

Aus dem Zentrum für Kardiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vergleich des Mappings von atrialen Tachykardien mittels automatisiertem  
Algorithmus (NavX<sup>®</sup>) und konventioneller Analyse durch manuelle Frühzeitigkeits-  
und Entrainment-Messungen

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Niclas Witte  
aus Bremen

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 07.12.2021

*Ich widme diese Arbeit meinen Eltern und meiner Lebensgefährtin.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Literaturdiskussion .....</b>	<b>4</b>
2.1 Vorhofflimmern .....	4
2.1.1 Hintergrund.....	4
2.1.2 Pathophysiologie .....	4
2.1.3 Epidemiologie.....	5
2.1.4 Klinische Relevanz .....	6
2.1.5 Therapie .....	7
2.2 Katheterablation von Vorhofflimmern .....	8
2.2.1 Pulmonalvenenisolation (PVI) .....	9
2.2.2 Lineare Läsionen.....	10
2.2.3 Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (CFAE) .....	11
2.2.4 Stepwise Approach/ komplexe Vorhofflimmerablation .....	12
2.3 Atriale Tachykardien.....	13
2.3.1 Ätiologie von atrialen Tachykardien .....	13
2.3.2 Linksatriale Tachykardie nach komplexer Vorhofflimmerablation .....	14
2.3.3 Spontan auftretende atriale Tachykardien .....	15
2.4 Einteilung atrialer Tachykardien .....	15
2.4.1 Fokale atriale Tachykardie .....	16
2.4.1.1 Erhöhte Automatie .....	17
2.4.1.2 Getriggerte Aktivität.....	17
2.4.1.3 Mikro-Reentry/ Localized-Reentry.....	18
2.4.2 Makro-Reentry-Tachykardie.....	19
2.4.2.1 Typisches bzw. isthmusabhängiges Vorhofflattern .....	20
2.4.2.2 Atypisches nicht-isthmusabhängiges Vorhofflattern .....	21
2.5 Therapie atrialer Tachykardien.....	22

2.5.1	Nicht-invasive Behandlung.....	22
2.5.2	Katheterablation atrialer Tachykardien.....	24
2.6	Outcome nach Ablation von atrialen Tachykardien .....	26
2.7	Komplikationen .....	26
2.8	Mapping atrialer Tachykardien .....	27
2.8.1	Konventionelles Verfahren .....	28
2.8.1.1	Aktivierungs-Mapping.....	28
2.8.1.2	Pace-Mapping .....	29
2.8.1.3	Entrainment-Mapping.....	30
2.8.2	NavX® und das automatisierte Mappingsystem .....	31
<b>3</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>34</b>
3.1	Patientenkollektiv und Studienaufbau .....	34
3.2	Elektrophysiologische Intervention .....	36
3.2.1	Präinterventionelle Maßnahmen .....	36
3.2.1.1	Echokardiografie .....	36
3.2.1.2	Antikoagulation.....	36
3.2.1.3	Prozedurale Sedierung und Monitoring.....	36
3.2.1.4	Elektrodenpositionierung.....	37
3.2.2	Katheterablation atrialer Tachykardien.....	37
3.2.2.1	Katheterplatzierung .....	37
3.2.2.2	Elektroanatomisches Mapping mittels NavX® .....	38
3.2.2.3	Pulmonalvenenisolation .....	38
3.2.2.4	Konventionelle Mapping-Strategien .....	39
3.2.2.5	Ablation der atrialen Tachykardie.....	40
3.2.2.6	Prozeduraler Endpunkt .....	41
3.2.3	Postinterventionelle Maßnahmen.....	41
3.2.3.1	Nachbehandlung .....	41
3.3	Follow-Up .....	42
3.4	Datenerhebung.....	42
3.5	Statistische Datenauswertung .....	44
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>46</b>

4.1	Study-Flow-Chart.....	46
4.2	Klinische Basisdaten .....	47
4.2.1	Epidemiologische Parameter .....	47
4.2.2	Echokardiographische Daten .....	48
4.3	Prozedurale Daten.....	50
4.3.1	Intraprozedurale Parameter .....	50
4.3.2	Lokalisationen der Terminierung .....	51
4.3.3	AT-Typen während der Indexprozedur.....	52
4.3.4	Anlage von links- und rechtsatrialen linearen Läsionen .....	53
4.3.5	Änderung der EKG-Zeitintervalle durch die Indexprozedur.....	56
4.3.6	Daten des automatisierten Mappings.....	57
4.3.7	Einflussfaktoren auf Prozedurdauer und Terminierungszeit .....	58
4.3.7.1	Einfluss der Korrektheit bzw. Korrektheit und Präzision von NavX® auf die Prozedurdauer bzw. Terminierungsdauer .....	58
4.3.7.2	Einfluss des AT-Typs auf die Prozedurdauer und Terminierungszeit.....	62
4.3.7.3	Zusammenhang von Automap-Zeit und Terminierungsdauer.....	64
4.3.8	Komplikationen.....	64
4.4	Follow-Up .....	65
4.4.1	Outcome in der Langzeitbeobachtung .....	65
4.4.2	Überlebenszeitanalysen hinsichtlich Arrhythmiefreiheit .....	67
4.4.2.1	Arrhythmiefreiheit in Abhängigkeit der Randomisierung (Konventionell vs. NavX®).....	67
4.4.2.2	Arrhythmiefreiheit in Abhängigkeit des Auftretens eines Rezidivs in der Blanking Period.....	68
4.4.2.3	Arrhythmiefreiheit in Abhängigkeit des Auftretens von Vorhofflimmern während der Prozedur .....	69
4.4.2.4	Arrhythmiefreiheit in Abhängigkeit der Anlage von linksatrialen Linien	70
4.4.2.5	Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der intraprozeduralen Reinduzierbarkeit .....	71
4.4.3	Veränderung der Einnahme von Antiarrhythmika im Prä- und Post- Vergleich.....	72

<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>74</b>
5.1	Hauptkenntnisse der Studie .....	74
5.2	Patientencharakteristika im Literaturvergleich.....	74
5.3	Prozedurale Daten der Untersuchungsgruppen im Literaturvergleich.....	77
5.3.1	Analyse der intraprozeduralen Parameter.....	78
5.3.2	Einordnung der Terminierungslokalisationen .....	80
5.3.3	Vergleich der AT-Typen während der Indexprozedur .....	82
5.3.4	Einordnung der Anlage von linearen Läsionen .....	83
5.3.5	Vergleich der Änderung von EKG-Zeitintervallen.....	85
5.3.6	Analyse der Daten des automatisierten Mappings.....	85
5.3.7	Analyse der Einflussfaktoren auf Prozedurdauer und Terminierungszeit 86	
5.3.8	Analyse der aufgetretenen Komplikationen.....	87
5.4	Follow-Up Daten im Literaturvergleich .....	88
5.4.1	Analyse der langfristigen Auswirkungen auf die Arrhythmiefreiheit .....	89
5.4.2	Analyse der Auswirkungen auf die Einnahme von Antiarrhythmika .....	91
5.5	Limitationen der Studie.....	92
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>XXXI</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>XLV</b>
	<b>Tabellarischer Lebenslauf</b> .....	<b>XLVI</b>

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
AAD	Antiarrhythmika
ACT	Aktiviert Koagulationszeit (engl. Activated Clotting Time)
AES	Atriale Extrasystole
AF	Vorhofflimmern (engl. Atrial Fibrillation)
AIC	Arrhythmie-induzierte Kardiomyopathie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AT	Atriale Tachykardie
AVNRT	AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
AVRT	Atrioventrikuläre Reentry-Tachykardie
AV-Fistel	Arteriovenöse Fistel
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Körperoberfläche (engl. Body Surface Area)
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cGycm <sup>2</sup>	Zentigray x Quadratzentimeter (Dosisflächenprodukt)
CFAE	Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (engl. Complex Fractionated Atrial Electrograms)
cm	Zentimeter
CS	Coronarvenensinus
CTI	Cavotrikuspider Isthmus
d	Tag(e)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
ehem.	ehemalig
engl.	englisch
EKG	Elektrokardiogramm
EKV	Elektrische Kardioversion

