anatomischen Arealen Fibrose auf, während dies bei Männern 2,0 Areale waren ($p < 0,001$).

Tab. 7: Ausbreitung der Fibrose in Abhängigkeit allgemeiner mit VHF assoziierter Risikofaktoren samt Darstellung der Korrelationen dieser Risikofaktoren mit Fibroseausbreitung

		MW	SD	Mdn	Min	Max	r [BCa 95% CI] ¹	p
Alter							0,38 [0,28;0,49] ¹	< 0,001
Geschlecht	m	2,01	1,85	1,00	0,00	5,00	0,31 [0,20;0,42] ²	< 0,001
	w	3,28	1,61	3,00	0,00	5,00		
BMI							0,01 [-0,11;0,11] ¹	0,984
Arterielle Hypertonie		2,58	1,89	3,00	0,00	5,00	0,13 [0,01;0,26] ²	0,031
Hyperlipidämie		2,53	1,84	3,00	0,00	5,00	0,04 [-0,08;0,16] ²	0,491
Diabetes mellitus		2,58	1,77	3,00	0,00	5,00	0,03 [-0,09;0,15] ²	0,613
OSAS		2,56	1,87	2,00	0,00	5,00	0,03 [-0,08;0,13] ²	0,598

(¹ = Pearson-Korrelation; ² = Punkt-biseriale Korrelation; MW, SD, Mdn, Min und Max = Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der Anzahl anatomischer Areale, in denen Fibrose nachgewiesen wurde; BMI = Body-Mass-Index, m = männlich, OSAS = Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, VHF = Vorhofflimmern, w = weiblich; Konfidenzintervalle basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

Des Weiteren zeigte der Chi²-Test, dass bei Frauen signifikant häufiger Fibrose vorlag als bei Männern (Frauen 92,0 % versus (vs.) Männer 69,5 %; $p < 0,001$) (Abb. 13).

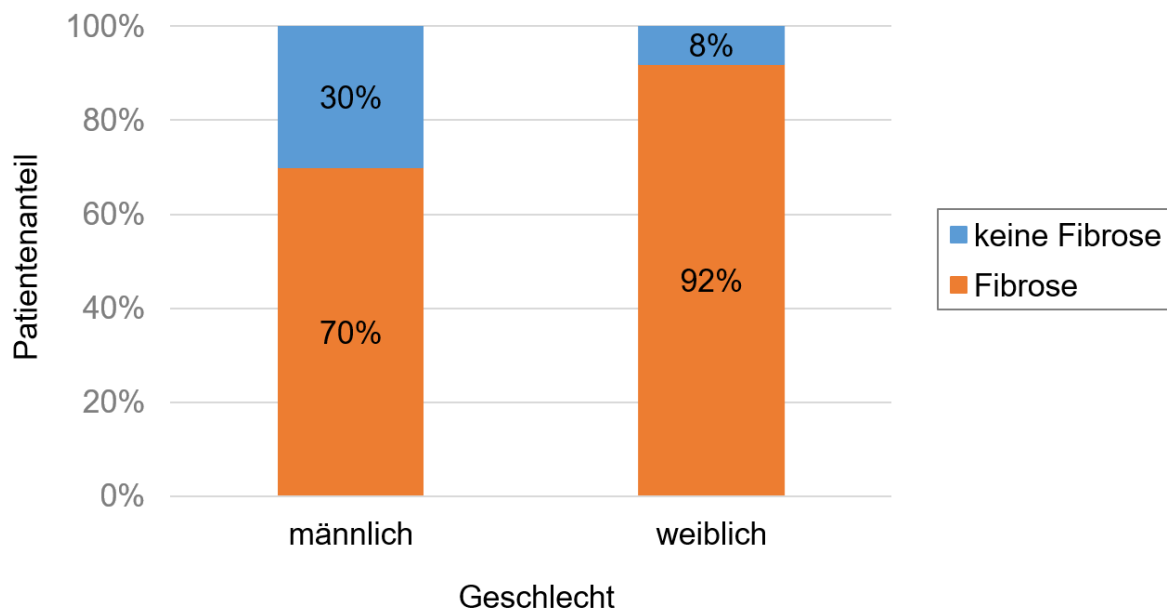


Abb. 13: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Fibrose

Um einen alleinigen Einfluss des Alters auf die Fibrose zu untersuchen, wurden die Patienten in zwei Altersgruppen eingeteilt. Entsprechend des jüngsten in der Studie eingeschlossenen Patienten mit 22 Jahren und des ältesten Patienten mit 85 Jahren wurde die Einteilung so gewählt, dass beide Gruppen eine gleiche Anzahl von Jahren umfassen. Es konnte gezeigt werden, dass die ältere Patientengruppe (54- bis 85-Jährige) signifikant mehr Fibrose aufwies als die jüngere Gruppe (22- bis 53-Jährige) (79,8 % Fibrose vs. 58,7 % Fibrose; $X^2(1) = 9,55$; $p = 0,002$; $\phi = 0,18$), siehe Abbildung 14.

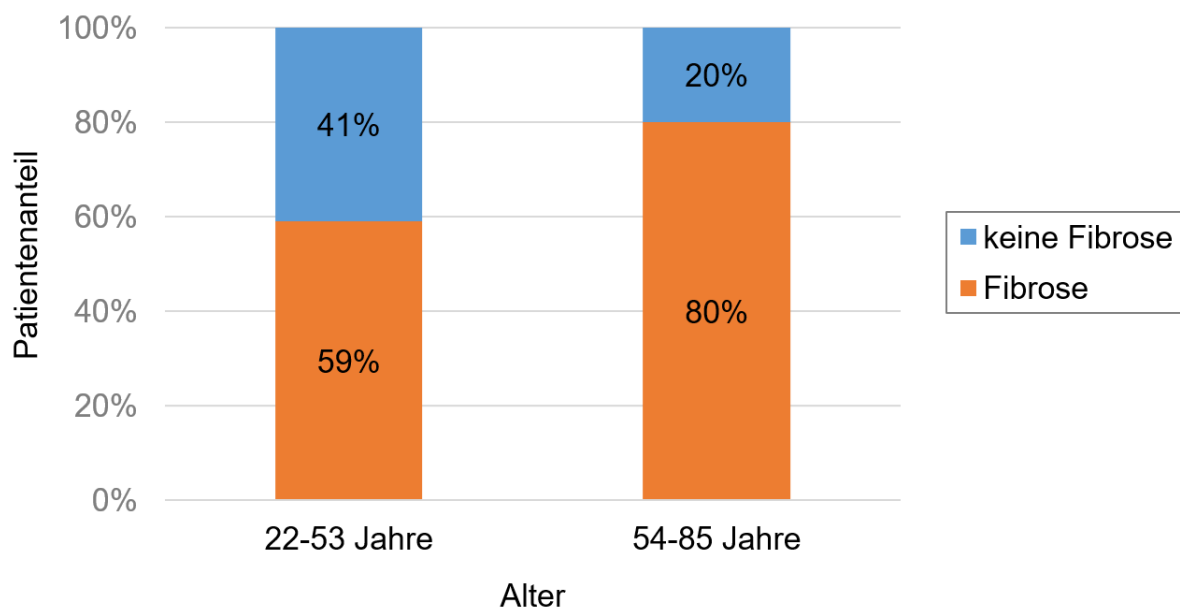


Abb. 14: Zusammenhang zwischen Alter und Fibrose

Ferner wurde unter Anwendung einer hierarchischen Regression eruiert, ob neben den soziodemografischen Faktoren Alter und Geschlecht, der Einschluss weiterer Risikofaktoren (BMI, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und OSAS) eine Verbesserung der Vorhersage bezüglich einer etwaigen Fibroseausbreitung bewirkt (Tab. 8). Modell 1 als erste Stufe der hierarchischen linearen Regression, welches die Prädiktoren Alter und Geschlecht umfasste, klärte 19 % der Varianz auf und hat damit einen signifikanten Einfluss auf die Fibroseausbreitung ($F(2,281) = 34,70$; $p < 0,001$). Modell 2 beinhaltete neben Alter und Geschlecht auch die Prädiktoren BMI, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und OSAS. Ihr Einschluss bewirkte dabei keine signifikante Verbesserung bezüglich der Vorhersage der Fibroseausbreitung ($\Delta R^2 = 0,02$; $p < 0,001$). An den Regressionsgewichten (B) der beiden signifikanten

Prädiktoren Alter und Geschlecht ist zu erkennen, dass sich mit Zunahme des Alters um ein Jahr, die Fibrose in Modell 1, das heißt unter Mitberücksichtigung des Geschlechts, auf durchschnittlich 0,1 anatomische Areale mehr ausbreitete. Bezüglich des Geschlechts konnte gezeigt werden, dass Frauen im Vergleich zu Männern unter Einbezug des Alters in ungefähr 0,9 anatomischen Bereichen mehr Fibrose aufwiesen. Bei Betrachtung der standardisierten Werte (β), mit Hilfe derer die Prädiktoren untereinander verglichen werden können, zeigte sich, dass das Alter eine größere Zunahme der Fibrose bewirkte als das Geschlecht (Alter $\beta = 0,33$; Geschlecht $\beta = 0,23$).

Tab. 8: Lineare Regression der Fibroseausbreitung aus den allgemeinen mit Vorhofflimmern assoziierten Risikofaktoren

Modell		<i>B</i>	<i>SE_B</i>	β	<i>p</i>
1	Alter	0,06	0,01	0,33	0,001
	Geschlecht	0,94	0,21	0,23	0,001
2	Alter	0,06	0,01	0,35	0,001
	Geschlecht	1,03	0,21	0,25	0,001
	Body-Mass-Index	0,04	0,03	0,09	0,133
	Arterielle Hypertonie	-0,01	0,23	-0,01	0,956
	Hyperlipidämie	-0,21	0,24	-0,05	0,362
	Diabetes mellitus	0,36	0,32	0,05	0,260
	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	0,25	0,34	0,04	0,468

(abhängige Variable: Fibroseausbreitung; $R^2 = 0,20$ (korrigiert = 0,19), $p < 0,001$ für Modell 1; $R^2 = 0,21$ (korrigiert = 0,19), $p = 0,358$ für Modell 2; $\Delta R^2 = 0,02$, $p < 0,001$; Standardfehler und Signifikanz basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

3.3 Kardiale Begleiterkrankungen und Fibrose

Um einen etwaigen systematischen Zusammenhang zwischen kardialen Begleiterkrankungen und der Fibroseausbreitung zu untersuchen, wurden das CCS, die Klappenvitien und die EF einer Analyse unterzogen. Dabei konnten 262 Datensätze analysiert werden. Hier zeigte sich, dass das CCS und die Klappenvitien auf kleinem bis mittlerem Effektniveau ($r = 0,21$; $p = 0,001$ und $0,22$; $p < 0,001$) signifikant mit der Fibroseausbreitung korrelieren (Tab. 9).

Tab. 9: Ausbreitung der Fibrose in Abhängigkeit kardialer Begleiterkrankungen samt Darstellung der Korrelationen kardialer Begleiterkrankungen mit Fibroseausbreitung

kardiale Begleiterkrankungen		MW	SD	Mdn	Min	Max	r [BCa 95% CI]	p
CCS		3,10	1,84	4,00	0,00	5,00	0,21 [0,08;0,32] ²	0,001
Klappen- vitien	0-1	1,82	1,83	1,00	0,00	5,00	0,22 [0,08;0,34] ²	< 0,001
	> 1	2,68	1,85	3,00	0,00	5,00		
Ejektionsfraktion							-0,06 [-0,18;0,06] ¹	0,306

(¹ = Pearson-Korrelation; ² = Punkt-biseriale Korrelation; MW, SD, Mdn, Min und Max = Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der Anzahl anatomischer Areale, in denen Fibrose nachgewiesen wurde; CCS = Chronisches Koronarsyndrom; Konfidenzintervalle basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

Des Weiteren wurde festgestellt, dass das Modell der kardialen Begleiterkrankungen (Tab. 10) eine kleine bis mittlere Anpassungsgüte hat $R^2 = 0,09$ (korrigiert = 0,08) und signifikant Fibroseausbreitung voraussagt ($F(3,258) = 8,10$; $p < 0,001$). Dabei trugen die Prädiktoren CCS und Klappenitien gemeinsam signifikant zur Vorhersage bei. Demnach bewirkte das Vorliegen eines CCS eine Zunahme der Fibroseausbreitung um durchschnittlich 0,9 anatomische Areale und jedes weitere Klappenitium um 0,8. Mit Blick auf die standardisierten Werte (β) ist zu erkennen, dass die Klappenitien einen größeren Anstieg der Fibroseausbreitung bewirkten als das CCS.

Tab. 10: Lineare Regression der Fibroseausbreitung aus den kardialen Begleiterkrankungen

Kardiale Begleiterkrankungen	B	SE_B	β	p
Chronisches Koronarsyndrom	0,85	0,27	0,19	0,002
Klappenitien	0,81	0,24	0,21	0,001
Ejektionsfraktion	-0,01	0,01	-0,05	0,443

(abhängige Variable: Fibroseausbreitung; $R^2 = 0,09$ (korrigiert = 0,08), $p < 0,001$; Standardfehler und Signifikanz basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

3.4 Klappenitien und Fibrose

Ein Großteil der Patienten wies als Begleiterkrankung eine Mitral- (93,1 %) und eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (61,5 %) sowie eine Aortenklappeninsuffizienz (24,1 %) auf. Selten lag eine Pulmonalklappeninsuffizienz (3,8 %) oder eine Aortenklappenstenose (2,7 %) vor (Tab. 11).

