

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

Reduktion der notwendigen Radiofrequenz-Applikationszeit zur Erstellung einer anterioren Linie durch Informationen des Katheteranpressdrucks bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern – eine prospektive randomisierte Studie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thomas Jakob Wiktor

aus

Heydebreck

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Stephanie Fichtner

Mitberichterstatter: PD Dr. Johannes Rieger

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Zusammenfassung:	6
Abstract	8
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung	12
1.1 Vorhofflimmern und Remodelling	12
1.1.1 Epidemiologie von Vorhofflimmern.....	12
1.1.2 Pathophysiologie und Remodelling	13
1.1.3 Klassifikation von Vorhofflimmern	14
1.2 Therapien des Vorhofflimmerns	16
1.2.1 ABC-Leitfaden	16
2. Zielsetzung	29
3. Material und Methoden	30
3.1 Patienten	30
3.2 Datenerhebung.....	31
3.2.1 Follow Up Fragebögen	31
3.3 Studienablauf	32
3.4 Transthorakale Echokardiographie	33
3.4.1 Transösophageale Echokardiographie.....	33
3.5 Ruhe-Elektrokardiogramm	34
3.6 Magnetresonanztomographie.....	34
3.6.1 Kardiale Magnetresonanztomographie	34
3.7 Elektrophysiologische Untersuchung	36
3.7.1 Studienbedingte Strahlenbelastung	36
3.7.2 Präprozedurales Management	37
3.7.3 Antikoagulation und Dauermedikation.....	37
3.7.4 Sedierung und Patientenmonitoring	37
3.7.5 Anlage der Katheter	37
3.7.6 Intraprozedurale Antikoagulation.....	38
3.7.7 3-D Mapping des linken Vorhofs durch Carto 3	38
3.7.8 Pulmonalvenenisolation	39
3.7.9 Erstellung der linksatrialen anterioren Linie	40
3.8 Kraftparameter	41
3.9 Follow UP	44
3.10 Statistische Analyse	44
4. Ergebnisse	46
4.1 Merkmale der Patienten	46
4.2 Prozedurale Ergebnisse	48

4.3	Unerwünschte Ereignisse.....	51
4.4	MRT Ergebnisse.....	51
4.5	Nachsorge nach zwölf Monaten und wiederholte Prozeduren	54
5.	Diskussion	55
5.1	Hauptergebnis	55
5.2	Kraftparameter während der Linearen Ablation	55
5.3	Sichtbarkeit Anteriore Linie im Kardio-MRT	56
5.4	Erfolg nach zwölf Monaten Nachsorge.....	57
5.5	Einschränkungen.....	58
5.6	Schlussfolgerung	58
	Literaturverzeichnis.....	59
	Danksagung	80
	Affidavit	81
	Publikationsliste	82

Zusammenfassung:

Diese monozentrisch prospektive, randomisierte Studie untersucht Patienten¹, die sich einer Pulmonalvenenisolation (PVI) mit folgender Substrat-Modifikation mithilfe einer linksatrialen anterioren Linie (LAAL) unterziehen. Anhand der gewonnenen Informationen über die Katheteranpresskraft am endokardialen Gewebe im Vorhof während der Ablation der LAAL, sollte es zu einer Vermeidung von ineffektiven Läsionen bei den Patienten kommen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch diese Effizienzoptimierung eine Verringerung der gesamten Radiofrequenz-Anwendungszeit erzielt werden kann (primärer Endpunkt).

Bei der Kontaktkraft-Gruppe (Gruppe 1) ist der Anpressdruck des Katheters in Echtzeit für den Untersucher zu jeder Zeit sichtbar, während bei der Kontroll-Gruppe (Gruppe 2) der Anpressdruck bei der Erstellung der LAAL verdeckt bleibt. Die PVI wird in beiden Gruppen mit sichtbarer Anzeige der Kontaktkraft für den Untersucher durchgeführt.

Als sekundärer Endpunkt sollte der Einfluss der Echtzeit-Anpresskraft-Messung des Katheters während der Erstellung der LAAL auf die Auswirkung des Rezidivrisikos betrachtet werden.

Ferner wird untersucht, inwiefern die womöglich gesteigerte Effektivität der Katheterablationen der LAAL im Vergleich beider Gruppen mittels kardialer Magnetresonanztomographie drei bis sechs Monate nach Ablation, auf die Vollständigkeit und somit die Effizienz der LAAL radiologisch nachvollziehbar ist.

Merkmale und Unterschiede beider Gruppen, wie die Gesamtzeit der Prozedur, Fluoroskopiedaten, Veränderungen der linksatrialen Funktionsparameter sowie Unterschiede bezüglich unerwünschter Ereignisse werden ebenso beleuchtet.

Bei den 72 Patienten konnte eine komplette PVI erreicht werden, bei 70 von 72 Patient wurde die Substratmodifikation mittels LAAL erreicht. Die Zeit zur kompletten Erstellung der LAAL unterschied sich zwischen den Gruppen (offen 23 ± 18 min vs. verblindet 21 ± 15 min, $p = 0.5$) nicht signifikant. Auch das Kardio-MRT konnte keine Unterschiede zwischen den Gruppen detektieren. Die LAAL wurde zur besseren Untersuchbarkeit in drei anatomische Segmente aufgeteilt, von denen mindestens ein Segment bei 82% der Patienten radiologisch als Läsion sichtbar war, unabhängig von der Kontaktkraftinformation für den Untersucher ($p=0.46$). Weiterhin konnte zwischen Patienten mit einer radiologisch sichtbaren sowie unsichtbarer Läsion der LAAL keine signifikanten Unterschiede in der angewendeten Kontaktkraft in den Segmenten gefunden werden.

¹ In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die multifaktorielle Komplexität des Pathomechanismus vom persistierenden Vorhofflimmern. Hierdurch erscheint die isolierte Therapie mittels einer Ablation erschwert, bzw. nicht vollständig als Therapieansatz zu sein.

Somit bleibt der Pathomechanismus des Vorhofflimmerns Bestandteil der aktuellen Forschung, um die Therapie sukzessiv evidenzbasiert zu vervollständigen.

Abstract

Background

This prospective randomized study investigated whether knowledge of the catheter force during ablation of a left anterior line (AL) reduces total radio frequent q(RF) application time and leads to a higher rate of bidirectional block in patients undergoing PVI plus substrate modification.

Method and Results

Patients needing additional substrate modification on top of PVI were included. AL was applied in these patients after circumferential PVI. Patients were randomized to either PVI plus anterior line with displayed contact information (CF) (open) or to PVI plus anterior line without CF (blind). Patients underwent cardiac magnet resonance imaging (cMRI) 3-6 months after ablation to visualize completeness of AL. Primary endpoint was RF time to achieve bidirectional conduction block (block) of AL. Secondary endpoints were: completeness of AL in cMRI, distribution of CF in both groups, procedural data, adverse events, and single procedure success after 12 months.

In 72 patients (64±9 years, 68% male) all PVs could be isolated, in 70/72 (97%) patients a block of AL could be reached. Time to block of AL (open 23 ±18min vs. blind 21±15min, p = 0.5) did not differ significantly. In cMRI no difference between both groups could be detected; AL in at least one segment was visible in 82% of patients, regardless if CF was known (p = 0.46). Additionally, patients with visible line compared to non-visible line did not show a significant difference in applied CF.

Conclusion

In this prospective randomized trial, knowledge of CF did not reduce time to reach bidirectional block of AL.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: 4S-AF-SCHEMA ZUR CHARAKTERISIERUNG VON VHF, QUELLE: ESC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION [28], AF = ATRIAL FIBRILLATION; CHA2DS2-VASC = CONGESTIVE HEART FAILURE, HYPERTENSION, AGE \geq 75 YEARS, DIABETES MELLITUS, STROKE, VASCULAR DISEASE, AGE 65 - 74 YEARS SEX CATEGORY (FEMALE); CT = COMPUTED TOMOGRAPHY; EHRA = EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION; LA = LEFT ATRIUM; MRI = MAGNETIC RESONANCE IMAGING; QOL = QUALITY OF LIFE; TOE = TRANSOESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY; TTE = TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY.	15
ABBILDUNG 2: STUDIENABLAUF DER SMART-LINE-STUDIE, LA= LINKES ATRIUM, KK= KONTAKTKRAFT.	32
ABBILDUNG 3: EVALUATION DER LINKSATRIALEN FUNKTION IM KARDIALEN MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE.	36
ABBILDUNG 4: ABLATIONSUNKTE DER ZIRKUMFERENTIELLEN PVI. DIE 3D-ANATOMIE DES LINKEN VORHOFS IST MIT EINEM COMPUTERTOMOGRAPHIE BILD DES LINKEN VORHOFS VERSCHMOLZEN. IN ROT SIND DIE ABLATIONSUNKTE UM DIE PULMONALVENEN DARGESTELLT. DIE ZAHL GIBT DEN ANPRESSDRUCK IN GRAMM WIEDER.	38
ABBILDUNG 5: CARTO3 SOFTWARE ARBEITSOBERFLÄCHE MIT ZIRKUMFERENTIELLEN ABLATIONEN DER PULMONALVENEN UND LAAL.....	39
ABBILDUNG 6: INTRAKARDIALE EKG-AUFNAHME. OBEN (II, III UND V1 OBERFLÄCHEN EKG IM SINUSRHYTHMUS), GELBE ABLEITUNGEN ZIRKULÄRER MAPPING KATHETER IN DER PULMONALVENE MIT NACHWEIS VON VORHOFFLIMMERN, WELCHES BEI ISOLIERTER VENE NICHT MEHR AUF DEN VORHOF ÜBERGELEITET WIRD, GRÜNE ABLEITUNG MAPPING KATHETER IM KORONARSINUS MIT NACHWEIS VON SINUSRHYTHMUS.	40
ABBILDUNG 7: CARTO3 SOFTWARE ARBEITSOBERFLÄCHE MIT 3-D DARSTELLUNG DES LINKEN VORHOFS UND GRAPHISCHER DARSTELLUNG DER INTRAPROZEDURALEN PARAMETER.	42
ABBILDUNG 8: ZEITACHSEN-DIAGRAMM DER ABLATIONSUNKTE (CARTO3).	43
ABBILDUNG 9: PRIMÄRER ENDPUNKT: ZEIT BIS ZUM ERREICHEN DES BIDIREKTIONALEN BLOCKS UNTERSCHIEDET SICH IN DEN GRUPPEN NICHT.	48
ABBILDUNG 10: EVALUATION DER LAAL IM KARDIALEN MRT. LINKES BILD VOR UND RECHTES BILD NACH DER ABLATION. QUELLE: THE INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING VOLUME 35, PAGES 499–504 (2019), ADRIAN CURTA, STEPHANIE FICHTNER, REZA WAKILI, HEIDI ESTNER UND HARALD KRAMER. “PRE- AND POST-ABLATION CARDIAC MRI WITH GADOLINIUM LATE ENHANCEMENT IN THE FOLLOW-UP EXAMINATION AT THE PULMONARY VEIN OSTIA (ARROWS) AND ALONG THE ANTERIOR MITRAL LINE (ARROWHEAD) IN TERMS OF SCARRING ALONG THE ABLATION PATHWAYS.“	49
ABBILDUNG 11: SEKUNDÄRER ENDPUNKT OHNE UNTERSCHIEDE IN DER KONTAKTKRAFT ZWISCHEN BEIDEN GRUPPEN. KK = KONTAKTKRAFT, KZI = KRAFT-ZEIT-INTEGRAL, LSPV = LINKE SUPERIORE PULMONALVENE.	50
ABBILDUNG 12: KONTAKTKRAFT IN DEN SEGMENTEN ZWISCHEN VOLLSTÄNDIG UND UNVOLLSTÄNDIGER SICHTBARER LAAL IM MRT, KK = KONTAKTKRAFT, KZI = KRAFT-ZEIT-INTEGRAL, LSPV = LINKE SUPERIORE PULMONALVENE.....	52
ABBILDUNG 13: PRÄ- UND POSTINTERVENTIONELLE MRT-FUNKTIONSPARAMETER DES LINKEN VORHOFS IM VERGLEICH....	53

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: VHF-TYPEN, QUELLE: ESC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION [28].	14
TABELLE 2: BASELINE-MERKMALE DES PATIENTENKOLLEKTIVS, ZAHLEN WERDEN IN MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG ODER IN PROZENT ANGEZEIGT.	47
TABELLE 3: PROZEDURAL DATEN SIND IN MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG DARGESTELLT.	49

Abkürzungsverzeichnis

ACT	aktivierte Gerinnungszeit
AF	atrial fibrillation, Vorhofflimmern
ASS	Acetylsalicylsäure
CFAE	komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	<u>C</u> ongestive heart failure, zu deutsch Herzinsuffizienz, <u>H</u> ypertension, <u>A</u> lter ≥ 75 , <u>D</u> iabetes mellitus, <u>S</u> chlaganfall/TIA, <u>V</u> askuläre, <u>A</u> lter: 65-74 Jahre und <u>S</u> ex Kategorie: Frauen
CS	Koronarvenensinus (lat. Sinus coronarius)
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
HAS-Bled	<u>H</u> ypertonie, <u>a</u> bnormale Nierenfunktion/Leberfunktion, <u>S</u> chlaganfall, <u>B</u> lutung, <u>I</u> abile INR-Einstellung, Alter (<u>E</u> lderly) > 65 Jahre, Medikamente und Alkohol (<u>d</u> rugs)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	linkes Atrium
LAAL	linksatriale anteriore Linie
LVEDD	linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikulärer Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulären endsystolischen Durchmesser
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
MRT	Magnetresonanztomographie

NOAK	neue orale Antikoagulation
OAK	orale Antikoagulation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PVI	Pulmonalvenenisolation
SAMe-TT ₂ R ₂	<u>S</u> ex, <u>A</u> lter, <u>M</u> edizinische Vorgeschichte, <u>T</u> herapie, <u>T</u> abakkonsum, Abstammung (<u>R</u> ace)
SpO ²	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
VHFs	Vorhofflimmerns
VKA	Vitamin K Antagonist

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern und Remodelling

1.1.1 Epidemiologie von Vorhofflimmern

Weltweit ist Vorhofflimmern (VHF) eine der unterschätzten Erkrankungen mit zunehmender Prävalenz. Im Jahr 2016 lag die Prävalenz bei 43,6 Millionen Menschen, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Die am fortschrittlichsten entwickelten Länder besitzen im Vergleich zu den Entwicklungsländern eine deutlich höhere Inzidenz und Prävalenz [1]–[11]. Das Langzeitrisiko bei Erwachsenen mittleren Alters in Europa und USA für VHF stieg im Jahr 2020 von jeder vierten auf jede dritte Person an [12]–[15]. Schätzungen belegen, dass bis zum Jahr 2030 allein in der Europäischen Union eine Prävalenz von ca. 14-17 Millionen Vorhofflimmerpatienten erwartet wird, mit einer Inzidenz von ca. 120.000 – 215.000 neu diagnostizierten Patienten pro Jahr [2], [4], [16]. Diese Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an [1] und damit zusammenhängend auch die Häufigkeit diverser Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Koronararterienkrankheiten, Herzklappenerkrankungen, Fettleibigkeit, Diabetes Mellitus oder chronische Nierenerkrankung [16]–[22].

Yoshimori et al. zeigte in einer klinischen Studie im japanischen Vorhofflimmerregister auf, dass eine Herzinsuffizienz (14,5%), maligne Erkrankungen (23,1%) sowie Infektionen oder Sepsis (17,3%) die häufigste Todesursache bei Patienten unter VHF sei. Im Gegensatz hierzu war die Sterblichkeit an Schlaganfällen (6,5%) deutlich niedriger [23]. Insgesamt sind 20-30% aller thromboembolischer Schlaganfälle, Patienten mit VHF [3], [24], [25]. Somit ist VHF mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität [26] verbunden und stellt laut aktueller European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinie 2020 zur Diagnose und Behandlung von VHF eine zunehmende Belastung der gesellschaftlichen Gesundheit und Ökonomie dar [27], [28]. Dies verdeutlicht, dass die Therapie von VHF sowie die Therapie der Begleiterkrankungen über das Maß der Antikoagulation und antikongestiver Therapie hinaus, zunehmend an Bedeutung für unsere Gesellschaft gewinnt [29]–[32].

1.1.2 Pathophysiologie und Remodelling

Die Entstehung von VHF ist ein multifaktorieller Prozess. Abgesehen von den aktuell diskutierten genetischen Prädispositionen, die bisher therapeutisch eine untergeordnete Rolle spielen [33], führen diverse Stressoren, wie zum Beispiel eine arterielle Hypertonie, strukturelle Herzerkrankungen und Diabetes Mellitus, zu begünstigten Bedingungen für eine langsam fortschreitende strukturelle Veränderung der Vorhöfe.

Diese strukturellen Veränderungen sind gekennzeichnet durch eine Aktivierung von Fibroblasten, einer zunehmenden Bindegewebsablagerung sowie einer progredienten Fibrose [34]–[36], verschuldet durch die zunehmende Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems aufgrund der reduzierten linksventrikulären Compliance.

Besonders die arterielle Hypertonie nimmt hierbei den größten Schwerpunkt ein. Im Vergleich zu normotensiven Patienten, besitzen Patienten mit arterieller Hypertonie ein 1,7-faches höheres Risiko VHF zu entwickeln [37], [38]. Auch steigt das Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit VHF in Kombination mit arterieller Hypertonie [39].

Die Ursache oder Folge der Herzinsuffizienz mit VHF ist oft schwer differenzierbar und fördert sich häufig gegenseitig in einer Koexistenz, sodass 20-30% aller Patienten mit VHF unter einer Herzinsuffizienz leiden [40]–[42].

Überdies wurden weitere Faktoren wie eine atriale Fettinfiltration, entzündliche Infiltrate, eine Myozytenhypertrophie, Nekrose und Amyloidose bei Vorhofflimmerpatienten als weitere fördernde Bedingungen für die Arrhythmie erkannt [43]–[46].

Diese strukturell veränderten Umbauprozesse führen zu einer elektrischen Dissoziation vom Muskelbündel zu dem umliegenden heterogenen interstitiellen Gewebe [47], wodurch der Wiedereintritt und die Manifestation der Arrhythmie begünstigt wird [22].

Da einige dieser Umbauprozesse irreversibel sind, ist eine gezielte und frühzeitige Therapie wünschenswert und notwendig [48]. Die strukturellen Veränderungen des atrialen Myokards, im Zusammenhang mit der Funktionseinschränkung der Vorhöfe durch die Arrhythmie, bewirken eine hämodynamische Veränderung des Blutflusses, wodurch ein prothrombotisches Milieu erzeugt wird [49]. Diese Umstände können zu einer bevorzugten Thrombusbildung im linken Vorhofohr führen, wodurch das Schlaganfallrisiko steigt.

Darüber hinaus führen auch kurze Episoden von VHF zu atrialen Myokardschäden, die die Expression von prothrombotischen Faktoren an der Endotheloberfläche begünstigen [50]. Hierdurch kommt es zu einer generellen Aktivierung des Koagulationssystems, das wiederum das Schlaganfallrisiko steigen lässt.

1.1.3 Klassifikation von Vorhofflimmern

In der Regel beginnt das VHF schleichend mit kurzen und unregelmäßigen Episoden, entwickelt sich im Laufe der Zeit zu länger anhaltenden und regelmäßigeren Episoden, bis letztendlich zu durchgehendem VHF.

Bisher wurden in Abhängigkeit von der Präsentation, der Dauer und der Beendigung des Vorhofflimmerns (VHFs), fünf Typen unterschieden: erstmals diagnostiziertes, paroxysmales, persistierendes, langjährig persistierendes und permanentes VHF (siehe Tabelle 1).

Vorhofflimmer-Typ	Definition
Erstmals diagnostiziertes VHF	VHF, das bisher noch nicht diagnostiziert wurde, unabhängig der Dauer des VHFs oder der Klinik.
Paroxysmales VHF	Selbstlimitierend binnen 48 Stunden bis zu 7 Tage, inklusive einer erfolgreichen Kardioversion in diesem Zeitfenster.
Persistierendes VHF	VHF, das länger als 7 Tage anhält, inklusive Episoden, die nach 7 Tagen durch Medikamente oder Kardioversion beendet wurden.
Lang anhaltendes persistierendes VHF	Ununterbrochenes VHF, das über 1 Jahr besteht.
Permanentes VHF	VHF, das vom Patienten und Arzt akzeptiert wird. Definitionsgemäß findet hierbei keine rhythmuserhaltene Therapie statt.

Tabelle 1: VHF-Typen, Quelle: ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation [28].

Die klassische Klassifikation stimmt häufig mit der Symptomlast des Patienten und dem Vorhofflimmerkorrelat im Langzeit-Elektrokardiogramm (LZ-EKG) nicht überein [51]–[53]. Anhand dieser Klassifikation ist eine Indikation zur Therapie nicht möglich, beziehungsweise ungenau. In Anbetracht der multifaktoriellen Ursachen des VHF's und deren Management, der unterschiedlichen diagnostischen Mittel und Instrumente sowie der konsequenten Entwicklungen in der Therapie mit individuellen Empfehlungen, scheint eine binäre Klassifikation immer unvollständig zu sein. Als Instrumente zur Therapieentscheidung gelten bisher etablierte Scores zur Bewertung und Abschätzung des Risikos für den Patienten. Die gängigsten Assessments sind der CHA₂DS₂-VASc-Score zur Risikoabschätzung eines Schlaganfalls bei VHF und Indikationsstellung zur oralen Antikoagulation (OAK) sowie der European Heart Rhythm Association (EHRA)-Score, um den Schweregrad der Symptome bei VHF zu bestimmen.

Seit 2020 besteht mit der Einführung des neuen Klassifizierungsalgorithmus 4S-AF-Schema ein beginnender Paradigma Wechsel zur strukturierten Charakterisierung des VHF's mit Einbezug der gängigen Scores [54].

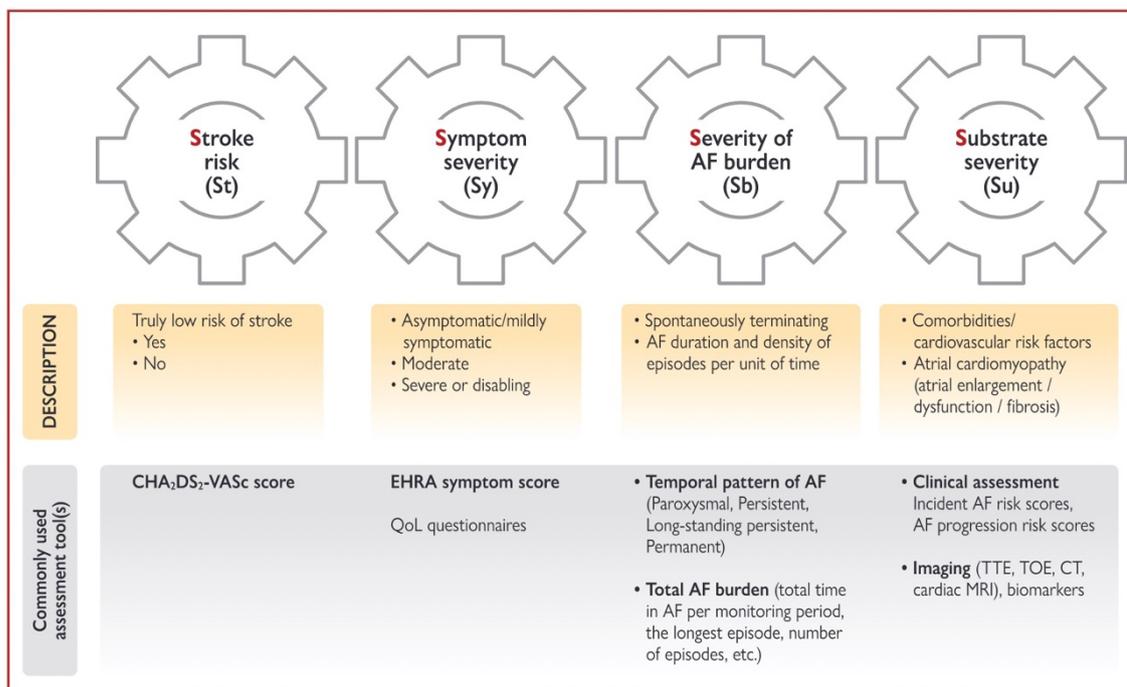


Abbildung 1: 4S-AF-Schema zur Charakterisierung von VHF, Quelle: ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation [28], AF = atrial fibrillation; CHA₂DS₂-VASc = Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65 - 74 years Sex category (female); CT = computed tomography; EHRA = European Heart Rhythm Association; LA = left atrium; MRI = magnetic resonance imaging; QoL = quality of life; TOE = transoesophageal echocardiography; TTE = transthoracic echocardiography.