EP	Elektrophysiologie
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (engl. European Society of Cardiology)
et al.	und andere (lateinisch et alii bzw. et aliae)
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde(n)
HFS	Hochfrequenzstrom
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (engl. Implantable Cardioverter-Defibrillator)
i. d. R.	in der Regel
Inc.	(als Kapitalgesellschaft) eingetragen (engl. incorporated)
INR	International Normalized Ratio
i. v.	intravenös
IVSd	Interventrikuläre Septumdicke (enddiastolisch)
IU	Internationale Einheit (engl. International Unit)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kHz	Kilohertz
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LA	Linkes Atrium
LAA	Linkes Herzohr (engl. Left atrial appendage)
LAT	Linksatriale Tachykardie
LIPV	Linksinferiore Pulmonalvene
LSPV	Linkssuperiore Pulmonalvene
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVIDd	Linksventrikulärer Innendurchmesser (enddiastolisch)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mA	Milliampere
MIL	Mitralisthmuslinie
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunde(n)
MW	Mittelwert

n	Anzahl
N.	Nervus
OR	Odds Ratio
PAC	Supraventrikuläre Extrasystole (engl. Premature Atrial Complex)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
persAF	Persistierendes Vorhofflimmern (engl. Persistent Atrial Fibrillation)
PPI	Postpacing Intervall
PV	Pulmonalvenen
PVI	Pulmonalvenenisolation
QTc	korrigierte QT-Zeit
r	Korrelationskoeffizient
RA	Rechtes Atrium
RAA	Rechtes Herzohr (engl. Right atrial appendage)
RIPV	Rechtsinferiore Pulmonalvene (engl. Right Inferior Pulmonary Vein)
RSPV	Rechtssuperiore Pulmonalvene (engl. Right Superior Pulmonary Vein)
s	Sekunde
SR	Sinusrhythmus
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TCL	Tachykardiezykluslänge (engl. Tachycardia Cycle Length)
TEE	Transösophageale Echokardiografie (engl. Transesophageal Echocardiography)
TPT	Prozedurdauer (engl. Total Procedure Time)
TTE	Transthorakale Echokardiografie
u. a.	unter anderem
V	Volt
V.	Vena
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
VES	Ventrikuläre Extrasystole
vgl.	vergleiche
vs.	versus
VT	Ventrikuläre Tachykardie
Y	Jahr(e) (engl. Year(s))
z. B.	zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ansicht des Herzens von dorsal. Dargestellt ist die Linienführung (rot) bei der Cox-MAZE-IV-Prozedur. ....	9
Abbildung 2: Algorithmus zur Umsetzung des Stepwise Approach. ....	12
Abbildung 3: Akute Behandlung von Schmalkomplextachykardien mit unbekanntem Mechanismus entsprechend der Leitlinienempfehlung. ....	23
Abbildung 4: Weiterführendes Management von Schmalkomplextachykardien in Abhängigkeit des Mechanismus entsprechend der Leitlinienempfehlung. ....	24
Abbildung 5: Dargestellt ist ein Mapping der atrialen Aktivierung mittels EnSite NavX® eines Patienten mit Makro-Reentry-AT und Ursprung an der LAA-Ridge. ....	33
Abbildung 6: Study-Flow-Chart: Flussdiagramm mit Darstellung des Studienverlaufs sowie des intraprozeduralen Vorgehens. ....	46
Abbildung 7: Vereinfachte Darstellung der Vorhofanatomie mit gekennzeichneten Lokalisationen der häufigsten Terminierungsregionen (n = 60). ....	52
Abbildung 8: Kreisdiagramm: Häufigkeitsverteilung der drei AT-Typen: Fokale AT, Makro-Reentry-AT und Localized-Reentry-AT. ....	53
Abbildung 9: Balkendiagramm: Gegenüberstellung der verschiedenen EKG-Zeitintervalle im Prä-/Post-Vergleich). ....	57
Abbildung 10: Darstellung der Vorhofanatomie mit automatisiertem Latency-Mapping durch NavX®. ....	59
Abbildung 11: Boxplot: Vergleich der drei Gruppen (Nicht korrekt; Korrekt; Korrekt und präzise) hinsichtlich des Einflusses auf die Gesamtprozedurdauer in Minuten. .	60
Abbildung 12: Boxplot: Vergleich der drei Gruppen (Nicht korrekt; Korrekt; Korrekt und präzise) hinsichtlich des Einflusses auf die Terminierungsdauer (Zeit bis zur Terminierung der ersten AT in Minuten). ....	61
Abbildung 13: Boxplot: Vergleich der drei AT-Typen (Fokale AT; Makro-Reentry-AT; Localized-Reentry-AT) hinsichtlich des Einflusses auf die Gesamtprozedurdauer in Minuten. ....	62
Abbildung 14: Boxplot: Vergleich der drei AT-Typen (Fokale AT; Makro-Reentry-AT; Localized-Reentry-AT) hinsichtlich des Einflusses auf die Terminierungsdauer der ersten AT in Minuten. ....	63
Abbildung 15: Korrelationsdiagramm: Zusammenhang von Automap-Zeit in Minuten und Terminierungsdauer in Minuten. ....	64

Abbildung 16: Säulendiagramm: Übersicht der aufgetretenen schweren (major) Komplikationen in absoluten Zahlen während der Nachbeobachtungsphase (n = 67). .....	65
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben im Vergleich zwischen den beiden Untersuchungsgruppen: Konventionelle Gruppe (blaue Kurve), NavX®-Gruppe (grüne Kurve) (n = 66). .....	68
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben im Vergleich zwischen PatientInnen mit und ohne Rezidiv in der 90-tägigen Blanking Period: kein Rezidiv während Blanking Period (blaue Kurve), Rezidiv während Blanking Period (grüne Kurve) (n = 67). .....	69
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben im Vergleich zwischen PatientInnen mit und ohne Vorhofflimmern während der Ablation: kein AF während Ablation (blaue Kurve), AF während der Ablation (grüne Kurve) (n = 67). .....	70
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben im Vergleich zwischen PatientInnen mit und ohne Anlage von linksatrialen Linien: keine Anlage von linksatrialen Linien (blaue Linie), Anlage von linksatrialen Linien (grüne Linie) (n = 67). .....	71
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben im Vergleich zwischen PatientInnen mit und ohne Reinduzierbarkeit der AT während der Indexprozedur: keine Reinduzierbarkeit während der Indexprozedur (blaue Linie), Reinduzierbarkeit während der Indexprozedur (grüne Linie) (n = 66). .....	72
Abbildung 22: Balkendiagramm: Übersicht der Einnahme von Antiarrhythmika im Prä-/Post-Vergleich, dargestellt in absoluten Zahlen (n = 67). .....	73

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation atrialer Tachykardien.....	16
Tabelle 2: Übersicht der intraprozeduralen Auswertungsparameter.....	35
Tabelle 3: Dargestellt sind die klinischen Basisparameter der beiden Untersuchungsgruppen (konventionell vs. NavX®) sowie der Gesamtpopulation (n = 67).....	48
Tabelle 4: Vergleich der Echokardiographischen Daten der beiden Untersuchungsgruppen (konventionell vs. NavX®) sowie der Gesamtpopulation. ....	49
Tabelle 5: Dargestellt sind die intraprozeduralen Parameter im Gruppenvergleich: Konventionell vs. NavX®. ....	51
Tabelle 6: Dargestellt ist eine detaillierte Übersicht der verschiedenen Ablationslokalisationen mit entsprechendem intraprozeduralem Vorgehen. ....	56
Tabelle 7: Tabellarische Übersicht der verschiedenen intrakardialen EKG-Parameter während der Ablationsprozedur. ....	57
Tabelle 8: Übersicht der Parameter für das automatisierten Mappings der NavX®- Gruppe. ....	58
Tabelle 9: Darstellung der Hauptergebnisse aus der Langzeitnachbeobachtung. ....	67

# 1 Einleitung

Supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen werden als Unregelmäßigkeiten der Herzaktion definiert, welche ihren Ursprung in den Herzvorhöfen haben. Diese können entweder zu schnell (tachykard), zu langsam (bradykard), regelmäßig oder unregelmäßig sein (Herold, 2020).

Die genaue Ätiologie bzw. der Pathomechanismus solcher Rhythmusstörungen lässt sich im EKG abschätzen, jedoch meistens erst durch eine elektrophysiologische Untersuchung abschließend spezifizieren (Koulouris und Cascella, 2020).

Zu den supraventrikulären Tachykardien (SVT) zählen u. a. das Vorhofflimmern (AF), das Vorhofflattern und atriale Tachykardien (AT) (Brugada et al., 2019).

SVTs gehören weltweit zu den häufigsten anhaltenden Herzrhythmusstörungen und sind deshalb in Bezug auf Ursachen und Therapiemöglichkeiten intensiver Forschungsgegenstand (Brugada et al., 2019, Chugh et al., 2014, Schnabel et al., 2015a).

Die Untergruppen der atrialen Tachykardien treten gehäuft nach, aber auch während der komplexen Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern (persAF) auf (Rostock et al., 2011).

Komplexe Vorhofflimmerablationen als kathetergestützte Therapie von Herzrhythmusstörungen beinhalten neben einer Isolation der Pulmonalvenen zusätzlich die meist ausgedehnte Ablation von atrialem Gewebe (O'Neill et al., 2006, Rostock et al., 2011).