Tab. 11: Ausbreitung der Fibrose in Abhängigkeit verschiedener Klappenvitien

Klappenvitien	N	MW	SD	Mdn	Min	Max
Mitralklappeninsuffizienz	244 (93,13 %)	2,40	1,88	2,00	0,00	5,00
Trikuspidalklappeninsuffizienz	161 (61,45 %)	2,54	1,83	3,00	0,00	5,00
Aortenklappeninsuffizienz	63 (24,05 %)	2,68	1,86	3,00	0,00	5,00
Pulmonalklappeninsuffizienz	10 (3,82 %)	2,60	1,96	3,00	0,00	5,00
Aortenklappenstenose	7 (2,67 %)	3,00	1,63	2,00	1,00	5,00

(MW, SD, Mdn, Min und Max = Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der Anzahl anatomischer Areale, in denen Fibrose nachgewiesen wurde)

Mittels multipler linearer Regression (Tab. 10) konnte zwar gezeigt werden, dass die Klappenvitien insgesamt ein signifikanter Prädiktor für die Fibroseausbreitung waren, jedoch konnten die einzelnen Klappenvitien aufgrund einer zu geringen Patientenzahl nicht signifikant mit Fibroseausbreitung assoziiert werden (Tab. 12 und Tab. 13).

Tab. 12: Mittelwertvergleich (mittels Mann-Whitney-U-Test) zwischen dem Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein der Klappenvitien Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose und Pulmonalklappeninsuffizienz in Bezug auf Fibroseausbreitung

Klappenvitien	U	z	p	r
Mitralklappeninsuffizienz	2.058,50	-0,45	0,652	-0,03
Aortenklappenstenose	740,00	-0,97	0,332	-0,06
Pulmonalklappeninsuffizienz	1178,00	-0,36	0,723	-0,02

Tab. 13: Mittelwertvergleich (mittels t-Test) zwischen dem Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein der Klappenvitien Trikuspidalklappeninsuffizienz und Aortenklappeninsuffizienz in Bezug auf Fibroseausbreitung

Klappenvitien	T	df	p	r
Trikuspidalklappeninsuffizienz	-1,69	260	0,093	0,10
Aortenklappeninsuffizienz	-1,44	260	0,151	0,09

3.5 Vorhofflimmer-Klassifikation und Fibrose

Es konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen von persistierendem VHF mit einer signifikant größeren Fibroseausdehnung assoziiert ist als paroxysmales VHF (2,0 anatomische Bereiche vs. 2,7 anatomische Bereiche; $r = 0,18$; $p = 0,002$) (Tab. 14 und Tab. 15).

Tab. 14: Ausbreitung der Fibrose in Abhängigkeit der VHF-Klassifikation samt Darstellung der Korrelation der VHF-Klassifikation mit Fibroseausbreitung

VHF-Klassifikation	MW	SD	Mdn	Min	Max	r [BCa 95% CI]	p
paroxysmal	2,01	1,77	2,00	0,00	5,00	0,18 [0,07;0,29] ²	0,002
persistierend	2,69	1,90	3,00	0,00	5,00		

(² = Punkt-biserial Korrelation; MW, SD, Mdn, Min und Max = Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der Anzahl anatomischer Areale, in denen Fibrose nachgewiesen wurde; VHF = Vorhofflimmern; Konfidenzintervalle basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

Tab. 15: Mittelwertvergleich (mittels t-Test) zwischen paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern in Bezug auf Fibroseausbreitung

	T	df	p	r
Vorhofflimmer-Klassifikation	-3,12	270,00	0,002	0,18

3.6 Zeitraum seit Vorhofflimmer-Erstdiagnose und Fibrose

Des Weiteren ergab sich, dass der Zeitraum seit der VHF-Erstdiagnose keinen Einfluss auf die Fibroseausbreitung hatte (Tab. 16).

Tab. 16: Darstellung der Korrelation des Zeitraums seit VHF-Erstdiagnose mit Fibroseausbreitung

	r [BCa 95% CI]	p
Zeitraum seit VHF-Erstdiagnose	-0,09 [-0,21;0,06] ¹	0,262

(¹ = Pearson-Korrelation; VHF = Vorhofflimmern; Konfidenzintervalle basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

3.7 CHA₂DS₂VASc-Score und Fibrose

Unsere Daten zeigen einen signifikanten Zusammenhang mittleren Effekts ($\phi = 0,35$) zwischen dem CHA₂DS₂VASc-Score und dem Vorhandensein von Fibrose ($X^2(6) = 34,01$; $p < 0,001$). Wie aus Abbildung 15 hervorgeht, stieg die Wahrscheinlichkeit der Fibrose mit Zunahme des CHA₂DS₂VASc-Scores. Der deutlichste Anstieg zeigte sich zwischen einem CHA₂DS₂VASc-Score von 1 auf 2; hier nahm der prozentuale Anteil der Fibrosepatienten mit 11,0 % am stärksten zu.

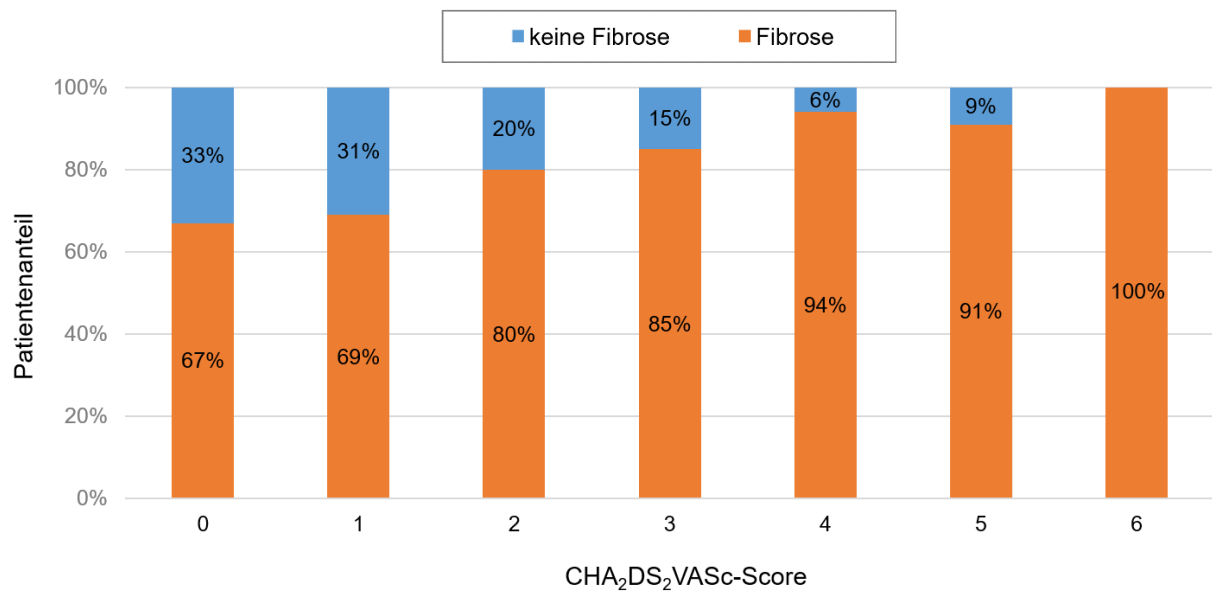


Abb. 15: Zusammenhang zwischen dem CHA₂DS₂VASc-Score und Fibrose

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der CHA₂DS₂VASc-Score signifikant auf mittlerem bis hohem Effektniveau ($r = 0,42$; $p < 0,001$) mit den einzelnen anatomischen Arealen korreliert (Tab. 17). Das heißt, je höher der CHA₂DS₂VASc-Score, desto ausgeprägter war die Fibrose im LA.

Tab. 17: Darstellung der Korrelation des CHA₂DS₂VASc-Scores mit Fibroseausbreitung

	r [BCa 95% CI]	p
CHA ₂ DS ₂ VASc-Score	0,42 [(0,32;0,52)] ²	< 0,001

(² = Punkt-biseriale Korrelation; Konfidenzintervalle basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

Dieser Zusammenhang konnte mit Hilfe einer linearen Regression (Tab. 18) noch genauer beschrieben werden. Es wurde festgestellt, dass sich die Fibrose mit jedem Punkt, den der CHA₂DS₂VASc-Score anstieg, auf durchschnittlich 0,5 anatomische Bereiche mehr ausbreitete. Mit Hilfe dieses Modells wurden 18 % der Varianz aufgeklärt und die Fibroseausbreitung signifikant vorhergesagt ($F(1,282) = 61,77$; $p < 0,001$).

Tab. 18: Lineare Regression der Fibroseausbreitung aus dem CHA₂DS₂VASc-Score

	<i>B</i>	<i>SE_B</i>	β	<i>p</i>	<i>R</i> ²
CHA ₂ DS ₂ VASc-Score	0,54	0,06	0,42	0,001	0,18 (korrigiert = 0,18)

(abhängige Variable: Fibroseausbreitung; für R^2 gilt $p < 0,001$; Standardfehler und Signifikanz basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

3.8 EHRA-Klassifikation und Fibrose

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen der EHRA-Klassifikation und der Fibroseausbreitung. Hier zeigte sich, dass diese nicht miteinander korrelieren und es zwischen den einzelnen Untergruppen keinen signifikanten Unterschied in der Fibroseausbreitung gab (Tab. 19 und Tab. 20).

Tab. 19: Ausbreitung der Fibrose in Abhängigkeit der EHRA-Klassifikation

EHRA-Klassifikation	<i>N</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>Mdn</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
2	59	2,69	1,82	3,00	0,00	5,00
3	204	2,28	1,86	2,00	0,00	5,00
4	21	2,67	2,11	3,00	0,00	5,00

(MW, SD, Mdn, Min und Max = Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der Anzahl anatomischer Areale, in denen Fibrose nachgewiesen wurde; EHRA = European Heart Rhythm Association)

Tab. 20: Mittelwertvergleich (mittels Kruskal-Wallis-Test) zwischen den Untergruppen der EHRA-Klassifikation in Bezug auf Fibroseausbreitung

	<i>H</i>	<i>df</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
EHRA-Klassifikation	2,63	2	0,05	0,269

(EHRA = European Heart Rhythm Association)

3.9 Coronarsinus-Kathetersignale und anatomische Areale

In Tabelle 21 ist zu erkennen, dass die durchschnittliche Feldstärke des rechtslateralen anatomischen Bereichs mit $1,11 \pm 0,79$ mV am niedrigsten war und danach in folgender Reihenfolge für superior ($1,28 \pm 0,87$ mV), anterior ($1,40 \pm 1,01$ mV), linkslateral ($1,75 \pm 1,07$ mV) und posterior ($2,00 \pm 1,24$ mV) anstieg. Die abgeleiteten Potenziale auf CS proximal ($2,98 \pm 2,12$ mV) waren im Durchschnitt etwas höher als die auf CS distal ($2,38 \pm 1,95$ mV).

Tab. 21: Höhe der lokalen elektrischen Feldstärke der linksatrialen anatomischen Areale und der abgeleiteten Potenziale auf CS proximal und CS distal

Anatomische Areale	MW	SD	Mdn	Min	Max
anteriores Areal	1,40	1,01	1,17	0,02	5,33
posteriores Areal	2,00	1,24	1,92	0,04	6,62
linkslaterales Areal	1,75	1,07	1,56	0,02	6,65
rechtslaterales Areal	1,11	0,79	0,97	0,02	3,87
superiores Areal	1,28	0,87	1,17	0,03	5,20
CS proximal	2,98	2,12	2,57	0,12	10,54
CS distal	2,38	1,95	1,85	0,07	12,15

(MW, SD, Mdn, Min und Max = Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der lokalen elektrischen Feldstärke der anatomischen Areale und der abgeleiteten Potenziale auf CS proximal und CS distal in mV; CS = Coronarsinus)

In der Auswertung der lokalen elektrischen Feldstärken korrelierten diese in allen anatomischen Bereichen signifikant mit den CS-Kathetersignalen (überall $r \geq 0,28$, $p < 0,001$) (Tab. 22). Die Hinterwand des LA und CS proximal korrelierten am stärksten ($r = 0,55$; $p < 0,001$). Auch mit CS distal wies die posteriore Wand von allen anatomischen Bereichen die größte Korrelation auf ($r = 0,43$; $p < 0,001$). Danach korrelierten in absteigender Reihenfolge mit CS proximal die anatomischen Areale superior, anterior, rechtslateral und linkslateral sowie mit CS distal die Areale rechtslateral, superior, anterior und linkslateral.

Tab. 22: Pearson-Korrelationen der linksatrialen anatomischen Areale mit CS proximal und CS distal

Anatomische Areale	Prädiktoren	r [BCa 95% CI] ¹	p
anterior	CS proximal	0,42 [0,31;0,52] ¹	< 0,001
	CS distal	0,30 [0,19;0,41] ¹	< 0,001
posterior	CS proximal	0,55 [0,45;0,65] ¹	< 0,001
	CS distal	0,43 [0,31;0,54] ¹	< 0,001
linkslateral	CS proximal	0,34 [0,22;0,46] ¹	< 0,001
	CS distal	0,28 [0,17;0,39] ¹	< 0,001
rechtslateral	CS proximal	0,37 [0,26;0,49] ¹	< 0,001
	CS distal	0,32 [0,20;0,45] ¹	< 0,001
superior	CS proximal	0,48 [0,37;0,59] ¹	< 0,001
	CS distal	0,31 [0,21;0,42] ¹	< 0,001

(¹ = Pearson-Korrelation, CS = Coronarsinus; Konfidenzintervalle basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

Tabelle 23 zeigt anhand der hier dargestellten Ergebnisse der multiplen linearen Regression, dass CS proximal und CS distal gemeinsam signifikant für alle anatomischen Areale auf mittlerem bis hohem Effektniveau die durchschnittliche elektrische Feldstärke in den einzelnen anatomischen Arealen vorhersagten (anterior: $F(2,250) = 28,90$; $p < 0,001$; posterior: $F(2,250) = 65,24$; $p < 0,001$; linkslateral: $F(2,250) = 19,35$; $p < 0,001$; rechtslateral: $F(2,250) = 24,81$; $p < 0,001$; superior: $F(2,250) = 39,30$; $p < 0,001$). Die höchste Anpassungsgüte von 34 % wurde dabei für den posterioren anatomischen Bereich ermittelt. Danach war sie in absteigender Reihenfolge für superior, anterior, rechtslateral und linkslateral am höchsten. Im Zuge dessen wurde festgestellt, dass die durchschnittliche elektrische Feldstärke mittels CS proximal in allen anatomischen Bereichen des LA durchweg signifikant vorhergesagt wurde, während CS distal für die anatomischen Bereiche posterior, linkslateral und rechtslateral zur Vorhersage beitrug.