Das 4S-AF-Schema soll eine gängige und einheitliche klinische Beurteilung des VHF ermöglichen, das fachübergreifend verständlich ist und das Management sowie die Therapie des VHF vereinfacht. Es werden vier Domänen beachtet, die entscheidend für die Prognose und die Therapie des VHF sind.

Die erste Domäne bestimmt das Risiko eines Schlaganfalls mit Hilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores und somit die Indikation zu OAK. Die zweite Domäne definiert die Symptomlast des Patienten durch den EHRA-Score und erfasst dessen Lebensqualität. Die dritte Domäne beinhaltet die objektive Arrhythmie-Last des Patienten durch geschätzte oder dokumentierte Arrhythmiedauer (paroxysmal, persistierend oder permanent). Die vierte Domäne beachtet die funktionelle, strukturelle und anatomische Ursache des VHF, dessen Ausprägung zum Beispiel am Grad der Vorhoffvolumina beurteilt werden kann. Dieser neue Ansatz dient einer umfassenderen Beurteilung des VHF und ermöglicht neben der Grundtherapie die Betrachtung einer individuell erweiterten Therapie für den Patienten.

1.2 Therapien des Vorhofflimmerns

Die aktuelle ESC-Leitlinie [28] zum VHF empfiehlt einen neuen Behandlungspfad für eine ganzheitlicher Therapie. Vom ursprünglichen CC-Leitweg (Confirmation and Characterize AF) und die daraus resultierte Therapie, etabliert sich gegenwärtig der ABC-Leitfaden (Atrial fibrillation Better Care), das ein übersichtliches Behandlungskonzept darstellen soll [55].

1.2.1 ABC-Leitfaden

Im ABC-Leitfaden steht das ABC als Akronym für Antikoagulantien, Bessere Symptomkontrolle sowie Kardiovaskuläre, Komorbiditäten Optimierung. Im Vergleich zur üblichen Versorgung bei VHF, konnte die Anwendung des ABC-Leitfadens die Gesamtsterblichkeit sowie das Risiko für einen Schlaganfall, einer Blutung oder Hospitalisierung signifikant reduzieren [56]–[58].

1.2.1.1 Antikoagulation

Von den hier beschriebenen Behandlungsstrategien ist VHF mit hochgradiger Mitralklappenstenose und künstlicher Herzklappe ausgenommen.

Wie bereits erwähnt steigert VHF das Risiko eines Schlaganfalles. Dabei lassen sich unter den Risikofaktoren keine Prioritäten festlegen. Die häufigsten Risikofaktoren sind Teil des CHA₂DS₂-VASc-Scores mit Congestive heart failure, zu Deutsch Herzinsuffizienz (1 Punkt), Hypertension (1 Punkt), Alter ($\geq 75 = 2$

Punkte), Diabetes mellitus (1 Punkt), Schlaganfall/TIA (2 Punkte), Vaskuläre Erkrankungen - z.B. pAVK, vorangegangener Herzinfarkt, schwere Verkalkung der Aorta (1 Punkt), Alter: 65-74 (1 Punkt) und Sex Kategorie: Frauen (1 Punkt) [59].

Das Geschlecht der Frau ist eher ein altersabhängiger Risikomodifikator als ein Risikofaktor an sich [60], [61]. Beobachtungen zeigen, dass Frauen mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 Punkt aufgrund ihres Geschlechtes, ein vergleichbar niedriges Schlaganfallrisiko besitzen wie Männer mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 Punkten [62]. Dahingegen steigt das Schlaganfallrisiko ab einen Score >1 von geschlechtsunabhängigen Risikofaktoren bei Frauen im Vergleich zu Männern deutlich an [63], [64]. Bisher konnte keine etablierte Studie den Nutzen einer OAK bei einem geschlechtsunabhängigen Score von einem Punkt deutlich belegen, jedoch zeigen Subgruppenanalysen die Tendenz einer Empfehlung für den Nutzen einer OAK zur Senkung des Schlaganfallsrisiko im Vergleich zur möglichen Blutung [65], [66].

Viele Risikofaktoren des VHF's sind kontinuierlich oder dynamisch. Eine Neubeurteilung des CHA₂DS₂-VASc-Scores bei jeder klinischen Vorstellung ist damit obligat, da eine Anpassung des Risikoprofils und damit die einhergehende Therapie ein besseres Outcome im Falle eines Schlaganfalls ermöglicht [67], [68].

Zur Bewertung des Blutungsrisikos bei Initiierung einer OAK stehen diverse Scores zur Verfügung, zum Beispiel der Biomarker basierende ABC-Score [69] sowie der Risikofaktor basierende HAS-BLED Score. In einer Metaanalyse von 38 Studien ergab sich im Review von Ethan D. Borre et al. die Überlegenheit des HAS-BLED Scores, besonders bei Einschätzung eines niedrigen Blutungsrisikos [70]. Dies bestätigte sich in weiteren Reviews und Metaanalysen [71]–[73]. Die Risikofaktoren des Blutungsrisikos sind ebenfalls konsistent und dynamisch. Eine konsistente Neubeurteilung der Risikofaktoren ist obligat und stellt den wichtigsten Faktor zur Vorbeugung dar. Bei Veränderungen des Risikoprofils besteht in den ersten drei Monaten ein 3,5-fach erhöhtes Risiko für eine bedeutende Blutung [74].

Eine absolute Kontraindikation zur OAK stellt eine aktive wirksame Blutung dar, bedeutende Nebenerkrankungen wie Thrombozytopenie mit < 50 Plättchen/ μ L sowie eine kürzlich bestehende Hirnblutung.

1.2.1.1.1 Vitamin K Antagonisten

Im Vergleich zu Placebo zeigt eine OAK mit einem Vitamin K Antagonisten (VKA), in den meisten Behandlungen mit Warfarin, eine Reduktion des Schlaganfallrisi-

kos um 64% sowie eine Reduktion der Sterblichkeit bei VHF um 26% [75]. Weiterhin sind VKAs zurzeit die etablierteste Therapie bei VHF mit rheumatisch veränderter Mitralklappe oder künstlicher Herzklappe. Der Nutzen von VKAs ist eingeschränkt durch ein kleines therapeutisches Intervall, gemessen am International Normalized Ratio (INR). Dies erfordert eine engmaschige Kontrolle des INRs sowie eine stetige Anpassung der VKA-Dosis, die abhängig von unterschiedlichen Faktoren, wie zum Beispiel der Ernährung, individuell ist [76]. Die Qualität der VKA-Therapie korreliert mit der Rate von thromboembolischen und hämorrhagischen Ereignissen [77]. Bei hoher Therapieadhärenz besitzen die VKA die gleiche Effektivität zur Risikoreduktion wie die Neuen Oralen Antikoagulantien (NOAK), wobei die NOAKs keiner engmaschigen Wirkungskontrolle bedürfen. Das Risiko für eine Blutung ist unter den NOAKs marginal geringer, jedoch konstant nachweisbar [78], [79].

Die häufigsten Faktoren, die die Intensität und den therapeutischen Effekt von VKA beeinflussen, wurden zum SAME-TT₂R₂ Score (Sex [weiblich], Alter [<60 Jahre], Medizinische Vorgeschichte ≥ 2 Komorbiditäten [Hypertension, Diabetes mellitus, KHK, Myokardinfarkt, pAVK, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, pulmonale-/hepatische-/renale Erkrankungen, Therapie [interagierende Medikamente, z.B. Amiodaron], Tabakkonsum, Abstammung) abgeleitet und zusammengefasst. Dieser dient zur Abschätzung der VKA-Effektivität und sollte ab einem Wert ≥ 2 die NOAKs als mögliche Therapieoption in Betracht gezogen werden [80], [81].

1.2.1.1.2 Nicht-Vitamin K Antagonist orale Antikoagulation

Vier bedeutende randomisiert kontrollierte Studien konnten keine Unterlegenheit der NOAKs mit Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban gegenüber VKAs in Bezug auf Schlaganfall und systemischen Embolien belegen [82]–[85]. Metanalysen dieser Studien belegen eine Reduktion des ischämischen Schlaganfallrisikos sowie der systemischen Embolie um 19% unter der Therapie mit NOAKs, sowie eine Reduktion um 51% für das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls. Weiterhin besteht eine Assoziation mit einer Reduktion der Gesamtmortalität um 10% unter NOAKs. Ebenso besteht eine nicht-signifikante Reduktion um 14% für relevante Hauptblutungen, jedoch eine signifikante Reduktion für intrakranielle Hämorrhagien um 52% im Vergleich zu VKA, sowie eine Zunahme von 25% für intragastrale Blutungen [86]. Die AVERROES Studie belegt die Überlegenheit von NOAK mit Apixaban bei Patienten mit einer Kontraindikation für VKA bei VHF im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (ASS) [87]. Die Therapieadhärenz und Effektivität der NOAKs im Vergleich zu VKAs ist besonders

bei älteren Patienten aufgrund der Pharmakokinetik und der damit zugrundeliegenden Sicherheit, besonders im Zusammenhang mit Komorbiditäten, von Vorteil [88]. In den Studien zur OAK mit NOAK sind bislang Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz ausgeschlossen. Eine reduzierte Dosis von Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban stellen eine mögliche Therapieoption dar [89], [90]. Im klinischen Alltag werden häufig inadäquate Dosisreduktionen der NOAKs angewendet, die jedoch das Risiko für einen Schlaganfall, Embolie, Hospitalisation und Tod erhöhen, ohne das Blutungsrisiko signifikant zu senken [91].

1.2.1.2 Bessere Symptomkontrolle

1.2.1.2.1 Herzfrequenzkontrolle

Die Herzfrequenz ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie zur Symptomkontrolle des VHF. Bislang exzitiert keine handfeste Evidenz für eine absolute Herzfrequenzkontrolle mit festgelegter Methode und Intensität [92]–[94].

Die randomisiert kontrollierte Studie RACE II belegt bei Patienten mit permanentem VHF keine signifikanten Unterschiede zu klinischen Ereignissen, Hospitalisierungen oder New York Heart Association (NYHA) Klasse zwischen den Gruppen einer strikten Herzfrequenzkontrolle mit einer Herzfrequenz < 80/min in Ruhe sowie <110/min unter milder Beanspruchung und der Gruppe einer nachlässigen Herzfrequenzkontrolle [95], [96]. Ein individueller Therapieansatz zur Herzfrequenzkontrolle in Abhängigkeit der Symptomlast des Patienten und zum Schutz einer Tachykardie induzierten Kardiomyopathie erscheint jedoch sinnvoll.

1.2.1.2.1.1 Medikamente

Die pharmakologische Herzfrequenzkontrolle kann mit Betablockern, Digoxin, Diltiazem und Verapamil sowie die Kombination aus den Wirkstoffen erreicht werden. Die Auswahl des Wirkstoffes ist abhängig von den Symptomen, den Komorbiditäten und den Nebenwirkungen.

Betablocker

Betablocker sind häufig die Erstlinientherapie, besonders zur Reduzierung einer akut erhöhten Herzfrequenz. Kürzlich wurde der Nutzen der Betablocker-Therapie im Rahmen einer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion im Sinusrhythmus im Vergleich zu Patienten mit VHF in Frage gestellt [97]. Es zeigte sich keine Überlegenheit im Nutzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und VHF, sodass hier der Betablocker nicht als priorisierte Herzfrequenzkontrolle angesehen werden sollte.

Calciumkanalantagonisten

Verapamil und Diltiazem eignen sich suffizient zu Herzfrequenzkontrolle sowie zur Symptomkontrolle bei VHF im Vergleich zu Betablockern [94], [98]. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit erhaltender linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und Therapie eines Calciumantagonisten ein Benefit der Belastungskapazität sowie eine Reduzierung des NT-pro-BNP verzeichnet wurde [99], [100].

Digoxin

Die Effektivität von Digitalispräparate bei Patienten mit erhöhtem Sympathikotonus ist deutlich eingeschränkt. In einigen Register-Studien konnte eine gesteigerte Sterblichkeit bei Vorhofflimmerpatienten mit Digitalistherapie ermittelt werden [101]–[103]. Dies ist am ehesten aufgrund von Verschreibungs- oder Dosierungsfehler zurückzuführen, ebenso durch die vermehrten Komorbiditäten der Patienten [104]–[108]. Eine reduzierte Dosierung korreliert mit einer verbesserten Prognose [108]. Digitalispräparate werden additiv genutzt, sollte eine suffiziente Frequenzkontrolle mit Betablocker oder Calciumantagonisten unzureichend sein.

Amiodaron

Amiodaron ist eine mögliche Option zur Herzfrequenzkontrolle bei Patienten, bei denen die Kombination der dargestellten pharmakologischen Therapieoptionen unwirksam ist, insofern eine interventionelle Maßnahme wie AV-Knoten Ablation ungeeignet ist [109]. Dies sollte nicht als langfristige Therapie eingesetzt werden, da es hier sehr häufig zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

In einer akuten Situation mit einer Tachyarrhythmia absoluta sind mögliche Ursachen wie zum Beispiel ein Infekt, Elektrolytstörung oder Anämie mit zu therapieren. Betablocker und Calciumantagonisten sind zur Frequenzkontrolle den Digitalispräparaten gegenüber zu präferieren, da hier eine bessere Wirkung unter erhöhten Sympathikotonus zu verzeichnen ist [110]–[113]. Die Wahl des Medikaments ist abhängig von Symptomen und Nebenerkrankungen des Patienten. Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF sollten Betablocker, Digitalis oder die Kombination aus beiden erhalten [114], [115].

1.2.1.2.2 Rhythmuskontrolle

Die Rhythmuskontrolle hat zum Ziel die VHF-assoziierten Symptome, die Lebensqualität, die Mortalität und Hospitalisierung zu verbessern, möglichst durch die Etablierung eines anhaltenden Sinusrhythmus des Patienten. Hierfür sind mehrere Ansätze wie die elektrische Kardioversion [116], [117], Antiarrhythmika [118]–[120] sowie die Katheterablation [121]–[123] auch in Kombination möglich, begleitend mit einer suffizienten Herzfrequenzkontrolle, OAK und Therapie der kardiovaskulären Nebenerkrankungen.

Möglich Faktoren wie junges Alter, erste VHF-Episode, regelrechtes linksatriales Volumen, keine Komorbiditäten oder kardiale Erkrankungen begünstigen den Versuch einer rhythmuserhaltenden Therapie [124], [125]. Besonders ältere Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall und persistierend VHF erleiden unweigerlich eine Progression des VHF [126]. Eine frühzeitige Intervention zur Rhythmuskontrolle kann hier ausschlaggebend sein [127]. Laufende Studien untersuchen den Aspekt, ob eine frühzeitige Intervention mit Katheterablation das fortlaufende Remodelling im Myokard verringert [128]. Die EAST-Studie konnte eine deutliche Reduktion der Gesamtmortalität bei frühzeitiger Rhythmuskontrolle mit einer relativen Risikoreduktion von 21% aufzeigen [129].

1.2.1.2.2.1 Kardioversion

Für die Kardioversion stehen zwei unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, die elektrische und die pharmakologische Kardioversion. Bei hämodynamisch instabilen Patienten ist eine umgehende Kardioversion erforderlich. Hier ist die synchronisierte elektrische Kardioversion aufgrund der gesteigerten Effektivität vorzuziehen [130], [131]. Eine periprozedurale Therapie mit einem Antiarrhythmikum kann die Erfolgsquote der Kardioversion erhöhen [132]. Die initiale maximale Energieabgabe scheint der schrittweise eskalativen Strategie zur Energieabgabe

überlegen zu sein [133]. Zur elektiven Kardioversion besteht zurzeit kein einheitlicher Konsens bezüglich der zeitlichen Abfolge. Eine zügige Wiederherstellung des Sinusrhythmuses oder ein abwartendes Verhalten unter Herzfrequenzkontrolle, ggf. mit spontaner Konversion im Verlauf ist bisher strittig [134], [135]. Diverse Faktoren können ein Vorhofflimmerrezidiv begünstigen, wie z.B. hohes Alter, weibliches Geschlecht, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Niereninsuffizienz, strukturelle Herzerkrankungen, vergrößertes linkes Atrium und Herzinsuffizienz, Störungen des Kaliumhaushaltes und Infektionen [116], [136], [137]. Modifizierbare Faktoren sind vorher zu therapieren, um eine dauerhafte Konversion zu begünstigen. Ein kardialer Thrombus sollte vor elektiver Kardioversion ausgeschlossen werden. Eine OAK ist unabhängig der Methode obligat zu etablieren.

Die pharmakologische Kardioversion ist für kreislaufstabile Patienten geeignet und entwickelt die höchste Erfolgsquote zum Zeitpunkt der Konversion in den Sinusrhythmus nach 48 Stunden mit circa 69% [138]–[140]. Bei kürzlich aufgetretenen VHF und stabilen Patienten stellt die pharmakologische Kardioversion innerhalb der ersten zwölf Stunden keine signifikante Unterlegenheit dar [141].

Die Wahl des Medikamentes ist abhängig von den kardialen Erkrankungen des Patienten. Flecainid ist das Mittel der Wahl für Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikulärer systolischer Dysfunktion oder ischämischer Herzerkrankung. Die Wirkung von Flecainid als Antiarrhythmikum Klasse Ic tritt zügig ein (ca. drei bis fünf Stunden) und hat eine Erfolgsquote zur Konversion bei über 50% der Patienten [142]–[145]. Amiodaron ist geeignet für Patienten mit Herzinsuffizienz und hat einen verzögerten Wirkungseintritt, reduziert jedoch effektiv die Herzfrequenz innerhalb von zwölf Stunden [146]–[149].

Die Wirkung und die Nebenwirkungen von einer antiarrhythmischen pharmakologischen Therapie sind für den Patienten genau zu beurteilen.

1.2.1.2.2.2 Katheterablation bei Vorhofflimmern

Die Prozedur der Katheterablation bei VHF ist inzwischen ein gut etabliertes Verfahren zur Therapie und Rezidivprophylaxe [150]–[153]. In einem Zentrum für Elektrophysiologie mit erfahrenen Operateuren, ist die Prozedur sicher und der dauerhaften medikamentösen Therapie mit Antiarrhythmika in Bezug auf den Erhalt des Sinusrhythmuses sowie zur Symptomkontrolle überlegen [154]–[167].

Einige Risikofaktoren sind bekannt, die nach der Katheterablation das Vorhofflimmerrezidiv begünstigen. Hierzu zählen das Vorhofvolumen, die Dauer des VHF, das Patientenalter, Niereninsuffizienz und die Substratveränderungen des

Myokards [168]–[174]. Die Optimierung der Risikofaktoren kann die Wiederkehrate des VHF positiv beeinflussen [175]–[183]. Die große CABANA Studie (Catheter Ablation vs. ANtiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) konnte keinen Vorteil der Katheterablation gegenüber der medikamentösen Therapie in Betracht auf die Endpunkte wie Tod, Schlaganfall, gravierende Blutungen oder Herzstillstand nachweisen [166]. Eine Subgruppenanalyse der CABANA Studie konnte dabei einen Vorteil der Katheterablation bei Vorhofflimmerpatienten mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion gegenüber den oben aufgeführten Endpunkten im Vergleich zur medikamentösen Therapie nachweisen [184].

So besteht bislang die klare Empfehlung zur Katheterablation bei Vorhofflimmerpatienten und erhaltener Herzfunktion mit deutlicher Symptomlast. Bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener Herzfunktion ist die Katheterablation nicht primär indiziert.

Die EAST-AFNET-4 Studie (Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation) untersuchte den Ansatz der frühzeitigen interventionellen und medikamentösen Rhythmuskontrolle bei neu aufgetretenem VHF im Vergleich zur konservativen Therapiestrategie [129]. Hierbei konnte eine signifikante Reduzierung der Rate von Schlaganfällen und kardiovaskulären Tod in der frühzeitigen Therapie mittels Rhythmuskontrolle aufgezeigt werden, ohne dass die Hospitalisierung dieser Patienten anstieg. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Anzahl von Patienten im Sinusrhythmus nach 2 Jahren Follow Up unter der frühzeitigen Rhythmustherapie höher ist.

Die EARLY-AF Studie (Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation) konnte ebenfalls den Vorteil einer frühzeitigen Rhythmustherapie mittels Ablation und eine geringere Rezidivrate von VHF im Vergleich zur medikamentösen Therapie mittels telemetrischer Diagnostik nachweisen [185].

Bei Vorhofflimmerpatienten mit eingeschränkter Herzfunktion sollte die Katheterablation in Betracht gezogen werden. Die CASTLE-AF Studie konnte bei einer frühzeitigen Rhythmustherapie bei Patienten mit VHF und HFrEF eine signifikante Reduzierung der Todesfälle sowie der Hospitalisierung im Vergleich zur konservativ medikamentösen Therapie nachweisen [186]. Bei zunächst persönlicher Entscheidung des Patienten zur medikamentösen Therapie mit Antiarrhythmika Klasse I oder III und resultierender Erfolgslosigkeit oder Unverträglichkeit, besteht die generelle Empfehlung der Katheterablation als Zweitlinientherapie [168], [187]–[190].

1.2.1.2.2.2.1 Katheterablation Techniken und Technologien

Der Grundstein zur Katheterablation bei VHF wurde mit der PVI von Michel Haïssaguerre gelegt und in den 1990er Jahren entwickelt.

Die Behandlung mit einer minimalinvasiven Methode erfolgt über ein venöses Blutgefäß in der Leiste mittels Katheter, der über die untere Hohlvene in den rechten Herzvorhof eingeführt und durch die Herzscheidewand im Bereich des Foramen ovale hindurch im linken Vorhof platziert wird. Hier werden mit einem Mappingkatheter die Wände der vier Pulmonalvenen abgetastet und eine computergenerierte dreidimensionale Rekonstruktion erstellt. Anschließend wird die vorhofnahe Muskulatur der Lungenvenen mittels Hochfrequenzstrom-Katheterablation oder Kälteapplikation verödet, um eine Weiterleitung der myoelektrischen Impulse auf den Vorhof zu verhindern. Handelt es sich um die PVI eines paroxysmalen VHF, besteht hier eine Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen 80-90%, jedoch kann bei etwa ein Drittel der Patienten die Erfolgsrate bei einem einmaligen Eingriff (durch eine einmalige Katheterablation) nicht erreicht werden. Gründe hierfür sind die Wiederverbindungen der Pulmonalvenen zum Myokard, das in bis zu 70% der Fälle vorkommen kann [155], [157], [158], [190]–[195].

Bei Patienten mit persistierendem VHF sind die Erfolgsraten etwas schlechter und erreichen nach mehreren Prozeduren um die 60% [27]. Dies liegt hauptsächlich an der umfangreicheren pathophysiologischen Genese, die über die Fokusse aus den Pulmonalvenen als Trigger hinausgeht und bereits unter dem Kapitel 1.1.2 Pathophysiologie und Remodelling beschrieben wurde. Zur Verbesserung der geringeren Erfolgsrate bedient man sich teilweise einer Kombination aus PVI mit einer zusätzlichen atrialen Substratmodifikation nach dem sogenannten „Stepwise Approach“, der stufenweisen Nutzung verschiedener Ablationstechniken.

Neben der PVI werden zusätzliche atriale Ablationen wie zum Beispiel von komplexen fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE), Ablationen von fokalen Impulsen und Rotoren, Ablationen von MRT-gestützte fibröse Narben/Läsionen oder Ablationen von Stellen mit hoher dominanter Frequenz durchgeführt [196]–[204]. Bisher konnte keine aktuelle große Studie einen Vorteil der zusätzlichen Substratmodifikation bei PVI in Betracht auf die Rezidivfreiheit belegen, sodass bei persistierenden VHF die zusätzliche atriale Substratmodifikation vorerst meist bei Wiederholungsprozeduren Anwendung findet [205]–[211].