Im Rahmen dieser auch als Defragmentierungsablation benannten umfangreichen Ablation kommt es zu Veränderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften von Vorhofstrukturen, insbesondere durch eine ausgedehnte Narbenbildung von verödetem kardialen Gewebe (Jais et al., 2006, Rostock und Willems, 2009, Wojcik et al., 2015). Diese Veränderungen begünstigen elektrophysiologische Phänomene wie Reentrykreisläufe oder die Induktion von fokalen Ektopien, welche in der Folge zu

atrialen Tachykardien führen können (Chae et al., 2007, Wojcik et al., 2015). Ziel der komplexen Vorhofflimmerablation ist die Terminierung des Vorhofflimmerns in eine atriale Tachykardie oder idealerweise direkt in den Sinusrhythmus (Schreiber et al., 2015).

Der Endpunkt der Terminierung von Vorhofflimmern während der Prozedur als Prädiktor für das langfristige Outcome wird kontrovers diskutiert (Heist et al., 2012, Kochhäuser et al., 2017, Scherr et al., 2015, Wang et al., 2018).

In verschiedenen Studien zeigte sich, dass die Terminierung des Vorhofflimmerns in eine AT als auch das Auftreten von ATs als Rezidiv nach einer Vorhofflimmerablation mit einer geringeren Rezidivrate von Vorhofflimmern verbunden war (Ammar et al., 2011, Rostock et al., 2013).

Grundsätzlich lassen sich ATs aufgrund eines spezifischen zugrunde liegenden Mechanismus gut behandeln (Ammar et al., 2011). Trotzdem kann sich dies als schwierig gestalten, wenn der ursächliche Mechanismus nicht identifizierbar ist (Ju et al., 2014).

Um den AT-Mechanismus zu verstehen, werden Aktivierungs-, Pace-, sowie Entrainment-Mappingverfahren eingesetzt. Auf diesen Verfahren basiert das konventionelle Mapping (Friedman, 2002, Schaeffer und Stevenson, 2018).

Das konventionelle Mapping erfordert ein hohes Maß an Untersuchererfahrung, ist ggf. mit einer hohen Strahlenbelastung einhergehend und kann zu einer akzidentiellen Terminierung und damit zu nachfolgenden Problemen in der Lokalisation der Ursprungsregion führen (Barbhaiya et al., 2015, Earley et al., 2006, Markides und Davies, 2005). Seit einigen Jahren stehen alternativ oder auch ergänzend automatische Mapping-Systeme zur dreidimensionalen Darstellung des Vorhofs und dessen elektrischer Aktivierung zur Verfügung (Markides und Davies, 2005). In dieser Studie wurde das EnSite NavX<sup>®</sup>-Precision-System verwendet. Neben einer anatomischen Rekonstruktion der Vorhöfe kann eine farbcodierte Darstellung der Aktivierungszeiten erstellt werden. Diese kann die Identifikation des Mechanismus der AT und die Lokalisation eines Fokus möglicherweise erleichtern (Casella et al., 2011, Della Bella et al., 2009, Packer, 2005).

Im Rahmen dieser prospektiven, randomisierten, monozentrischen und nicht-verblindeten Studie wurde als primärer Endpunkt untersucht, ob die Anwendung des automatischen Mapping-Systems mit der NavX<sup>®</sup>-Navigation, im Vergleich zur konventionellen Methode, zu Unterschieden im rezidivfreien Langzeitüberleben führte. Als sekundäre Endpunkte wurden Auswirkungen des Mappingansatzes auf intraprozedurale Parameter untersucht.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Vorhofflimmern**

#### **2.1.1 Hintergrund**

Vorhofflimmern (AF) gehört weltweit zu den häufigsten supraventrikulären Herzrhythmusstörungen überhaupt und zeigt eine klare Altersabhängigkeit (Kannel et al., 1998, Laredo et al., 2018). Aufgrund des demografischen Wandels wird die Prävalenz von AF in Zukunft zunehmen (Krijthe et al., 2013, Schnabel et al., 2015b). Definitionsgemäß liegen dem AF ungeordnet kreisende und hochfrequente elektrische Impulse zugrunde, welche unregelmäßig auf den Ventrikel übergeleitet werden (Calkins et al., 2018). Die Füllungs- und Auswurfrate des Vorhofs ist damit vermindert (Falk, 2001). Nach der aktuellen ESC-Leitlinie wird AF nach der Dauer des Auftretens in paroxysmales (selbstlimitierend oder mittels Intervention innerhalb von 7 Tagen terminierbar), persistierendes (länger als 7 Tage anhaltend; pharmakologisch oder durch EKV nach  $\geq 7$  Tagen terminierbar), lang anhaltend persistierendes ( $\geq 1$  Jahr anhaltend; Therapie zur Rhythmuskontrolle) und permanentes Vorhofflimmern (dauerhaft, vom Patienten akzeptiert; keine weiteren Therapieversuche) eingeteilt (Hindricks et al., 2020).

#### **2.1.2 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie von AF setzt sich aus auslösenden und aufrechterhaltenden Mechanismen zusammen. Auslöser sind Triggerzentren, die im Vorhof lokalisiert sind, wohingegen ein vulnerables atriales Substrat die Arrhythmie aufrechterhält (Staerk et al., 2017). Wie sich die Pathomechanismen zusammensetzen, hängt von der Form und damit Dauer des Vorhofflimmerns ab (Iwasaki et al., 2011).

Die paroxysmale Form ist überwiegend durch fokale Entladungsherde gekennzeichnet. Die Identifizierung von fokalen Ektopien in den Pulmonalvenen und deren erfolgreiche Terminierung in den Sinusrhythmus mittels Radiofrequenzablation gelang als Erstes der Arbeitsgruppe um Haïssaguerre (Haïssaguerre et al., 1998). Spontan depolarisierende Mikro-Reentry-Kreisläufe in den Pulmonalvenen werden ebenfalls für das Auftreten von paroxysmalem AF verantwortlich gemacht (Huang et al., 2007).

Beim persAF spielt neben den initiierenden Triggern insbesondere die Vulnerabilität des atrialen Substrats eine entscheidende Rolle (Staerk et al., 2017). Grundlage für Letzteres bildet das atriale Remodelling. Das Remodelling beschreibt Anpassungsvorgänge im Vorhof auf pathogene und degenerative Stressoren, wie bspw. Entzündungsvorgänge, atriale Dilatation, Kalziumüberladung, und oxidativen Stress (Jalife und Kaur, 2015). Diese adaptiven und maladaptiven Prozesse finden auf makroskopischer, mikroskopischer sowie molekularer Ebene statt und führen zu strukturellen, funktionellen und elektrophysiologischen Veränderungen (Nattel et al., 2008). Typisches Kennzeichen ist die Vorhofdilatation, welche mit einer interstitiellen Fibrosierung einhergeht (Jalife und Kaur, 2015). Die Gesamtheit dieser Prozesse führt im Vorhof zu unterschiedlich langen Refraktärzeiten und unkoordinierten Leitungsanomalien (Nattel et al., 2008). Schlüsselemente des atrialen Remodellings sind dabei Leitungsblockierungen, reduzierte Überleitungsgeschwindigkeiten und Dissoziation von benachbarten Muskelbündeln (Issa et al., 2018). Diese pathophysiologischen atrialen Veränderungen begünstigen insbesondere die Aufrechterhaltung von AF durch Reentrys, können aber auch für ektopische Aktivität verantwortlich sein (Nattel et al., 2008). Für die Erklärung des Wiedereintritts sind nach Staerk et al. zwei Hypothesen dominierend (Staerk et al., 2017).

Bei der „Reentry-Rotor“-Hypothese wird von einem stationären oder sich bewegenden Rotor ausgegangen, der zu einem funktionellen Reentry-Kreislauf führt (Schuessler et al., 1992, Mandapati et al., 2000). Die das umliegende Gewebe erregende Wellenfront wird als spiralförmig mit einem konvex geformten Ausbreitungsmuster angenommen (Vaquero et al., 2008).

Die mehr als 60 Jahre alte “Multiple-Wavelet“-Hypothese geht von der perpetuellen Ausbreitung mehrerer gleichzeitig auftretender Wellenfronten aus, die durch strukturellen und funktionellen Wiedereintritt übergeleitet werden (Moe und Abildskov, 1959). Nach Moe et al. führen die unterschiedlichen Refraktärzeiten und Wellenlängen zu autonomen Tochterwellen, die den Wechsel der Zykluslänge und die sprunghafte Lokalisation des AF unterhalten.