Tab. 23: Lineare Regression der linksatrialen anatomischen Areale aus CS proximal und distal

Anatomische Areale	Prädiktoren	B	SE_B	β	p	R^2
anterior	CS proximal	0,17	0,04	0,36	0,001	0,19 (korrigiert = 0,18)
	CS distal	0,07	0,03	0,13	0,050	
posterior	CS proximal	0,27	0,04	0,36	0,001	0,34 (korrigiert = 0,34)
	CS distal	0,14	0,04	0,21	0,001	
linkslateral	CS proximal	0,13	0,03	0,26	0,001	0,13 (korrigiert = 0,13)
	CS distal	0,09	0,04	0,16	0,015	
rechtslateral	CS proximal	0,10	0,03	0,28	0,001	0,17 (korrigiert = 0,16)
	CS distal	0,08	0,03	0,19	0,005	
superior	CS proximal	0,18	0,03	0,43	0,001	0,24 (korrigiert = 0,23)
	CS distal	0,05	0,03	0,11	0,070	

(abhängige Variable: anatomische Areale; für jedes R^2 gilt $p < 0,001$; CS = Coronarsinus; Standardfehler und Signifikanz basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

3.10 Coronarsinus-Kathetersignale und Fibrose

Durch Anwendung einer ROC-Analyse wurde das diagnostische Potenzial von CS proximal und CS distal zur Identifizierung von Fibrose im LA untersucht. Hierbei fand sich, dass die AUC von CS proximal ($AUC \geq 0,69$) durchweg für alle anatomischen Bereiche sowie das gesamte LA größer waren als die von CS distal ($AUC \leq 0,64$) (Tab. 24 und

Tab. 25). Abbildung 16 zeigt die entsprechenden ROC-Kurven. Auch hier wird deutlich, dass die Sensitivität und die Spezifität von CS proximal durchweg höher waren als von CS distal. Die größte AUC hatte CS proximal für die Erkennung von Fibrose im posterioren (0,77 [0,71;0,83]) und superioren (0,77 [0,71;0,82]) Bereich des LA (Tab. 24). Bei Unterschreiten der proximalen CS-Katheteramplitude von 2,37 mV, konnte an der linksatrialen Hinterwand mit einer Sensitivität von 69 % und einer Spezifität von 71 % signifikant Fibrose detektiert werden. Wurde im superioren Bereich des LA der Schwellenwert von 2,64 mV unterschritten, wurde dort mit einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 68 % signifikant Fibrose identifiziert. Im gesamten LA konnte durch CS proximal bei Unterschreiten von 3,18 mV mit einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 61 % signifikant Fibrose vorhergesagt werden (AUC = 0,72 [0,66;0,79]).

Tab. 24: ROC-Analyse für CS proximal für die Vorhersage von Fibrose im linken Vorhof

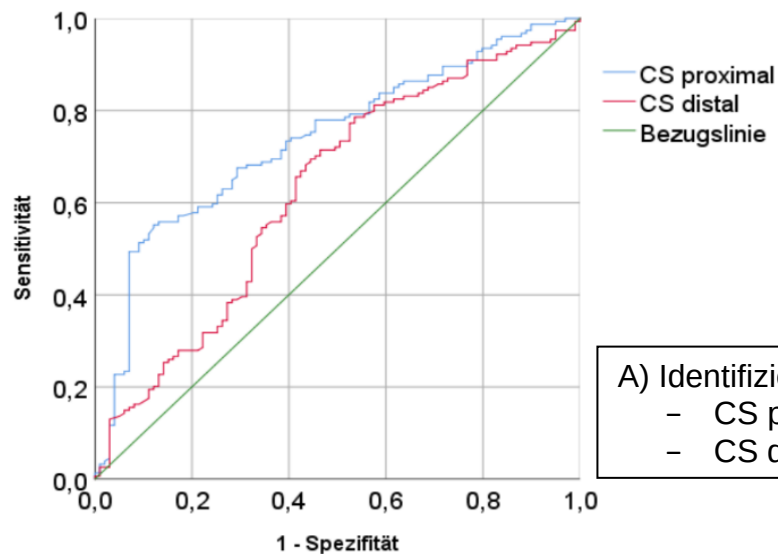
Anatomische Areale	Cut-off	AUC [95% CI]	Sensitivität	Spezifität	p
Fibrose anterior	2,79 mV	0,74 [0,67;0,80]	70 %	64 %	< 0,001
Fibrose posterior	2,37 mV	0,77 [0,71;0,83]	69 %	71 %	< 0,001
Fibrose linkslateral	2,76 mV	0,70 [0,63;0,76]	70 %	55 %	< 0,001
Fibrose rechtslateral	2,99 mV	0,69 [0,62;0,75]	70 %	50 %	< 0,001
Fibrose superior	2,64 mV	0,77 [0,71;0,82]	70 %	68 %	< 0,001
Fibrose	3,18 mV	0,72 [0,66;0,79]	70 %	61 %	< 0,001

(AUC = Fläche unter der Kurve, CS = Coronarsinus, ROC = Grenzwertoptimierung)

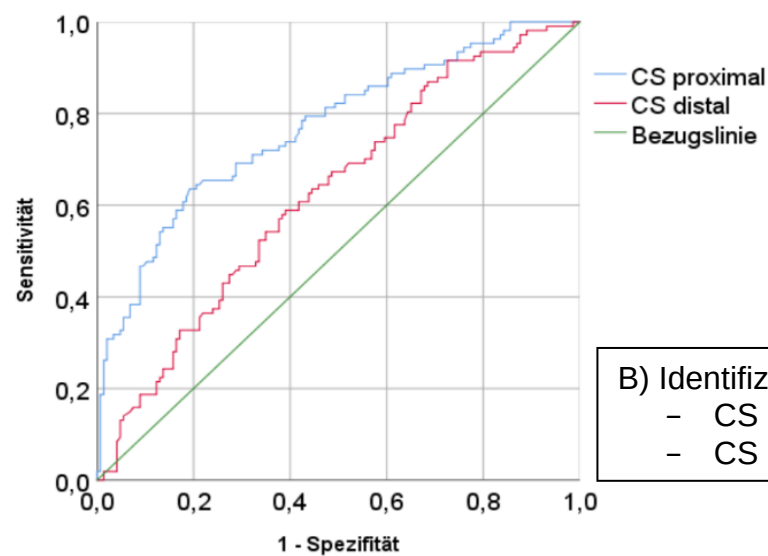
Tab. 25: ROC-Analyse für CS distal für die Vorhersage von Fibrose im linken Vorhof

Anatomische Areale	Cut-off	AUC [95% CI]	Sensitivität	Spezifität	p
Fibrose anterior	2,30 mV	0,63 [0,56;0,70]	70 %	56 %	0,001
Fibrose posterior	2,45 mV	0,63 [0,56;0,69]	70 %	44 %	0,001
Fibrose linkslateral	2,54 mV	0,59 [0,52;0,66]	70 %	42 %	0,020
Fibrose rechtslateral	2,26 mV	0,62 [0,56;0,69]	70 %	51 %	0,001
Fibrose superior	2,26 mV	0,64 [0,58;0,71]	70 %	53 %	< 0,001
Fibrose	2,87 mV	0,59 [0,51;0,68]	70 %	46 %	0,032

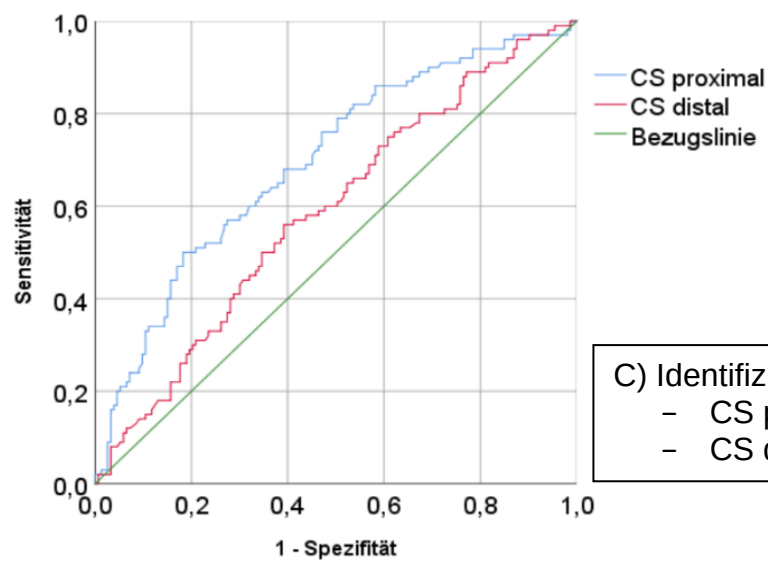
(AUC = Fläche unter der Kurve, CS = Coronarsinus, ROC = Grenzwertoptimierung)



- A) Identifizierung von Fibrose anterior
- CS proximal: AUC = 0,74 [0,67;0,80]
 - CS distal: AUC = 0,63 [0,56;0,70]



- B) Identifizierung von Fibrose posterior
- CS proximal: AUC = 0,77 [0,71;0,83]
 - CS distal: AUC = 0,63 [0,56;0,69]



- C) Identifizierung von Fibrose links lateral
- CS proximal: AUC = 0,70 [0,63;0,76]
 - CS distal: AUC = 0,59 [0,52;0,66]

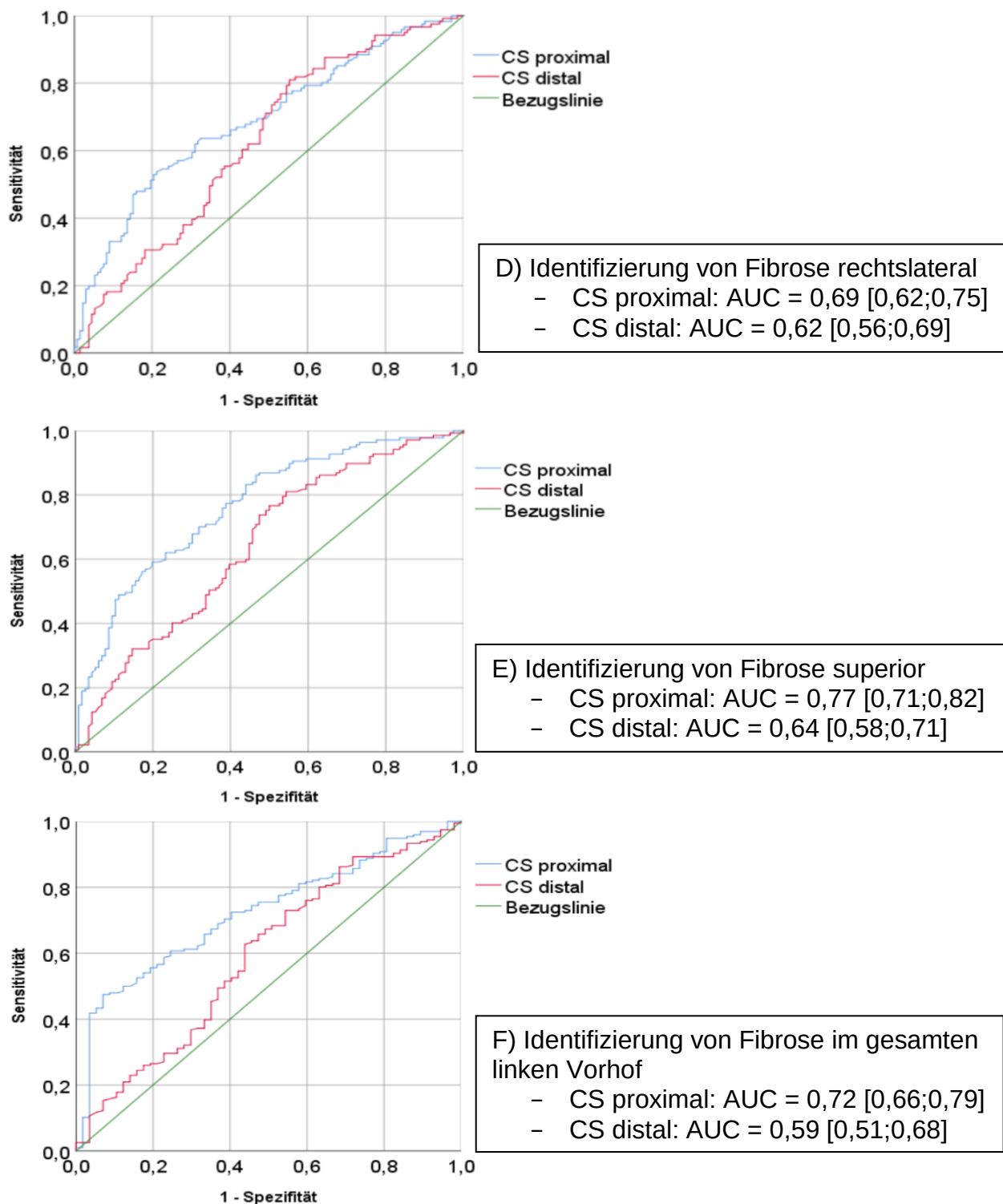


Abb. 16: ROC-Kurven zum Vergleich der Sensitivität und Spezifität von CS proximal und CS distal in der Identifizierung von Fibrose im linken Vorhof, die für CS proximal durchweg höher waren als für CS distal (A - F). Die größte Aussagekraft (AUC = 0,77) ergab sich für CS proximal für die Erkennung von Fibrose im posterioren (B) und superioren (E) Bereich des linken Vorhofs. (AUC = Area under the curve, CS = Coronarsinus, ROC = Grenzwertoptimierung)