Die zwei Haupttechniken der atrialen Substratmodifikation, die für die Ablation des persistierenden VHF genutzt werden, umfassen die PVI mit kombinierter atrialer Ablation auf der Basis der Elektrogrammanalyse (CFAE) oder mit Kombination linksatrialen linearen Läsionen [212].

Die Ablation von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen wurde initial durch Nademanee et al. beschrieben [213]. Die Studie publizierte CFAE als einen weiteren möglichen Trigger für VHF neben den Pulmonalvenen. Es ergab sich die Hypothese, dass die Areale zum Zeitpunkt des VHF für einen möglichen konstanten Reentry-Kreis oder für das Überlappen von mehreren kreisenden Flimmerwellen stehen und somit einen idealen Ansatz zur weiterführenden Ablation bieten [213]–[215]. Die Studienergebnisse von Nademanee et al. konnten nicht reproduziert werden; im Verlauf konnte postinterventionell häufig ein pulmonalvenenabhängiges VHF oder Makro-Reentry-Tachykardien als Rezidivursache identifiziert werden [216], sodass eine Erweiterung mittels PVI mit CFAE-Ablation bei persistierendem VHF keine signifikant besseren Ergebnisse lieferte [217]. Dies wurde durch die Ergebnisse der großen STAR-AF-2-Studie bei einer routinemäßigen Ablation von CFAE nach einer PVI bei persistierendem VHF bestätigt.

Die Substratmodifikation durch Setzen von linearen Läsionen im linken Vorhof wurde von Oral, H., et al. und Willems, S., et al. [218], [219] untersucht. Hierbei gibt es unterschiedliche Ansätze in Form einer Dachlinie (roof lines) zwischen der linken und der rechten superioren Pulmonalvene, eine Mitral-Isthmus-Linie zwischen der Mitralklappe und der linken Pulmonalvene sowie den Cavotrikuspidalen-Isthmus.

In einer prospektiven, randomisierten Studie von Willems et al. konnte eine signifikante Reduzierung der Rezidivrate mittels PVI plus lineare Läsionen nachgewiesen werden [219]. Der ideale Endpunkt der linearen Läsionen sollte ein vollständiger und lückenloser bidirektionaler elektrischer Block sein, welcher mittels Differential-Pacing validiert wird, wodurch die Vermeidung einer proarrhythmischen Wirkung, zum Beispiel mit der Entwicklung eines atypischen Vorhofflatterns, verhindert werden soll. Je nach Anatomie wird jedoch der bidirektionale Block der LAAL nur in 60% bis 86% der Fälle erreicht [220], [221]. Die präklinische Forschung zeigte, dass die Kontaktkraft zwischen der Katheterspitze und dem Zielgewebe ein Schlüsselfaktor für eine sichere und wirksame transmurale Läsionsbildung ist [222], [223]. Ein unzureichender Kontakt kann zu einer unwirksamen Läsion führen, was zu einem Arrhythmie-Rezidiv führt, während eine übermäßige Kontaktkraft zu einer Komplikation durch Perforation führen kann [223]. Bisher liegen keine Daten über die Kontaktkraft in Zusammenhang mit der linearen Ablation als LAAL vor. Allerdings zeigten multizentrische Versuche, die die kontaktkraftgeführte PVI gegenüber der Standard-Pulmonalvenenisolation verglichen, eine reduzierte Rate der akuten Pulmonalvenen-Wiederverbindung unter Verwendung von Kontaktkraft-Erfassungskathetern [224]. In einigen Stu-

dien konnte ein verbessertes Ergebnis im Follow-Up bei den Patienten beobachtet werden, wenn eine ausreichende Kontaktkraft während des Verfahrens erreicht werden konnte [225].

Demzufolge wird in dieser prospektiven, randomisierten Studie untersucht, ob Informationen über die Katheteranpresskraft während der Ablation einer LAAL, die gesamte RF-Anwendungszeit durch Vermeidung von ineffektiven Läsionen verringern kann.

1.2.1.3 Optimierung der kardiovaskulären Komorbiditäten

Der dritte Teil des ABC-Leitfades bezieht sich auf die Identifizierung und Optimierung von begleitenden Erkrankungen, die VHF und dessen Rezidivrate fördern. Besonders die kardiometabolischen Risikofaktoren und kardiovaskulären Erkrankungen, sowie ein ungesunder Lebensstil spielen eine tragende Rolle bezüglich des Schlaganfallrisikos, der Vorhofflimmerlast und der Symptomschwere des VHF. Rienstra et al. konnte mit einer randomisiert kontrollierten Studie nachweisen, dass mittels einer strikten Behandlung der Risikofaktoren kombiniert mit einem gesunden Lebensstil und ausreichender körperlicher Physis ein signifikant besseres Anhalten des Sinusrhythmus bei persistierendem VHF mit HFrEF erreicht werden kann [226].

Lifestyle-Faktoren

Adipositas stellt bei Patienten mit VHF einen wichtigen Risikofaktor dar, wobei ein progressiver Anstieg des VHF mit dem Body-Mass-Index korreliert [227].

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass Fettleibigkeit die Rezidivrate von VHF nach Ablationstherapie deutlich steigert [228], [229] sowie die Strahlendosis und prozedurale Komplikationsrate aggraviert [230], [231].

Ein starker Zusammenhang mit Fettleibigkeit stellt die Schlafapnoe dar und korreliert ebenso mit einer gesteigerten Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse [232]. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass die Schlafapnoe eine signifikant niedrigere Erfolgsrate bei der pharmakologischen Rhythmuskontrolle, der Kardioversion und der Katheterablation von VHF verursacht [233].

Ein hoher Alkoholkonsum, besonders der Exzess, stellt einen Risikofaktor für VHF und Blutungen bei Patienten mit OAK dar und sollte vermieden werden [234], [235]. Eine Alkoholkarenz bei regelmäßigen Alkoholkonsumenten mit VHF konnte zu einer signifikanten Reduzierung der Vorhofflimmerrezidive führen [236].

Viele Studien konnten einen positiven Effekt von regelmäßig moderater körperlicher Aktivität auf die kardiovaskuläre Gesundheit nachweisen[237]–[239]. Eine chronisch exzessive sportliche Aktivität kann mit einer erhöhten Vorhofflimmer-rate assoziiert werden, vorwiegend bei Athleten spezialisiert auf Langdistanzen [240], [241]. Hier scheint ein nichtlinearer Zusammenhang vorzuliegen, sodass eine regelmäßig moderate Aktivität ohne exzessive Episoden empfehlenswert ist.

Spezifische kardiovaskuläre Komorbiditäten

Die arterielle Hypertonie ist eine der bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren und steht im engen Zusammenhang mit der Entwicklung von VHF. Patienten mit arterieller Hypertonie haben im Vergleich zu normotensiven Patienten ein 1,7-fach erhöhtes Risiko VHF zu entwickeln [38], [242]. Weiterhin fördert eine arterielle Hypertonie unter VHF zusätzliche Risikofaktoren wie Schlaganfälle, Herzinsuffizienzen und Blutungen. Eine strikte Blutdruckeinstellung zur Verhinderung von Komplikationen ist besonders unter OAK relevant und sollte nach den aktuellen ESC-Leitlinien für arterielle Hypertonie durchgeführt werden [243]–[246].

Die Co-Existenz mit einer gegenseitigen Förderung von VHF und Herzinsuffizienz wurde bereits unter 1.1.2 Pathophysiologie und Remodelling sowie 1.2.1.2.1 Herzfrequenzkontrolle dargelegt. Eine klare Empfehlung bezüglich der Herzfrequenzkontrolle ist bislang nicht gegeben, orientierend sollte die Herzfrequenz generell unter 100-110/min verbleiben [247]–[249]. Die pharmakologische Therapie zur Herzfrequenzkontrolle bei VHF-Patienten unterscheidet sich zwischen HFpEF und HFrEF mit unterschiedlichen Strategien, die patientenbezogen individuell angepasst werden sollten, siehe 1.2.1.2.1. Jedoch sollten alle VHF-Patienten mit Herzinsuffizienz eine Leitlinien-Therapie zur Herzinsuffizienz erhalten [247].

Ein weiterer unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor, der ebenso VHF fördert, ist die Assoziation mit Diabetes mellitus. Die einhergehende autonome Dysfunktion unter Diabetes mellitus erhöht die Wahrscheinlichkeit einer unmerkten VHF-Episode, weshalb ein Screening auf VHF bei Diabetes mellitus Patienten in Betracht gezogen werden sollte [250]. Unter Diabetes mellitus besteht ein zweifach erhöhtes Risiko für VHF und die Häufigkeit und Schwere des VHF steigt mit zunehmender Komplikationsrate des Diabetes mellitus, assoziiert mit mikrovaskulären Schäden [251], [252]. Zurzeit besteht keine Evidenz, die einen positiven Effekt auf VHF der vorzugsweisen kardiologisch eingesetzten oralen Antidiabetika wie GLP-1-Rezeptor-Agonisten, SGLT-2-Inhibitoren und DPP4-Inhibitoren nachweisen [253].

Jedoch konnten Donnellan et al. in der Studie "Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation," eine signifikant geringere VHF-Rezidivrate nach Katheterablation bei vorangegangener zwölfmonatiger engmaschiger Diabetes mellitus Therapie nachweisen [254].

2. Zielsetzung

Diese monozentrisch prospektive, randomisierte Studie untersucht, ob Informationen über die Katheteranpresskraft während der Ablation einer LAAL die gesamte Radiofrequenz-Anwendungszeit durch Vermeidung von ineffektiven Läsionen bei Patienten, die sich einer Pulmonalvenenisolation plus Substrat-Modifikation unterziehen, verringert. Hierfür blieb bei der Gruppe 1 der Anpressdruck (Kontaktkraft) während der Ablation der LAAL sichtbar, während bei der Kontrollgruppe (Gruppe 2) die Anzeige des Anpressdruckes verdeckt wurde. Folgende primäre und sekundäre Studienendpunkte wurden mit dieser Studie untersucht.

Primärer Endpunkt:

- Führt die Verwendung einer Echtzeit-Anpresskraft-Messung des Ablationskatheters zu Zeitersparnissen durch effiziente transmurale Läsionen bei der punktuell erstellten LAAL im Rahmen eines bidirektionalen Blocks?

Sekundäre Endpunkte:

- Inwiefern beeinflusst die Echtzeit-Anpresskraft-Messung des Katheters während der Ablation der LAAL das Rezidivrisiko von erneut auftretendem Vorhofflimmern nach der Prozedur im Vergleich zur Kontrollgruppe?
- Lässt sich durch die womöglich gesteigerte Effektivität der Katheterablationen der LAAL mittels kardialer Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel, die Vollständigkeit und somit die Effizienz der LAAL im Vergleich beider Gruppen im Verlauf besser beurteilen?
- Inwiefern beeinflusst die Echtzeit-Anpresskraft-Messung die sekundären Endpunkte der Prozedur:
 - Gesamtzeit der Prozedur
 - Fluoroskopiedaten
 - Veränderungen der linksatrialen Funktionsparameter
 - Eintritt von unerwünschten Ereignissen?

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

Bei der SmartTouch Catheter for Left Anterior Line Studie (SmarT-Line-Studie) handelt es sich um eine prospektive monozentrisch, randomisiert-kontrollierte Studie. Sie wurde akzeptiert und genehmigt durch die örtliche Ethikkommission (clinical trial.gov identifier: NCT02217657) und durchgeführt am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München. Für diese Studie wurden 36 Patienten in die Kraftparameter-Gruppe (Gruppe 1) und 36 Patienten in eine Kontrollgruppe (Gruppe 2) randomisiert. Von den 72 Patienten wurden 48 Männer und 24 Frauen eingeschlossen.

Für die SmarT-Line-Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen eine Ablation aufgrund von medikamentös therapierefraktärem persistierendem VHF geplant wurde, bzw. bei denen eine wiederkehrende Arrhythmie nach einer PVI aufgrund von paroxysmalen VHF vorlag. Eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie musste eingereicht werden und liegt in allen Fällen vor.

Folgende Ausschlusskriterien schlossen eine Teilnahme an der Studie aus:

- Linker Vorhoffthrombus
- Relevante Mitralklappenerkrankung ≥ 2 . Grades
- Linksventrikuläre Funktion $\leq 35\%$
- Hyperthyreose
- Schwangerschaft
- Alter ≤ 18 Jahre und ≥ 80 Jahre
- Ablehnung der Einwilligung

3.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Basisdaten über die Anamnese sowie Inhalte der körperlichen Untersuchung erfolgte über einen standardisierten Aufnahmebogen des Klinikum Großhaderns, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I.

Für den initialen Ablationsvorgang und für alle weiteren Wiederholungsprozeduren wurden standardisierte Ablationsprotokolle des Klinikum Großhadern, Kardiologie, eingesetzt. Mit Hilfe der 3D-Navigationssoftware Carto 3 von Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA, wurden die intraprozeduralen ablationsspezifische Daten aufgezeichnet und für jeden Patienten archiviert.

3.2.1 Follow Up Fragebögen

Für die Nachsorge wurden Termine in der rhythmologischen Sprechstunde nach drei, sechs und zwölf Monaten geplant. Hierfür wurde ein passender Follow-Up-Fragebogen² konzipiert. Dieser beinhaltet neben den personenbezogenen Daten eine Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung und wurde am Ende des initialen Aufenthalts in der Klinik ausführlich mit dem Patienten besprochen. Bei jedem Besuch wurde ein aktuelles 12-Kanal Ruhe-Elektrokardiogramm dokumentiert und eine Routine-Blutentnahme entnommen. Von jedem Patienten wurde einmalig im Zeitraum zwischen drei bis sechs Monaten nach der Ablationsprozedur ein Kardio-MRT mit Kontrastmittel durchgeführt, falls keine Kontraindikation bestand. Dies wurde ebenfalls im Follow-Up-Fragebogen festgehalten. Kam es im Verlauf zu einem Vorhofflimmerrezidiv, wurden der Zeitraum, die Länge und eine mögliche Intervention mittels Kardioversion dokumentiert. Darüber hinaus erfolgte eine ausführliche Dokumentation über die Medikation, besonders über die Art der OAK im Verlauf. Das Vorhandensein oder eine neue Implantation über elektronische Devices, wie zum Beispiel ein Herzschrittmacher oder ein implantierter Defibrillator, wurden dokumentiert. Weiterhin wurde nach drei und sechs Monaten ein 24-Stunden Langzeit-Elektrokardiogramm angefertigt, nach zwölf Monaten erfolgte ein 7-Tage Langzeit-EKG.

² Die Fragebögen werden aufgrund von Berücksichtigung der geltenden Datenschutzregelungen in der Klinik verwahrt und können daher der Dissertation nicht beigelegt werden.

3.3 Studienablauf

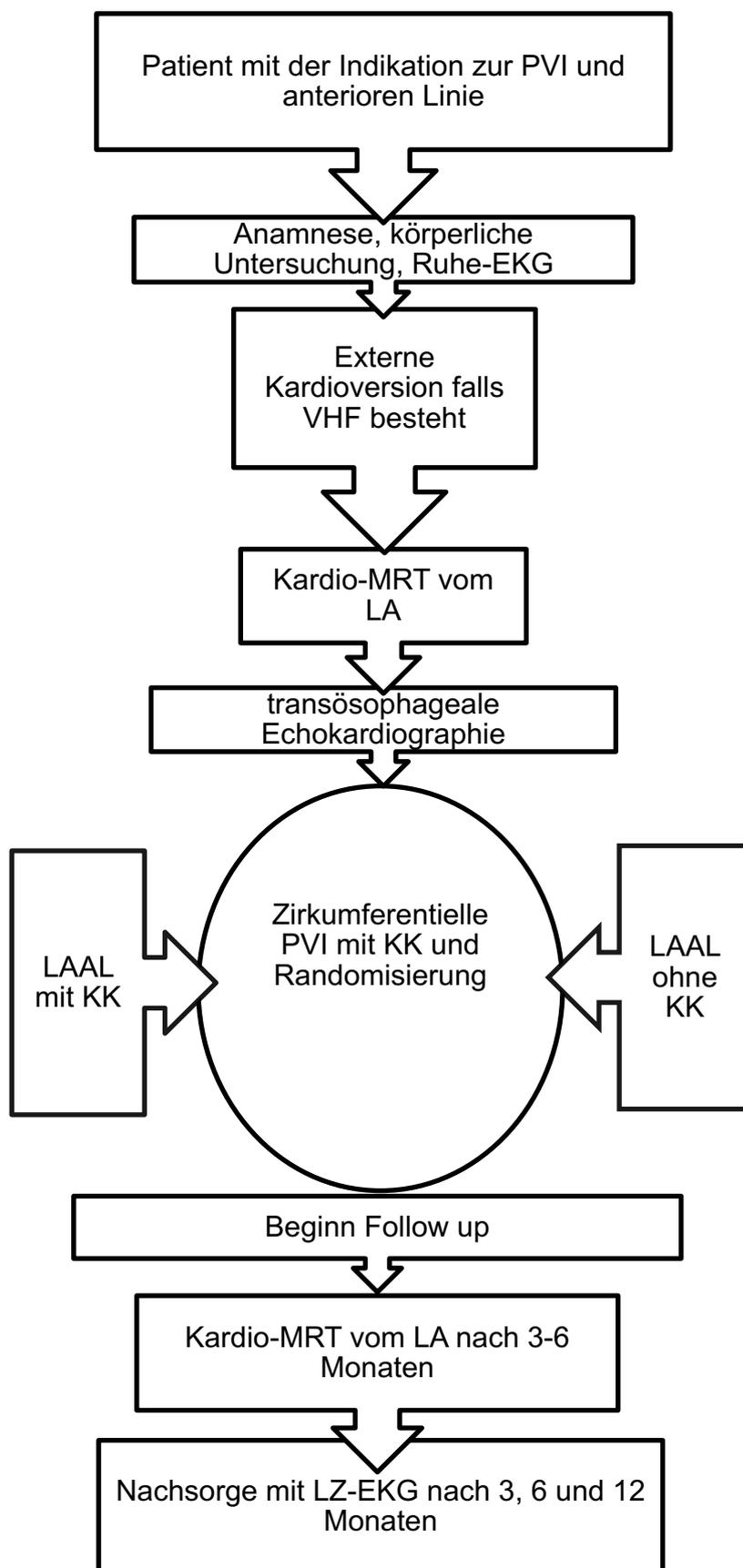


Abbildung 2: Studienablauf der SmarT-Line-Studie, LA= linkes Atrium, KK= Kontaktkraft.

In dieser Studie eingeschlossene Patienten erhielten bei aktuell bestehendem VHF zunächst eine Kardioversion. Dies diente zur Vorbereitung für ein präinterventionelles Kardio-MRT des linken Atriums, da während eines Sinusrhythmus die Evaluation der funktionellen Parameter der Herzhöhlen beim Kardio-MRT valide sind. Im Anschluss erfolgte die Ablationsprozedur mittels PVI unter sichtbarer Kontaktkraftanzeige für alle Studienteilnehmer. In Folge erhielten die Patienten je nach Randomisierung eine Ablation der LAAL mit oder ohne objektiv sichtbarer Kontaktkraftanzeige für den Untersucher. In diesem entscheidenden Schritt zur Beurteilung des primären Endpunktes erfolgte die Aufzeichnung der Prozedurdaten durch das 3D-Mapping System für die Anatomie und der Katheter Visualisierung durch das 3D-Programm Carto 3 von Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA.

Zum Follow-Up erfolgte ein erneutes Kardio-MRT nach drei bis sechs Monaten zur Reevaluation der funktionellen Herzparameter sowie zur postinterventionellen Validierung der LAAL durch eine Visualisierung der Läsionen mit Kontrastmittel (Late enhancement Sequenzen). In der Nachsorge erhielten im Intervall von drei, sechs und zwölf Monaten die Studienteilnehmer bei einer Vorstellung in der Arrhythmie-Ambulanz eine ausführliche Befragung über Symptome, Beschwerden oder unerwünschte Ereignisse sowie ein Langzeit-EKG über 24-Stunden und 7-Tage.

3.4 Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) erfolgte bei links-lateral liegendem Patienten. Es wurde eine komplette transthorakale Echokardiographie in den apikalen und parasternalen Standardschnitten mit 2-dimensionalem Modus (B-Mode) und im M-Mode durchgeführt, zusätzlich wurden farbkodierte Doppler- und Duplexverfahren eingesetzt.

Erhoben wurden klinische Routineparameter wie die linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF), linksventrikuläre Dimensionen (LVEDD, LVESD, LVESV, LVEDV), der linksatriale Diameter, die linksatriale Fläche bzw. das linksatriale Volumen, die Morphologie und Funktion der Herzklappen, Flussprofile der jeweiligen Herzklappen sowie ggf. die Quantifizierung vorliegender Herzklappenfehler. Die Untersuchung erfolgte auf einem Echokardiographiegerät der Firma Philipps, die Dokumentation im Standard-DICOM Format.

3.4.1 Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist eine besondere Form der Echokardiographie. Hierbei wurde die Ultraschallsonde transösophageal auf

Herzhöhe des Patienten eingeführt. Um Unannehmlichkeiten, wie z.B. Würge-
reiz, zu mildern, wurde häufig eine leichte Sedierung mittels Propofol eingesetzt.
Die unmittelbare Nähe der Schallkopfsonde zum Herzen in Verbindung mit der
guten Ankopplung der Sonde an die feuchte Schleimhaut des Gastrointestinal-
traktes, ermöglichte eine bessere Auflösung der Bildqualität im Vergleich zum
TTE. Hierdurch lassen sich die Herzvorhöfe, die Mündungen der Pulmonalvenen,
Thromben und anatomische Anomalien sowie die Herzklappen deutlich besser
beurteilen.

3.5 Ruhe-Elektrokardiogramm

Am Aufnahmetag des stationären Aufenthaltes sowie an jedem ambulanten
Nachsorgetermin wurde ein 12-Kanal Ruhe-Elektrokardiogramm aufgezeichnet.
Gemessene Parameter waren die Herzfrequenz, der Lagetyp, die Dauer der P-
Welle und des QRS-Komplexes, die PQ-Dauer und die QTc-Dauer. Zudem
wurde jedes Elektrokardiogramm in Hinblick auf mögliche Ischämiezeichen,
Herzrhythmusstörungen und Hypertrophie analysiert.

3.6 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein computergestütztes bildgeben-
des Verfahren, das ohne Röntgenstrahlen funktioniert. Mit Hilfe von starken und
rasch wechselnden Magnetfeldern sowie elektromagnetischen Impulsen, findet
eine geringe Beeinflussung der Wasserstoffatome in unserem Körper statt, die je
nach Gewebe unterschiedlich sind und mit Hilfe eines Computers in Schnittbilder
berechnet werden können. Im Falle eines Kardio-MRTs wird während der Unter-
suchung ein Elektrokardiogramm (EKG) des Patienten abgeleitet und mit dem
MRT verbunden. Hierbei erkennt das Gerät den Rhythmus des Herzschlages und
kann dadurch Bildfragmente aus mehreren Herzschlägen zu einem vollständigen
Bild zusammensetzen. Somit können Schnittbilder in jeder Ebene erzeugt wer-
den und umgebende Strukturen, wie zum Beispiel Knochen oder Lungen, stellen
im Gegensatz zur Echokardiographie kein Hindernis dar.

3.6.1 Kardiale Magnetresonanztomographie

Durch die kardiale Magnetresonanztomographie lässt sich eine dreidimensionale
Darstellung des Herzens konstruieren. Diese Bilder lassen sich computergestützt
auswerten, wodurch man echte Volumina (enddiastolische und endsystolische
Volumen, Ejektionsfraktion und Schlagvolumen) des Herzens erhält. Der Vorteil
im Vergleich zu der Echokardiographie, liegt in der guten Reproduzierbarkeit der

Aufnahmen vom MRT, sowie die Unabhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers bei der Echokardiografie für gute Aufnahmen [255]. Der Variabilitätskoeffizient vom Kardio-MRT ist viel geringer als bei der Echokardiographie $p < 0,001$, wodurch eine Fallzahlreduzierung von bis zu 93% möglich ist [256].