### **2.1.3 Epidemiologie**

AF ist eine Erkrankung des älteren Patienten und in Industrieländern die häufigste Herzrhythmusstörung mit zunehmender Prävalenz (Kannel et al., 1998, Morin et al.,

2016). Die geschätzte Prävalenz in den USA lag im Jahr 2013 bei ca. 5,2 Millionen, mit einem erwarteten Anstieg auf 12,1 Millionen Erkrankte bis zum Jahr 2030 (Colilla et al., 2013). Gründe hierfür sind demografische Veränderungen hinsichtlich einer alternden Gesellschaftsstruktur, vermehrtes Auftreten von kardialen Vorerkrankungen sowie eine verbesserte und engmaschigere Diagnostik (Schnabel et al., 2015b). In Deutschland beträgt die alterskorrigierte Prävalenz etwa 2,5 %, in der Gruppe der über 85-Jährigen beläuft sie sich auf 10 bis 15 % (Schnabel et al., 2012). Auch in Deutschland wird mit einer zunehmenden Prävalenz gerechnet (Wilke et al., 2013).

Der größte Risikofaktor für das Auftreten von AF ist dementsprechend das Alter (Benjamin et al., 1994). Aus der Framingham-Studie geht hervor, dass das Lebenszeitrisko für das Auftreten von AF bei Männern und Frauen über 40 Jahre ca. 25 % beträgt (Lloyd-Jones et al., 2004).

Neben dem Alter ist die Herkunft ein möglicher Prädiktor für das Auftreten von AF. So scheinen nach einer Kohorten-Studie aus den USA Kaukasier ein höheres Risiko für die Entwicklung von AF zu haben als Afroamerikaner, Hispanics und Asiaten (Dewland et al., 2013). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz von AF bei Afroamerikanern geringer ist (Hernandez et al., 2012). Paradoxerweise liegt die Inzidenz für AF verursachende Risikofaktoren bei Afroamerikanern allerdings höher als bei Kaukasiern (Alonso et al., 2009, Amponsah et al., 2013).

Auch das Geschlecht scheint einen Einfluss auf das Auftreten und die Folgen von AF zu haben. In der ARIC-Studie aus dem Jahr 2009 hatten Frauen ein 46 % niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines Vorhofflimmerns als die alterskorrigierte männliche Vergleichsgruppe (Alonso et al., 2009). Trotzdem scheinen Frauen bei Auftreten von AF ein höheres Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Folgekomplikationen im Vergleich zu Männern zu haben (Friberg et al., 2004, Wang et al., 2003).

### **2.1.4 Klinische Relevanz**

Die Häufigkeit des klinischen Auftretens der verschiedenen Vorhofflimmerformen ist nicht leicht zu ermitteln, da insbesondere das paroxysmale Vorhofflimmern mit hoher Wahrscheinlichkeit unterdiagnostiziert ist (Andrade et al., 2014). Eine internationale Multicenterstudie aus dem Jahr 2012 schloss Daten von 9816 PatientInnen ein und

kam zu folgender Verteilung: 2606 (26,5 %) paroxysmales AF, 2341 (23,8 %) persAF und 4869 (49,6 %) permanentes AF (Chiang et al., 2012). Nach Chiang et al. kam es mit dem Fortschreiten vom paroxysmalen über das persistierende bis hin zum permanenten Vorhofflimmern parallel zu einer Zunahme der Komorbiditäten. Diese beinhalteten Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Klappenerkrankungen. Die im Rahmen der Pathogenese von Komorbiditäten auftretenden strukturellen und neurohumoralen Veränderungen am Herzen sind ein selbst unterhaltender Mechanismus für AF (Maisel und Stevenson, 2003).

Die Summe der Komorbiditäten und dabei insbesondere die gegenseitige Beeinflussung von AF und Herzinsuffizienz führt zu einer erhöhten Sterblichkeit (Benjamin et al., 1998). Studienübergreifend ist AF mit einem zweifach erhöhten Risiko bei Frauen und einem 1,5-fach erhöhten Risiko bei Männern für die Gesamtmortalität verbunden (Andersson et al., 2013, Benjamin et al., 1998, Stewart et al., 2002).

Nach der Analyse von Daten aus dem kanadischen AF-Register sind, abfallend nach der Häufigkeit, die folgenden Symptome typisch für Vorhofflimmern: Palpitationen, Brustschmerz, Müdigkeit, Symptome von zerebraler Hypoperfusion (Schwindel, (Prä-) Synkopen) und Dyspnoe (Kerr et al., 1998).

Laut einer Studie aus dem Jahr 2004 betragen die durch AF anfallenden direkten Gesundheitskosten 1 % der Gesamtausgaben für das Gesundheitssystem in Großbritannien (Stewart et al., 2004). Eine 2011 publizierte Einschätzung der AF-verursachten Gesundheitsausgaben für die USA berechnete Kosten zwischen 6 und 26 Milliarden US-Dollar (Kim et al., 2011). Diesen Daten nach stellt AF einen deutlichen direkten Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar. Die sich aus den Komorbiditäten ergebenden Folgekosten sind erwartungsgemäß umso höher (Casajuana et al., 2018).

### **2.1.5 Therapie**

Die Therapie von AF ist über einen medikamentösen sowie einen interventionellen Ansatz möglich. Diese Behandlungsansätze können miteinander kombiniert und müssen individuell auf die PatientInnen angepasst werden (Hindricks et al., 2020).

Die pharmakologische Therapie basiert auf drei Hauptstrategien: Rhythmuskontrolle, Frequenzkontrolle und Antikoagulation (Patel et al., 2011).

Die Terminierung der Arrhythmie in den Sinusrhythmus wird mittels Rhythmuskontrolle durch Gabe von Antiarrhythmika oder mittels elektrischer Kardioversion angestrebt (Patel et al., 2011). In beiden Fällen stellt die Rhythmuskontrolle allerdings keinen kurativen Therapieansatz dar (Hindricks et al., 2020).

Die Frequenzkontrolle zielt hingegen in erster Linie darauf ab, die Herzfrequenz zu senken und damit die Symptomatik abzumildern (Patel et al., 2011).

Die Antikoagulation hat insbesondere in der Prävention von Schlaganfällen eine entscheidende Rolle (Lip et al., 2014, Ruff et al., 2014, Hart et al., 2007). Zur Risikostratifizierung wird der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score eingesetzt (Hindricks et al., 2020). Ein hoher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ist mit einem höheren Risiko für einen Schlaganfall verbunden, ein niedriger Score demzufolge mit einem geringeren Risiko. Nach der aktuellen ESC-Richtlinie sollte bei Männern eine orale Antikoagulation ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von  $\geq 2$  und bei Frauen bei einem Score von  $\geq 3$  durchgeführt werden (Hindricks et al., 2020).

Die zweite Säule der AF-Therapie umfasst interventionelle Maßnahmen (Hindricks et al., 2020). Neben chirurgischen Interventionen spielt hier die Katheterablation die zentrale Rolle (Calkins et al., 2018). Die Katheterablation hat insbesondere bei unwirksamer medikamentöser antiarrhythmischer Therapie sowie in der Vermeidung von pharmakologischen Nebenwirkungen eine hohe Relevanz und entscheidende Vorteile (Calkins et al., 2009).

## **2.2 Katheterablation von Vorhofflimmern**

Die Katheterablation mittels Hochfrequenzstrom entwickelte sich Anfang der 90er- Jahre aus der Idee der chirurgischen Ablation von supraventrikulären Arrhythmien im Rahmen der sogenannten MAZE-Prozedur (Cox et al., 1991, Sundt et al., 1997). Bei dieser operativen Prozedur wurden lineare Inzisionen gesetzt, welche durch eine Kompartimentierung des Vorhofmyokards zu einer elektrischen Isolation und Ordnung der elektrischen Impulse führen sollten (siehe Abbildung 1). Zwar konnte

in den Folgejahren gezeigt werden, dass eine schärfere Patientenselektion zu höheren Erfolgsraten im kurzfristigen Outcome führen konnte, allerdings war die Prozedur gleichzeitig mit einem sehr hohen invasiven Aufwand verbunden (Kobayashi et al., 1998).

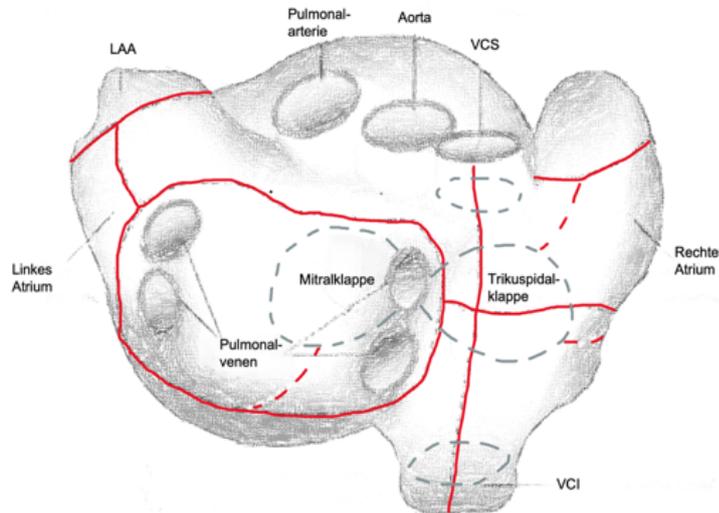


Abbildung 1: Ansicht des Herzens von dorsal. Dargestellt ist die Linienführung (rot) bei der Cox-MAZE-IV-Prozedur.