3.11 Risikokonstellation

Als nächster Schritt wurde unter Anwendung einer multivariaten Analyse eruiert, ob die zuvor einzeln als signifikant erfassten personenbezogenen Faktoren (Tab. 26), insbesondere die CS-Paare, zusammengefasst in einem Modell signifikant blieben und damit zur Vorhersage einer potenziellen Fibroseausbreitung beitragen konnten (Tab. 27). Das Modell aller signifikanten personenbezogenen Faktoren (Tab. 27) hatte insgesamt eine hohe Anpassungsgüte ($R^2 = 0,37$ (korrigiert = 0,35)) und damit einen signifikanten Einfluss auf die Fibroseausbreitung ($F(8,270) = 19,97$; $p < 0,001$). Dabei blieben die Prädiktoren Geschlecht, VHF-Klassifikation, CHA_2DS_2VASc -Score und CS proximal weiterhin signifikant. Demnach bewirkte das weibliche Geschlecht im Durchschnitt eine Zunahme der Fibroseausbreitung um 0,6 anatomische Bereiche und jeder weitere Punkt im CHA_2DS_2VASc -Score um 0,2 Areale. Persistierendes VHF ging im Vergleich zu paroxysmalem VHF mit einer Zunahme von Fibrose um ungefähr 0,4 anatomische Areale einher. Jede Abnahme der proximalen CS-Kathetersignale um 1 mV ging mit einem höheren Fibrosegrad um durchschnittlich 0,3 anatomische Bereiche einher. Mit Blick auf die standardisierten Werte (β) ist zu erkennen, dass niedrige proximale CS-Kathetersignale mit dem größten Anstieg der Fibroseausbreitung einhergingen und in absteigender Reihenfolge der CHA_2DS_2VASc -Score, das weibliche Geschlecht und letztlich persistierendes VHF.

Tab. 26: Darstellung der Korrelation aller signifikanten personenbezogenen Faktoren mit Fibroseausbreitung

Personenbezogene Faktoren		<i>r</i> [BCa 95% CI]	<i>p</i>
Alter		0,38 [0,28;0,48] ¹	< 0,001
Geschlecht	männlich	0,31 [0,19;0,41] ²	< 0,001
	weiblich		
Chronisches Koronarsyndrom		0,19 [0,08;0,30] ²	0,001
Klappenvitien	0-1	0,21 [0,10;0,33] ²	< 0,001
	> 1		
VHF-Klassifikation	paroxysmal persistierend	0,18 [0,07;0,28] ²	0,003
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score		0,42 [0,32;0,51] ²	< 0,001
CS proximal		-0,48 [-0,56;-0,40] ¹	< 0,001
CS distal		-0,26 [-0,36;-0,17] ¹	< 0,001

(¹ = Pearson-Korrelation; ² = Punkt-biseriale Korrelation; CS = Coronarsinus, VHF = Vorhofflimmern; Konfidenzintervalle basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

Tab. 27: Lineare Regression der Fibroseausbreitung aus den zuvor als signifikant erfassten personenbezogenen Faktoren

Personenbezogene Faktoren	<i>B</i>	<i>SE_B</i>	β	<i>p</i>
Alter	0,02	0,01	0,09	0,115
Geschlecht	0,61	0,19	0,15	0,003
Chronisches Koronarsyndrom	0,36	0,24	0,08	0,153
Klappenvitien	0,21	0,20	0,05	0,293
VHF-Klassifikation	0,39	0,18	0,10	0,037
CHA ₂ DS ₂ VASc-Score	0,21	0,08	0,17	0,007
CS proximal	-0,32	0,05	-0,36	0,001
CS distal	-0,01	0,05	-0,01	0,892

(abhängige Variable: Fibroseausbreitung; $R^2 = 0,37$ (korrigiert = 0,35), $p < 0,001$; CS = Coronarsinus, VHF = Vorhofflimmern; Standardfehler und Signifikanz basieren auf 1000 Bootstrap-Stichproben)

4. Diskussion

Ungefähr 76 % der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten mit VHF hatten Fibrose im LA. Die Manifestation von Fibrose ist somit bei diesen Patienten ein häufiges Phänomen. Goette et al. bezeichnen Fibrose sogar als den „stärksten unabhängigen Prädiktor“ für das Wiederauftreten von VHF (Goette et al., 2016). Die große aktuelle, multizentrische DECAAF-Studie zeigte, dass eine Vergrößerung des atrialen Fibroseausmaßes um 1 % die Wahrscheinlichkeit eines VHF-Rezidivs nach einer Katheterablation um 6 % erhöht (Marrouche et al., 2014). Demzufolge ist es essentiell fibrotisches Gewebe frühzeitig zu erkennen und zu therapieren, ehe VHF chronifiziert (Goette et al., 2016). In der vorliegenden Arbeit wurde daher geprüft, ob es Basischarakteristika gibt, die als Prädiktoren für Fibrose fungieren, und ob es möglich ist, Fibrose mittels CS-Katheter vorherzusagen.

4.1 Basischarakteristika als Prädiktoren für Fibrose

Ein Teil der insgesamt 284 Patienten der vorliegenden Stichprobe wies allgemeine mit VHF assoziierte Risikofaktoren wie beispielsweise Übergewicht, eine arterielle Hypertonie (63,0 %), eine Hyperlipidämie (26,1 %) und einen Diabetes mellitus (8,5 %) auf (Tab. 4). Eine signifikante Korrelation dieser Faktoren mit Fibroseausbreitung wurde jedoch nur für die Parameter Alter, Geschlecht und arterielle Hypertonie erkannt, wobei davon letztlich nur das Alter und das Geschlecht gemeinsam signifikant Fibroseausbreitung voraussagten. Marrouche et al. identifizierten in der großen DECAAF-Studie die arterielle Hypertonie als einziges signifikantes Basischarakteristikum, das in einem signifikanten Zusammenhang mit Fibrose steht, und führen dies auf das relativ junge Durchschnittsalter von 59,1 Jahren und die geringen Komorbiditäten der Patienten in der DECAAF-Studie zurück (Marrouche et al., 2014). Der Altersdurchschnitt der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten war mit ca. 64 Jahren kaum höher. Die Assoziation zwischen einer arteriellen Hypertonie und Fibrose (Marrouche et al., 2014; Medi et al., 2011) könnte auf die vermehrte Druck- und Volumenbelastung im Rahmen der arteriellen Hypertonie zurückzuführen sein, die das linksatriale Remodeling fördert (Marrouche et al., 2014). Folglich erkennen Calkins et al. auch einen Zusammenhang zwischen dem OSAS und

der Fibroseausbreitung, da das OSAS durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und des sympathischen Nervensystems den Blutdruck erhöht (Calkins et al., 2018). Dementsprechend können Angiotensin-II-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer eine Inhibition des fibrotischen Umbaus bewirken (Boldt et al., 2006; Li et al., 2001; Shi, 2002; Vermes et al., 2003). Außerdem würden Übergewicht durch die vom Fett freigesetzten Biofaktoren (Calkins et al., 2018), und Diabetes (Andrade et al., 2014) durch leichtgradige Entzündungen (Dzeshka et al., 2015) zur fibrotischen Entstehung beitragen. Kottkamp et al. beschrieben, dass Fibrose im Rahmen einer FACM, die sie als eigene Erkrankung definierten, unabhängig von jeglichen Komorbiditäten sei (Kottkamp, 2012b). Im Gegensatz dazu ist die Altersabhängigkeit von Fibrose in mehreren anderen Arbeiten beschrieben worden (Hansen et al., 2017; Huo et al., 2018; Neilan et al., 2013; Yokokawa et al., 2012) und ist mittlerweile als möglicher Pathomechanismus von VHF in den Leitlinien festgehalten (Calkins et al., 2018). Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Cochet und Huo zeigte sich zudem in der hier durchgeführten Studie, dass Frauen signifikant häufiger Fibrose aufwiesen als Männer (Cochet et al., 2015; Huo et al., 2018), obwohl Männer nachweislich häufiger von VHF betroffen sind (Hindricks et al., 2020). Dies könnte möglicherweise damit zusammenhängen, dass die untersuchten Frauen im Mittel ca. 6 Jahre älter waren und erst später im Leben untersucht wurden. Denn bei Frauen könnte sich VHF aufgrund ihrer kleineren Vorhöfe im Vergleich zu Männern erst in einem fortgeschrittenen Fibrorestadium klinisch bemerkbar machen (Huo et al., 2018).

Im Hinblick auf die kardialen Begleiterkrankungen wurde in der vorliegenden Arbeit festgestellt, dass die Prädiktoren CCS und Klappenvitien zusammen signifikant die Fibroseausbreitung voraussagen. Dabei verursachten die Klappenvitien einen größeren Anstieg als das CCS. Der Zusammenhang zwischen einem CCS und Fibrose wurde bereits vorbeschrieben (Cochet et al., 2015) und könnte auf die leichten Entzündungen im Zuge eines CCS zurückzuführen sein (Hu et al., 2015).

Auch der Zusammenhang zwischen Klappenvitien und Fibrose ist bereits bekannt (Everett et al., 2006; Dzeshka et al., 2015). Im Rahmen der Dissertation konnte zwar belegt werden, dass Klappenvitien insgesamt als signifikanter Prädiktor für die Fibroseausbreitung gelten, jedoch bestehen zwischen den einzelnen Klappenvitien keine Unterschiede in der Vorhersagekraft.

Ebenso wenig kann mit Hilfe der EF das Maß an linksatrialer Fibrose vorhergesagt werden. Folglich würde eine Schweregradeinteilung von Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion keine Rückschlüsse auf den Ausprägungsgrad der Fibrose zulassen. Andere Studien haben im Gegensatz dazu eine Korrelation zwischen der Fibroseausbreitung und einer Herzinsuffizienz identifiziert (Akkaya et al., 2013; Li et al., 1999; Sanders et al., 2003). Möglicherweise lässt sich die fehlende Korrelation der hier erhobenen Patientendaten dadurch erklären, dass alle der in der Studie eingeschlossenen Patienten bereits mindestens einmal zuvor abladiert wurden und sich die EF nach einer Katheterablation verbessern kann (Prabhu et al., 2017; Fiala et al., 2010).

Aufgrund der signifikanten Korrelationen der Fibroseausbreitung mit der arteriellen Hypertonie, dem Alter, dem CCS und dem Geschlecht, erwies sich folglich auch der CHA₂DS₂VASc-Score als signifikanter Prädiktor in der Vorhersage einer potenziellen Fibroseausbreitung. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von Daccarett et al., die zeigen konnten, dass Patienten mit einem höheren CHA₂DS₂VASc-Score (≥ 2) ein signifikant höheres Maß an linksatrialer Fibrose aufwiesen als diejenigen mit einem niedrigeren CHA₂DS₂VASc-Score (Daccarett et al., 2011).

Außerdem wurde im Rahmen der Dissertation gezeigt, dass Patienten mit persistierendem VHF signifikant mehr Fibrose aufweisen im Vergleich zu denjenigen mit paroxysmalem VHF. Der Erkenntnis folgend, dass VHF den strukturellen atrialen Umbau aggraviert (Allessie, 2002; Morillo et al., 1995; Wijffels et al., 1995) und damit zu seiner eigenen Aufrechterhaltung beiträgt, führen entsprechend lang anhaltende VHF-Episoden im Vergleich zu kurzen Episoden zu einem höheren Maß an Fibrose (Burstein und Nattel, 2008; Fiala et al., 2010; Kuppahally et al., 2010; Oakes et al., 2009; Platonov et al., 2011; Allessie, 2002). Fibrose beschleunigt außerdem den Übergang von paroxysmalem in persistierendes VHF (Goette et al., 2016). Jedoch ist die Dokumentation aller VHF-Episoden, insbesondere der asymptomatischen, praktisch kaum umsetzbar (Mahnkopf et al., 2010).

Dem gegenüber erwies sich der Zeitraum seit der VHF-Erstdiagnose in der vorliegenden Arbeit nicht als signifikant. Dies könnte darauf hindeuten, dass vielmehr die Häufigkeit

und Dauer der VHF-Episoden entscheidend sind (Mahnkopf et al., 2010; Platonov et al., 2011), zumal einige Patienten trotz länger bestehendem VHF seltene und kurze Episoden aufwiesen.

Zusammenfassend lässt sich anhand der hier vorliegenden Daten festhalten, dass höheres Alter, das weibliche Geschlecht und eine arterielle Hypertonie als Risikofaktoren für die Manifestation von Fibrose gelten können und unabhängig von anderen mit VHF assoziierten allgemeinen Risikofaktoren sind. Darüber hinaus handelt es sich bei den kardialen Begleiterkrankungen CCS und dem Vorhandensein eines Klappenvitiums sowie der VHF-Klassifikation und dem CHA₂DS₂VASc-Score um signifikante Prädiktoren in der Vorhersage einer potenziellen Fibroseausbreitung.