Zusätzlich konnten Myerson et al. 2002 zeigen, dass die Inter- und Intraobservervariabilität beim Kardio-MRT deutlich geringer im Vergleich zur Echokardiographie ausfällt [257].

Daher gilt das Kardio-MRT als Referenzmethode für die Evaluation der ventrikulären und atrialen Volumina und Funktionen [255], [257].

Weiterhin ermöglicht der exzellente Bildkontrast zwischen unterschiedlichen Körpergeweben sowie die hohe räumliche und zeitliche Auflösung, eine weiterführende Beurteilung der LAAL-Läsion im Follow-Up neben der intraprozeduralen Prüfung durch das Differential-Pacing-Manöver, siehe 3.7.9. Erstellung der linksatrialen anterioren Linie.

Die kardiale Magnetresonanztomographie wurde mit Hilfe eines 3 Tesla Verio Scanner durchgeführt (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Die erste Bildgebung wurde zur Erstellung einer präinterventionellen Voraufnahme vor der Ablationsprozedur erstellt, um vorbestehende Fibrosen zu erfassen. Um hierfür die bestmögliche Bildqualität zu erreichen, erhielten die Patienten mit VHF vorher eine selektive externe Kardioversion, falls notwendig. Drei bis sechs Monate nach der Ablationsprozedur durchliefen die Patienten das zweite kardiale MRT, um die LAAL darzustellen.

Als Magnetresonanz-Sequenz wurde Fast Low Angle Shot–Inversion Recovery (FLASH-IR) gewählt und 15 Minuten nach Kontrastmittel-Applikation (Gadobutrol 0.15mmol/kgbw, Gadovist, BayerSchering, Berlin, Germany) die Aufnahme durchgeführt (ST=0,9mm, TE=1.460ms, TR=462.560ms, FA=20°), um die Ablationsläsionen zu analysieren (späte Anreicherung-Phase). Eine verblindete visuelle Beurteilung in Bezug auf das Erst- oder Follow-Up-MRT wurde von zwei Untersuchern (Radiologe, Kardiologe) durchgeführt. Im Falle einer guten Sichtbarkeit der LAAL wurde diese in drei Segmenten separiert und individuell beurteilt. Die drei Segmente der LAAL definierten sich durch die anatomischen Bereiche der anterioren Mitralklappe, den Bereich des linksatrialen Herzohres und den Bereich der linken superioren Pulmonalvene. Zur Bilderanalyse wurde die Software Siemens Argus verwendet (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany).

Darüber hinaus wurde eine Analyse über die funktionalen Parameter des linken Vorhofs durchgeführt. Hierbei wurde die Veränderung beim Follow-Up MRT im Vergleich zum Präablations-MRT in Bezug auf die Ejektionsfraktion des linken

Vorhofs, den Durchmesser des Vorhofs und das Schlagvolumen des linken Vorhofes verglichen. Als Magnetresonananz-Sequenz wurde transversal cine steady-state-free-precession (SSFP) gewählt mit $ST=8\text{mm}$, $TE=1.510\text{ms}$, $TR=27.440\text{ms}$ und $FA=31$.

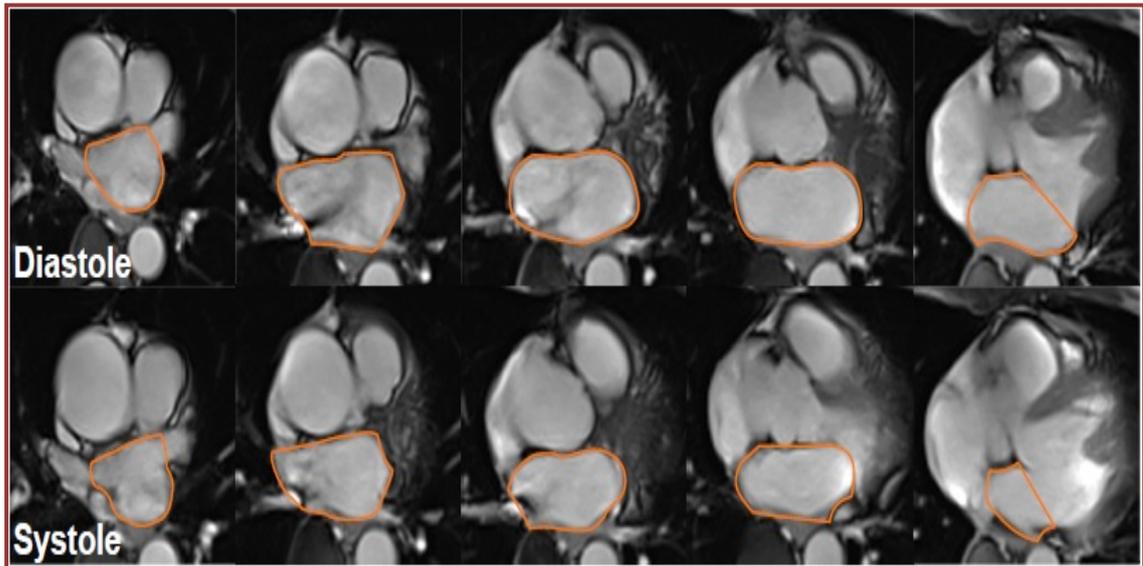


Abbildung 3: Evaluation der linksatrialen Funktion im kardialen Magnetresonanztomographie.

3.7 Elektrophysiologische Untersuchung

Das grundlegende Verfahren einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) wurde bereits unter 1.2.1.2.2. Katheterablation von Vorhofflimmern, beschrieben. Nachfolgend werden das periprozedurale Management sowie der Prozess der PVI mit folgender Ablation der LAAL detaillierter beschrieben.

3.7.1 Studienbedingte Strahlenbelastung

Die Studienteilnehmer erhielten zur Therapie ihres VHF's eine Katheterablation im Herzkatheterlabor. Zur Lokalisation der verschiedenen Katheter und zur Darstellung der kardialen Anatomie erfolgte hierbei eine Röntgendurchleuchtung. Die Katheterablation ist ein zugelassenes Routineverfahren zur Therapie von Herzrhythmusstörungen. Die zu Studienzwecken verwendeten Ablationskatheter mit Anpressdruckmessung führten zu keiner zusätzlichen Strahlenbelastung.

3.7.2 Präprozedurales Management

Die Patienten stellten sich vorab in der Rhythmusprechstunde vor. Bei geeigneten Einschlusskriterien wurde eine stationäre Aufnahme geplant. Während des stationären Aufenthaltes fand die Aufklärung über die Studie und den Untersuchungen des Patienten statt. Es folgte eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung sowie die Anlage eines intravenösen Venenverweilkatheters mit folgender Blutentnahme für klinische Routineparameter. Weiterhin erfolgte die Beurteilung des aktuellen Herzrhythmus mittels 12-Kanal Ruhe-Elektrokardiogramm.

3.7.3 Antikoagulation und Dauermedikation

Die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon wurde bis zum Zeitpunkt der Ablation mit dem Ziel-INR (International Normalized Ratio) von 2,0-2,7 fortgeführt. Wurden die Patienten vorab mit den neuen Antikoagulanzen wie Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban therapiert, so wurde diese Medikation am Morgen der Prozedur pausiert. Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin oder Clopidogrel wurden durchgehend eingenommen.

3.7.4 Sedierung und Patientenmonitoring

Die Analgosedierung wurde während der Untersuchung mittels intravenöser Remifentanylgabe unter kontinuierlich laufender Infusion durchgeführt. Zur Oxygenierung wurde eine Sauerstoffinsufflation mittels Sauerstoffbrille oder Sauerstoffmaske durchgeführt. Bei Bedarf wurden die oberen Atemwege mit einem Guedl-Tubus oder Wendel-Tubus gesichert. Zum Standard-Monitoring zur Patientenüberwachung gehörte eine invasive durchgehende Blutdruckmessung, die peripherenöse Messung der Sauerstoffsättigung (SpO₂) sowie ein abgeleitetes Oberflächen-Elektrokardiogramm.

3.7.5 Anlage der Katheter

Für die elektrophysiologische Untersuchung wurden insgesamt drei unterschiedliche Katheter verwendet. Diese erfüllten unterschiedliche Zwecke wie Diagnostik, Abtasten der Vorhofgeometrie und Radiofrequenzablation. Zunächst wurde die Leistenregion desinfiziert und mit einer Lokalanästhesie vorbereitet. Die Katheter wurden mittels Schleusen in Seldingerdraht-Technik transfemoral eingeführt. Der steuerbare zehnpolige Katheter (Inquiry, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) wurde im Koronarvenensinus (CS) positioniert und dient zur Beurteilung der elektrischen Aktivität der linken Herzseite. Das linke Atrium (LA) wurde durch eine einzel- oder doppelte transseptale Punktion, oder über ein offenes

Foramen Ovale erreicht. Weiterhin wurde ein Angiogramm von allen Pulmonalvenen erstellt. Der Lassokatheter und der Ablationskatheter wurden im LA positioniert und kontinuierlich mit heparinisierte Kochsalzlösung gespült. Initial erfolgte mit Hilfe eines multipolaren Mappingkatheters (Lasso-Katheter, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA) die Erstellung einer elektroanatomischen Geometrie des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen. Hiernach wurde eine zirkumferentielle Isolation der linken und rechten Pulmonalvenen mit einem gespülten 4mm Tip Ablationskatheters (Smart Touch, Biosense Webster) mit Echtzeit-Anzeige des Anpressdruckes durchgeführt, siehe Abbildung 4.

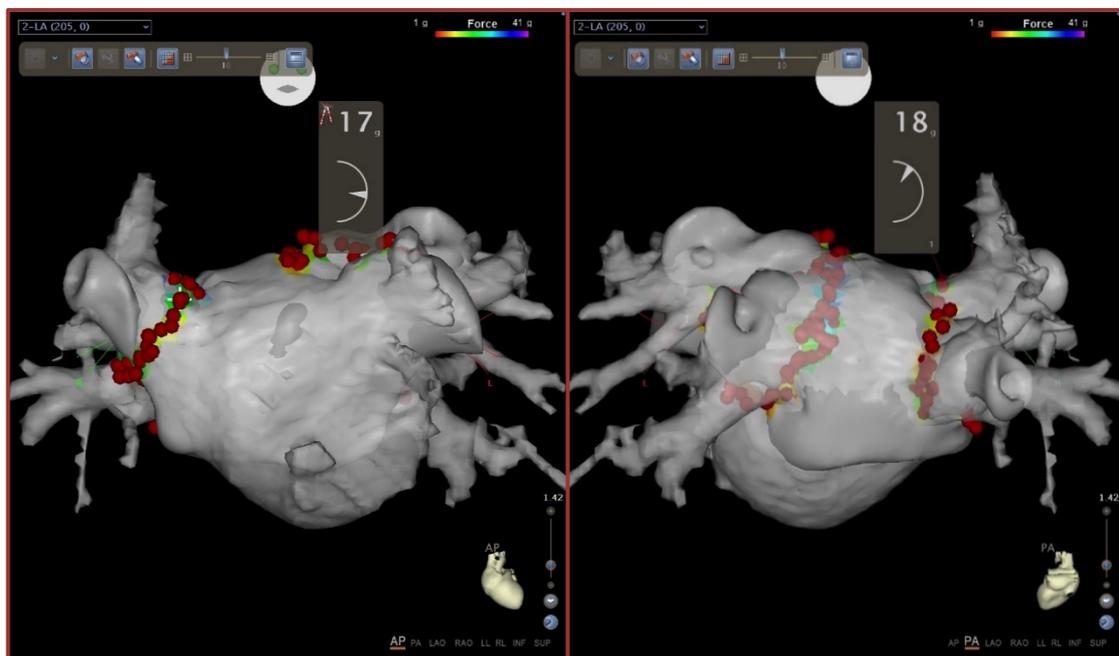


Abbildung 4: Ablationspunkte der zirkumferentiellen PVI. Die 3D-Anatomie des linken Vorhofs ist mit einem Computertomographie Bild des linken Vorhofs verschmolzen. In Rot sind die Ablationspunkte um die Pulmonalvenen dargestellt. Die Zahl gibt den Anpressdruck in Gramm wieder.

3.7.6 Intraprozedurale Antikoagulation

Nach der Platzierung von den Elektrodenkathetern innerhalb des linken Vorhofs wurde gewichtsadaptiert Heparin verabreicht, um eine aktivierte Gerinnungszeit (ACT) von ≥ 300 Sekunden aufrechtzuerhalten. Intraprozedural erfolgte in regelmäßigen Intervallen von 30 Minuten eine erneute Kontrolle der aktivierten Koagulationszeit mit einer gegebenenfalls erneuten Bolusgabe.

3.7.7 3-D Mapping des linken Vorhofs durch Carto 3

Das dreidimensionale Mapping-System für die Anatomie- und die Katheter-Visualisierung wurde mit der Software Carto 3, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA durchgeführt. Die Funktion basiert auf elektromagnetische Prinzipien. Unter

dem Patienten liegt ein Magnetfelderzeuger- und Ermittler. Dieser erstellt an drei unterschiedlichen Positionen schwache magnetische Wechselfelder. An der Katheterspitze befindet sich ein integrierter elektromagnetischer Sensor. Bewegt sich nun der Katheter im Bereich der magnetischen Wechselfelder, so werden Spannungsänderungen erzeugt, die gemessen werden können. Aus der gemessenen Spannungsänderung in Bezug auf die drei Magnetfelder, kann in Echtzeit die dreidimensionale Position des Katheters errechnet werden. Das System ermöglicht eine Genauigkeit der Position der Katheterspitze von 1mm [258]. Durch das Abtasten der endokardialen Wand der Herzhöhle mit dem Mappingkatheter kann eine dreidimensionale Karte erstellt werden (anatomisches Mapping, siehe Abbildung 5). In Kombination durch Erfassung der elektrischen Signale vom Reizleitungssystem des Herzens, kann neben der Anatomie ein elektroanatomisches Mapping erstellt werden. Dies führt zum besseren Verständnis der individuellen Erregungsausbreitung des Herzens des Patienten. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass durch die Verwendung von 3D-Mappingsysteme die Fluoroskopiezeit, Durchleuchtungs-dosis und die gesamte Prozedurzeit signifikant gesenkt werden kann [259].



Abbildung 5: CARTO3 Software Arbeitsoberfläche mit zirkumferentiellen Ablationen der Pulmonalvenen und LAAL.

3.7.8 Pulmonalvenenisolation

Zunächst wurden alle Pulmonalvenen zirkumferentiell isoliert. Hierfür wurde der kreisförmige Mappingkatheter so nah wie möglich an das Pulmonalvenenostium positioniert. Die PVI wurde durch Anwendung von Radiofrequenzapplikationen

am antralen Pulmonalvenenostium zirkumferentiell isoliert. Dies wurde an allen Pulmonalvenen von allen Patienten mit Hilfe einer Kontaktkraft-Feedbackanzeige durchgeführt. Der Endpunkt der PVI stellt die Elimination der Pulmonalvenenpotentiale dar. Am Ende des Verfahrens wurde der Entry- und Exitblock aller Pulmonalvenen getestet und dokumentiert, siehe Abbildung 6.



Abbildung 6: Intrakardiale EKG-Aufnahme. Oben (II, III und V1 Oberflächen EKG im Sinusrhythmus), gelbe Ableitungen zirkulärer Mapping Katheter in der Pulmonalvene mit Nachweis von Vorhofflimmern, welches bei isolierter Vene nicht mehr auf den Vorhof übergeleitet wird, grüne Ableitung Mapping Katheter im Koronarsinus mit Nachweis von Sinusrhythmus.

3.7.9 Erstellung der linksatrialen anterioren Linie

Zusätzlich wurde eine LAAL vom anterioren Anulus des Mitralinges bis zur linken superioren Pulmonalvene gezogen. Der Bidirektional-Block wurde mit Differential-Stimulationskriterien getestet und die anteriore Linie wurde auf Doppelpotentiale untersucht [221]. In der Kontaktkraft-Gruppe war die Kontaktkraft des Katheters für den Untersucher während der gesamten Prozedur sichtbar, eine Kon-

taktkraft am Gewebe zwischen 10 g und 30 g wurde angestrebt [260]. In der Kontroll-Gruppe wurde der Untersucher für die Kontaktkraft am Gewebe zur Erstellung der LAAL verblindet, indem die Kontaktkraftanzeige verdeckt wurde.

Anschließend wurde nach vollendeter Pulmonalvenenisolation und LAAL eine Wartezeit von 30 Minuten eingehalten. Nach der Wartezeit wurden alle Pulmonalvenen erneut auf eine vollständige Isolierung überprüft und Adenosin (6-18mg intravenös) wurde zur Testung auf "dormant conduction" verabreicht [261]. Hintergrund hierfür ist, dass durch die Energieabgabe der Ablation auf zellulärer Ebene eine Depolarisation an der Zellmembran entsteht. Übersteigt das Transmembranpotential hierbei -60mV, kommt es zu einer Inaktivierung der Natriumkanäle. Die Gabe von Adenosin bewirkt eine zelluläre Aktivierung von Kaliumkanälen, wodurch eine Hyperpolarisation von 10mV erreicht werden kann. Kommt es hierbei zu einer Senkung des Membranpotentials unter -60mV, so werden die Natriumkanäle reaktiviert und eine erneute Leitfähigkeit der Zelle wird wiederhergestellt. Dieser Mechanismus hilft zur Detektion von irritiertem Gewebe ohne vollständige transmurale Läsion, das im Verlauf ein höheres Erholungspotential besitzt. Danach wurde der bidirektionale Leitungsblock der anterioren Linie erneut überprüft.

3.8 Kraftparameter

Die Evaluation der Kraftparameter benötigte eine eigenständig entwickelte Auswertung. Hierfür wurden alle aufgezeichneten Daten der jeweiligen Ablationsprozeduren aus der CARTO3-Software zur Verfügung gestellt und mussten manuell extrahiert werden. Ein Datensatz pro Patienten beinhaltet für die durchgeführte Ablation alle technisch relevanten Parameter, sowie die zeitliche Reihenfolge der einzelnen Ablationen, die Dauer der einzelnen Ablationspunkte, die Positionen der Ablation im 3D-Mapping System, die Temperatur der Ablation, der Widerstand sowie die verwendete Leistung. Die wichtigsten Parameter der Ablation für diesen Teil stellten die Kraftparameter dar.

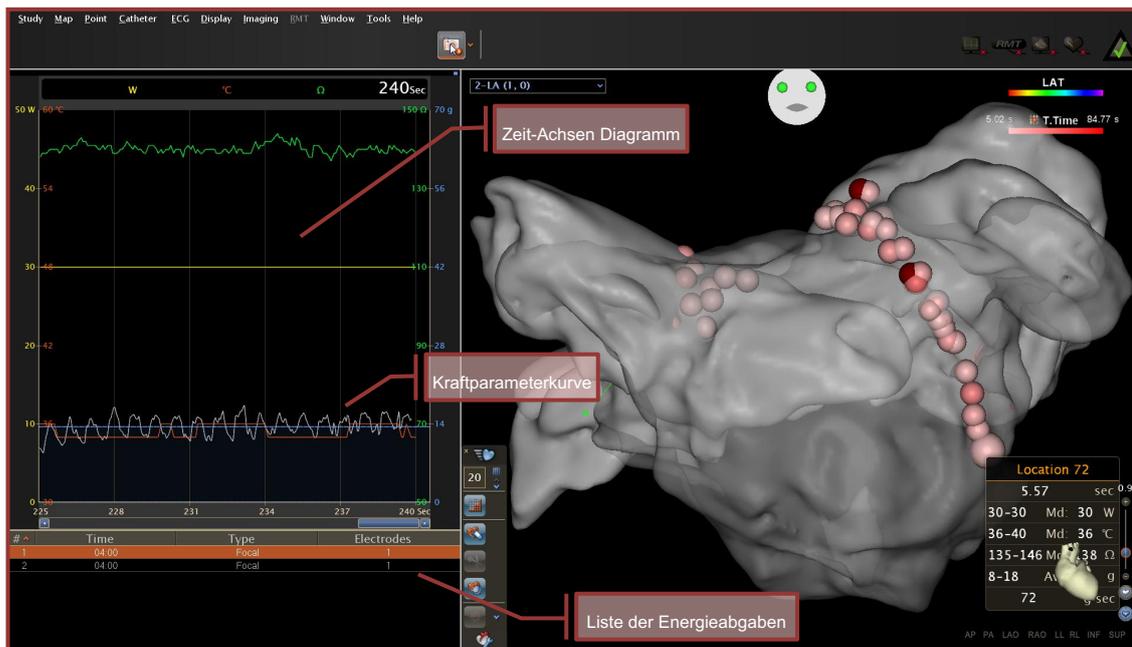


Abbildung 7: CARTO3 Software Arbeitsoberfläche mit 3-D Darstellung des linken Vorhofs und graphischer Darstellung der intraprozeduralen Parameter.

Diese Parameter werden in der CARTO3 Software in Form eines Zeitachsen-Diagramms dargestellt, siehe Abbildung 7. Die verschiedenen Ablationspunkte sind dabei in der Zeitachse markiert. Die Ordinate gibt die aufgezeichneten Echtzeit-Werte wie Temperatur, Leistung, Widerstand und Anpresskraft des Katheters wieder, wobei die Kurven mit unterschiedlichen Farben dargestellt werden. Zu dem Zeitachsen Diagramm präsentiert die CARTO3 Software ein 3D-Mapping des linken Vorhofs. Dieses Mapping wird für jeden Patienten individuell durch das Abtasten des Vorhofs mit dem Lassokatheter erstellt und angepasst. In diesem Mapping sind alle Ablationspunkte räumlich markiert und werden parallel zum Zeitachsen-Diagramm im Model markiert dargestellt. Durch die genaue räumliche Diskriminierung der Ablationspunkte mit Hilfe der Software, lassen sich alle Informationen über die Ablationen bezüglich der LAAL in drei Segmente einteilen. Die drei Segmente entsprechen der gleichen anatomischen Aufteilung, wie sie auch bei der MRT-Beurteilung der LAAL verwendet wurden (siehe Kapitel 3.6.2 Kardiale Magnetresonanztomographie). Präaurikulär entspricht den Bereich der linken superioren Pulmonalvene bis zum Anfang des Herzhohrs, der aurikuläre Bereich entspricht den anatomischen Anteil des linken Herzhohrs und der postaurikuläre Bereich ist der Anteil vom linken Herzhohr bis zum Anulus der Mitralklappe. Für die Generierung der Kraftparameter-Daten der Patienten wurde ein Intervall von 15 Sekunden auf der Zeitachse festgelegt, um eine möglichst detaillierte Diskriminierung zu erhalten. So wurde pro Ablationspunkt im einzelnen Segment der LAAL der Mittelwert der Anpresskraft für die ersten 15 Sekunden

graphisch aus dem Zeitachsen-Diagramm ermittelt. Hierfür wurde die Fläche unter der Kurve des Kraftparameters als Integralfunktion angesehen, wodurch graphisch der Mittelwert als vertikale Achse durch die Kurve für das 15 Sekunden Intervall ermittelt wurde.