LAA = linkes Herzohr. VCI = Vena cava inferior. VCS = Vena cava superior. Modifiziert nach (Moorjani N., 2018).

In den folgenden Jahren rückten deshalb minimalinvasive, katheterbasierte Ansätze mittels Radiofrequenzstrom in den Fokus (Khasnis et al., 2004). Trotz der anfänglich hohen Komplikationsraten und niedrigen Erfolgsaussichten entwickelte sich daraus ein großes Forschungsfeld und es etablierte sich ein neuer Therapieansatz (Natale et al., 2000, Schilling et al., 2000, Zhou et al., 1999). Für die Behandlung von AF wurde Ende der 90er-Jahre die kathetergestützte Pulmonalvenenisolation eingeführt (Haïssaguerre et al., 1998).

### 2.2.1 Pulmonalvenenisolation (PVI)

Haïssaguerre et al. zeigten als Erste, dass AF induzierende Foci in den Pulmonalvenen (PV) lokalisiert sind und diese durch kathetergestützte elektrische Isolation erfolgreich therapiert werden können (Haïssaguerre et al., 1998). Initial wurden diese Foci direkt innerhalb der PV ablatiert, was zu hohen Komplikationsraten durch fibrotische PV-Stenosen führte (Robbins et al., 1998). Die Ablationsstrategie wurde zunächst durch ostiale PV-Isolation ersetzt und im weiteren

Verlauf durch weit antrale zirkumferentielle Isolationlinien um die paarweisen PV modifiziert (Robbins et al., 1998, Haïssaguerre et al., 2000).

Heute gilt die PVI als einer der Eckpfeiler der Katheterablation von AF und ist fundamentaler Bestandteil vieler Ablationsprotokolle (Calkins et al., 2018). Insbesondere in Bezug auf die Therapie des paroxysmalen AF zeigen sich hohe Erfolgsraten und gute Langzeitergebnisse (Ganesan et al., 2013, Tzou et al., 2010, Verma et al., 2015). Hinsichtlich der Therapie des persAF sind die Erfolgsraten deutlich niedriger und es sind häufiger Wiederholungseingriffe und komplexere Ablationsprotokolle notwendig (Oral et al., 2002, Tilz et al., 2012).

### 2.2.2 Lineare Läsionen

Neben der Initiierung durch Trigger spielt für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns die Vulnerabilität des elektrophysiologischen Substrats eine zentrale Rolle (Sánchez-Quintana et al., 2012). An diesem Pathomechanismus setzt die Linienablation an. Im Rahmen der Substratmodifikation werden hierbei standardisierte Linien angelegt (Huang und Miller, 2014). Ziel der Substratmodifikation ist die Verkleinerung der elektrisch aktiven Vorhofmasse (Kumar und Mounsey, 2017). Die Anlage der Linien verhindert dabei die Ausbreitung der zirkulierenden Erregungen und geht damit auf das Prinzip der MAZE-Ablation zurück (Haïssaguerre et al., 1996). Entscheidend für das Outcome ist die lückenlose Linienführung, da ansonsten die Gefahr für Rezidive hoch ist (Ernst et al., 2003).

Die derzeit am häufigsten angelegten Linien sind die atriale Dachlinie und die Mitralisthmuslinie (Huang und Miller, 2014). Folgend eine Übersicht der gängigen linearen Läsionen:

- *Dachlinie*: Zwischen rechter (RSPV) und linker (LSPV) superiorer Pulmonalvene (Willems et al., 2006, Jais et al., 2007)
- *Mitralisthmuslinie (MIL)/ linksatriale Isthmuslinie*: zwischen posteriorem Mitralklappenannulus und linker inferiorer Pulmonalvene (LIPV) (Willems et al., 2006, Jais et al., 2007)
- *Cavotrikuspider Isthmus (CTI)/ rechtsatriale Isthmuslinie*: zwischen Trikuspidalklappenannulus und V. cava inferior (VCI) (Candeias et al., 2009, Shah et al., 2007)

- *Anteriore Linie*: zwischen anteriorem Anteil der Mitralklappe und RSPV (Jais et al., 2007, Yamaji et al., 2019)
- *Septale Linie*: zwischen V. cava superior und rechtem atrialen Septum (Jin et al., 2019)
- „*Box-Lesion*“: komplette Isolation der linksatrialen posterioren Wand (Saad und Slater, 2014).

Der Einsatz und Langzeiterfolg der Linienablation werden dabei kontrovers diskutiert. Verschiedene Studien zeigten einen positiven Effekt von kombinierter PVI mit Linienablation bei persistierendem Vorhofflimmern (Hocini et al., 2005, Jais et al., 2004, Willems et al., 2006). Die STAR-AF-2-Studie widerlegte allerdings diese Ergebnisse und stellte fest, dass komplexere Ablationen (PVI + Linien und/oder CFAE) lediglich die Prozedurdauer erhöhten, nicht aber zu niedrigeren Rezidivraten führten (Verma et al., 2015).

### **2.2.3 Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (CFAE)**

Eine weitere Möglichkeit der Substratmodifikation ist die Ablation von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE) (Nademanee et al., 2004, Nademanee et al., 2008). CFAEs sind definiert als stark fraktionierte Potenziale oder Potenziale mit extrem kurzen Zykluslängen (Calkins et al., 2018). Nach Caldwell und Redfearn bedeutet fraktioniert, dass die Depolarisation der Kardiomyozyten nicht mehr einheitlich und geordnet, sondern dyssynchron oder „stotternd“ erfolgt. Eine nicht-uniforme anisotrope Fortleitung ist ebenfalls definierend. Im Elektrokardiogramm zeigt sich ein niedrigamplitudiges, fraktioniertes, bipolares Signal (Caldwell und Redfearn, 2012). Rostock et al. definierten die fraktionierten Potenziale als  $\geq 3$  Deflektionen von der isoelektrischen Linie und/oder kontinuierliche Aktivität ohne isoelektrische Linie (Rostock et al., 2006). Die extrem kurze Zykluslänge ( $\leq 120$  ms) ist dabei ebenfalls ein Charakteristikum (Oral et al., 2007, Nademanee et al., 2004).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2011 konnte zeigen, dass die gezielte Ablation hochkomplexer Areale nach vorausgegangener PVI das Outcome verbessert (Li et al., 2011). Demnach scheinen bestimmte CFAE-Morphologien zentrale AF-Treiber zu sein. Für das paroxysmale AF konnte ein Benefit durch zusätzliche Ablation von CFAEs allerdings nicht bestätigt werden (Di Biase et al., 2009).

## 2.2.4 Stepwise Approach/ komplexe Vorhofflimmerablation

Für die Behandlung chronischer Formen des AF (persAF bzw. lang anhaltendes persAF) ist der „Stepwise Approach“ ein möglicher Behandlungsansatz (Haïssaguerre et al., 2005a, Scherr et al., 2015). Dieser basiert auf einem komplexen Ablationsalgorithmus mit dem Ziel, das Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus oder in eine AT als Zwischenergebnis zu terminieren (siehe Abbildung 2). Erstmals wurde dieser Algorithmus 2005 in Bordeaux durch die Arbeitsgruppe um Haïssaguerre et al. beschrieben und erfolgreich umgesetzt (Haïssaguerre et al., 2005a, Haïssaguerre et al., 2005b).

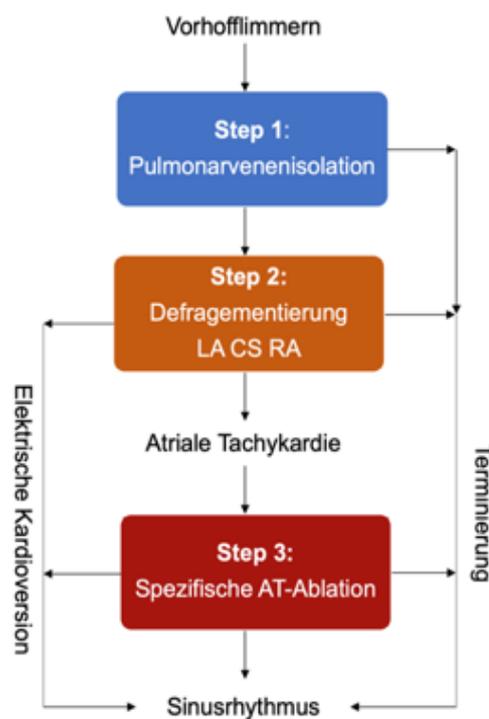


Abbildung 2: Algorithmus zur Umsetzung des Stepwise Approach.  
 AT = atriale Tachykardie. CS = Koronarvenensinus. LA = linkes Atrium. RA = rechtes Atrium.  
 (modifiziert nach (Schreiber et al., 2015)).