An dieser Stelle ist bisher offen, ob die genannten Risikofaktoren nur aufgrund der Assoziation mit VHF mit Fibrose korrelieren, oder ob die Korrelation unabhängig von der supraventrikulären Arrhythmie ist. Kottkamp ist der Meinung, dass sich VHF erst als Konsequenz manifestieren würde (Kottkamp, 2013). Im Gegensatz dazu führen andere Wissenschaftler beispielsweise die Korrelation zwischen Alter und Fibrose auf die erhöhte Inzidenz von VHF bei älteren Patienten zurück (Hansen et al., 2017; Heijman et al., 2016; Wyse et al., 2014). Ob die Entstehung von Fibrose daher vielmehr auf VHF selbst oder eher auf VHF-basierten Risikofaktoren beruht oder eine mögliche Konsequenz der vermutlich genetisch bedingten FACM (Kottkamp, 2012b) ist, wird weiter diskutiert (Calkins et al., 2018). Am ehesten reversibel ist dabei wahrscheinlich die fibrotische Manifestation auf Grundlage der Arrhythmie, wohingegen die Reversibilität von Fibrose basierend auf VHF-assoziierten Risikofaktoren und insbesondere bei einer FACM nur eingeschränkt möglich ist (Kottkamp, 2012a).

4.2 Vorhersage von Fibrose mittels Coronarsinus-Kathetersignalen

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag auf der Vorhersage von Fibrose mittels CS-Kathetersignalen.

Bisher ist häufiger beschrieben worden, dass komplexe CS-Signale Rückschlüsse auf VHF-perpetuierende kreisende Erregungen innerhalb des CS selbst liefern, als dass sie mit pathologischen Prozessen im LA in Zusammenhang gebracht worden sind. Stepień et al. haben kürzlich in ihrer kleinen Studie von 26 Patienten die Rolle des CS-Katheters näher untersucht und stellten fest, dass nach einer PVI kein spontaner Übergang in den SR erfolgt, wenn zu Beginn der Prozedur komplexere Elektrogramme auf dem CS-Katheter erfasst wurden (Stepień et al., 2019). Daraus schlossen sie, dass der CS-Katheter neben PV-Triggern auch Hinweise auf das Vorliegen anderer Mechanismen geben kann und dass dementsprechend ergänzend zur PVI weitere Ablationsstrategien erforderlich sind (Stepień et al., 2019). In einer anderen Studie wurde eine Gruppe von Patienten mit persistierendem VHF untersucht, die bei anhaltendem VHF trotz PVI zusätzliche Ablationsläsionen im LA und CS nach einem sequentiellen schrittweisen Ablationsansatz erhielten (Yin et al., 2017). Dabei fanden Yin et al. heraus, dass Patienten mit terminiertem VHF nach der Ablation im proximalen Bereich des CS höherfrequente Potenziale aufwiesen als im distalen CS-Bereich (Yin et al., 2017). Das Verhältnis des distalen zum proximalen CS (CS_d/CS_p) war somit kleiner als bei Patienten, die trotz zusätzlicher Ablationsläsionen keine Konversion in den SR erfuhren (Yin et al., 2017). Darüber hinaus profitierten Patienten mit einem niedrigen CS_d/CS_p -Verhältnis von besseren Langzeitergebnissen (Yin et al., 2017). Yin et al. führten niedrige proximale CS-Signale auf VHF-unterhaltene kreisende Erregungen in der umgebenen Muskulatur des proximalen CS zurück, die durch Isolation des CS von den Atria terminieren würden (Yin et al., 2017). Fibrotische Bereiche wurden im Rahmen ihrer Studie jedoch nicht untersucht. Im Gegensatz dazu führten die Teams um Szilágyi und Attanasio die erhöhte VHF-Rezidivrate bei Patienten mit niederamplitudigen CS-Signalen auf atriales Remodeling zurück (Szilágyi et al., 2018; Attanasio et al., 2017). Je niedriger die durchschnittliche Amplitudenhöhe der CS-Potenziale, desto ausgeprägter sei das Ausmaß der linksatrialen Fibrose (Attanasio et al., 2017).

Unsere Daten zeigen eindeutig, dass mittels Coronarsinus-Katheter Fibrose im LA signifikant vorhergesagt werden kann. Denn die akquirierten Signale aus allen fünf anatomischen Bereichen des LA korrelierten signifikant mit den CS-Kathetersignalen, wobei die Korrelationen mit CS proximal im Vergleich zu CS distal durchweg höher waren. Am stärksten korrelierten die linksatriale Hinterwand und CS proximal. Diese Korrelation wird sehr wahrscheinlich auf die anatomische Nähe von CS proximal zur linksatrialen Hinterwand zurückzuführen sein. Ferner wurden unter Anwendung einer ROC-Analyse Cut-off-Werte für das gesamte LA und die einzelnen linksatrialen anatomischen Bereiche definiert, bei denen durch Unterschreiten mit hoher Sensitivität und Spezifität von Fibrose auszugehen ist. Dabei wurde festgestellt, dass mittels CS proximal für das gesamte LA und die einzelnen anatomischen Areale die Identifizierung von Fibrose durchweg besser gelang als durch CS distal. Für das gesamte LA betrug der Cut-off-Wert für CS proximal 3,18 mV. Die höchste diagnostische Anpassungsgüte für die Vorhersage von Fibrose wurde für CS proximal in Bezug auf die linksatriale Hinterwand mit einem Schwellenwert von 2,37 mV und den superioren Bereich des LA mit 2,64 mV erkannt.

Unter Berücksichtigung dieser Cut-off-Werte konnte so in jedem einzelnen anatomischen Areal sowie im gesamten LA selbst ein geringes Ausmaß an Fibrose identifiziert werden. Dadurch könnten bereits vor der aufwändigen Erstellung eines EAVM diejenigen Patienten identifiziert werden, bei denen die Anfertigung eines 3D-Maps aufgrund von Fibrose im LA sinnvoll ist. Zumal der CS-Katheter bei vielen weiteren EPU zum Einsatz kommt, könnten auch während der EPU anderer Herzrhythmusstörungen, durch Auswertung der CS-Potenziale Fibrose und damit das Risiko VHF zu entwickeln, abgeschätzt werden (Attanasio et al., 2017). Einerseits könnte es möglicherweise einen prognostischen Nutzen für Patienten mit Fibrose bieten, wenn bei ihnen ein linksatriales EAVM aufgezeichnet wird und im Rahmen der VHF-Ablation zusätzlich die Fibrose behandelt wird. Auf der anderen Seite könnte Patienten mit gesundem LA die zeitintensive Untersuchung erspart werden, indem diese ausschließlich einer PVI unterzogen werden. In dem Fall greifen einige Zentren als initiale Ablationsstrategie gerne auf die einfacher durchführbare Cryoablation zurück, die gegenüber anderen Ablationsmodalitäten zudem kostengünstiger ist (Attanasio et al., 2017). Außerdem ist die Durchführung der Cryoablation im Vergleich zur RF-Ablation schneller zu erlernen und weniger

untersucherabhängig (Providencia et al., 2017). Demgegenüber steht bei der Cryoablation eine längere Durchleuchtungszeit (Calkins et al., 2018), die bei der RF-Ablation durch Erstellung eines 3D-Maps eingespart wird. Zudem ist das Verfahren in hohem Maße von der anatomischen Variabilität der PV abhängig (Kettering und Gramley, 2013), um homogene kryothermale Läsionen zu erreichen. Die große multizentrische FIRE AND ICE-Studie mit dem Ziel, bei Patienten mit paroxysmalem VHF das geeignetere Ablationsverfahren zu identifizieren, kam zu dem Ergebnis, dass keines der beiden Verfahren dem anderen vorzuziehen sei (Kuck et al., 2016). Auch andere randomisierte klinische Studien haben bezüglich der Arrhythmiefreiheit und Komplikationen insgesamt in beiden Verfahren kaum Unterschiede erkannt (Hindricks et al., 2020). Durch die Möglichkeit zur Vorhersage von Fibrose in den einzelnen linksatrialen anatomischen Arealen könnte nun bereits vor der Anfertigung eines EAVM ergänzende Ablationsstrategien zusätzlich zur PVI geplant werden. Es sollte jedoch bedacht werden, dass die CS-Signale durch unterschiedliche atriale und ventrikuläre Abstände, aufgrund einer möglichen Variabilität im anatomischen Verlauf des CS, abweichen können (Attanasio et al., 2017).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das hier beschriebene Verfahren, Fibrose mittels CS-Kathetersignalen vorherzusagen, valide durchführbar ist und der invasiven Elektrophysiologie damit einen Mehrwert bietet. Um sicher zu gehen, auch kleine relevante fibrotische Bereiche zu erfassen, wäre eine Orientierung am Cut-off-Wert von 3,18 mV auf dem proximalen Bereich des CS-Katheters für das gesamte LA sinnvoll.

4.3 Klinisch relevante Parameter zur Vorhersage der Fibroseausbreitung

Bei Betrachtung der zuvor einzeln als signifikant erfassten Risikofaktoren für Fibrose wurde deutlich, dass insbesondere der proximale CS-Katheterbereich sowie die Prädiktoren Geschlecht, VHF-Klassifikation und CHA₂DS₂VASc-Score zusammengefasst in einem Modell signifikant blieben. Dabei waren niedrige CS-Kathetersignale mit dem größten Anstieg der Fibroseausbreitung assoziiert und in absteigender Reihenfolge der CHA₂DS₂VASc-Score, das weibliche Geschlecht und letztlich persistierendes VHF. Somit lässt sich festhalten, dass bereits allein durch CS proximal, Fibrose vorhergesagt werden kann.

4.4 Magnetresonanztomografie zur Identifizierung von Fibrose

Neben der Identifizierung von Fibrose im EAVM kann sie auch nicht-invasiv als ein sogenanntes LGE im MRT sichtbar gemacht werden. Denn dadurch, dass sich Kontrastmittel in extrazellulärem Gewebe verstärkt anreichert (Luetkens et al., 2018) und langsamer ausgewaschen wird, entsteht ein stärkeres Signal als im umliegenden Gewebe (Dzeshka et al., 2015).

Das Team um Marrouche, das in der DECAAF-Studie das Ausmaß von Fibrose mittels MRT anhand der Utah-Klassifikation vor Katheterablation bei insgesamt 329 Patienten quantifizierte, stellte fest, dass sich die Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens von VHF mit jedem weiteren Utah-Stadium erhöht (Marrouche et al., 2014). Daraus schlossen sie, dass ein Kardio-MRT hilfreich sei, prognostische Aussagen bezüglich VHF zu treffen, um die von einer Katheterablation profitierenden Patienten zu identifizieren und mehrfache erfolglose Ablationen zu vermeiden (Marrouche et al., 2014). Zudem ist durch die präprozedurale Erfassung von Ausmaß und Lokalisation fibrotischen Gewebes (Oakes et al., 2009) eine Ablation vorab besser planbar (Spragg, 2013). Darüber hinaus könnten durch eine geeignete Patientenselektion Zeit und Kosten eingespart werden (Marrouche et al., 2014). Analog zu den Daten von Marrouche et al. konnte in der hier vorliegenden Arbeit eine weitere Methode gezeigt werden, welche Fibrose im LA präinterventionell detektiert und damit einen positiven Einfluss auf die VHF-Behandlung haben kann.

Einige Studien erfassten eine signifikante Korrelation zwischen den detektierten Fibrose-Arealen im Kardio-MRT und denen im EAVM (Oakes et al., 2009; Taclas et al., 2010; Zghaib et al., 2018), wobei die Darstellung fibrotischen Gewebes im EAVM wahrscheinlich präziser als im Kardio-MRT ist (Chen et al., 2019). Darüber hinaus können aufgrund teils unzureichender Bildqualität im Kardio-MRT selbst an erfahrenen Zentren regelmäßig atriale Kardio-MRT-Bilder nicht ausreichend ausgewertet werden (Spragg, 2013). Zudem sind Kardio-Magnetresonanztomografen nicht überall verfügbar (Dzeshka et al., 2015). Schließlich stellt die Reproduzierbarkeit der MRT-Bilder eine Herausforderung dar, zumal bislang u. a. keine standardisierten Schwellenwerte zur Identifizierung von Fibrose im MRT etabliert sind (Calkins et al., 2018). Im Gegensatz dazu gibt es bereits

vorgeschlagene Werte für die Detektion von Fibrose im EAVM, die jedoch noch validiert werden müssen (Calkins et al., 2018).

4.5 Ablation des fibrotischen Substrats im linken Vorhof

Die standardmäßige Durchführung der Katheterablation als PVI stellt nicht für alle Patienten eine geeignete Option dar. Patienten mit linksatrialer Fibrose erleiden postinterventionell häufig Rezidive, da das fibrotische Substrat durch eine PVI größtenteils unbehandelt bleibt. Außerdem kann eine Katheterablation mit Komplikationen verbunden sein, weshalb für jeden Patienten der Nutzen und die Risiken des Eingriffs abgewogen werden sollten (Calkins et al., 2018). Bei Katheterablationen durch erfahrene Elektrophysiologen ereignen sich Komplikationen deutlich seltener (Morillo et al., 2014; Packer et al., 2019). Insbesondere das Setzen zusätzlicher Ablationsläsionen, durch die auch das fibrotische Substrat isoliert werden kann, erfordert ein hohes Maß an Erfahrung und manuellem Geschick (Kuck et al., 2017). Nach Identifizierung von Fibrose im LA mittels CS-Katheter könnte die Ablation des fibrotischen Substrates jedoch für den Patienten prognostisch relevant sein.