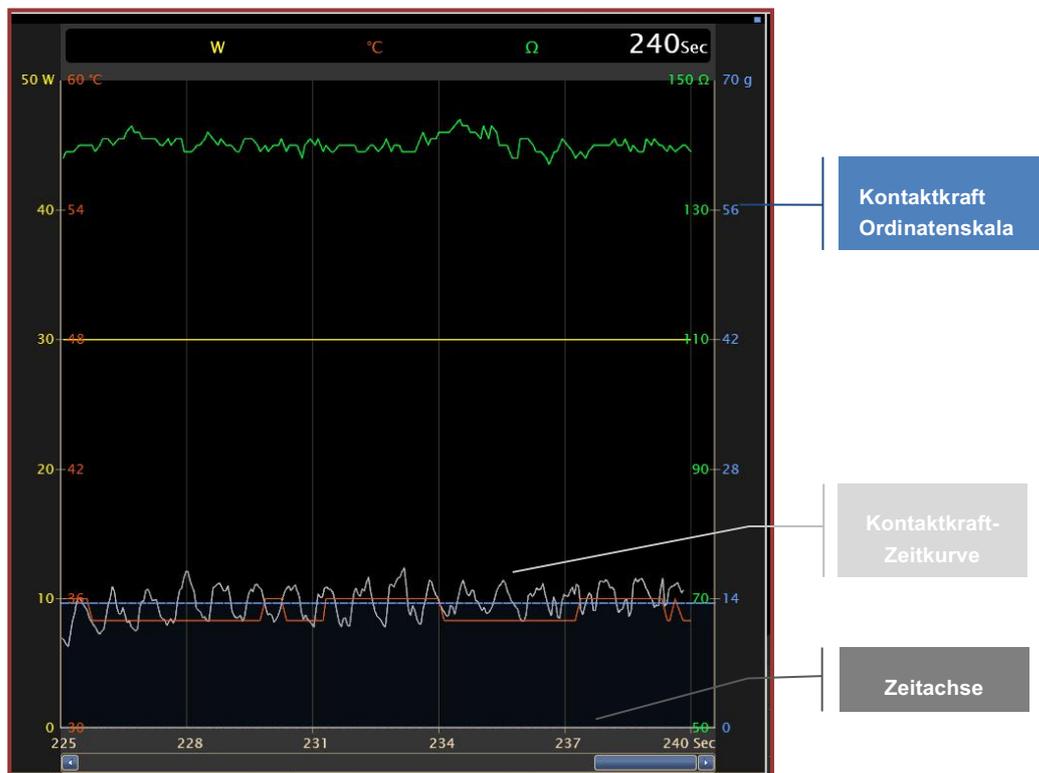


Abbildung 8: Zeitachsen-Diagramm der Ablationspunkte (CARTO3).

Anschließend wurden die nächsten 15 Sekunden Intervalle der Ablation ausgewertet, bis der Ablationspunkt vollständig abgeschlossen war. Auf diesem Wege konnten alle Ablationspunkte der LAAL räumlich diskriminiert und den drei Segmenten zugeteilt werden; kongruent dazu die Mittelwerte der Anpresskraft im 15 Sekunden Intervall der zugehörigen Ablation. Für eine strukturierte Übersicht wurde für jeden Patienten eine Excel-Tabelle erstellt. Dadurch ließ sich die durchschnittliche Anpresskraft der LAAL pro Segment ermitteln.

Bei der Erhebung der Daten aus dem CARTO3 Programm für die Anpresskraft spielte die Verblindung keine Rolle, da nur der Operateur der Kontroll-Gruppe mit der Kraftparameteranzeige verblindet wurde. Für die Auswertung bezüglich des Unterschieds der beiden Gruppen und den Effekt der Kraftparameteranzeige, müssten die Kraftparameter beider Gruppen offen vorliegen.

3.9 Follow UP

Die Patienten wurden für Besuche in der rhythmologischen Ambulanz des Klinikums Großhadern im dritten, sechsten und zwölften Monat nach dem Eingriff vorgesehen. Bei jedem Besuch wurde eine intensive Befragung für Arrhythmie-bezogene Symptome und unerwünschte Ereignisse durchgeführt und mittels des Follow-Up-Fragebogens dokumentiert (siehe Kap. 3.2.2). Arrhythmien in den ersten drei Monaten während der Einheilung der Ablationsläsionen wurden nicht als Rezidiv gewertet (sog. Blanking Zeit). Ab dem dritten Monat nach Ablation wurde jede dokumentierte atriale Arrhythmie, die länger als 30 Sekunden dauerte, als Arrhythmie-Rezidiv gewertet. Bei jedem Besuch wurde ein aktuelles 12-Kanal Ruhe-Elektrokardiogramm durchgeführt und eine Routine-Blutentnahme entnommen. Weiterhin wurde nach drei und sechs Monaten ein 24-Stunden Langzeit-Elektrokardiogramm angefertigt, nach zwölf Monaten erfolgte ein 7-Tage Langzeit-EKG. Auswärts durchgeführte Ruhe-EKGs und Langzeit-EKGs wurden in die Beurteilung mit einbezogen. Von jedem Patienten wurde einmalig im Zeitraum zwischen drei bis sechs Monaten nach der Ablationsprozedur ein Kardio-MRT durchgeführt, falls keine Kontraindikation bestand. Kam es im Verlauf zu einem Vorhofflimmerrezidiv, wurden der Zeitraum, die Länge und eine mögliche Intervention mittels Kardioversion dokumentiert. Darüber hinaus erfolgte eine ausführliche Dokumentation über die Medikation, besonders über die Art der oralen Antikoagulation im Verlauf. Wenn innerhalb der ersten sechs Monate kein atriales Flimmer- oder Flatterrezidiv festgestellt wurde und der CHA₂DS₂-Vasc-Score <2 Punkte war, wurde die orale Antikoagulation abgesetzt.

3.10 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS (Version 24, IBM SPSS Statistics, IBM Corp, Amonk, NY). Alle Werte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder in Prozent % dargestellt. Der Student's t-Test, der exakte Fisher Test, Wilcoxon-Test und Chi-Quadrat-Test wurden für Vergleiche angewendet. Ein Wahrscheinlichkeitswert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Für die Fallzahlberechnung wurde auf Basis einer früheren Studie [221] in der Kontroll-Gruppe eine Radiofrequenz-Applikationszeit von 17 Minuten und in der Kontaktkraft-Gruppe eine Reduzierung der Radiofrequenz-Applikationszeit von 40% angenommen (10 Minuten, 11 Minuten SD) [262].

Ein Kollektiv von 62 Patienten (31 Patienten pro Gruppe) war erforderlich, um die Erfassung der Differenz zwischen den Gruppen mit einem zweiseitigen α -Wert von 0,05 und einer Power von 80% zu gewährleisten.

Die primäre Erfolgsrate des Leitungsblocks der anterioren Linie wurde mit 86% angenommen, dadurch wurden insgesamt 72 Patienten (36 Patienten pro Gruppe) erforderlich.

4. Ergebnisse

4.1 Merkmale der Patienten

Unter den 72 prospektiv randomisierten und in die Analyse einbezogenen Patienten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich der Ausgangswerte festgestellt werden. Das durchschnittliche Alter betrug 64 ± 9 Jahre und der männliche Anteil umfasste 65% in der Gruppe mit Kontaktkraft (Gruppe 1), 71% in der Gruppe ohne Kontaktkraft (Gruppe 2). Die durchschnittliche Vorhofflimmerdauer vor der Prozedur betrug in der Gruppe 1 4.8 ± 3.1 Jahre, und in der Gruppe 2 3.7 ± 3.7 Jahre. Die Art des VHF's bestand in der Gruppe 1 zu 78% aus persistierendem VHF und zu 22% aus einem Rezidiv nach Ablation von paroxysmalem VHF. Die Gruppe 2 unterteilte sich zu 91% aus persistierendem VHF und zu 9% aus einem Rezidiv nach Ablation von paroxysmalem VHF. Der linksatriale Diameter des Patientenkollektives belief sich auf einen Mittelwert von 43.6 ± 5 mm in der Gruppe 1 und 43.8 ± 5 mm in der Gruppe 2.

66% aus der Gruppe 1 und 60% aus der Gruppe 2 der Patientenpopulation hatten einen arteriellen Hypertonus, sowie 12% aus der Gruppe 1 und 17% aus der Gruppe 2 eine vorliegende Herzinsuffizienz.

Nicht kardiale Begleiterkrankungen lagen als strukturelle Gefäßerkrankung mit 18% der Gruppe 1 und 20% der Gruppe 2 vor sowie ein Diabetes mellitus mit 6% in beiden Gruppen vor. Ein thromboembolisches Geschehen im Sinne eines ischämischen Schlaganfalls lag in der Gruppe 1 zu 6% vor im Vergleich zu Gruppe 2 mit 17%.

Weitere Informationen über Assessments der Gruppen bezüglich EHRA-Score, CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS bled Score werden in Tabelle 2 aufgezeigt.

Eigenschaften	Gruppe 1 mit Kontaktkraftanzeige der LAAL	Gruppe 2 ohne Kontaktkraftanzeige der LAAL	P-WERT
Alter	66±9	62±9	0,06
Geschlecht (männlich)	65%	71%	0,62
VHF Dauer (Jahre)	4,8±3,1	3,7±3,7	0,21
EHRA Score (Mittelwert)	2,3±0,9	2,2±0,9	0,87
LA in mm	43,6±5	43,8±5	0,85
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score (Mittelwert)	2,2±1,0	2,2±1,6	0,99
HAS bled	1,4±0,7	1,1±0,8	0,2
Bluthochdruck	66%	60%	0,8
Ge-fäßerkrankungen	18%	20%	1,0
Herzinsuffizienz	12%	17%	0,73
Schlaganfall	6%	17%	0,26
Diabetes	6%	6%	1,0
Persistierendes VHF	78%	91%	0,19
Paroxysmales VHF nach PVI	22%	9%	

Tabelle 2: Baseline-Merkmale des Patientenkollektivs, Zahlen werden in Mittelwert ± Standardabweichung oder in Prozent angegeben.

4.2 Prozedurale Ergebnisse

Alle Patienten unterliefen wie geplant eine PVI mit anschließendem bidirektionalem Block im Sinne einer LAAL. Bei allen Patienten konnten alle Pulmonalvenen erfolgreich isoliert werden (100%). Bei 70 von 72 Patienten (97%) konnte der bidirektionale Block der LAAL vom Anulus des Mitralinges bis zu der linken superioren Pulmonalvene erreicht werden. Der primäre Endpunkt als Zeit, um einen bidirektionalen Block der LAAL zu erreichen, unterscheidet sich nicht zwischen beiden Gruppen mit $23 \pm 18\text{min}$ (offen) gegen $21 \pm 15\text{min}$ (verblindet), ($p = 0,5$), siehe Abbildung 9.

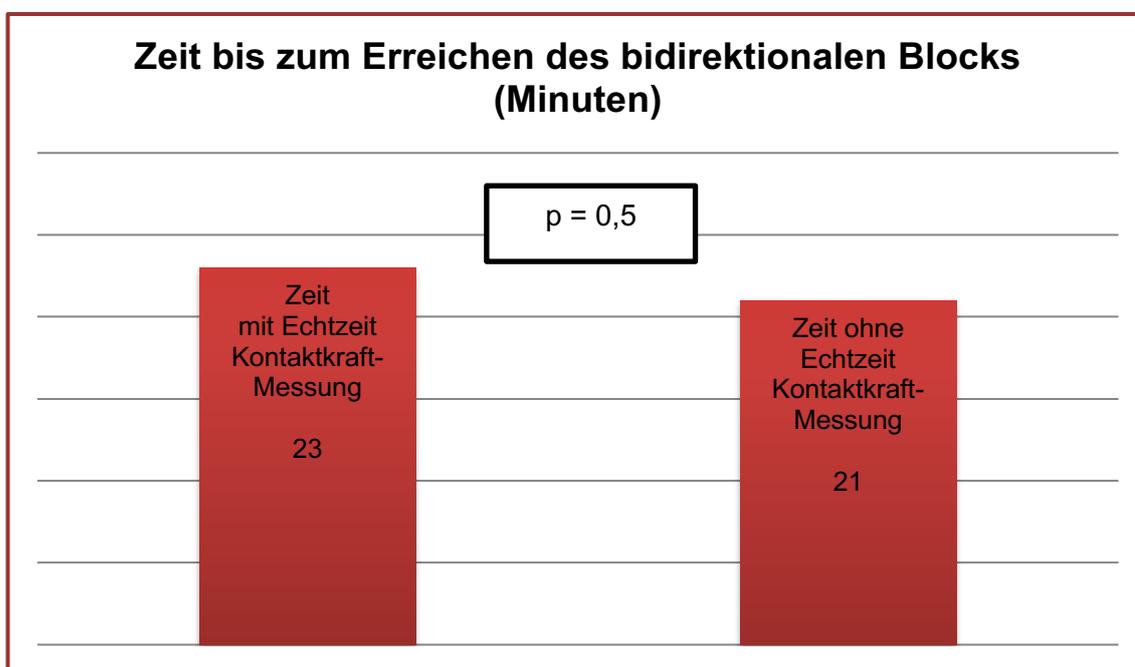


Abbildung 9: Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen des bidirektionalen Blocks unterscheidet sich in den Gruppen nicht.

Auch die sekundären Endpunkte zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Prozedurzeit (offen $3:21 \pm 0:5\text{h}$ gegenüber verblindet $3:15 \pm 1\text{h}$, $p = 0,7$), die gesamtfluoroskopische Zeit (offen $23,3 \pm 10\text{min}$ gegenüber verblindet $27,9 \pm 13\text{min}$, $p = 0,12$) und die Fluoroskopiedosis (offen $1930 \pm 2025 \text{cGy} \cdot \text{cm}^2$ gegenüber verblindet $1692 \pm 1128 \text{cGy} \cdot \text{cm}^2$, $p = 0,57$) zeigten im Vergleich keinen signifikanten Unterschied. Weitere Informationen werden in Tabelle 3 aufgezeigt.

MERKMALE	Gruppe 1 mit Kontaktkraftanzeige der LAAL	Gruppe 2 ohne Kontaktkraftan- zeige der LAAL	P WERT
Prozedurzeit	3:21±0:5h	3:15±1h	p = 0,7
Fluoroskopiezeit	23,3±10 min	27,9±13 min	p = 0,12
Fluoroskopiedosis	1930±2025 cGy*cm ²	1692±1128 cGy*cm ²	p = 0,57
Zeit für LAAL	23 ±18min	21±15min	p = 0,5
RF-Applikationen für LAAL	10±7	10,4±11	P = 0,9
Fluoroskopie-Zeit LAAL	1,1±1,2min	0,8±1,1min	P = 0,3

Tabelle 3: Prozedural Daten sind in Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

Wie unter 3.6.1 beschrieben, wurde für die Auswertung der LAAL im kardialen Magnetresonanztomographie die LAAL in drei Segmente aufgeteilt. Eine Beispielaufnahme prä- und postinterventionell im Vergleich zur Beurteilung der Läsionen der LAAL sind unter Abbildung 10 dargestellt.

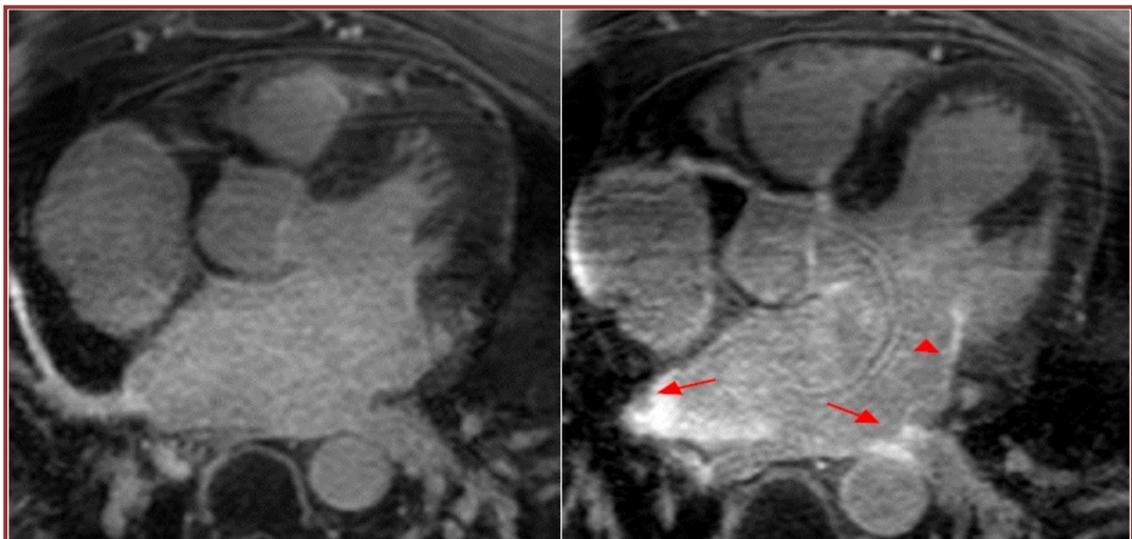


Abbildung 10: Evaluation der LAAL im kardialen MRT. Linkes Bild vor und rechtes Bild nach der Ablation. Quelle: The International Journal of Cardiovascular Imaging volume 35, pages 499–504 (2019), Adrian Curta, Stephanie Fichtner, Reza Wakili, Heidi Estner und Harald Kramer. "Pre- and post-ablation cardiac MRI with gadolinium late enhancement in the follow-up examination at

the pulmonary vein ostia (arrows) and along the anterior mitral line (arrowhead) in terms of scarring along the ablation pathways.“

Um den Vergleich mit den MRT-Daten zu erleichtern, wurden die extrahierten Kontaktkraftdaten in drei anatomische Bereiche eingeteilt und ausgewertet. Der inferiore Bereich zwischen der Mitralklappe und den Beginn des linken Herzhohrs (*Auricula cordis sinistra*) stellt den Bereich postaurikulär dar. Der mediale Anteil stellt der septale Bereich des linken Herzhohrs dar und wird als aurikulär definiert. Der superiore Bereich präsentiert sich zwischen dem Dach des linken Herzhohrs und der linken superioren Pulmonalvene, definiert als präaurikulär. Zwischen beiden Gruppen konnte in keinem der Bereiche ein Unterschied in der Kontaktkraft erkannt werden (siehe Abbildung 11). Eine zusätzliche Analyse ergab, dass 80% der Ablationsläsionen in beiden Gruppen eine Kontaktkraft von mehr als 10g zeigten.

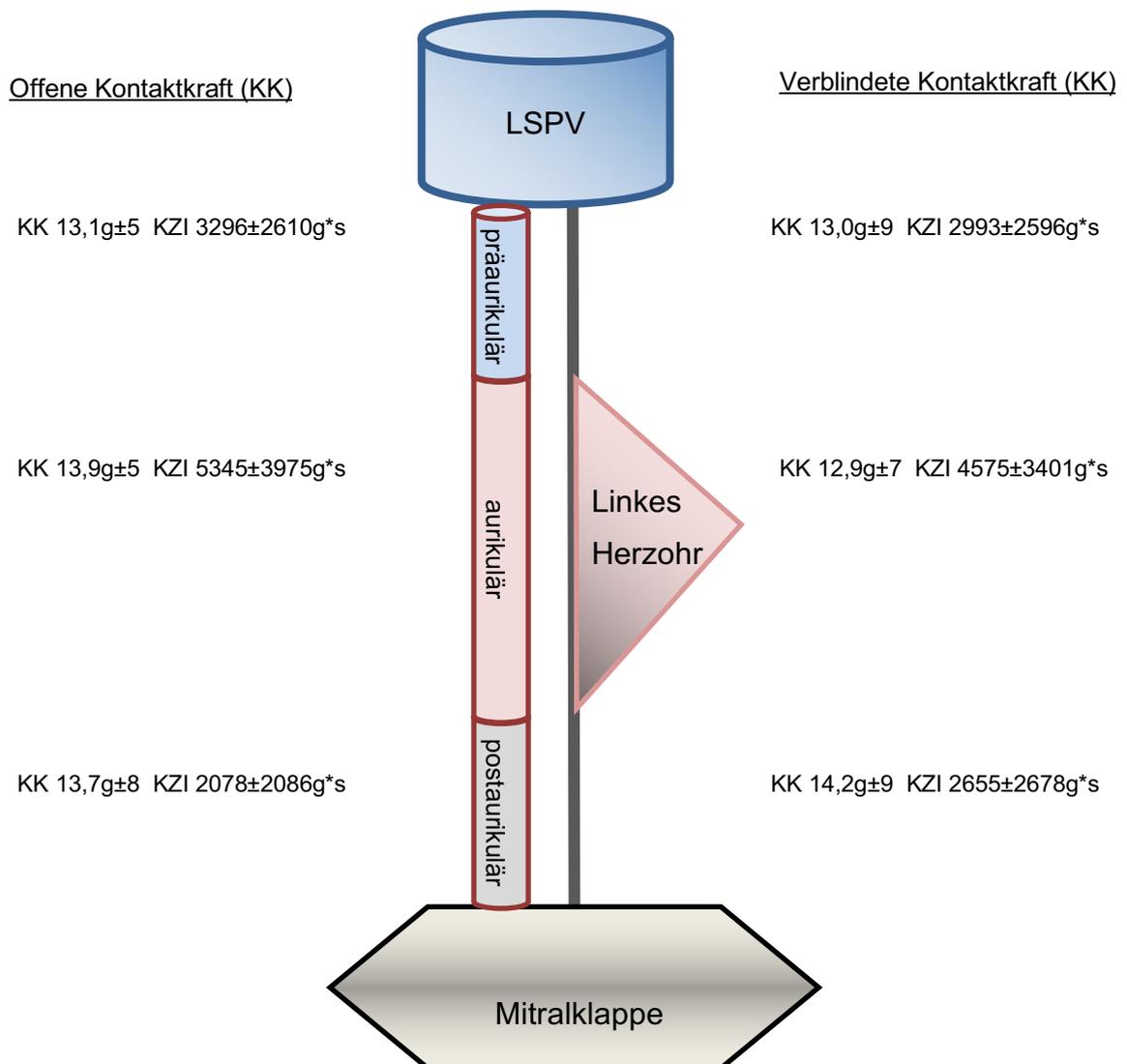


Abbildung 11: Sekundärer Endpunkt ohne Unterschiede in der Kontaktkraft zwischen beiden Gruppen.

KK = Kontaktkraft, KZI = Kraft-Zeit-Integral, LSPV = linke superiore Pulmonalvene.

4.3 Unerwünschte Ereignisse

Akute Nebenwirkungen traten bei dem ersten Krankenhausaufenthalt bei vier Patienten auf (5%). Ein Patient aus der verblindeten Gruppe erlitt eine Herztamponade mit einer konsekutiv notwendigen Perikardpunktion. Der Patient konnte jedoch ohne weitere Komplikationen entlassen werden. Zwei Patienten entwickelten ein Pseudoaneurysma (1 Patient in jeder Gruppe), die ohne chirurgische Intervention konservativ therapiert werden konnten. Ein Patient der verblindeten Gruppe erlitt eine arteriovenöse-Fistel, die ebenfalls konservativ behandelt werden konnte. Somit konnte kein statistischer Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

4.4 MRT Ergebnisse

Bei insgesamt 50 Patienten aus beiden Gruppen zeigten die erworbenen Herz-MRT-Daten eine gute Bildqualität und konnten analysiert werden. Bei den restlichen Patienten konnte aus den nachfolgend genannten Gründen eine Analyse der Herz-MRT-Daten nicht erfolgen. Hierbei zeigte sich bei fünf Patienten eine schlechte Bildqualität, die eine Auswertung nicht ermöglichte. Weiterhin wurden bei vier Patienten zwischen anfänglichen und Follow-Up-MRT Herzschrittmacherimplantation durchgeführt, wodurch das Follow-Up-MRT nicht möglich war. Weitere dreizehn Patienten lehnten das zweite Follow-Up-MRTs ab.

Die LAAL war nach der Ablationsprozedur bei 82% der gesamten Patienten sichtbar, unabhängig von der Verwendung der Kontaktkraftanzeige ($p=0,46$). Auch beim Vergleich der Kontaktkraft bei Patienten mit sichtbarer Linie als Läsion im MRT im Vergleich zur nicht-sichtbaren Linie, konnte kein signifikanter Unterschied in der Kontaktkraft oder im Kraft-Zeit-Integral festgestellt werden (sichtbar: $12,9\pm 4g$ gegenüber nicht-sichtbar: $11,6\pm 1,8g$, $p=0,42$ und im Kraft-Zeit-Integral $11912\pm 7453g*s$ gegenüber $8299\pm 5639g*s$, $p=0,24$) (siehe Abbildung 11). Nebenbefundlich konnte im präinterventionellen kardialen Magnetresonanztomographie bei 15% der Patienten Narben an der anterioren Wand des linken Vorhofs detektiert werden, ohne vorhandenen Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,19$).

Bei 52% der Patienten konnte eine vollständige Linie in allen drei Segmenten auf dem Follow-Up-MRT nachgewiesen werden. Hierbei konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p=0,78$). Zusätzlich konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Kontaktkraft (KK) festgestellt werden

Für die Funktionsparameter des linken Vorhofs mussten sowohl das prä- als auch postinterventionelle Kardio-MRT analysierbar sein. Dies war bei 36 Patienten der Fall. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied der MRT Untersuchungen prä- und postinterventionell bei der linksatrialen Funktion mit einer EF von $22,9 \pm 6,8\%$ gegenüber $27,6 \pm 5,3\%$, $p < 0,001$, den Endsystolische-Volumina ($112 \pm 49\text{ml}$ gegenüber $100 \pm 41\text{ml}$; $p < 0,001$) und dem Schlagvolumen ($32 \pm 13\text{ml}$ gegenüber $37 \pm 12\text{ml}$, $p < 0,001$), siehe Abbildung 13.