Aufgrund der bis dato nicht zufriedenstellenden Langzeitergebnisse in der Behandlung von nicht-paroxysmalen AF ist die Zielsetzung, ein verbessertes pathophysiologisches Verständnis für das Arrhythmiesubstrat zu bekommen und die Ablationsbehandlung patientenzentrierter und individualisierter zu gestalten (Kottkamp et al., 2015). Im „modifizierten Stepwise Approach“ wird das Substrat als ein biatriales Substrat verstanden (Rostock et al., 2008). Nach Rostock et al. beginnt die sequenzielle Prozedur mit der Pulmonalvenenisolation, es folgt die Defragmentierung des Vorhofs und die Ablation von CFAEs im linken Vorhof. Kann durch die linksatriale Ablation keine Terminierung erreicht werden oder zeigt sich eine schnelle Aktivität im Bereich

des CS oder des RA, so wird die Defragmentierung auf den CS und ggf. RA ausgeweitet. Wird das Vorhofflimmern in eine atriale Tachykardie terminiert, so wird der Mechanismus analysiert (Mapping). Ziel ist die Terminierung in den Sinusrhythmus. Gelingt keine Terminierung in den Sinusrhythmus aus dem AF oder aus der atrialen Tachykardie, erfolgt eine elektrische Kardioversion (Rostock et al., 2008).

Im Sinusrhythmus werden die Isolation der Pulmonalvenen sowie die bidirektionale Blockade der angelegten linearen Läsionen verifiziert (O'Neill et al., 2006). Unvollständig angelegte Linien werden nach Möglichkeit komplettiert, da solche inkompletten Linien proarrhythmogen sein können (Ernst et al., 2003).

Rostock et al. konnten 2011 zeigen, dass zwar nach einmaliger Prozedur bei chronischem AF lediglich  $\frac{1}{4}$  der PatientInnen rezidivfrei blieben, durch multiple Prozeduren mittels „Stepwise Approach“ allerdings eine Rezidivfreiheit von ca. 80 % mit einem Follow-Up von ca. 2 Jahren erreicht werden konnte (Rostock et al., 2011). Andere klinisch randomisierte Studien mit einem Follow-Up von 5 Jahren konnten diesen Trend mit ähnlichen Rezidivraten bestätigen (Scherr et al., 2015, Schreiber et al., 2015). Nach einmaliger Prozedur scheint es allerdings keine signifikanten Vorteile hinsichtlich des Outcomes im Vergleich von alleiniger PVI und „Stepwise Approach“ zu geben (Fink et al., 2017).

## **2.3 Atriale Tachykardien**

### **2.3.1 Ätiologie von atrialen Tachykardien**

Die Ursachen der atrialen Tachykardien sind vielfältig und gliedern sich einerseits in spontan auftretenden ATs und andererseits in ATs als Rezidiv nach erfolgter Katheterablation (Chugh et al., 2005, Deisenhofer et al., 2006, Liwanag und Willoughby, 2020). Letztere treten insbesondere gehäuft nach der komplexen Vorhofflimmerablation bzw. dem „Stepwise Approach“ auf (Haïssaguerre et al., 2005a, Rostock et al., 2010). Auch nach operativen Eingriffen am Herzen oder der Implantation von Closure Devices nach Septumdefekten treten gehäuft atriale Tachykardien auf (Duong et al., 2017, Park et al., 2016, Silversides et al., 2008, Song et al., 2015, Yang et al., 2018)

### **2.3.2 Linksatriale Tachykardie nach komplexer Vorhofflimmerablation**

Neu auftretende atriale Tachykardien sind seit Beginn der Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern eine bekannte und typische Folge (Chugh et al., 2005, Deisenhofer et al., 2006, Haïssaguerre et al., 2005a, Rostock et al., 2010). Nach der initialen komplexen Ablation von persAF kommt es in 20 bis 40 % der Fälle zum Rezidiv in Form einer AT (Haïssaguerre et al., 2005a, Rostock et al., 2010). Diese treten aufgrund der Läsions- und Narbenbildung aus der Initialprozedur sowie der häufig vorhandenen LA-Dilatation bei chronischem AF vor allem im linken Vorhof auf (Wojcik et al., 2015). Die alleinige PVI scheint kein ausreichendes Therapiekonzept für persAF darzustellen, da nur 25 % der PatientInnen nach alleiniger PVI langfristig im Sinusrhythmus blieben (Brooks et al., 2018, Inoue et al., 2020).

Die Arbeitsgruppe um Ammar konnte zeigen, dass die intraprozedurale Terminierung in eine AT als Zwischenerfolg gewertet werden kann, da diese PatientInnen in Folgeprozeduren ein deutlich besseres Outcome zeigen (Ammar et al., 2011). Estner et al. beschreiben weiter, dass auch die Ablationstechnik bzw. -strategie einen entscheidenden Einfluss auf die Rezidiv-Arrhythmie hat (Estner et al., 2011). ATs traten mehreren Studien zufolge signifikant häufiger nach der kombinierten PVI mit CFAE Ablation auf (Estner et al., 2011, Wu et al., 2013, Qin et al., 2016).

Nach Iwai et al. scheinen generell das intraprozedurale Auftreten von ATs und insbesondere fokale ATs prädiktiv für das langfristige Outcome nach komplexer Ablation von persAF zu sein. Das Vorkommen einer fokalen AT während der Prozedur ist dabei mit einem schlechteren Langzeiterfolg assoziiert als das Auftreten einer Makro-Reentry-AT (Iwai et al., 2017).

Für den Entstehungsmechanismus von ATs nach komplexer Ablation existieren verschiedene Hypothesen (Rostock und Willems, 2009). Die weitverbreitete proarrhythmische Hypothese geht davon aus, dass Ablationsläsionen und Narben, die während oder nach der Prozedur entstehen, das Substrat für rezidivierende oder neu entstehende ATs bilden (Jais et al., 2006, Rostock und Willems, 2009).

### **2.3.3 Spontan auftretende atriale Tachykardien**

Spontan auftretende ATs entstehen im Regelfall lokal (Liwanag und Willoughby, 2020). Die Entstehung von fokalen ATs basiert auf drei grundlegende Mechanismen: erhöhte Automatie, getriggerte Aktivität und Mikro-Reentrys (siehe Kapitel 2.4.1).

Mögliche auslösende Einflussfaktoren sind neben strukturellen Vorerkrankungen: Hypoxie, Stimulanzen, Alkohol, Digoxin-Intoxikation, metabolische Entgleisungen und ein hoher Sympathikustonus (Liwanag und Willoughby, 2020). Strukturelle Veränderungen, wie bspw. kardiale Vorerkrankungen, sind insbesondere mit dem Auftreten von multiplen AT-Foci assoziiert (Custer et al., 2020, Hillock et al., 2007). Die bereits weiter oben erwähnten operativen oder interventionellen kardialen Eingriffe bei vorausgehenden Herzvitien sind ebenfalls für das Auftreten von ATs ursächlich (Duong et al., 2017, Park et al., 2016, Song et al., 2015, Yang et al., 2011).

Bei PatientInnen mit nicht erklärbaren, narbenabhängigen ATs wird die Ätiologie auf eine idiopathische, isoliert-fibrotische Kardiomyopathie zurückgeführt (Ju et al., 2018). Ju et al. berichten, dass diese AT-Form in der klinischen Praxis auch bei jüngeren PatientInnen beobachtet wird (Ju et al., 2018).

Die klinische Studie von Porter et al. konnte Einflüsse von Alter und Geschlecht auf den Mechanismus der zugrunde liegenden SVT und die Häufigkeitsverteilung aufzeigen (Porter et al., 2004). Frauen hatten demnach häufiger ATs über alle Altersgruppen betrachtet und die Inzidenz von ATs steigt unabhängig vom Geschlecht mit dem Alter an (Porter et al., 2004).

## **2.4 Einteilung atrialer Tachykardien**

Atriale Tachykardien lassen sich vereinfacht in zwei große Gruppen einteilen: fokale und Reentry-Tachykardien (Brugada et al., 2019). Entscheidend für die Einordnung ist dabei die Lokalisation des Ursprungs sowie die Ausbreitungsform und Zykluslänge. Anders als AF sind ATs durch einen regelmäßigen atrialen Rhythmus gekennzeichnet (Page et al., 2016). Es zeigt sich meistens eine Schmalkomplex-Tachykardie (QRS-Breite < 120 ms) mit veränderter P-Wellen-Morphologie (Leitz et al., 2015). Die Frequenz der Vorhofaktionen liegt bei > 100 /min. mit einer entsprechenden kurzen atrialen Zykluslänge (Page et al., 2016). Es ist möglich, dass die P-Wellen mit der T-

Welle oder dem QRS-Komplex fusionieren und dadurch verborgen bleiben. Ebenfalls ist es möglich, dass die atrioventrikuläre Überleitung in einem festen Verhältnis (2:1 oder 3:1) erfolgt (Page et al., 2016).