Bei VHF-Patienten mit linksatrialer Fibrose empfehlen Woods und Olgin einen „individualisierten Ablationsansatz“, bei dem der Einfachheit halber und aufgrund höherer Erfolgsraten so wenig Gewebe wie möglich ablatiert wird (Woods und Olgin, 2014). Darüber hinaus könnte die kardiale Funktion durch extensive Ablations-induzierte Narben abnehmen (Cochet et al., 2014; Sohns und Marrouche, 2020). Bisher gibt es jedoch keinen Konsens, welches Ablationsverfahren zusätzlich zur PVI zu bevorzugen ist (Saini et al., 2017), da sie bisher nicht ausreichend etabliert sind (Hindricks et al., 2020). Die STAR-AF-II-Studie, die u. a. eine alleinige PVI mit der ergänzenden Durchführung linearer Ablationslinien entlang des superioren linksatrialen Bereichs und des *Mitralisthmus* verglich, erachtet jedoch ergänzende Verfahren bei allen persistierenden VHF-Patienten als nicht überlegen gegenüber einer alleinigen PVI (Verma et al., 2015). Allerdings sollte bedacht werden, dass die Substratmodifikation im Rahmen dieser Studie nicht individuell erfolgte, sondern die Ablationslinien empirisch nach einer festen Reihenfolge gesetzt wurden, unabhängig von atrialer Fibrose (Saini et al., 2017). Aufgrund der höheren Arrhythmiefreiheit favorisieren viele Wissenschaftler die individuelle Substratmodifikation

gegenüber der alleinigen PVI und konventionellen Ablationstechniken (Blandino et al., 2017; Jadidi et al., 2016; Kottkamp et al., 2016; Rolf et al., 2014; Saini et al., 2017; Wang et al., 2014; Yamaguchi et al., 2016; Yang et al., 2016). Die Ablation der Niedervoltbereiche erfolgt dabei häufig durch individuell gezogene lineare Ablationslinien (Rolf et al., 2014; Wang et al., 2014), nach dem Konzept der „Homogenisierung“ (Rolf et al., 2014; Yamaguchi et al., 2016; Yang et al., 2016) oder als BIFA (Kottkamp et al., 2016). Gegenüber der „Homogenisierung“ erfordert das BIFA-Verfahren ein geringeres Ablationsausmaß (Kottkamp et al., 2017). Vorabergebnisse der kürzlich abgeschlossenen DECAAF-II-Studie mit insgesamt fast 900 Teilnehmern zeigten, dass Patienten ergänzend zur PVI von einer gezielten Ablation fibrotischer Areale durch eine geringere Rezidivrate profitieren, wenn dies in einem frühen Fibrorestadium mit < 20 % Fibrose geschieht (Marrouche, Vortrag Hot Line Session ESC Congress 2021, noch nicht publiziert). Die Erkenntnis dieser Dissertationsarbeit, dass Fibrose durch Vorhersage mittels CS-Katheter schneller identifiziert wird, könnte dazu beitragen, dass die individuelle Ablation fibrotischer Bereiche an Bedeutung gewinnt.

Jedoch ist die Katheterablation nicht bei allen Patienten mit linksatrialer Fibrose die Therapie der Wahl. Beispielsweise ist bei Patienten mit einer massiv ausgeprägten linksatrialen Fibrose, bei der auch von dem Bild einer „strawberry“ gesprochen wird (das EAVM-Bild zeigt Fibrose als rote Areale an), ein Misserfolg der Ablation zu erwarten (Calkins et al., 2018). Daraus folgt, dass in diesem Fall von weiteren Ablationsversuchen eher abzusehen ist. Higuchi et al. entwickelten einen Therapiealgorithmus, nach dem Patienten mit Fibrose in den Stadien 1 und 2 nach Utah sowie diejenigen mit lokalisierter Fibrose im Stadium 3 einer Katheterablation unterzogen werden sollten, während jene mit diffuser Fibrose im Stadium 3 oder Stadium 4 eher von einer medikamentösen Therapie profitieren würden (Higuchi et al., 2014). Auch Mahnkopf et al. gehen davon aus, dass VHF-Patienten mit einem nur geringen Fibrose-Grad wahrscheinlich am meisten von einer Ablation der Niedervoltbereiche profitieren (Mahnkopf et al., 2010). Detaillierte Empfehlungen dazu sind in den Leitlinien jedoch bisher nicht formuliert.

5. Zusammenfassung

Aufgrund der bedeutenden Rolle von linksatrialer Fibrose in der Pathogenese von Vorhofflimmern und den mit Vorhofflimmern einhergehenden Komplikationen ist die frühzeitige Identifizierung von Fibrose essenziell, um eine adäquate Therapie einzuleiten. Durch die Anfertigung eines 3D-Maps während einer Katheterablation kann Fibrose im linken Atrium identifiziert werden. Jedoch ist diese Untersuchung aufwändig und nicht jeder Patient leidet unter Fibrose. In der vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht, ob mit Hilfe der Signale auf dem Coronarsinus-Katheter, der bei vielen Katheterablationen in den Coronarsinus eingeführt wird, Fibrose in den unterschiedlichen anatomischen Bereichen des linken Atriums vorhergesagt werden kann.

Dazu wurde eine retrospektive Datenanalyse von insgesamt 284 Patienten durchgeführt, die am Krankenhaus Porz am Rhein eine Re-Pulmonalvenenisolation mittels CARTO® 3 im Zeitraum von Januar 2016 bis Oktober 2019 erhalten hatten.

Es zeigte sich, dass mittels Coronarsinus-Katheter Fibrose im linken Vorhof signifikant vorhergesagt werden kann. Denn die durchschnittlichen elektrischen Feldstärken korrelierten in allen anatomischen Bereichen des linken Vorhofs signifikant mit den Coronarsinus-Kathetersignalen ($p < 0,001$). Mit Hilfe der proximalen Coronarsinus-Kathetersignale gelang dabei die Identifizierung von Fibrose für das gesamte linke Atrium und die einzelnen anatomischen Areale durchweg besser als mit Hilfe der distalen Signale. Die höchste diagnostische Anpassungsgüte wurde für die Vorhersage von Fibrose für das posteriore und superiore Areal des linken Atriums mit Hilfe der proximalen Coronarsinus-Kathetersignale eruiert. Bei Unterschreiten der proximalen Coronarsinus-Katheteramplitude von 2,37 mV an der Hinterwand lag dort mit einer Sensitivität von 69 % und einer Spezifität von 71 % Fibrose vor. Wurde im superioren Bereich des linken Atriums der Schwellenwert von 2,64 mV unterschritten, lag dort mit einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 68 % Fibrose vor. Um im gesamten linken Atrium auch die kleinsten relevanten fibrotischen Areale zu erfassen, wäre eine Orientierung am Cut-off-Wert von 3,18 mV auf dem proximalen Bereich des Coronarsinus-Katheters sinnvoll, der eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 61 % aufwies.

Darüber hinaus zeigen unsere Daten, dass das Geschlecht, der CHA₂DS₂VASc-Score und die Vorhofflimmer-Klassifikation gemeinsam signifikant zur Vorhersage der Fibroseausbreitung beitragen.

Zusammenfassend konnte im Rahmen der Dissertationsarbeit gezeigt werden, dass bereits allein mittels der proximalen Coronarsinus-Kathetersignale in allen anatomischen Arealen des linken Atriums Fibrose sicher vorhergesagt werden kann. Ergänzend können die Parameter Geschlecht, Vorhofflimmer-Klassifikation und CHA₂DS₂VASc-Score berücksichtigt werden. Bei Vorliegen mehrerer der genannten Faktoren und Unterschreiten der proximalen Coronarsinus-Katheteramplitude von 3,18 mV, kann anstelle einer reinen Pulmonalvenen-fokussierten Cryoablation primär eine dreidimensionale elektroanatomische Spannungskarte des linken Atriums erstellt werden. Damit kann Fibrose bereits während der ersten Katheterablation zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation behandelt werden, was sich möglicherweise positiv auf den Prozedurerfolg auswirken kann.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Vorhofflimmern im EKG: Typisch sind die in unregelmäßigen Abständen folgenden QRS-Komplexe und fehlenden P-Wellen (EKG = Elektrokardiogramm) (modifiziert nach Ewertsen, 2012) 9
- Abb. 2:** Strukturelles, elektrisches und autonomes Remodeling: Abgebildet sind die drei häufigsten Mechanismen des atrialen Remodelings (modifiziert nach Pellman und Sheikh, 2015). 14
- Abb. 3:** Fibroseausmaß im MRT für die 4 Stadien der Utah-Klassifikation (modifiziert nach Mahnkopf et al., 2010) 17
- Abb. 4:** PV-Trigger: CT-Bild des linken Vorhofs mit schematisch dargestellten PV-Triggern (gelb). Durch die Isolation der PV (rot) wird deren Impulsweiterleitung (blau) in den linken Vorhof unterbrochen. (CT = Computertomografie, LIPV = linke inferiore Pulmonalvene, LSPV = linke superiore Pulmonalvene, PV = Pulmonalvene, RIPV = rechte inferiore Pulmonalvene, RSPV = rechte superiore Pulmonalvene) (modifiziert nach Wazni et al., 2011) 21
- Abb. 5:** Schematische Darstellung der zirkumferentiellen PVAI, bei der jeweils die linken und rechten Pulmonalvenen gemeinsam isoliert werden. (IVC = *Vena cava inferior*, LIPV = linke inferiore Pulmonalvene, LSPV = linke superiore Pulmonalvene, PVAI = Pulmonalvenen-Antrum-Isolation, RIPV = rechte inferiore Pulmonalvene, RSPV = rechte superiore Pulmonalvene, SVC = *Vena cava superior*) (modifiziert nach Calkins et al., 2018) 22
- Abb. 6:** EKG-Aufzeichnung vor und nach Ablation mit Darstellung der Ableitungen I und V₅ eines oberflächlichen 12-Kanal-EKGs sowie der invasiven Aufzeichnung von Potenzialen eines Mappingkatheters (L₁₋₂ bis L₁₀₋₁₁) und dem proximalen und distalen Bereich des CS-Katheters (CS_p und CS_d). Die Pfeile im linken Bild zeigen auf PV-Potenziale, die mittels Mappingkatheter registriert werden. Nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation im rechten Bild treten diese nicht mehr auf, da die PV vom linken Vorhof komplett isoliert wurden. (CS = Coronarsinus,

EKG = Elektrokardiogramm, PV = Pulmonalvene) (modifiziert nach Wazni et al., 2011)..... 23

- Abb. 7:** Mittels CARTO® 3 erstelltes EAVM: Abgebildet ist die linksatriale Hinterwand mit marginaler Fibrose im Zentrum. In Rot zu erkennen sind die ausgeprägtesten Fibrose- und Narbenareale (Amplitude < 0,05 mV) sowie die isolierten PV. Die fibrotischen Übergangsbereiche (Amplitude > 0,05 mV, aber < 0,5 mV) sind blau, grün und gelb dargestellt und gesundes Vorhofgewebe violett (> 0,5 mV). Die weißen Linien markieren die PV-Ostien. (EAVM = Elektroanatomische Spannungskarte, PV = Pulmonalvene) (aus der elektrophysiologischen Abteilung am Krankenhaus Porz am Rhein, 2018) 25
- Abb. 8:** Schematische Darstellung der beiden Ablationsmodalitäten RF- und Cryoablation: Bild A zeigt die Läsionen, die Punkt für Punkt durch RF-Stromabgabe erzeugt werden. Bild B zeigt die kryothermalen Läsionen, die als „single-shot“-Ablation durch den Cryoballon erzeugt werden. (RF = Radiofrequenz) (modifiziert nach Calkins et al., 2018) 27
- Abb. 9:** Anatomischer Verlauf des *Sinus coronarius* (modifiziert nach Schünke et al., 2015) 32
- Abb. 10:** CS-Katheter Dynamic XT™ in 6 F mit acht in 2-5-2 mm-Abständen angeordneten Elektroden zur Potenzialableitung (CS = Coronarsinus) (modifiziert nach Boston Scientific, 2021)..... 35
- Abb. 11:** Mappingkatheter, links Pentaray™ in 7 F mit 22 in 2-6-2 mm-Abständen angeordneten Elektroden (Biosense Webster Part of the Johnson & Johnson Company, 2021a) und rechts Lasso™ in 7 F mit 20 in 6 mm-Abständen angeordneten Elektroden (modifiziert nach Biosense Webster Part of the Johnson & Johnson Company, 2021b)..... 36
- Abb. 12:** Fluoroskopische Darstellung in LAO 40° von Coronarsinus-Katheter (Sternchen), Mappingkatheter (Pentaray™; weißer Pfeil) und Ablationskatheter (schwarzer Pfeil) nach transseptaler Punktion (aus der elektrophysiologischen Abteilung am Krankenhaus Porz am Rhein, 2019) 37
- Abb. 13:** Zusammenhang zwischen Geschlecht und Fibrose..... 47

Abb. 14: Zusammenhang zwischen Alter und Fibrose	48
Abb. 15: Zusammenhang zwischen dem CHA ₂ DS ₂ VASc-Score und Fibrose	53
Abb. 16: ROC-Kurven zum Vergleich der Sensitivität und Spezifität von CS proximal und CS distal in der Identifizierung von Fibrose im linken Vorhof, die für CS proximal durchweg höher waren als für CS distal (A - F). Die größte Aussagekraft (AUC = 0,77) ergab sich für CS proximal für die Erkennung von Fibrose im posterioren (B) und superioren (E) Bereich des linken Vorhofs. (AUC = Area under the curve, CS = Coronarsinus, ROC = Grenzwertoptimierung)	59