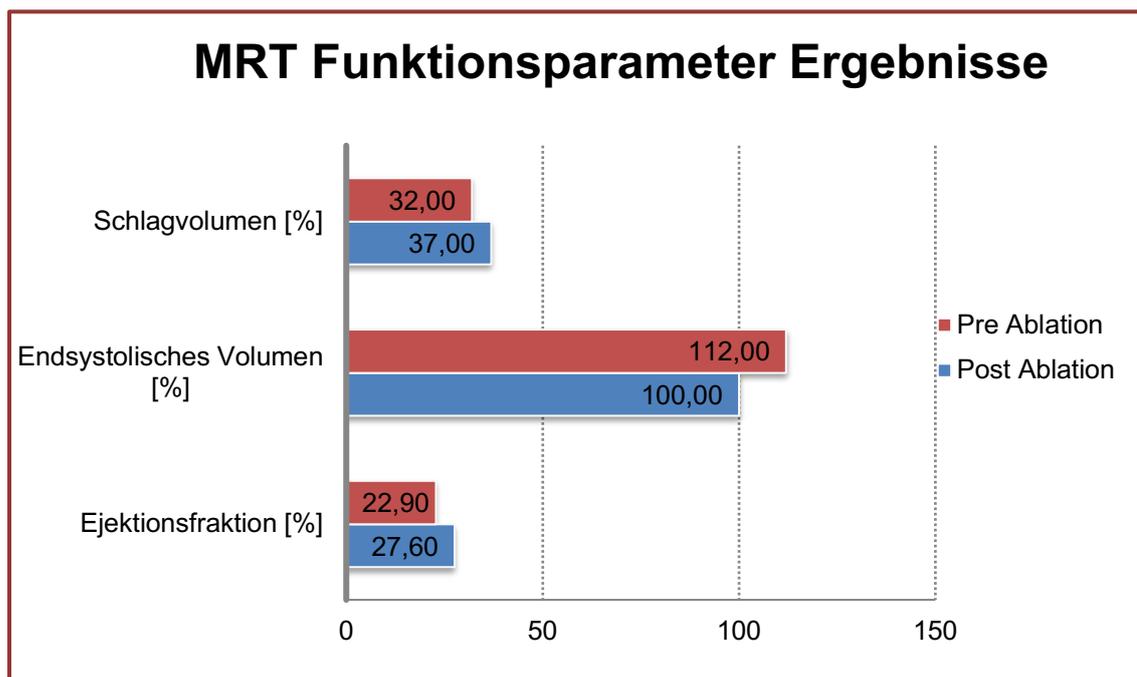


Abbildung 13: Prä- und postinterventionelle MRT-Funktionsparameter des linken Vorhofs im Vergleich.

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit erfolgreichen versus nicht-erfolgreichen Ablationsverfahren. Nur Patienten, die sich mit bestehendem VHF für das zweite MRT präsentierten, zeigten keine Verbesserung der linksatrialen Funktion.

Die anteriore Linie war in allen Segmenten nach der Ablation bei 29/36 (81%) Patienten sichtbar, unabhängig davon, ob Kontaktkraft verwendet wurde oder nicht ($p=0,68$).

4.5 Nachsorge nach zwölf Monaten und wiederholte Prozeduren

Das Follow-up nach zwölf Monaten stand für 71 von 72 der enthaltenen Patienten zur Verfügung. Ein Patient zog die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück. Nach der zwölf-monatigen Nachuntersuchung hatten 56% in der offenen Gruppe und 53% in der verblindeten Gruppe keinen Rückfall von dokumentierten atrialen Arrhythmien ($p=0,8$) nach einer Ablation. Bei 51% der Patienten in der offenen Gruppe und in 50% der Blindgruppe waren die Patienten im stabilen Sinusrhythmus und unabhängig von jedem Medikament der antiarrhythmischen Klasse I oder Klasse III ($p=1,0$).

Insgesamt unterliefen 17 Patienten eine wiederholte Ablationsprozedur: 23% der Patienten in der offenen Gruppe und 29% der Patienten in der verblindeten Gruppe ($P=0,8$). Die Rate des linksatrialen Vorhofflatterns (offen 37%, verblindet 44%, $p=0,16$) und der Prozentsatz des anhaltenden bidirektionalen Blocks der LAAL (offen 37%, verblindet 44%, $p=0,10$) unterscheiden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Insgesamt konnte eine blockierte LAAL entweder durch das Kardio-MRT oder durch wiederholtes Ablationsverfahren bei 44% der Patienten nachgewiesen werden, die keinen Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ($p=0,78$) zeigten und keinen Unterschied in der angewandten Kontaktkraft präsentierten ($p=0,29$).

5. Diskussion

5.1 Hauptergebnis

Bei allen in dieser prospektiven randomisierten Studie eingeschlossenen Patienten, die sich der Therapie einer Pulmonalvenenisolation sowie einer LAAL unterzogen, führten die Informationen über die Kontaktkraft während der Anwendung nicht zu einer Zeitreduktion, um den bidirektionalen Block der Linie zu erreichen.

Darüber hinaus unterschied sich die Kontaktkraft zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Die Prozedurzeit, die Sichtbarkeit der anterioren Linie im Kardio-MRT, die Rate des Sinusrhythmus und die Rate der Wiederholungsablationsverfahren unterschieden sich ebenso nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

5.2 Kraftparameter während der Linearen Ablation

Die 72 Studienteilnehmer wurden per Zufall in die zwei Untersuchungsgruppen unterteilt, um entweder die Anwendung der anterioren Linie mit angezeigter Echtzeit-KK zu erhalten, oder in der anderen Gruppe mit verblindeter KK-Information. Bei allen Patienten wurde der gleiche Ablationskatheter und das gleiche Mappingsystem verwendet. Der bidirektionale Block der LAAL wurde nach 23 ± 18 Minuten in der offenen Gruppe erreicht, im Vergleich zu 21 ± 15 Minuten in der geblindeten Gruppe ($p=0,5$), was keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab. Ebenso die Radiofrequenz-Anwendungen, die erforderliche Fluoroskopiezeit und die fluoroskopische Dosis zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Bislang gab es keine Studie, die die Effektivität der linearen Ablation in Verbindung mit der Kontaktkraft untersuchte. In älteren Studien mit der Verwendung von herkömmlichen Ablationskathetern konnte der bidirektionale Block der anterioren Linie nur in 60% bis 86% erreicht werden [220], [221]. Daher wurde in dieser randomisierten prospektiven Studie die Hypothese untersucht, ob die Kenntnis der Kontaktkraft die Zeit verbessern könnte, um einen bidirektionalen Block der anterioren Linie zu erreichen. Dies konnte jedoch nicht gezeigt werden. Trotzdem war die Rate des bidirektionalen Blocks mit 97% höher, als bei den herkömmlichen verwendeten Ablationskathetern, wie in der vorhandenen Literatur berichtet wird. Eine mögliche Erklärung hierfür war, dass alle Operateure mehrjährige Erfahrung in der linken atrialen Ablation und mit dem Umgang von Kontaktkraftkathetern

aufweisen konnten, wodurch die Operateure auch ohne der dargestellten Kontaktkraft-Anzeige eine suffiziente KK anwenden konnten.

In mehreren Studien zeigte die Verwendung von Kontaktkraft-Anzeigen während der PVI eine reduzierte Rate der akuten Pulmonalvenen-Wiederverbindung [195], [263], [264]. Allerdings wurde in den meisten Studien entweder kein randomisiertes Protokoll verwendet, oder der Kontaktkraft-Katheter wurde mit einem anderen Nicht-Kontaktkraft-Katheter verglichen.

Ähnlich wie bei unserer Studie haben Ullah et al. [224] 117 Patienten zu einer PVI, mit oder ohne Kenntnis der KK und unter Verwendung des gleichen Ablationskatheters (Smart-Touch, Biosense Webster), randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis eine vollständige PVI erreicht wurde. Die Zeit bis zum Erreichen einer vollständigen PVI, die Prozedurzeit und die fluoroskopischen Daten unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen; darüber hinaus war die mittlere KK in beiden Gruppen mit 13,4 g identisch. Allerdings war hier die Zeit im Kontaktkraft-Zielbereich (5-40g) und die Rate der akuten Pulmonalvenen-Wiederverbindung in der Gruppe mit der dargestellten KK (80% gegenüber 68% der KK im Zielbereich, $p < 0,001$ und 22% gegenüber 32% der Pulmonalvenen-Wiederverbindung, $p=0,03$) signifikant besser.

Dies stand im Einklang mit unseren Daten, wo die mittlere KK in beiden Gruppen mit $13,6 \pm 4g$ in der offenen Gruppe und $13,4 \pm 7g$ in der verblindeten Gruppe ($p=0,9$) vergleichbar war. In unserer Kohorte wurden jedoch 80% der Ablationspunkte mit einer KK von über 10g ohne einen Unterschied zwischen den Gruppen aufgenommen. Dies könnte daran gelegen haben, dass es anatomisch leichter war, eine konsequent höhere KK auf die vordere Wand des linken Vorhofs zu erreichen, im Vergleich zu den Pulmonalvenen.

5.3 Sichtbarkeit Anteriore Linie im Kardio-MRT

Die Patienten unterliefen das Kardio-MRT kurz vor und drei bis sechs Monate nach der Ablation. Ziel der Studie war es, die anteriore Linie zu visualisieren [265] und sie mit der angewandten KK und dem Kraft-Zeit-Integral zu korrelieren. In 81% der durchgeführten Kardio-MRTs nach der Ablation war die anteriore Linie in mindestens einem Segment sichtbar. Allerdings konnte eine anteriore Linie über alle drei Segmenten nur bei 52% der Patienten sicher nachgewiesen werden, obwohl ein bidirektionaler elektrischer Block bei 92% der Patienten erreicht wurde. Dies stand im Einklang mit einer multizentrischen Studie [266], bei der die korrekte Ablationsmethode vom unabhängigen Untersucher nur bei

54% der Patienten nach dem Kardio-MRT mit späten Gadolinium-Enhancement erkannt werden konnte.

In unserer Kohorte zeigten Patienten mit einer nicht sichtbaren Linie in allen drei Segmenten keine geringere KK gegenüber Patienten mit einer sichtbarer Linie. Dies steht im Gegensatz zu Andreu et al. [267], bei denen Lücken in der Ablationslinie um die Pulmonalvenen bei 36 Patienten mit reduzierten Kontaktkraftwerten (6,7g vs. 12,2g) korrelierten. In unserer Patientenkohorte hatten 80% der Ablationspunkte eine KK über 10g; daher waren die Anwendungen mit einer geringeren KK an der vorderen Wand nur vereinzelt, wodurch ein signifikanter Unterschied wahrscheinlich verpasst wurde. Allerdings konnten andere Studien aufgrund der sich je nach Studie unterscheidender Bildaufnahmen und Nachbearbeitungen ebenfalls keine deutliche Korrelation zwischen Ablationslücken und Narbengewebe im Kardio-MRT nachweisen. Eine Widersprüchlichkeit in den Ergebnissen könnte hierdurch abgeleitet werden.

5.4 Erfolg nach zwölf Monaten Nachsorge

Nach zwölf Monaten Follow-up mit repetitiven Langzeit-EKGs und intensiver Befragung der Patienten, hatten 51% in der offenen Gruppe und 50% in der verblindeten Gruppe keinen Rückfall der atrialen Arrhythmie nach einmaligem Verfahren und unter Aussetzen antiarrhythmischer Medikamente. Beide Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied auf ($p=1,0$). Dies steht im Einklang mit der aktuell bestehenden Literatur, in der die Verwendung von KK die Rate des Sinus-Rhythmus nach der Halbzeit des Follow-ups nicht zu verbessern scheint [195], [224], [269], [270]. Auch die Erfolgsquote von etwa 50% in einer Patientenkohorte von vorwiegend persistierendem VHF ist annehmbar [261]. In einer Untergruppenanalyse führte ein höheres Kraft-Zeit-Integral an der anterioren Linie, ein kleineres enddiastolisches und endsystolisches Volumen im Kardio-MRT, zu signifikant höheren Erfolgsraten nach den zwölf Monaten Follow-up. Dies steht im Einklang mit der Studie von Habibi et al. [271], in der reduzierte linke atriale Füllparameter und reduzierte funktionale Parameter zu einem verminderten Ablationserfolg führten.

5.5 Einschränkungen

Bei 50 Patienten war das Kardio-MRT vor und nach der Ablation verfügbar. Bei den anderen Patienten konnte das zweite Kardio-MRT nicht durchgeführt werden, aufgrund von neu implantierte Herzschrittmacher, einer reduzierten und unbrauchbaren Bildqualität, einer Niereninsuffizienz oder durch die nachträgliche Ablehnung vom Patienten.

5.6 Schlussfolgerung

Als Ergebnis dieser prospektiven randomisierten Studie ist gezeigt worden, dass die Information über die KK während der Ablation eines bidirektionalen Blocks durch eine linke anteriore Linie die Zeit bis zur Vervollständigung nicht verkürzt. Darüber hinaus zeigten andere Prozedurdaten sowie die Rate des Sinusrhythmus nach zwölf Monaten Follow-up keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zusätzlich zeigten Patienten mit einer sichtbaren vorderen Linie im MRT im Vergleich zu Patienten ohne sichtbare Linie keinen signifikanten Unterschied in der angewandten KK.

Literaturverzeichnis

- [1] S. S. Chugh *et al.*, “Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study,” *Circulation*, vol. 129, no. 8, pp. 837–847, 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- [2] S. Colilla, A. Crow, W. Petkun, D. E. Singer, T. Simon, and X. Liu, “Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population,” *Am J Cardiol*, vol. 112, no. 8, pp. 1142–1147, 2013, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
- [3] E. J. Benjamin *et al.*, “Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 139, no. 10, pp. e56–e528, Mar. 2019, doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- [4] B. P. Krijthe *et al.*, “Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060,” *Eur Heart J*, vol. 34, no. 35, pp. 2746–2751, 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehz280.
- [5] T. A. Dewland, J. E. Olgin, E. Vittinghoff, and G. M. Marcus, “Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites,” *Circulation*, vol. 128, no. 23, pp. 2470–2477, Dec. 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002449.
- [6] L. Staerk, J. A. Sherer, D. Ko, E. J. Benjamin, and R. H. Helm, “Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes,” *Circ Res*, vol. 120, no. 9, pp. 1501–1517, Apr. 2017, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- [7] A. Alonso *et al.*, “Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study,” *Am Heart J*, vol. 158, no. 1, pp. 111–117, Jul. 2009, doi: 10.1016/J.AHJ.2009.05.010.
- [8] T. F. Chao *et al.*, “Lifetime Risks, Projected Numbers, and Adverse Outcomes in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the Taiwan Nationwide AF Cohort Study,” *Chest*, vol. 153, no. 2, pp. 453–466, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.CHEST.2017.10.001.
- [9] Y. Guo, Y. Tian, H. Wang, Q. Si, Y. Wang, and G. Y. H. Lip, “Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation,” *Chest*, vol. 147, no. 1, pp. 109–119, Jan. 2015, doi: 10.1378/CHEST.14-0321.
- [10] A. di Carlo *et al.*, “Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project,” *Europace*, vol. 21, no. 10, pp. 1468–1475, Oct. 2019, doi: 10.1093/EUROPACE/EUZ141.
- [11] L. Mou *et al.*, “Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities),” *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 11, no. 7, Jul. 2018, doi: 10.1161/CIRCEP.118.006350.
- [12] J. Heeringa *et al.*, “Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study,” *Eur Heart J*, vol. 27, no. 8, pp. 949–953, 2006, doi: 10.1093/eurheartj/ehi825.
- [13] D. M. Lloyd-Jones *et al.*, “Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study,” *Circulation*, vol. 110, no. 9, pp. 1042–1046, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.

-
- [14] A. S. Go *et al.*, "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study," *JAMA*, vol. 285, no. 18, pp. 2370–2375, 2001
- [15] C. Magnussen *et al.*, "Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe)," *Circulation*, vol. 136, no. 17, pp. 1588–1597, 2017, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981.
- [16] M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza, and S. Domenicucci, "Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective," *Clin Epidemiol*, vol. 6, pp. 213–220, 2014, doi: 10.2147/CLEP.S47385.
- [17] D. D. McManus, M. Rienstra, and E. J. Benjamin, "An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 126, no. 10, pp. e143-6, 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129759.
- [18] J. Ball, M. J. Carrington, J. J. McMurray, and S. Stewart, "Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century," *Int J Cardiol*, vol. 167, no. 5, pp. 1807–1824, 2013, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
- [19] W. B. Kannel, P. A. Wolf, E. J. Benjamin, and D. Levy, "Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates," *Am J Cardiol*, vol. 82, no. 8A, pp. 2N-9N, 1998
- [20] T. N. Nguyen, S. N. Hilmer, and R. G. Cumming, "Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries," *Int J Cardiol*, vol. 167, no. 6, pp. 2412–2420, 2013, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.184.
- [21] J. Oldgren *et al.*, "Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry," *Circulation*, vol. 129, no. 15, pp. 1568–1576, 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005451.
- [22] C. E. Chiang *et al.*, "Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry," *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 5, no. 4, pp. 632–639, 2012, doi: 10.1161/CIRCEP.112.970749.
- [23] Y. An *et al.*, "Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry," *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, vol. 5, no. 1, pp. 35–42, Jan. 2019, doi: 10.1093/EHJQCCO/QCY033.
- [24] A. D. Ceonodolea, R. Bal, and J. L. Severens, "Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries," *Stroke Res Treat*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/8593207.
- [25] F. Pistoia, S. Sacco, C. Tiseo, D. Degan, R. Ornello, and A. Carolei, "The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke," *Cardiol Clin*, vol. 34, no. 2, pp. 255–268, May 2016, doi: 10.1016/J.CCL.2015.12.002.
- [26] R. M. John, G. F. Michaud, and W. G. Stevenson, "Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy," *Eur Heart J*, vol. 39, no. 44, pp. 3958–3960, Nov. 2018, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHY622.

-
- [27] A. J. Camm *et al.*, “2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association,” *Eur Heart J*, vol. 33, no. 21, pp. 2719–2747, 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
- [28] G. Hindricks *et al.*, “2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS),” *Eur Heart J*, vol. 42, no. 5, pp. 373–498, Feb. 2021, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA612.
- [29] T. Andersson *et al.*, “All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study,” *Eur Heart J*, vol. 34, no. 14, pp. 1061–1067, Apr. 2013, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHS469.
- [30] A. Gómez-Outes, J. Lagunar-Ruíz, A. I. Terleira-Fernández, G. Calvo-Rojas, M. L. Suárez-Gea, and E. Vargas-Castrillón, “Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 68, no. 23, pp. 2508–2521, Dec. 2016, doi: 10.1016/J.JACC.2016.09.944.
- [31] S. D. Pokorney *et al.*, “Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF,” *J Am Heart Assoc*, vol. 5, no. 3, 2016, doi: 10.1161/JAHA.115.002197.
- [32] F. E. Ugowe and L. R. Jackson, “Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture,” *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, vol. 5, no. 1, pp. 6–7, Jan. 2019, doi: 10.1093/EHJQCCO/QCY050.
- [33] D. Calvo, D. Filgueiras-Rama, and J. Jalife, “Mechanisms and Drug Development in Atrial Fibrillation,” *Pharmacol Rev*, vol. 70, no. 3, p. 505, Jul. 2018, doi: 10.1124/PR.117.014183.
- [34] W. Anne *et al.*, “Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation,” *Cardiovasc Res*, vol. 67, no. 4, pp. 655–666, 2005, doi: 10.1016/j.cardiores.2005.04.016.
- [35] C. Chimenti, M. A. Russo, A. Carpi, and A. Frustaci, “Histological substrate of human atrial fibrillation,” *Biomed Pharmacother*, vol. 64, no. 3, pp. 177–183, 2010, doi: 10.1016/j.biopha.2009.09.017.
- [36] B. L. Nguyen, M. C. Fishbein, L. S. Chen, P. S. Chen, and S. Masroor, “Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans,” *Heart Rhythm*, vol. 6, no. 4, pp. 454–460, 2009, doi: 10.1016/j.hrthm.2009.01.010.
- [37] G. Y. H. Lip *et al.*, “Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE),” *Europace*, vol. 19, no. 6, pp. 891–911, Jun. 2017, doi: 10.1093/EUROPACE/EUX091.
- [38] M. S. Dzeshka, A. Shantsila, E. Shantsila, and G. Y. H. Lip, “Atrial Fibrillation and Hypertension,” *Hypertension*, vol. 70, no. 5, pp. 854–861, Nov. 2017, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08934.
- [39] R. D. Lopes *et al.*, “Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale,” *Am Heart J*, vol. 159, no. 3, pp. 331–339, 2010, doi: 10.1016/J.AHJ.2009.07.035.

-
- [40] D. Kotecha, C. S. P. Lam, D. J. van Veldhuisen, I. C. van Gelder, A. A. Voors, and M. Rienstra, "Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins," *J Am Coll Cardiol*, vol. 68, no. 20, pp. 2217–2228, Nov. 2016, doi: 10.1016/J.JACC.2016.08.048.
- [41] R. S. Wijesurendra and B. Casadei, "Atrial fibrillation: effects beyond the atrium?," *Cardiovasc Res*, vol. 105, no. 3, pp. 238–247, Mar. 2015, doi: 10.1093/CVR/CVV001.
- [42] O. J. Ziff *et al.*, "The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry," *Int J Cardiol*, vol. 252, pp. 117–121, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.IJCARD.2017.06.033.
- [43] A. Frustaci, C. Chimenti, F. Bellocci, E. Morgante, M. A. Russo, and A. Maseri, "Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 96, no. 4, pp. 1180–1184, 1997
- [44] N. Venter *et al.*, "Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases," *Eur Heart J*, vol. 36, no. 13, pp. 795–805a, 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv099.
- [45] C. Rocken *et al.*, "Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 106, no. 16, pp. 2091–2097, 2002
- [46] U. Schotten *et al.*, "Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 103, no. 5, pp. 691–698, 2001
- [47] M. A. Allesie *et al.*, "Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation," *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 3, no. 6, pp. 606–615, 2010, doi: 10.1161/CIRCEP.109.910125.
- [48] K. Shinagawa, Y. F. Shi, J. C. Tardif, T. K. Leung, and S. Nattel, "Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs," *Circulation*, vol. 105, no. 22, pp. 2672–2678, 2002
- [49] H. S. Lim *et al.*, "Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm," *J Am Coll Cardiol*, vol. 61, no. 8, pp. 852–860, 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.046.
- [50] Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn, C. B. Granger, and L. Wallentin, "Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review," *Eur Heart J*, vol. 34, no. 20, pp. 1475–1480, 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehv024.
- [51] G. Boriani *et al.*, "AF burden is important - fact or fiction?," *Int J Clin Pract*, vol. 68, no. 4, pp. 444–452, 2014, doi: 10.1111/IJCP.12326.
- [52] G. Boriani and D. Pettoelli, "Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: Clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for long-term anticoagulation," *Vascul Pharmacol*, vol. 83, pp. 26–35, Aug. 2016, doi: 10.1016/J.VPH.2016.03.006.
- [53] E. I. Charitos, H. Purerfellner, T. v Glotzer, and P. D. Ziegler, "Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices," *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, no. 25 Pt A, pp. 2840–2848, 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.019.