Supraventrikuläre Tachykardien wie AVNRT oder AVRT basieren auf einem anderen Mechanismus und werden definitionsgemäß nicht zu den ATs gezählt (Brugada et al., 2019).

<b>Fokale AT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte Automatie</li> <li>• Getriggerte Aktivität</li> <li>• Mikro-Reentry/ Localized-Reentry</li> </ul>	
<b>Makro-Reentry-AT</b>	Typisches, isthmusabhängiges Vorhofflattern	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clockwise</li> <li>• Counterclockwise</li> </ul>
	Atypisches nicht-isthmusabhängiges Vorhofflattern	

*Tabelle 1: Klassifikation atrialer Tachykardien.  
AT = atriale Tachykardie. (modifiziert nach (Issa et al., 2018)).*

### 2.4.1 Fokale atriale Tachykardie

Fokale ATs sind charakterisiert durch einen fokalen Ursprung der Erregungsbildung mit zentrifugaler Erregungsausbreitung durch das Vorhofgewebe (Brugada et al., 2019). Die Zykluslänge der fokalen AT ist deutlich variabler als bei Makro-Reentry-ATs und für gewöhnlich länger als 250 ms (Knecht et al., 2009, Sanders et al., 2005).

Der Hauptunterschied zu Makro-Reentry-Tachykardien ist der punktförmige Ursprung der atrialen Aktivierung (Roberts-Thomson et al., 2005). Es können ein einzelner Fokus oder mehrere Foci vorhanden sein. In letzterem Fall spricht man von einer multifokalen AT, die durch eine entsprechend unterschiedliche P-Wellen-Morphologie gekennzeichnet ist (Hu et al., 2009).

Die zugrunde liegenden Mechanismen von fokalen ATs können in erhöhte Automatie, getriggerte Aktivität sowie Mikro-Reentries eingeteilt werden (Steinbeck und Hoffmann, 1998). Allerdings ist die Abgrenzung durch ähnliche elektrophysiologische Charakteristika teilweise etwas unscharf und damit die genaue Klassifizierung

gelegentlich schwierig. Dies gilt insbesondere für die Diskriminierung von getriggelter Aktivität und Mikro-Reentries (Kammeraad et al., 2003).

#### **2.4.1.1 Erhöhte Automatie**

Erhöhte Automatiezentren sind ektope Herde, die sich in der Phase der beginnenden Depolarisationen der elektrischen Herzaktion spontan entladen (de Bakker et al., 1994). Es kommt zu einer beschleunigten, vorzeitigen Depolarisation und damit zu einer unkoordinierten Generierung von Aktionspotenzialen (Liwanag und Willoughby, 2020).

Typisch für die AT sind das „warm up“ und das „cool down“. Dabei nimmt die Frequenz der AT zu Beginn langsam zu („warm up“) und vor der Terminierung langsam ab („cool down“) (Saoudi et al., 2001). Die P-Wellen-Morphologie der fokalen automatischen AT in der Initialphase gleicht der P-Welle während der laufenden AT (Issa et al., 2018). Bei PatientInnen mit strukturellen Herzerkrankungen, degenerativen Veränderungen oder Voreingriffen können sich Veränderungen im Aktivierungsmuster ergeben und dadurch die Beurteilung der P-Welle nur eingeschränkt aussagekräftig sein (Teh et al., 2009).

Erhöhte Automatiezentren können durch Medikamente (Adenosin, Beta-Blocker, Diltiazem, Verapamil) oder Overdrive-Pacing terminiert oder vorübergehend supprimiert werden (Chen et al., 1994, Engelstein et al., 1994). Eine Induktion durch programmierte Stimulation (Atriale Extrasystolen = AES oder atriales Pacing) im Rahmen einer elektrophysiologischen Diagnostik ist im Regelfall nicht möglich (Liu et al., 2016, Liwanag und Willoughby, 2020).

#### **2.4.1.2 Getriggerte Aktivität**

Wird elektrische Aktivität durch vorausgehende Impulse induziert, spricht man von getriggelter Aktivität (Wit und Boyden, 2007). Diese Induktion entsteht dabei durch sogenannte Nachentladungen (engl. „Afterdepolarizations“), welche einem Aktionspotenzial folgen (Anumonwo und Pandit, 2015).

Im Gegensatz zur Automatie kann die getriggerte Aktivität also nicht spontan entstehen, sondern bedingt eine vorausgehende Impulsaktivität (Sesto, 1985).

Außerdem unterscheidet sich die P-Wellen-Morphologie in der Initialphase der AT im Vergleich zur „erhöhten Automatie“. Die AT wird üblicherweise durch einen vorzeitigen Vorhofkomplex (Premature Atrial Complex = PAC) mit entsprechend abweichender Morphologie der P-Welle ausgelöst (Issa et al., 2018). Die Amplitude der Nachdepolarisation muss einen bestimmten Schwellenwert übersteigen, um den PAC auszulösen (Katra und Laurita, 2005, Morita et al., 2007).

Längere Aktionspotenziale sind dabei mit einem gehäuften Auftreten von Nachdepolarisationen assoziiert (Anumonwo und Pandit, 2015). Die Amplitude der Nachdepolarisation nimmt außerdem mit der Dauer des Stimulationsimpulses zu und erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auslösen von auf getriggelter Aktivität basierenden ATs (Issa et al., 2018).

ATs, die auf getriggelter Aktivität basieren, sind durch Overdrive-Pacing induzierbar und durch Adenosin terminierbar, wohingegen die Reaktion auf medikamentöse Stimulation (Beta-Blocker, Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten) variabel ist (Chen et al., 1994, Engelstein et al., 1994).

Liu et al. beobachteten in einer klinischen Studie eine durchschnittliche Zykluslänge von 381 ms (95 %-KI = 349 – 417 ms) für ATs mit getriggelter Aktivität. Damit lag die Dauer zwischen der Zykluslänge der Mikro-Reentry-ATs (273 ms, 95 %-KI = 247 – 303 ms) und ATs aufgrund erhöhter Automatie (460 ms, 95 %-KI = 415 – 495 ms) (Liu et al., 2016).

### **2.4.1.3 Mikro-Reentry/ Localized-Reentry**

Bei der Mikro-Reentry-AT, auch als Localized-Reentry-AT bezeichnet, wird der Vorhof zentrifugal aktiviert (Jais et al., 2009, Markowitz et al., 2019). Mikro-Reentry-ATs werden zwar der Gruppe der fokalen ATs untergeordnet, grenzen sich aber durch eine abweichende Charakteristik von den anderen Mechanismen ab (Jais et al., 2009, Markowitz et al., 2007). So liegt hier eine lokal kreisende Erregung zugrunde, die sich auf eine kleine Fläche (Durchmesser < 3 cm) beschränkt und kein zentrales Hindernis aufweist (Frontera et al., 2019, Markowitz et al., 2019). Häufig finden sich an diesem Ursprungsort charakteristische fraktionierte Potenziale (Liu et al., 2016). Diese lassen sich über eine schlechte transversale Zell-zu-Zell-Kopplung und eine dadurch

abgebremste und unkoordinierte Erregungsleitung erklären (Haverkamp und Breithardt, 2003).

Die Induktion der Mikro-Reentry-Tachykardie durch programmierte Stimulation ist möglich (Markowitz et al., 2007). Die Reaktion auf Adenosin und andere Medikamente ist hingegen von der Lokalisation des Mikro-Reentries abhängig (Markowitz et al., 2007, Engelstein et al., 1994). Nach Markowitz et al. zählen zu den nicht-Adenosin-sensitiven Regionen die PV-Ostien sowie Bereiche des rechten Atriums. Damit unterscheidet sich die Mikro-Reentry-AT von den adenosin-sensitiven Mechanismen (Liu et al., 2016).

Die P-Wellen-Morphologie der ATs mit Mikro-Reentry-Mechanismus ähnelt derer mit getriggelter Aktivität. Auch hier ist die initiale P-Welle durch einen PAC charakterisiert, der sich von der Morphologie der darauffolgenden P-Wellen unterscheidet (Issa et al., 2018). Dadurch ist eine Abgrenzung mittels EKG zu den ATs aufgrund von Automatie möglich (Issa et al., 2018).