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: EHRA-Score: Erfassung der durch Vorhofflimmern verursachten Schwere der Symptomatik. Die maximale Punktzahl beträgt 4 Punkte (modifiziert nach Hindricks et al., 2020).	11
Tab. 2: Empfehlungsgrade in der Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern (modifiziert nach Bosch et al., 2020)	20
Tab. 3: CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score zur Evaluierung des Schlaganfallrisikos: Ab einem CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score von 1 bei Männern und 2 bei Frauen sollte eine orale Antikoagulation in Erwägung gezogen werden; ab 2 bei Männern und ab 3 bei Frauen sollte sie erfolgen (modifiziert nach Hindricks et al., 2020).	30
Tab. 4: Basischarakteristika	45
Tab. 5: Medikamentöse Therapie	45
Tab. 6: Fibroseverteilung	46
Tab. 7: Ausbreitung der Fibrose in Abhängigkeit allgemeiner mit VHF assoziierter Risikofaktoren samt Darstellung der Korrelationen dieser Risikofaktoren mit Fibroseausbreitung	47
Tab. 8: Lineare Regression der Fibroseausbreitung aus den allgemeinen mit Vorhofflimmern assoziierten Risikofaktoren	49
Tab. 9: Ausbreitung der Fibrose in Abhängigkeit kardialer Begleiterkrankungen samt Darstellung der Korrelationen kardialer Begleiterkrankungen mit Fibroseausbreitung	50
Tab. 10: Lineare Regression der Fibroseausbreitung aus den kardialen Begleiterkrankungen	50
Tab. 11: Ausbreitung der Fibrose in Abhängigkeit verschiedener Klappenvitien	51
Tab. 12: Mittelwertvergleich (mittels t-Test) zwischen dem Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein der Klappenvitien Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose und Pulmonalklappeninsuffizienz in Bezug auf Fibroseausbreitung	51

Tab. 13: Mittelwertvergleich (mittels Mann-Whitney-U-Test) zwischen dem Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein der Klappenvitien Trikuspidalklappeninsuffizienz und Aortenklappeninsuffizienz in Bezug auf Fibroseausbreitung	51
Tab. 14: Ausbreitung der Fibrose in Abhängigkeit der VHF-Klassifikation samt Darstellung der Korrelation der VHF-Klassifikation mit Fibroseausbreitung	52
Tab. 15: Mittelwertvergleich zwischen paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern in Bezug auf Fibroseausbreitung	52
Tab. 16: Darstellung der Korrelation des Zeitraums seit VHF-Erstdiagnose mit Fibroseausbreitung	52
Tab. 17: Darstellung der Korrelation des CHA ₂ DS ₂ VASc-Scores mit Fibroseausbreitung	53
Tab. 18: Lineare Regression der Fibroseausbreitung aus dem CHA ₂ DS ₂ VASc-Score .	54
Tab. 19: Ausbreitung der Fibrose in Abhängigkeit der EHRA-Klassifikation.....	54
Tab. 20: Mittelwertvergleich (mittels Kruskal-Wallis-Test) zwischen den Untergruppen der EHRA-Klassifikation in Bezug auf Fibroseausbreitung.....	54
Tab. 21: Höhe der lokalen elektrischen Feldstärke der linksatrialen anatomischen Areale und der abgeleiteten Potenziale auf CS proximal und CS distal	55
Tab. 22: Pearson-Korrelationen der linksatrialen anatomischen Areale mit CS proximal und CS distal.....	55
Tab. 23: Lineare Regression der linksatrialen anatomischen Areale aus CS proximal und distal.....	56
Tab. 24: ROC-Analyse für CS proximal für die Vorhersage von Fibrose im linken Vorhof	57
Tab. 25: ROC-Analyse für CS distal für die Vorhersage von Fibrose im linken Vorhof..	57
Tab. 26: Darstellung der Korrelation aller signifikanten personenbezogenen Faktoren mit Fibroseausbreitung	61
Tab. 27: Lineare Regression der Fibroseausbreitung aus den zuvor als signifikant erfassten personenbezogenen Faktoren.....	61

8. Literaturverzeichnis

Ahmed N, Perveen S, Mehmood A, Rani GF, Molon G. Coronary Sinus Ablation Is a Key Player Substrate in Recurrence of Persistent Atrial Fibrillation. *Cardiology*. 2019. 143: 107–113

Akkaya M, Higuchi K, Koopmann M, Damal K, Burgon NS, Kholmovski E, McGann C, Marrouche N. Higher degree of left atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation and left ventricular systolic dysfunction. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2013. 24: 485–491

Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S, Badger T, Burgon N, Haslam T, Kholmovski E, Macleod R, Marrouche N. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011. 22: 16–22

Allessie M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2002. 54: 230–246

Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1998. 9: 1378–1393

Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 1996. 77: 10A-23A

Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011. 123: 2946–2953

Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circulation research*. 2014. 114: 1453–1468

Antz M, Otomo K, Arruda M, Scherlag BJ, Pitha J, Tondo C, Lazzara R, Jackman WM. Electrical conduction between the right atrium and the left atrium via the musculature of the coronary sinus. *Circulation*. 1998. 98: 1790–1795

Attanasio P, Qaiyumi D, Röhle R, Wutzler A, Safak E, Muntean B, Boldt L-H, Pieske B, Haverkamp W, Huemer M. Coronary sinus signal amplitude predicts left atrial scarring. *Acta cardiologica*. 2017: 1–6

Baumgartner C, da Costa BR, Collet T-H, Feller M, Floriani C, Bauer DC, Cappola AR, Heckbert SR, Ceresini G, Gussekloo J, Elzen WPJ den, Peeters RP, Luben R, Völzke H, Dörr M, Walsh JP, Bremner A, Iacoviello M, Macfarlane P, Heeringa J, Stott DJ, Westendorp RGJ, Khaw K-T, Magnani JW, Aujesky D, Rodondi N. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017. 136: 2100–2116

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: 840–844

Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019. 139: e56-e528

Biosense Webster Part of the Johnson & Johnson Company. 2021a. CARTO® PENTARAY™ NAV eco Katheter. Verfügbar unter <https://www.jnjmedicaldevices.com/de-DE/product/carto-pentaray-nav-eco-catheter> (Zugriffsdatum: 09.05.2021)

Biosense Webster Part of the Johnson & Johnson Company. 2021b. LASSO™ Catheter. Verfügbar unter <https://www.jnjmedicaldevices.com/de-DE/product/lasso-katheter> (Zugriffsdatum: 09.05.2021)

Blandino A, Bianchi F, Grossi S, Biondi-Zoccai G, Conte MR, Gaido L, Gaita F, Scaglione M, Rametta F. Left Atrial Substrate Modification Targeting Low-Voltage Areas for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2017. 40: 199–212

Boldt A, Scholl A, Garbade J, Resetar ME, Mohr FW, Gummert JF, Dhein S. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic research in cardiology*. 2006. 101: 261–267

Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, Kottkamp H, Dhein S. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2004. 90: 400–405

Bosch R, Eckardt L, Gramlich M, Hindricks G, Hoffmann E, Sommer P. 2020. Pocket-Leitlinie: Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern (Version 2020). Verfügbar unter <https://leitlinien.dgk.org/2021/pocket-leitlinie-diagnose-und-behandlung-von-vorhofflimmern-version-2020/> (Zugriffsdatum: 08.09.2021)

Boston Scientific. 2021. DYNAMIC XT™: Steerable Diagnostic Catheter. Verfügbar unter <https://www.bostonscientific.com/en-EU/products/catheters--diagnostic/dynamic-xt.html> (Zugriffsdatum: 09.05.2021)

Burstein B, Comtois P, Michael G, Nishida K, Villeneuve L, Yeh Y-H, Nattel S. Changes in connexin expression and the atrial fibrillation substrate in congestive heart failure. *Circulation research*. 2009. 105: 1213–1222

Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. 51: 802–809

Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, Hung J. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015. 148: 945–952

Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen P-S, Chen S-A, Chung MK, Cosedis Nielsen J, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, Natasja de Groot NMS, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao H-M, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2018. 20: e1-e160

Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, Blumer V, Calkins H. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart rhythm*. 2018. 15: 107–115

Chauvin M, Shah DC, Haïssaguerre M, Marcellin L, Brechenmacher C. The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans. *Circulation*. 2000. 101: 647–652

Chen J, Arentz T, Cochet H, Müller-Edenborn B, Kim S, Moreno-Weidmann Z, Minners J, Kohl P, Lehrmann H, Allgeier J, Trenk D, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Jadidi A. Extent and spatial distribution of left atrial arrhythmogenic sites, late gadolinium enhancement at magnetic resonance imaging, and low-voltage areas in patients with persistent atrial fibrillation: comparison of imaging vs. electrical parameters of fibrosis and arrhythmogenesis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and*

cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2019. 21: 1484–1493

Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, Bourier F, Kitamura T, Lam A, Martin C, Dumas-Pommier C, Puyo S, Pillois X, Duchateau J, Klotz N, Denis A, Derval N, Jais P, Cochet H, Hocini M, Haïssaguerre M, Sacher F. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Frontiers in physiology*. 2018. 9: 1458

Chun K-RJ, Schmidt B, Metzner A, Tilz R, Zerm T, Köster I, Fürnkranz A, Koektuerk B, Konstantinidou M, Antz M, Ouyang F, Kuck KH. The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *European heart journal*. 2009. 30: 699–709

Cochet H, Mouries A, Nivet H, Sacher F, Derval N, Denis A, Merle M, Relan J, Hocini M, Haïssaguerre M, Laurent F, Montaudon M, Jais P. Age, atrial fibrillation, and structural heart disease are the main determinants of left atrial fibrosis detected by delayed-enhanced magnetic resonance imaging in a general cardiology population. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015. 26: 484–492

Cochet H, Scherr D, Zellerhoff S, Sacher F, Derval N, Denis A, Knecht S, Komatsu Y, Montaudon M, Laurent F, Pieske BM, Hocini M, Haïssaguerre M, Jais P. Atrial structure and function 5 years after successful ablation for persistent atrial fibrillation: an MRI study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014. 25: 671–679

Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *The American Journal of Cardiology*. 2013. 112: 1142–1147

Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, Kholmovski E, McGann CJ, Parker D, Brachmann J, Macleod RS, Marrouche NF. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. 57: 831–838

Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016. 133: 1637–1644

Duytschaever M, Demolder A, Philips T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, Knecht S, Tavernier R, Vandekerckhove Y, Potter T de. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *European heart journal*. 2018. 39: 1429–1437

Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. 66: 943–959

Earley MJ, Showkathali R, Alzetani M, Kistler PM, Gupta D, Abrams DJ, Horrocks JA, Harris SJ, Sporton SC, Schilling RJ. Radiofrequency ablation of arrhythmias guided by non-fluoroscopic catheter location: a prospective randomized trial. *European heart journal*. 2006. 27: 1223–1229

Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2002. 13: 399–405

Everett TH, Wilson EE, Verheule S, Guerra JM, Foreman S, Olgin JE. Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2006. 291: H2911-23

Ewertsen NC. 2012. Die Katheterablation von Vorhofflimmern. Verfügbar unter <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/7808> (Zugriffsdatum: 09.05.2021)

Falk RH. Is rate control or rhythm control preferable in patients with atrial fibrillation? Rate control is preferable to rhythm control in the majority of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2005. 111: 3141-50; discussion 3157

Fiala M, Wichterle D, Chovancík J, Bulková V, Wojnarová D, Nevralová R, Januska J. Left atrial voltage during atrial fibrillation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2010. 33: 541–548

Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. Los Angeles, London, New Delhi, Singapore, Washington DC, Melbourne: SAGE. 2018

Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *European heart journal*. 2017. 38: 14–19

Garrey WE. THE NATURE OF FIBRILLARY CONTRACTION OF THE HEART.—ITS RELATION TO TISSUE MASS AND FORM. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1914. 33: 397–414

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: 2370–2375

Godoy EJ, Lozano M, García-Fernández I, Ferrer-Albero A, Macleod R, Saiz J, Sebastian R. Atrial Fibrosis Hampers Non-invasive Localization of Atrial Ectopic Foci From Multi-Electrode Signals: A 3D Simulation Study. *Frontiers in physiology*. 2018. 9: 404

Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim Y-H, Lip GYH, Ma C-S, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, van Wagoner DR, Nattel S. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2016. 18: 1455–1490

Goudis CA, Kallergis EM, Vardas PE. Extracellular matrix alterations in the atria: insights into the mechanisms and perpetuation of atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012. 14: 623–630

Guichard J-B, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. 70: 756–765

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Métayer P, Roudaut R, Clémenty J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1996. 7: 1132–1144

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. *The New England journal of medicine*. 1998. 339: 659–666

Haïssaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clémenty J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1994. 5: 743–751

Hansen BJ, Zhao J, Fedorov VV. Fibrosis and Atrial Fibrillation: Computerized and Optical Mapping; A View into the Human Atria at Submillimeter Resolution. *JACC. Clinical electrophysiology*. 2017. 3: 531–546

Heijman J, Algalarrondo V, Voigt N, Melka J, Wehrens XHT, Dobrev D, Nattel S. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovascular Research*. 2016. 109: 467–479

Herold G. *Innere Medizin* 2019. Köln: Herold Gerd. 2018

Higuchi K, Akkaya M, Akoum N, Marrouche NF. Cardiac MRI assessment of atrial fibrosis in atrial fibrillation: implications for diagnosis and therapy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014. 100: 590–596