-
- [54] T. S. Potpara *et al.*, “The 4S-AF Scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A Novel Approach to In-Depth Characterization (Rather than Classification) of Atrial Fibrillation,” *Thromb Haemost*, vol. 121, no. 3, pp. 270–278, Mar. 2021, doi: 10.1055/S-0040-1716408.
- [55] G. Y. H. Lip, “The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management,” *Nat Rev Cardiol*, vol. 14, no. 11, pp. 627–628, Nov. 2017, doi: 10.1038/NRCAR-DIO.2017.153.
- [56] M. Proietti, G. F. Romiti, B. Olshansky, D. A. Lane, and G. Y. H. Lip, “Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway,” *Am J Med*, vol. 131, no. 11, pp. 1359–1366.e6, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.AMJMED.2018.06.012.
- [57] M. Yoon *et al.*, “Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study,” *Thromb Haemost*, vol. 119, no. 10, pp. 1695–1703, 2019, doi: 10.1055/S-0039-1693516.
- [58] D. Pastori, A. Farcomeni, P. Pignatelli, F. Violi, and G. Y. Lip, “ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study,” *Am J Med*, vol. 132, no. 7, pp. 856–861, Jul. 2019, doi: 10.1016/J.AMJMED.2019.01.003.
- [59] G. Y. H. Lip *et al.*, “Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation,” *Chest*, vol. 137, no. 2, pp. 263–272, Feb. 2010, doi: 10.1378/CHEST.09-1584.
- [60] M. Tomasdottir, L. Friberg, Z. Hijazi, J. Lindbäck, and J. Oldgren, “Risk of ischemic stroke and utility of CHA₂DS₂-VASc score in women and men with atrial fibrillation,” *Clin Cardiol*, vol. 42, no. 10, pp. 1003–1009, Oct. 2019, doi: 10.1002/CLC.23257.
- [61] V. C. C. Wu *et al.*, “Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation,” *Heart*, vol. 106, no. 7, pp. 534–540, Apr. 2020, doi: 10.1136/HEARTJNL-2019-315065.
- [62] L. Friberg, L. Benson, M. Rosenqvist, and G. Y. H. Lip, “Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study,” *BMJ*, vol. 344, no. 7862, May 2012, doi: 10.1136/BMJ.E3522.
- [63] A. M. Killu, C. B. Granger, and B. J. Gersh, “Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique,” *Eur Heart J*, vol. 40, no. 16, pp. 1294–1302, Apr. 2019, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHY731.
- [64] I. Marzona *et al.*, “Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 993,600 patients,” *Int J Cardiol*, vol. 269, pp. 182–191, Oct. 2018, doi: 10.1016/J.IJCARD.2018.07.044.
- [65] G. Y. H. Lip, N. Clementy, L. Pericart, A. Banerjee, and L. Fauchier, “Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project,” *Stroke*, vol. 46, no. 1, pp. 143–150, Jan. 2015, doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007199.

-
- [66] L. Fauchier *et al.*, "Should Atrial Fibrillation Patients With Only 1 Nongender-Related CHA2DS2-VASc Risk Factor Be Anticoagulated?," *Stroke*, vol. 47, no. 7, pp. 1831–1836, Jul. 2016, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013253.
- [67] T. F. Chao *et al.*, "Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation," *J Am Coll Cardiol*, vol. 71, no. 2, pp. 122–132, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.JACC.2017.10.085.
- [68] M. Yoon *et al.*, "Dynamic Changes of CHA 2 DS 2 -VASc Score and the Risk of Ischaemic Stroke in Asian Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study," *Thromb Haemost*, vol. 118, no. 7, pp. 1296–1304, Jul. 2018, doi: 10.1055/S-0038-1651482/ID/JR180222-10.
- [69] D. D. Berg *et al.*, "Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48," *Circulation*, vol. 139, no. 6, pp. 760–771, 2019, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312.
- [70] E. D. Borre *et al.*, "Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review," *Thromb Haemost*, vol. 118, no. 12, pp. 2171–2187, 2018, doi: 10.1055/S-0038-1675400.
- [71] D. Caldeira, J. Costa, R. M. Fernandes, F. J. Pinto, and J. J. Ferreira, "Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis," *J Interv Card Electrophysiol*, vol. 40, no. 3, pp. 277–284, Sep. 2014, doi: 10.1007/S10840-014-9930-Y.
- [72] W. Zhu, W. He, L. Guo, X. Wang, and K. Hong, "The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis," *Clin Cardiol*, vol. 38, no. 9, pp. 555–561, Sep. 2015, doi: 10.1002/CLC.22435.
- [73] G. Chang *et al.*, "Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: A network meta-analysis," *J Thromb Haemost*, vol. 18, no. 4, pp. 791–801, Apr. 2020, doi: 10.1111/JTH.14692.
- [74] T. F. Chao *et al.*, "Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors," *Thromb Haemost*, vol. 118, no. 4, pp. 768–777, Apr. 2018, doi: 10.1055/S-0038-1636534.
- [75] R. G. Hart, L. A. Pearce, and M. I. Aguilar, "Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation," *Ann Intern Med*, vol. 146, no. 12, pp. 857–867, Jun. 2007, doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- [76] R. de Caterina *et al.*, "Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease," *Thromb Haemost*, vol. 110, no. 6, pp. 1087–1107, Nov. 2013, doi: 10.1160/TH13-06-0443.
- [77] Y. Wan *et al.*, "Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review," *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, vol. 1, no. 2, pp. 84–91, Nov. 2008, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185.

-
- [78] A. Amin *et al.*, “Estimation of the impact of warfarin’s time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use—learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials,” *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2014 38:2, vol. 38, no. 2, pp. 150–159, Jan. 2014, doi: 10.1007/S11239-013-1048-Z.
- [79] S. Själander, V. Sjögren, H. Renlund, B. Norrving, and A. Själander, “Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation,” *Thromb Res*, vol. 167, pp. 113–118, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.THROMRES.2018.05.022.
- [80] S. Apostolakis, R. M. Sullivan, B. Olshansky, and G. Y. H. Lip, “Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score,” *Chest*, vol. 144, no. 5, pp. 1555–1563, 2013, doi: 10.1378/CHEST.13-0054.
- [81] M. Proietti and G. Y. H. Lip, “Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT₂R₂ score,” *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, vol. 1, no. 3, pp. 150–152, Jul. 2015, doi: 10.1093/EHJCV/PVV012.
- [82] S. J. Connolly *et al.*, “Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation,” *N Engl J Med*, vol. 361, no. 12, pp. 1139–1151, Sep. 2009, doi: 10.1056/NEJMOA0905561.
- [83] M. R. Patel *et al.*, “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation,” *N Engl J Med*, vol. 365, no. 10, pp. 883–891, Sep. 2011, doi: 10.1056/NEJMOA1009638.
- [84] C. B. Granger *et al.*, “Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation,” *N Engl J Med*, vol. 365, no. 11, pp. 981–992, Sep. 2011, doi: 10.1056/NEJMOA1107039.
- [85] R. P. Giugliano *et al.*, “Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation,” *N Engl J Med*, vol. 369, no. 22, pp. 2093–2104, Nov. 2013, doi: 10.1056/NEJMOA1310907.
- [86] C. T. Ruff *et al.*, “Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials,” *Lancet*, vol. 383, no. 9921, pp. 955–962, 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- [87] S. J. Connolly *et al.*, “Apixaban in patients with atrial fibrillation,” *N Engl J Med*, vol. 364, no. 9, pp. 806–817, Mar. 2011, doi: 10.1056/NEJMOA1007432.
- [88] T. F. Chao *et al.*, “Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study,” *Circulation*, vol. 138, no. 1, pp. 37–47, 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658.
- [89] B. E. Stanton, N. S. Barasch, and K. B. Tellor, “Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment,” *Pharmacotherapy*, vol. 37, no. 4, pp. 412–419, Apr. 2017, doi: 10.1002/PHAR.1905.
- [90] K. C. Siontis *et al.*, “Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States,” *Circulation*, vol. 138, no. 15, pp. 1519–1529, 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
- [91] X. Yao, N. D. Shah, L. R. Sangaralingham, B. J. Gersh, and P. A. Noseworthy, “Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 69, no. 23, pp. 2779–2790, Jun. 2017, doi: 10.1016/J.JACC.2017.03.600.

-
- [92] S. M. Al-Khatib *et al.*, “Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review,” *Ann Intern Med*, vol. 160, no. 11, pp. 760–773, Jun. 2014, doi: 10.7326/M13-1467.
- [93] L. J. Tamariz and E. B. Bass, “Pharmacological rate control of atrial fibrillation,” *Cardiol Clin*, vol. 22, no. 1, pp. 35–45, 2004, doi: 10.1016/S0733-8651(03)00111-5.
- [94] T. Nikolaidou and K. S. Channer, “Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management,” *Postgrad Med J*, vol. 85, no. 1004, pp. 303–312, Jun. 2009, doi: 10.1136/PGMJ.2008.068908.
- [95] I. C. van Gelder *et al.*, “Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation,” *N Engl J Med*, vol. 362, no. 15, pp. 1363–1373, Apr. 2010, doi: 10.1056/NEJMOA1001337.
- [96] H. F. Groenveld *et al.*, “The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 58, no. 17, pp. 1795–1803, Oct. 2011, doi: 10.1016/J.JACC.2011.06.055.
- [97] D. Kotecha *et al.*, “Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis,” *Lancet*, vol. 384, no. 9961, pp. 2235–2243, Dec. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
- [98] S. R. Ulimoen *et al.*, “Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation,” *Am J Cardiol*, vol. 111, no. 2, pp. 225–230, Jan. 2013, doi: 10.1016/J.AMJCARD.2012.09.020.
- [99] S. R. Ulimoen *et al.*, “Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation,” *Eur Heart J*, vol. 35, no. 8, pp. 517–523, Feb. 2014, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHT429.
- [100] H. R. Figulla *et al.*, “Diltiazem Improves Cardiac Function and Exercise Capacity in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy,” *Circulation*, vol. 94, no. 3, pp. 346–352, Aug. 1996, doi: 10.1161/01.CIR.94.3.346.
- [101] M. G. Whitbeck *et al.*, “Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study,” *Eur Heart J*, vol. 34, no. 20, pp. 1481–1488, May 2013, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHS348.
- [102] M. P. Turakhia *et al.*, “Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: Findings from the TREAT-AF Study,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 64, no. 7, pp. 660–668, Aug. 2014, doi: 10.1016/J.JACC.2014.03.060/SUPPL_FILE/MMC1.DOCX.
- [103] B. Lindahl, P. Hallberg, D. Nugroho, J. Lindbäck, U. Stenestrand, and H. Melhus, “Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of C... Wayne Levy 2013 CHF guidelines Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study”, doi: 10.1007/s00228-007-0346-9.
- [104] J. L. Andrey *et al.*, “Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study,” *Int J Clin Pract*, vol. 65, no. 12, pp. 1250–1258, Dec. 2011, doi: 10.1111/J.1742-1241.2011.02771.X.

-
- [105] J. H. Flory *et al.*, "Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure," *BMJ Open*, vol. 2, no. 2, p. e000888, Jan. 2012, doi: 10.1136/BMJOPEN-2012-000888.
- [106] M. Gheorghiu *et al.*, "Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AF-FIRM trial," *Eur Heart J*, vol. 34, no. 20, pp. 1489–1497, May 2013, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHT120.
- [107] L. Aguirre Dávila *et al.*, "Digoxin-mortality: randomized vs. observational comparison in the DIG trial," *Eur Heart J*, vol. 40, no. 40, pp. 3336–3341, Oct. 2019, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ395.
- [108] O. J. Ziff *et al.*, "Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data," *BMJ*, vol. 351, p. h4451, 2015, doi: 10.1136/BMJ.H4451.
- [109] H. F. Clemo, M. A. Wood, D. M. Gilligan, and K. A. Ellenbogen, "Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias," *Am J Cardiol*, vol. 81, no. 5, pp. 594–598, Mar. 1998, doi: 10.1016/S0002-9149(97)00962-4.
- [110] F. X. Scheuermeyer *et al.*, "Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness," *Acad Emerg Med*, vol. 20, no. 3, pp. 222–230, Mar. 2013, doi: 10.1111/ACEM.12091.
- [111] D. M. Schreck, A. R. Rivera, and V. J. Tricarico, "Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin," *Ann Emerg Med*, vol. 29, no. 1, pp. 135–140, 1997, doi: 10.1016/S0196-0644(97)70319-6.
- [112] C. W. Siu, C. P. Lau, W. L. Lee, K. F. Lam, and H. F. Tse, "Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation," *Crit Care Med*, vol. 37, no. 7, pp. 2174–2179, 2009, doi: 10.1097/CCM.0B013E3181A02F56.
- [113] J. E. Tisdale *et al.*, "A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery," *Am Heart J*, vol. 135, no. 5, pp. 739–747, May 1998, doi: 10.1016/S0002-8703(98)70031-6.
- [114] A. E. Darby and J. P. DiMarco, "Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease," *Circulation*, vol. 125, no. 7, pp. 945–957, Feb. 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019935.
- [115] D. Kotecha and J. P. Piccini, "Atrial fibrillation in heart failure: what should we do?," *Eur Heart J*, vol. 36, no. 46, pp. 3250–3257, Dec. 2015, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHV513.
- [116] V. Ecker *et al.*, "A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation," *Clin Cardiol*, vol. 41, no. 6, p. 862, Jun. 2018, doi: 10.1002/CLC.22931.
- [117] K. A. Gilbert, A. J. Hogarth, W. MacDonald, N. T. Lewis, L. B. Tan, and M. H. Tayebjee, "Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF," *Int J Cardiol*, vol. 199, pp. 121–125, Sep. 2015, doi: 10.1016/J.IJCARD.2015.07.020.

-
- [118] B. N. Singh *et al.*, "Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation," *N Engl J Med*, vol. 352, no. 18, pp. 1861–1872, May 2005, doi: 10.1056/NEJMOA041705.
- [119] T. Shiga *et al.*, "Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: A crossover study of flecainide and pilsicainide," *J Arrhythm*, vol. 33, no. 4, pp. 310–317, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.JOA.2017.03.005.
- [120] A. Capucci, L. Piangerelli, J. Ricciotti, D. Gabrielli, and F. Guerra, "Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation," *Europace*, vol. 18, no. 11, pp. 1698–1704, Nov. 2016, doi: 10.1093/EUROPACE/EUV462.
- [121] L. Z. Shi, R. Heng, S. M. Liu, and F. Y. Leng, "Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials," *Exp Ther Med*, vol. 10, no. 2, pp. 816–822, Aug. 2015, doi: 10.3892/ETM.2015.2545.
- [122] K. C. Siontis *et al.*, "Radiofrequency Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation: Meta-Analysis of Quality of Life, Morbidity, and Mortality," *JACC Clin Electrophysiol*, vol. 2, no. 2, pp. 170–180, Apr. 2016, doi: 10.1016/J.JACEP.2015.10.003.
- [123] Y. G. Kim, J. Shim, J. il Choi, and Y. H. Kim, "Radiofrequency Catheter Ablation Improves the Quality of Life Measured with a Short Form-36 Questionnaire in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis," *PLoS One*, vol. 11, no. 9, Sep. 2016, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0163755.
- [124] A. Bayés De Luna *et al.*, "Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report," *J Electrocardiol*, vol. 45, no. 5, pp. 445–451, Sep. 2012, doi: 10.1016/J.JELECTROCARD.2012.06.029.
- [125] A. Jadidi *et al.*, "The Duration of the Amplified Sinus-P-Wave Identifies Presence of Left Atrial Low Voltage Substrate and Predicts Outcome After Pulmonary Vein Isolation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation," *JACC Clin Electrophysiol*, vol. 4, no. 4, pp. 531–543, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.JACEP.2017.12.001.
- [126] Y. Y. Zhang *et al.*, "Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-United States cohort," *Am J Cardiol*, vol. 112, no. 1, pp. 79–84, Jul. 2013, doi: 10.1016/J.AMJCARD.2013.02.056.
- [127] T. J. Bunch *et al.*, "Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes," *Heart Rhythm*, vol. 10, no. 9, pp. 1257–1262, Sep. 2013, doi: 10.1016/J.HRTHM.2013.05.013.
- [128] J. G. Andrade *et al.*, "A randomized clinical trial of early invasive intervention for atrial fibrillation (EARLY-AF) - methods and rationale," *Am Heart J*, vol. 206, pp. 94–104, Dec. 2018, doi: 10.1016/J.AHJ.2018.05.020.
- [129] P. Kirchhof *et al.*, "Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation," *N Engl J Med*, vol. 383, no. 14, pp. 1305–1316, Oct. 2020, doi: 10.1056/NEJMOA2019422.
- [130] P. Kirchhof *et al.*, "A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA)," *Eur Heart J*, vol. 26, no. 13, pp. 1292–1297, Jul. 2005, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHI160.

-
- [131] P. Kirchhof *et al.*, "Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: A randomised trial," *Lancet*, vol. 360, no. 9342, pp. 1275–1279, Oct. 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)11315-8.
- [132] K. J. Um *et al.*, "Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis," *EP Europace*, vol. 21, no. 6, pp. 856–863, Jun. 2019, doi: 10.1093/EUROPACE/EUY310.
- [133] A. S. Schmidt, K. G. Lauridsen, P. Torp, L. F. Bach, H. Rickers, and B. Løfgren, "Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation," *Eur Heart J*, vol. 41, no. 5, pp. 626–631, Feb. 2020, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ585.
- [134] S. D. Pokorney *et al.*, "Cardioversion and subsequent quality of life and natural history of atrial fibrillation," *Am Heart J*, vol. 185, pp. 59–66, Mar. 2017, doi: 10.1016/J.AHJ.2016.10.018.
- [135] R. K. Sandhu, M. Smigorowsky, E. Lockwood, A. Savu, P. Kaul, and F. A. McAlister, "Impact of Electrical Cardioversion on Quality of Life for the Treatment of Atrial Fibrillation," *Can J Cardiol*, vol. 33, no. 4, pp. 450–455, Apr. 2017, doi: 10.1016/J.CJCA.2016.11.013.
- [136] A. Baranchuk and C. Yeung, "Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: Learning Bayés syndrome," *Int J Cardiol*, vol. 272, pp. 221–222, Dec. 2018, doi: 10.1016/J.IJCARD.2018.08.025.
- [137] M. Toufan, B. Kazemi, and N. Molazadeh, "The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion," *J Cardiovasc Thorac Res*, vol. 9, no. 1, pp. 54–59, Mar. 2017, doi: 10.15171/JCVTR.2017.08.
- [138] B. G. D. I., B. M., M. C., and B. A., "Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options," *Drugs*, vol. 64, no. 24, pp. 181–194, Jan. 2004, doi: 10.2165/00003495-200464240-00003.
- [139] P. G. Danias, T. A. Caulfield, M. J. Weigner, D. I. Silverman, and W. J. Manning, "Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm," *J Am Coll Cardiol*, vol. 31, no. 3, pp. 588–592, 1998, doi: 10.1016/S0735-1097(97)00534-2.
- [140] G. A. Dan *et al.*, "Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP)," *Europace*, vol. 20, no. 5, pp. 731–732, May 2018, doi: 10.1093/EUROPACE/EUX373.
- [141] N. A. H. A. Pluymaekers *et al.*, "Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation," *N Engl J Med*, vol. 380, no. 16, pp. 1499–1508, Apr. 2019, doi: 10.1056/NEJMOA1900353.
- [142] A. Capucci *et al.*, "Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension," *Am J Cardiol*, vol. 70, no. 1, pp. 69–72, Jul. 1992, doi: 10.1016/0002-9149(92)91392-H.
- [143] K. D. Donovan *et al.*, "Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset atrial fibrillation," *Am J Cardiol*, vol. 70, no. 5, Aug. 1992, doi: 10.1016/0002-9149(92)91078-I.

-
- [144] J. Reisinger *et al.*, "Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset," *Eur Heart J*, vol. 25, no. 15, pp. 1318–1324, Aug. 2004, doi: 10.1016/J.EHJ.2004.04.030.
- [145] I. A. Khan, "Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation," *Int J Cardiol*, vol. 87, no. 2–3, pp. 121–128, 2003, doi: 10.1016/S0167-5273(02)00467-9.
- [146] L. M. Letelier, K. Udol, J. Ena, B. Weaver, and G. H. Guyatt, "Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis," *Arch Intern Med*, vol. 163, no. 7, pp. 777–785, Apr. 2003, doi: 10.1001/ARCHINTE.163.7.777.
- [147] "Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al: Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation," *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 15, no. 1, p. 134, Feb. 2001, doi: 10.1016/s1053-0770(01)70066-3.
- [148] E. Galve *et al.*, "Intravenous Amiodarone in Treatment of Recent-Onset Atrial Fibrillation: Results of a Randomized, Controlled Study," *JACC*, vol. 27, no. 5, pp. 1079–82, 1079.
- [149] P. Chevalier, A. Durand-Dubief, H. Burri, M. Cucherat, G. Kirkorian, and P. Touboul, "Amiodarone versus placebo and class IC drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: A meta-analysis," *J Am Coll Cardiol*, vol. 41, no. 2, pp. 255–262, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0735-1097(02)02705-5.
- [150] H. Calkins *et al.*, "2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary," *Europace*, vol. 20, no. 1, pp. 157–208, Jan. 2018, doi: 10.1093/EUROPACE/EUX275.
- [151] E. Arbelo *et al.*, "ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association," *EP Europace*, vol. 14, no. 8, pp. 1094–1103, Aug. 2012, doi: 10.1093/EUROPACE/EUS153.
- [152] E. Arbelo *et al.*, "The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: an European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association," *Eur Heart J*, vol. 35, no. 22, pp. 1466–1478, Jun. 2014, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHU001.
- [153] E. Arbelo *et al.*, "Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry," *Eur Heart J*, vol. 38, no. 17, pp. 1303–1316, May 2017, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHW564.
- [154] J. Nyong *et al.*, "Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 11, no. 11, Nov. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD012088.PUB2.
- [155] P. Jaïs *et al.*, "Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study," *Circulation*, vol. 118, no. 24, pp. 2498–2505, Dec. 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582.
- [156] H. Oral *et al.*, "Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation," *N Engl J Med*, vol. 354, no. 9, pp. 934–941, Mar. 2006, doi: 10.1056/NEJM0A050955.

-
- [157] L. Mont *et al.*, “Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study),” *Eur Heart J*, vol. 35, no. 8, pp. 501–507, Feb. 2014, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHT457.
- [158] D. J. Wilber *et al.*, “Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial,” *JAMA*, vol. 303, no. 4, pp. 333–340, Jan. 2010, doi: 10.1001/JAMA.2009.2029.
- [159] O. M. Wazni *et al.*, “Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial,” *JAMA*, vol. 293, no. 21, pp. 2634–2640, Jun. 2005, doi: 10.1001/JAMA.293.21.2634.
- [160] C. A. Morillo *et al.*, “Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial,” *JAMA*, vol. 311, no. 7, pp. 692–699, Feb. 2014, doi: 10.1001/JAMA.2014.467.
- [161] J. Cosedis Nielsen *et al.*, “Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation,” *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 17, pp. 1587–1595, Oct. 2012, doi: 10.1056/NEJMOA1113566/SUPPL_FILE/NEJMOA1113566_DISCLOSURES.PDF.
- [162] C. Blomström-Lundqvist *et al.*, “Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 321, no. 11, pp. 1059–1068, Mar. 2019, doi: 10.1001/JAMA.2019.0335.
- [163] D. B. Mark *et al.*, “Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 321, no. 13, pp. 1275–1285, Apr. 2019, doi: 10.1001/JAMA.2019.0692.
- [164] J. C. Nielsen *et al.*, “Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial,” *Heart*, vol. 103, no. 5, pp. 368–376, Mar. 2017, doi: 10.1136/HEARTJNL-2016-309781.
- [165] C. Chen *et al.*, “Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials,” *J Interv Card Electrophysiol*, vol. 52, no. 1, pp. 9–18, Jun. 2018, doi: 10.1007/S10840-018-0349-8.
- [166] D. L. Packer *et al.*, “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*, vol. 321, no. 13, pp. 1261–1274, Apr. 2019, doi: 10.1001/JAMA.2019.0693.
- [167] P. A. Noseworthy *et al.*, “Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability,” *Eur Heart J*, vol. 40, no. 16, pp. 1257–1264, Apr. 2019, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ085.
- [168] A. W. Teh *et al.*, “Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease,” *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 23, no. 3, pp. 232–238, Mar. 2012, doi: 10.1111/J.1540-8167.2011.02178.X.
- [169] F. D’Ascenzo *et al.*, “Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis,” *Int J Cardiol*, vol. 167, no. 5, pp. 1984–1989, Sep. 2013, doi: 10.1016/J.IJCARD.2012.05.008.