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, van Gelder IC, van Putte BP, Watkins CL. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2020

Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. 65: 2239–2251

Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jaïs P, Janse MJ, Haïssaguerre M, Bakker JMT de. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002. 105: 2442–2448

Hu Y-F, Chen Y-J, Lin Y-J, Chen S-A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nature reviews. Cardiology*. 2015. 12: 230–243

Huo Y, Gaspar T, Pohl M, Sitzy J, Richter U, Neudeck S, Mayer J, Kronborg MB, Piorkowski C. Prevalence and predictors of low voltage zones in the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2018. 20: 956–962

Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, MacLehose R, Konety S, Alonso A. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011. 123: 1501–1508

Inaba O, Metzner A, Rottner L, Mathew S, Lemes C, Maurer T, Heeger C, John A, Hashiguchi N, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck K-H, Rillig A, Reissmann B. Radiofrequency or cryoballoon ablation for index pulmonary vein isolation: What is the impact on long-term clinical outcomes after repeat ablation? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2020. 31: 1068–1074

Jadidi AS, Lehrmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J, Park C-I, Denis A, Jaïs P, Hocini M, Potocnik C, Allgeier J, Hochholzer W, Herrera-Siklody C, Kim S, Omri YE, Neumann F-J, Weber R, Haïssaguerre M, Arentz T. Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2016. 9

Jaïs P, Haïssaguerre 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

Jalife J. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2002. 54: 204–216

Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2003. 14: 776–780

Jensen AL, Thfner MT, Iverasen L. Application of receiver-operating-characteristic (ROC) curves to veterinary clinical pathology. *Comp Haematol Int*. 1996. 6: 176–181

Kettering K, Gramley F. Catheter ablation of atrial fibrillation: Radiofrequency catheter ablation for redo procedures after cryoablation. *World journal of cardiology*. 2013. 5: 280–287

Kim Y-H, Chen S-A, Ernst S, Guzman CE, Han S, Kalarus Z, Labadet C, Lin Y-J, Lo L-W, Nogami A, Saad EB, Sapp J, Sticherling C, Tilz R, Tung R, Kim YG, Stiles MK. 2019 APHRS expert consensus statement on three-dimensional mapping systems for tachycardia developed in collaboration with HRS, EHRA, and LAHRS. *Journal of arrhythmia*. 2020. 36: 215–270

Knecht S, Hocini M, Wright M, Lellouche N, O'Neill MD, Matsuo S, Nault I, Chauhan VS, Makati KJ, Bevilacqua M, Lim K-T, Sacher F, Deplagne A, Derval N, Bordachar P, Jaïs P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *European heart journal*. 2008. 29: 2359–2366

Kottkamp H. Atrial fibrillation substrate: the "unknown species"-- from lone atrial fibrillation to fibrotic atrial cardiomyopathy. *Heart rhythm*. 2012a. 9: 481–482

Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2012b. 23: 797–799

Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *European heart journal*. 2013. 34: 2731–2738

Kottkamp H, Berg J, Bender R, Rieger A, Schreiber D. Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA): A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2016. 27: 22–30

Kottkamp H, Schreiber D, Moser F, Rieger A. Therapeutic Approaches to Atrial Fibrillation Ablation Targeting Atrial Fibrosis. *JACC. Clinical electrophysiology*. 2017. 3: 643–653

Kuck K-H, Böcker D, Chun J, Deneke T, Hindricks G, Hoffmann E, Piorkowski C, Willems S. Qualitätskriterien zur Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern. *Kardiologe*. 2017. 11: 161–182

Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque J-P, Tondo C. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2016. 374: 2235–2245

Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, Dibella EVR, Macleod RS, McGann C, Litwin SE, Marrouche NF. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation:

relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2010. 3: 231–239

Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL-H. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation*. 2018. 138: 1879–1896

Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999. 100: 87–95

Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*. 2001. 104: 2608–2614

Lim K-T, Davis MJE, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007. 9: 498–505

Luetkens JA, Wolpers AC, Beiert T, Kuetting D, Dabir D, Homsí R, Meendermann H, Dayé NA, Knappe V, Karsdal M, Nielsen SH, Genovese F, Stöckigt F, Linhart M, Thomas D, Nickenig G, Schild HH, Schrickel JW, Andrié RP. Cardiac magnetic resonance using late gadolinium enhancement and atrial T1 mapping predicts poor outcome in patients with atrial fibrillation after catheter ablation therapy. *Scientific reports*. 2018. 8: 13618

Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, McGann CJ, Akoum N, Kholmovski E, Macleod RS, Marrouche NF. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart rhythm*. 2010. 7: 1475–1481

Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2000. 101: 194–199

Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019. 321: 1275–1285

Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2018. 378: 417–427

Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014. 311: 498–506

Medi C, Kalman JM, Spence SJ, Teh AW, Lee G, Bader I, Kaye DM, Kistler PM. Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: implications for the substrate for atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011. 22: 1317–1324

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

Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995. 91: 1588–1595

Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014. 311: 692–700

Morita H, Zipes DP, Morita ST, Wu J. The role of coronary sinus musculature in the induction of atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2012. 9: 581–589

Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, Watanabe E, Chen Y, Mandry D, Pierre-Mongeon F, Blankstein R, Kwong RY, Jerosch-Herold M. Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: relationship to aging and cardiac dimensions. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2013. 6: 672–683

Neuberger H-R, Tilz RR, Bonnemeier H, Deneke T, Estner HL, Kriatselis C, Kuniss M, Luik A, Sommer P, Steven D, Bary C von, Voss F, Eckardt L. A survey of German centres performing invasive electrophysiology: structure, procedures, and training positions. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013. 15: 1741–1746

Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJE, Rao SN, Dibella EVR, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, Macleod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009. 119: 1758–1767

Obuchowski NA. Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. *Radiology*. 2003. 229: 3–8

Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck K-H, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019. 321: 1261–1274

Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabrò MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential

radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2001. 104: 2539–2544

Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000. 102: 2619–2628

Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. 64: 2222–2231

Pellman J, Sheikh F. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions. *Comprehensive Physiology*. 2015. 5: 649–665

Piorkowski C, Hindricks G, Weidlich C, Kottkamp H. Katheterablation von Vorhofflimmern: Eine Standortbestimmung im Jahr 2006. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*. 2006. 13: 3–8

Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. 58: 2225–2232

Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, Sugumar H, Lockwood SM, Stokes MB, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Gutman SJ, Lee G, Layland J, Mariani JA, Ling L-H, Kalman JM, Kistler PM. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. 70: 1949–1961

Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebron J-P, Halimi F, Anselme F, Srinivasan N, Albenque J-P, Boveda S. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac*

electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2017. 19: 48–57

Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D, Piedra C, Hindricks G, Piorkowski C. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2014. 7: 825–833

Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JMO, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey J-Y, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau J-L, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *The New England journal of medicine*. 2008. 358: 2667–2677

Saini A, Huizar JF, Tan A, Koneru JN, Ellenbogen KA, Kaszala K. Scar Homogenization in Atrial Fibrillation Ablation: Evolution and Practice. *Journal of atrial fibrillation*. 2017. 10: 1645

Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*. 2003. 108: 1461–1468

Schmitt C, Zrenner B, Schömig A. Behandlung von Herzrhythmusstörungen: Neue dreidimensionale Mappingverfahren erweitern das therapeutische Spektrum. *Dtsch Arztebl*. 2002; 99: A: 562–569 [Heft 9]

Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Lernatlas der Anatomie: Innere Organe. Stuttgart - New York: Thieme, 2015

Shi Y. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovascular Research*. 2002. 54: 456–461

Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. *European heart journal*. 2020. 41: 1123–1131

Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1997. 20: 397–413

Spragg D. Left Atrial Fibrosis: Role in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Treatment Outcomes. *Journal of atrial fibrillation*. 2013. 5: 810

Stępień, Kuklik, Żebrowski, Sanders, Derejko, Podziemski. Kolmogorov Complexity of Coronary Sinus Atrial Electrograms before Ablation Predicts Termination of Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Isolation. *Entropy*. 2019. 21: 970

Szilágyi J, Walters TE, Marcus GM, Vedantham V, Moss JD, Badhwar N, Lee B, Lee R, Tseng ZH, Gerstenfeld EP. Surface ECG and intracardiac spectral measures predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2018. 29: 1371–1378

Taclas JE, Nezafat R, Wylie JV, Josephson ME, Hsing J, Manning WJ, Peters DC. Relationship between intended sites of RF ablation and post-procedural scar in AF patients, using late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Heart rhythm*. 2010. 7: 489–496

Teh A, Kalman J, Kistler P, Medi C, Lee G, Sutherland F, Morton J, Vohra J, Sparks P. What is the Significance of Complex Fractionated Signals in the Coronary Sinus? *Heart, Lung and Circulation*. 2010. 19: S95

Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Morton JB, Sanders P, Kalman JM. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart rhythm*. 2012a. 9: 473–480

Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Sparks PB, Morton JB, Kalman JM. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2012b. 23: 232–238

Traykov VB. Mapping strategies in focal atrial tachycardias demonstrating early septal activation: distinguishing left from right. *Current cardiology reviews*. 2015. 11: 111–117

Traykov VB, Pap R, Shalghanov TN, Bencsik G, Makai A, Gallardo R, Klausz G, Forster T, Sághy L. Electrogram analysis at the His bundle region and the proximal coronary sinus as a tool to predict left atrial origin of focal atrial tachycardias. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011. 13: 1022–1027

van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, van Veldhuisen DJ, van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2010. 362: 1363–1373

van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJGM. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2006. 8: 935–942

Verma A, Jiang C, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque J-P, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2015. 372: 1812–1822

Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, Schweikert RA, Saliba W, Cummings J, Burkhardt JD, Bhargava M, Belden WA, Abdul-Karim A, Natale A. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005. 45: 285–292

Vermes E, Tardif J-C, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left

ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation*. 2003. 107: 2926–2931

Wang X-H, Li Z, Mao J-L, He B. A novel individualized substrate modification approach for the treatment of long-standing persistent atrial fibrillation: preliminary results. *International journal of cardiology*. 2014. 175: 162–168

Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011. 365: 2296–2304

Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995. 92: 1954–1968

Willems S, Khairy P, Andrade JG, Hoffmann BA, Levesque S, Verma A, Weerasooriya R, Novak P, Arentz T, Deisenhofer I, Rostock T, Steven D, Rivard L, Guerra PG, Dyrda K, Mondesert B, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S, Macle L. Redefining the Blanking Period After Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Insights From the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) Trial. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2016. 9

Woods CE, Olgin J. Atrial fibrillation therapy now and in the future: drugs, biologicals, and ablation. *Circulation research*. 2014. 114: 1532–1546

Wyse DG, van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. 63: 1715–1723

Xintarakou A, Tzeis S, Psarras S, Asvestas D, Vardas P. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2020. 22: 342–351

Yamaguchi T, Marrouche NF. Recurrence Post-Atrial Fibrillation Ablation: Think Outside the Pulmonary Veins. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2018. 11: e006379

Yamaguchi T, Tsuchiya T, Nakahara S, Fukui A, Nagamoto Y, Murotani K, Eshima K, Takahashi N. Efficacy of Left Atrial Voltage-Based Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2016. 27: 1055–1063

Yang G, Yang B, Wei Y, Zhang F, Ju W, Chen H, Li M, Gu K, Lin Y, Wang B, Cao K, Kojodjojo P, Chen M. Catheter Ablation of Nonparoxysmal Atrial Fibrillation Using Electrophysiologically Guided Substrate Modification During Sinus Rhythm After Pulmonary Vein Isolation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2016. 9: e003382

Yin X, Zhao Z, Gao L, Chang D, Xiao X, Zhang R, Chen Q, Cheng J, Yang Y, Xi Y, Xia Y. Frequency Gradient Within Coronary Sinus Predicts the Long-Term Outcome of Persistent Atrial Fibrillation Catheter Ablation. *Journal of the American Heart Association*. 2017. 6

Yokokawa M, Latchamsetty R, Good E, Crawford T, Jongnarangsin K, Pelosi F, Bogun F, Oral H, Morady F, Chugh A. The impact of age on the atrial substrate: insights from patients with a low scar burden undergoing catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2012. 34: 287–294

Zghaib T, Keramati A, Chrispin J, Huang D, Balouch MA, Ciuffo L, Berger RD, Marine JE, Ashikaga H, Calkins H, Nazarian S, Spragg DD. Multimodal Examination of Atrial Fibrillation Substrate: Correlation of Left Atrial Bipolar Voltage Using Multi-Electrode Fast Automated Mapping, Point-by-Point Mapping, and Magnetic Resonance Image Intensity Ratio. *JACC. Clinical electrophysiology*. 2018. 4: 59–68

9. Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Florian Stöckigt, ärztlicher Leiter der Elektrophysiologie und Rhythmologie am Krankenhaus Porz am Rhein, für die Bereitstellung des Themas sowie die sehr freundliche und professionelle Betreuung bei der Anfertigung dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Herr Priv.-Doz. Dr. med. Florian Stöckigt stand mir jederzeit bei Fragen und Anliegen mit seiner Expertise zur Seite.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. med. Marc Horlitz, Chefarzt der Abteilung für Kardiologie am Krankenhaus Porz am Rhein, für die Möglichkeit der Promotion an seiner Klinik und die Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas.

Auch Herrn Yazan Mohsen möchte ich an dieser Stelle für seine hilfreiche Betreuung danken, die für mich eine sehr wertvolle Unterstützung war.

Des Weiteren danke ich dem gesamten EPU-Team für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die tolle Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt gilt mein herzlichster Dank meinen Eltern und meinem Freund für die uneingeschränkte Unterstützung, die Motivation und den Rückhalt.