-
- [170] A. Berruezo *et al.*, “Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation,” *Eur Heart J*, vol. 28, no. 7, pp. 836–841, Apr. 2007, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHM027.
- [171] A. Arya and J. Kosiuk, “Comparison of left atrial dimensions in CT and echocardiography as predictors of long-term success after catheter... Related papers”, doi: 10.1007/s10840-015-0010-8.
- [172] A. Njoku *et al.*, “Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis,” *Europace*, vol. 20, no. 1, pp. 33–42, Jan. 2018, doi: 10.1093/EUROPACE/EUX013.
- [173] F. M. Costa *et al.*, “Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation,” *Int J Cardiol*, vol. 184, no. 1, pp. 56–61, 2015, doi: 10.1016/J.IJCARD.2015.01.060.
- [174] N. F. Marrouche *et al.*, “Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study,” *JAMA*, vol. 311, no. 5, pp. 498–506, Feb. 2014, doi: 10.1001/JAMA.2014.3.
- [175] J. Kornej *et al.*, “The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation,” *Clin Res Cardiol*, vol. 104, no. 10, pp. 871–876, Oct. 2015, doi: 10.1007/S00392-015-0856-X.
- [176] J. Kornej, G. Hindricks, A. Arya, P. Sommer, D. Husser, and A. Bollmann, “The APPLE Score - A Novel Score for the Prediction of Rhythm Outcomes after Repeat Catheter Ablation of Atrial Fibrillation,” *PLoS One*, vol. 12, no. 1, Jan. 2017, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0169933.
- [177] J. Kornej *et al.*, “Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation,” *Scientific Reports 2018 8:1*, vol. 8, no. 1, pp. 1–7, Aug. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-31133-x.
- [178] J. Kosiuk *et al.*, “Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score,” *Heart Rhythm*, vol. 12, no. 11, pp. 2207–2212, Nov. 2015, doi: 10.1016/J.HRTHM.2015.07.003.
- [179] N. Mujović, M. Marinković, N. Marković, A. Shantsila, G. Y. H. Lip, and T. S. Potpara, “Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: The MB-LATER clinical score,” *Scientific Reports 2017 7:1*, vol. 7, no. 1, pp. 1–11, Jan. 2017, doi: 10.1038/srep40828.
- [180] J. Mesquita *et al.*, “Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure – ATLAS score,” *EP Europace*, vol. 20, no. FI_3, pp. f428–f435, Nov. 2018, doi: 10.1093/EUROPACE/EUX265.
- [181] R. A. Winkle *et al.*, “Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score,” *Heart Rhythm*, vol. 13, no. 11, pp. 2119–2125, Nov. 2016, doi: 10.1016/J.HRTHM.2016.07.018.
- [182] U. Canpolat, K. Aytemir, H. Yorgun, L. Şahiner, E. B. Kaya, and A. Oto, “A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry,” *Int J Cardiol*, vol. 169, no. 3, pp. 201–206, Nov. 2013, doi: 10.1016/J.IJCARD.2013.08.097.

- [183] M. Wójcik *et al.*, “Repeated catheter ablation of atrial fibrillation: how to predict outcome?,” *Circ J*, vol. 77, no. 9, pp. 2271–2279, 2013, doi: 10.1253/CIRCJ.CJ-13-0308.
- [184] D. L. Packer *et al.*, “Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure,” *Circulation*, vol. 143, no. 14, pp. 1377–1390, Apr. 2021, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991.
- [185] J. G. Andrade *et al.*, “Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation,” *New England Journal of Medicine*, vol. 384, no. 4, pp. 305–315, Jan. 2021, doi: 10.1056/NEJMOA2029980/SUPPL_FILE/NEJMOA2029980_DATA-SHARING.PDF.
- [186] N. F. Marrouche *et al.*, “Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure,” *N Engl J Med*, vol. 378, no. 5, pp. 417–427, Feb. 2018, doi: 10.1056/NEJMOA1707855.
- [187] C. Chen *et al.*, “Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials,” *J Interv Card Electrophysiol*, vol. 52, no. 1, pp. 9–18, Jun. 2018, doi: 10.1007/S10840-018-0349-8.
- [188] J. C. Nielsen *et al.*, “Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial,” *Heart*, vol. 103, no. 5, pp. 368–376, Mar. 2017, doi: 10.1136/HEARTJNL-2016-309781.
- [189] A. Hakalahti, F. Biancari, J. C. Nielsen, and M. J. P. Raatikainen, “Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis,” *EP Europace*, vol. 17, no. 3, pp. 370–378, Mar. 2015, doi: 10.1093/EUROPACE/EUU376.
- [190] H. Sohara *et al.*, “HotBalloon Ablation of the Pulmonary Veins for Paroxysmal AF: A Multicenter Randomized Trial in Japan,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 68, no. 25, pp. 2747–2757, Dec. 2016, doi: 10.1016/J.JACC.2016.10.037.
- [191] C. Pappone *et al.*, “A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 48, no. 11, pp. 2340–2347, Dec. 2006, doi: 10.1016/J.JACC.2006.08.037.
- [192] H. Calkins *et al.*, “Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses,” *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 2, no. 4, pp. 349–361, Aug. 2009, doi: 10.1161/CIRCEP.108.824789.
- [193] D. L. Packer *et al.*, “Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 61, no. 16, pp. 1713–1723, Apr. 2013, doi: 10.1016/J.JACC.2012.11.064.
- [194] K. H. Kuck *et al.*, “Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation,” *J Cardiopulm Rehabil Prev*, vol. 36, no. 5, pp. 393–394, Sep. 2016, doi: 10.1056/NEJMOA1602014/SUPPL_FILE/NEJMOA1602014_DISCLOSURES.PDF.
- [195] V. Y. Reddy *et al.*, “Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force-Sensing Irrigated Catheter for Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCASTAR) Study,” *Circulation*, vol. 132, no. 10, pp. 907–915, 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014092.

-
- [196] D. Shah, M. Haïssaguerre, P. Jais, and M. Hocini, "Nonpulmonary vein foci: do they exist?," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 26, no. 7 Pt 2, pp. 1631–1635, Jul. 2003, doi: 10.1046/J.1460-9592.2003.T01-1-00243.X.
- [197] K. Nademanee *et al.*, "A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate," *J Am Coll Cardiol*, vol. 43, no. 11, pp. 2044–2053, Jun. 2004, doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.054.
- [198] M. Haïssaguerre *et al.*, "Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 16, no. 11, pp. 1125–1137, Nov. 2005, doi: 10.1111/J.1540-8167.2005.00307.X.
- [199] M. Haïssaguerre *et al.*, "Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 16, no. 11, pp. 1138–1147, Nov. 2005, doi: 10.1111/J.1540-8167.2005.00308.X.
- [200] P. Jais *et al.*, "Stepwise Catheter Ablation of Chronic Atrial Fibrillation: Importance of Discrete Anatomic Sites for Termination," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 17, no. SUPPL. 3, pp. S28–S36, Dec. 2006, doi: 10.1111/J.1540-8167.2006.00652.X.
- [201] F. Atienza *et al.*, "Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm," *Heart Rhythm*, vol. 6, no. 1, pp. 33–40, Jan. 2009, doi: 10.1016/J.HRTHM.2008.10.024.
- [202] L. di Biase *et al.*, "Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial," *J Am Coll Cardiol*, vol. 68, no. 18, pp. 1929–1940, Nov. 2016, doi: 10.1016/J.JACC.2016.07.770.
- [203] C. Gianni *et al.*, "Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 13, no. 4, pp. 830–835, Apr. 2016, doi: 10.1016/J.HRTHM.2015.12.028.
- [204] P. Santangeli *et al.*, "Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 13, no. 2, pp. 374–382, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.HRTHM.2015.10.023.
- [205] D. Tamborero *et al.*, "Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study," *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 2, no. 1, pp. 35–40, Feb. 2009, doi: 10.1161/CIRCEP.108.797944.
- [206] A. Verma *et al.*, "Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation," *New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 19, pp. 1812–1822, May 2015, doi: 10.1056/NEJMOA1408288/SUPPL_FILE/NEJMOA1408288_DISCLOSURES.PDF.
- [207] M. Faustino *et al.*, "Stepwise ablation approach versus pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Randomized controlled trial," *Heart Rhythm*, vol. 12, pp. 1907–1915, 2015, doi: 10.1016/j.hrthm.2015.06.009.
- [208] J. Vogler *et al.*, "Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial," *J Am Coll Cardiol*, vol. 66, no. 24, pp. 2743–2752, Dec. 2015, doi: 10.1016/J.JACC.2015.09.088.

-
- [209] P. A. Scott, J. Silberbauer, and F. D. Murgatroyd, "The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis," *Europace*, vol. 18, no. 3, pp. 359–367, Mar. 2016, doi: 10.1093/EUROPACE/EUV351.
- [210] M. Qin, X. Liu, S. H. Wu, and X. D. Zhang, "Atrial Substrate Modification in Atrial Fibrillation: Targeting GP or CFAE? Evidence from Meta-Analysis of Clinical Trials," *PLoS One*, vol. 11, no. 10, p. e0164989, Oct. 2016, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0164989.
- [211] X. Hu, J. Jiang, Y. Ma, and A. Tang, "Is there still a role for additional linear ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? An Updated Meta-analysis of randomized controlled trials," *Int J Cardiol*, vol. 209, pp. 266–274, Apr. 2016, doi: 10.1016/J.IJCARD.2016.02.076.
- [212] H. Calkins *et al.*, "2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design," *Europace*, vol. 14, no. 4, pp. 528–606, 2012, doi: 10.1093/europace/eus027.
- [213] K. Nademanee *et al.*, "A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate," *J Am Coll Cardiol*, vol. 43, no. 11, pp. 2044–2053, 2004, doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.054.
- [214] K. T. Konings, C. J. Kirchhof, J. R. Smeets, H. J. Wellens, O. C. Penn, and M. A. Allesie, "High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 89, no. 4, pp. 1665–1680, 1994, doi: 10.1161/01.cir.89.4.1665.
- [215] K. T. Konings, J. L. Smeets, O. C. Penn, H. J. Wellens, and M. A. Allesie, "Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 95, no. 5, pp. 1231–1241, 1997, doi: 10.1161/01.cir.95.5.1231.
- [216] H. Oral *et al.*, "Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms," *Circulation*, vol. 115, no. 20, pp. 2606–2612, 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.691386.
- [217] A. G. Brooks *et al.*, "Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review," *Heart Rhythm*, vol. 7, no. 6, pp. 835–846, 2010, doi: 10.1016/j.hrthm.2010.01.017.
- [218] H. Oral *et al.*, "Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 105, no. 9, pp. 1077–1081, 2002, doi: 10.1161/hc0902.104712.
- [219] S. Willems *et al.*, "Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison," *Eur Heart J*, vol. 27, no. 23, pp. 2871–2878, 2006, doi: 10.1093/eurheartj/ehl093.
- [220] T. H. Kim *et al.*, "Linear ablation in addition to circumferential pulmonary vein isolation (Dallas lesion set) does not improve clinical outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study," *Europace*, vol. 17, no. 3, pp. 388–395, 2015, doi: 10.1093/europace/euu245.
- [221] S. Tzeis *et al.*, "The modified anterior line: an alternative linear lesion in perimitral flutter," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 21, no. 6, pp. 665–670, 2010, doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01681.x.

-
- [222] K. Yokoyama *et al.*, “Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus,” *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 1, no. 5, pp. 354–362, 2008, doi: 10.1161/CIRCEP.108.803650.
- [223] A. Thiagalingam *et al.*, “Importance of catheter contact force during irrigated radiofrequency ablation: evaluation in a porcine ex vivo model using a force-sensing catheter,” *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 21, no. 7, pp. 806–811, 2010, doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01693.x.
- [224] W. Ullah *et al.*, “Randomized trial comparing pulmonary vein isolation using the Smart-Touch catheter with or without real-time contact force data,” *Heart Rhythm*, vol. 13, no. 9, pp. 1761–1767, 2016, doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.011.
- [225] A. Natale *et al.*, “Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 64, no. 7, pp. 647–656, 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.072.
- [226] M. Rienstra *et al.*, “Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial,” *Eur Heart J*, vol. 39, no. 32, pp. 2987–2996, Aug. 2018, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHX739.
- [227] T. F. Overvad, L. H. Rasmussen, F. Skjøth, K. Overvad, G. Y. H. Lip, and T. B. Larsen, “Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation,” *Am J Med*, vol. 126, no. 7, Jul. 2013, doi: 10.1016/J.AMJMED.2012.11.024.
- [228] C. X. Wong *et al.*, “Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies,” *JACC Clin Electrophysiol*, vol. 1, no. 3, pp. 139–152, Jun. 2015, doi: 10.1016/J.JACEP.2015.04.004.
- [229] K. Jongnarangsin *et al.*, “Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation,” *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 19, no. 7, pp. 668–672, Jul. 2008, doi: 10.1111/J.1540-8167.2008.01118.X.
- [230] J. Ector *et al.*, “Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 50, no. 3, pp. 234–242, Jul. 2007, doi: 10.1016/J.JACC.2007.03.040.
- [231] “Relation of Morbid Obesity and Female Gender to Risk of Procedural Complications in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation - American College of Cardiology.”
- [232] D. Linz *et al.*, “Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: Clinical implications and perspectives,” *Int J Cardiol*, vol. 271, pp. 281–288, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.IJCARD.2018.04.076.
- [233] C. A. Goudis and D. G. Ketikoglou, “Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications,” *Int J Cardiol*, vol. 230, pp. 293–300, Mar. 2017, doi: 10.1016/J.IJCARD.2016.12.120.
- [234] R. Pisters *et al.*, “A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey,” *Chest*, vol. 138, no. 5, pp. 1093–1100, Nov. 2010, doi: 10.1378/CHEST.10-0134.

-
- [235] P. O. Ettinger, C. F. Wu, C. D. la Cruz, A. B. Weisse, S. Sultan Ahmed, and T. J. Regan, "Arrhythmias and the 'Holiday Heart': alcohol-associated cardiac rhythm disorders," *Am Heart J*, vol. 95, no. 5, pp. 555–562, 1978, doi: 10.1016/0002-8703(78)90296-X.
- [236] A. Voskoboinik *et al.*, "Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation," *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 1, pp. 20–28, Jan. 2020, doi: 10.1056/NEJMOA1817591/SUPPL_FILE/NEJMOA1817591_DATA-SHARING.PDF.
- [237] C. J. Lavie, R. J. Thomas, R. W. Squires, T. G. Allison, and R. v. Milani, "Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease," *Mayo Clin Proc*, vol. 84, no. 4, pp. 373–383, Apr. 2009, doi: 10.1016/S0025-6196(11)60548-X.
- [238] L. Mont, "Arrhythmias and sport practice," *Heart*, vol. 96, no. 5, pp. 398–405, Mar. 2010, doi: 10.1136/HRT.2008.160903.
- [239] A. R. Menezes *et al.*, "Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation," *Prog Cardiovasc Dis*, vol. 58, no. 2, pp. 117–125, Sep. 2015, doi: 10.1016/J.PCAD.2015.07.001.
- [240] J. Karjalainen, U. M. Kujala, J. Kaprio, S. Sarna, and M. Viitasalo, "Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study," *BMJ*, vol. 316, no. 7147, pp. 1784–1785, Jun. 1998, doi: 10.1136/BMJ.316.7147.1784.
- [241] S. Baldesberger *et al.*, "Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists," *Eur Heart J*, vol. 29, no. 1, pp. 71–78, Jan. 2008, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHM555.
- [242] G. Y. H. Lip *et al.*, "Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE)," *Europace*, vol. 19, no. 6, pp. 891–911, Jun. 2017, doi: 10.1093/EUROPACE/EUX091.
- [243] B. Williams *et al.*, "2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension," *Eur Heart J*, vol. 39, no. 33, pp. 3021–3104, Sep. 2018, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHY339.
- [244] D. Kim *et al.*, "Ideal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation," *J Am Coll Cardiol*, vol. 72, no. 11, pp. 1233–1245, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.JACC.2018.05.076.
- [245] T. H. Kim *et al.*, "Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population," *Eur Heart J*, vol. 40, no. 10, pp. 809–819, Mar. 2019, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHY877.
- [246] G. Y. H. Lip, L. Frison, and M. Grind, "Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation," *Eur Heart J*, vol. 28, no. 6, pp. 752–759, Mar. 2007, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHL504.
- [247] P. Ponikowski *et al.*, "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC," *Eur Heart J*, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200m, Jul. 2016, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHW128.

-
- [248] J. J. Atherton *et al.*, “National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018,” *Heart Lung Circ*, vol. 27, no. 10, pp. 1123–1208, Oct. 2018, doi: 10.1016/J.HLC.2018.06.1042.
- [249] J. A. Ezekowitz *et al.*, “2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure,” *Can J Cardiol*, vol. 33, no. 11, pp. 1342–1433, Nov. 2017, doi: 10.1016/J.CJCA.2017.08.022.
- [250] M. R. Rizzo *et al.*, “Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes,” *J Diabetes Complications*, vol. 29, no. 1, pp. 88–92, Jan. 2015, doi: 10.1016/J.JDIACOMP.2014.09.002.
- [251] M. R. Movahed, M. Hashemzadeh, and M. Mazen Jamal, “Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease,” *Int J Cardiol*, vol. 105, no. 3, pp. 315–318, Dec. 2005, doi: 10.1016/J.IJCARD.2005.02.050.
- [252] S. R. Lee *et al.*, “Evaluation of the association between diabetic retinopathy and the incidence of atrial fibrillation: A nationwide population-based study,” *Int J Cardiol*, vol. 223, pp. 953–957, Nov. 2016, doi: 10.1016/J.IJCARD.2016.08.296.
- [253] D. S. H. Bell and E. Goncalves, “Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies,” *Diabetes Obes Metab*, vol. 21, no. 2, pp. 210–217, Feb. 2019, doi: 10.1111/DOM.13512.
- [254] E. Donnellan *et al.*, “Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation,” *JACC Clin Electrophysiol*, vol. 5, no. 8, pp. 897–903, Aug. 2019, doi: 10.1016/J.JACEP.2019.05.018.
- [255] G. M. Pohost, L. Hung, and M. Doyle, “Clinical use of cardiovascular magnetic resonance,” *Circulation*, vol. 108, no. 6, pp. 647–653, 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000083233.86078.3E.
- [256] F. Grothues *et al.*, “Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy,” *Am J Cardiol*, vol. 90, no. 1, pp. 29–34, 2002, doi: 10.1016/s0002-9149(02)02381-0.
- [257] S. G. Myerson, N. G. Bellenger, and D. J. Pennell, “Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance,” *Hypertension*, vol. 39, no. 3, pp. 750–755, 2002.
- [258] L. Gepstein, G. Hayam, and S. A. Ben-Haim, “A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results,” *Circulation*, vol. 95, no. 6, pp. 1611–1622, 1997, doi: 10.1161/01.cir.95.6.1611.
- [259] H. L. Estner *et al.*, “[Use of the NavX navigation system in ablation of atrial fibrillation],” *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, vol. 18, no. 3, pp. 131–139, 2007, doi: 10.1007/s00399-007-0573-x.
- [260] J. Kautzner *et al.*, “EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation,” *Europace*, vol. 17, no. 8, pp. 1229–1235, 2015, doi: 10.1093/europace/euv057.

-
- [261] A. Verma *et al.*, “Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation,” *N Engl J Med*, vol. 372, no. 19, pp. 1812–1822, 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1408288.
- [262] H. A. Ulbrich M Wakili R Clauß S Oversohl N Kääh S, “Einfluss der Echtzeitmessung von Contact Force auf die linksatriale Prozedur bei zirkumferentieller Pulmonalvenenisolation,” *Clin Res Cardiol*.
- [263] W. D. Neuzil P Cihak R Skoda J Wissner E Reddy V Frémont O Yulzari A Kautzner J Kuck K.-HP, “EFFICAS I Results - Are Low Contact Force Parameters Predictors for Gap Formation after Pulmonary Vein Isolation by Radiofrequency Catheter Ablation?,” *Circulation*.
- [264] K. H. Kuck *et al.*, “A novel radiofrequency ablation catheter using contact force sensing: Toccata study,” *Heart Rhythm*, vol. 9, no. 1, pp. 18–23, 2012, doi: 10.1016/j.hrthm.2011.08.021.
- [265] R. Ranjan *et al.*, “Identification and acute targeting of gaps in atrial ablation lesion sets using a real-time magnetic resonance imaging system,” *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 5, no. 6, pp. 1130–1135, 2012, doi: 10.1161/CIRCEP.112.973164.
- [266] R. J. Hunter *et al.*, “Diagnostic accuracy of cardiac magnetic resonance imaging in the detection and characterization of left atrial catheter ablation lesions: a multicenter experience,” *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 24, no. 4, pp. 396–403, 2013, doi: 10.1111/jce.12063.
- [267] D. Andreu *et al.*, “Contact force threshold for permanent lesion formation in atrial fibrillation ablation: A cardiac magnetic resonance-based study to detect ablation gaps,” *Heart Rhythm*, vol. 13, no. 1, pp. 37–45, 2016, doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.010.
- [268] J. L. Harrison *et al.*, “Response to letter from Bisbal et al regarding, ‘Repeat left atrial catheter ablation: cardiac magnetic resonance prediction of endocardial voltage and gaps in ablation lesion sets,’” *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 8, no. 3, pp. 754–755, 2015, doi: 10.1161/CIRCEP.115.003117.
- [269] P. Neuzil *et al.*, “Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study,” *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 6, no. 2, pp. 327–333, 2013, doi: 10.1161/CIRCEP.113.000374.
- [270] S. Fichtner *et al.*, “Pulmonary vein isolation using new technologies to improve ablation lesion formation: Initial results comparing enhanced catheter tip irrigation (Surround Flow((R))) with contact force measurement (Smarttouch((R))),” *Indian Pacing Electrophysiol J*, vol. 15, no. 3, pp. 152–157, 2015, doi: 10.1016/j.ipej.2015.07.004.
- [271] M. Habibi *et al.*, “The association of baseline left atrial structure and function measured with cardiac magnetic resonance and pulmonary vein isolation outcome in patients with drug-refractory atrial fibrillation,” *Heart Rhythm*, vol. 13, no. 5, pp. 1037–1044, 2016, doi: 10.1016/j.hrthm.2016.01.016.

Danksagung

Vorab möchte ich mich in aller Form bei PD Dr. med. Stephanie Fichtner für die anhaltende Unterstützung im Rahmen dieser Dissertation sowie einen durchgehend professionellen und immer stets freundlich zugewandten Umgang bedanken. Weiterer Dank gilt dem Team der Rhythmologie aus dem Klinikum Großhadern, München, unter der Führung von Prof. Dr. med. Steffen Massberg, im speziellen an Prof. Dr. med. Heidi Estner und Prof. Dr. med. Reza Wakili.

Besonderen Dank möchte ich meiner Familie, meinen Eltern und meiner Schwester, gegenüber aussprechen, die mich in jeder Situation tatkräftig unterstützt und motiviert haben.

Für die konstruktive Kritik sowie Korrekturlesen an dieser Dissertation, bedanke ich mich bei Alexandra Wiktor, Dipl.-Verwaltungsw.(FH), M.A., und Dr. rer. nat. Bernhard Hohlweger.

Für eine anhaltende Motivation und Inspiration in der Medizin möchte ich ohne spezielle Reihenfolge Dank aussprechen an Radosław Sobiesław Masłowski, Dr. med. Matthias Röpke, Mohamed Mahfoz Hussein Elbaroudi und Christian Lücke.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Wiktor, Thomas Jakob

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Reduktion der notwendigen Radiofrequenz-Applikationszeit zur Erstellung einer anterioren Linie durch Informationen des Katheteranpressdrucks bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern - eine prospektive randomisierte Studie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Thedinghausen, 19.07.2024

Ort, Datum

Thomas Jakob Wiktor

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Publikationsliste

Fichtner S, Wakili R, Rizas K, Siebermair J, Sinner MF, Wiktor T, Lackermair K, Schuessler F, Olesch L, Rainer S, Kääh S, Curta A, Kramer H, Estner HL. Benefit of Contact Force Sensing Catheter Technology for Successful Left Atrial Anterior Line Formation: A Prospective Randomized Trial. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 18;2018:9784259. doi: 10.1155/2018/9784259. PMID: 30320138; PMCID: PMC6167597.