### **2.4.2 Makro-Reentry-Tachykardie**

Makro-Reentry-Tachykardien sind kreisende Erregungen um nicht-leitende Strukturen wie z. B. Narben (nach Myokardinfarkt), Herzklappen oder künstliches Material (Anselme, 2008). Insbesondere PatientInnen nach operativen Eingriffen und Ablationen haben gehäuft Makro-Reentry-Tachykardien (Lesh et al., 1997, Deal et al., 2008, Pap et al., 2012, Kohari und Pap, 2015). Bspw. kann es nach der Korrektur eines Vorhofseptumdefekts durch Patch-Plastik oder Direktnaht zu kreisenden Erregungen kommen (Haverkamp und Breithardt, 2003).

Grundlegend für das Verständnis von Reentry-Tachykardien ist die Anisotropie. Anisotropie beschreibt die Richtungsabhängigkeit in der Fortleitung eines elektrischen Impulses (Valderrábano, 2007). Physiologisch wird ein Impuls in longitudinaler Richtung schneller fortgeleitet als transversal (Clerc, 1976). Zwischen den einzelnen Herzzellen vermitteln Proteine die Fortleitung des Impulses (Valderrábano, 2007). Durch strukturelle Schädigung können Funktion und Verteilung dieser wichtigen Zell-zu-Zell-Kontakte vermindert und die Leitungseigenschaften verändert werden (Spach et al., 1988). Die Geschwindigkeit der insbesondere transversalen Fortleitung nimmt dementsprechend ab (Spach et al., 2004).

Gebiete mit heterogener Anisotropie verursachen eine verlangsamte Erregungsausbreitung und werden als „Area of slow conduction“ (engl.) bezeichnet (Hluchy et al., 1993, Valderrábano, 2007). Als eine solche „Area of slow conduction“ ist der Isthmus einer Reentry-Tachykardie definiert, der zur Aufrechterhaltung des Reentry-Kreises beiträgt (Saoudi et al., 2001). Der Isthmus bildet zusammen mit einer nicht-leitenden Struktur, um die die Erregung laufen kann, die Basis einer Reentry-Tachykardie (Ouyang et al., 2002).

Nach Haverkamp und Breithardt ist ein Makro-Reentry durch eine stabile Zykluslänge charakterisiert. Weitere Kennzeichen sind ein nicht-refraktärer Bereich zwischen Beginn und Ende der Erregungsfront sowie ein spezifisches Verhältnis der Tachykardiefrequenz zur Gewebeleitungsgeschwindigkeit (Haverkamp und Breithardt, 2003). Die Makro-Reentry-ATs werden nach elektrophysiologischem Mechanismus in typisches und atypisches Vorhofflattern unterteilt (Brugada et al., 2019).

### **2.4.2.1 Typisches bzw. isthmusabhängiges Vorhofflattern**

Typisches bzw. isthmusabhängiges Vorhofflattern ist eine Makro-Reentry-Tachykardie, welche durch eine konstante P-Wellen-Morphologie und eine regelmäßige, hohe atriale Frequenz gekennzeichnet ist (Brugada et al., 2019). Es schließt den cavotrikuspiden Isthmus (CTI; anatomisch lokalisiert zwischen trikuspidem Anulus und Vena cava inferior) als kritische Leitungsstruktur mit in den Erregungskreislauf ein und grenzt sich damit vom atypischen Vorhofflattern ab (Brugada et al., 2019). Je nach Richtungsverlauf der kreisenden Erregung um die Trikuspidalklappe wird das Flattern in das „typische“ (gegen den Uhrzeigersinn bzw. counterclockwise; ca. 90 % der klinischen Fälle) und das seltene „umgekehrt typische“ (mit dem Uhrzeigersinn bzw. clockwise; ca. 10 % der klinischen Fälle) isthmusabhängige Vorhofflattern eingeteilt (Saoudi et al., 2001). „Typisches“ Vorhofflattern ist durch atriale Frequenzen von 250 bis 330/min gekennzeichnet und durch negative Flatterwellen („Sägezahnwellen“) in den inferioren Ableitungen (II, III und aVF) sowie eine positive P-Welle in V1 charakterisiert. Das „umgekehrt typische“ Vorhofflattern zeigt im Oberflächen-EKG im Gegensatz dazu positive Flatterwellen (Saoudi et al., 2001, Saoudi et al., 1996). Bei vorabladierten PatientInnen oder bei Einnahme von Antiarrhythmika kann das Vorhofflattern langsamer bzw. die Zykluslänge entsprechend länger sein (Havranek et al., 2012).

Vorhofflattern kann als ein Vorbote von AF angesehen werden, da das Vorhofflattern meistens durch atriale Dilatation begünstigt und durch Pulmonalvenen-Entladungen aktiviert wird (Da Costa et al., 2002, Frey et al., 1997, Paydak et al., 1998, Philippon et al., 1995, Warchol et al., 2019). Ellis et al. zeigten hier in einer klinischen Studie mit einem 5-Jahres-Follow-Up, dass sich bei bis zu 80 % der PatientInnen nach CTI-Ablation AF im Langzeitverlauf nachweisen lässt (Ellis et al., 2007).

Das Thrombembolierisiko ist für PatientInnen mit Vorhofflattern zwar tendenziell geringer als für AF-PatientInnen, aufgrund der geringen Studienlage wird aber eine Empfehlung zur Antikoagulation wie bei Vorhofflimmern in der Leitlinie ausgesprochen (Brugada et al., 2019).

### **2.4.2.2 Atypisches nicht-isthmusabhängiges Vorhofflattern**

Ist der CTI nicht am Makro-Reentry beteiligt, handelt es sich um atypisches bzw. nicht-isthmusabhängiges Vorhofflattern (Brugada et al., 2019). Die kreisende Erregung kann zum Beispiel um den Mitralannulus (Perimitralflattern), über das linke Vorhofdach oder um Narbenareale im rechten oder linken Vorhof verlaufen (Fukamizu et al., 2013, Ouyang et al., 2002, Ueda et al., 2013, Zrenner et al., 2003). Narbenareale werden häufig durch kardiologische Interventionen oder herzchirurgische Eingriffe verursacht, können aber auch durch andere strukturelle Herzerkrankungen entstehen (Baker et al., 1996, Satomi et al., 2010). Atypisches Flattern kann zusammen mit typischem Vorhofflattern als Double-loop-Reentry-Tachykardie auftreten (Seiler et al., 2007, Akar et al., 2001).

Die Unterscheidung, ob nicht-isthmusabhängiges Vorhofflattern vorliegt, ist in den meisten Fällen durch die reine EKG-Analyse nicht möglich und erst durch eine elektrophysiologische Untersuchung verifizierbar (Nakagawa und Jackman, 1999, Ouyang et al., 2002).

Bei Ablation von nicht-isthmusabhängigem Vorhofflattern können die Risiken für Komplikationen höher und die Erfolgsaussichten niedriger sein als bei der Ablation von isthmusabhängigem Flattern (Ammar et al., 2015, Miyazaki et al., 2015, Sawhney et al., 2010).

Die nicht-CTI-abhängige Makro-Reentry-AT ist eine mögliche Folge einer Katheterablation. Dabei spielen auch der Umfang der vorausgehenden Ablation, die Dauer der Arrhythmie und die Dilatation des Atriums eine Rolle (Chugh et al., 2005, Sawhney et al., 2010, Veenhuyzen et al., 2009).

## **2.5 Therapie atrialer Tachykardien**

### **2.5.1 Nicht-invasive Behandlung**

Die nicht-invasive Behandlung der AT untergliedert sich in einen medikamentösen Ansatz zur Rhythmus- und/oder Frequenzkontrolle und in die Kardioversion, welche im Regelfall elektrisch durchgeführt wird, aber auch medikamentös möglich ist (Brugada et al., 2019).

Für die Behandlung des akuten Auftretens einer Schmalkomplextachykardie im Allgemeinen mit unbekanntem Mechanismus existiert ein leitliniengerechter Algorithmus (Brugada et al., 2019). Der Therapieansatz richtet sich zunächst nach der hämodynamischen Stabilität der PatientInnen. Sind die PatientInnen hämodynamisch instabil, wird eine unmittelbare Kardioversion empfohlen (Klasse-I-Empfehlung). Wenn die PatientInnen hingegen hämodynamisch stabil sind, erfolgt zunächst ein vagales Manöver (Valsalva-Manöver). Wenn dieses ineffektiv ist, erfolgt anschließend eine i. v. Adenosinabgabe (jeweils Klasse-I-Empfehlung). Kommt es unter diesen Maßnahmen zu keiner Terminierung der Tachykardie, wird die Gabe eines Calcium-Kanal-Antagonisten (Verapamil oder Diltiazem; Klasse-IIa-Empfehlung) oder eines Betablockers (Klasse-IIa-Empfehlung) empfohlen. Erst wenn dieser Therapieansatz ineffektiv ist, wird auf die Kardioversion eskaliert (Abbildung 3).

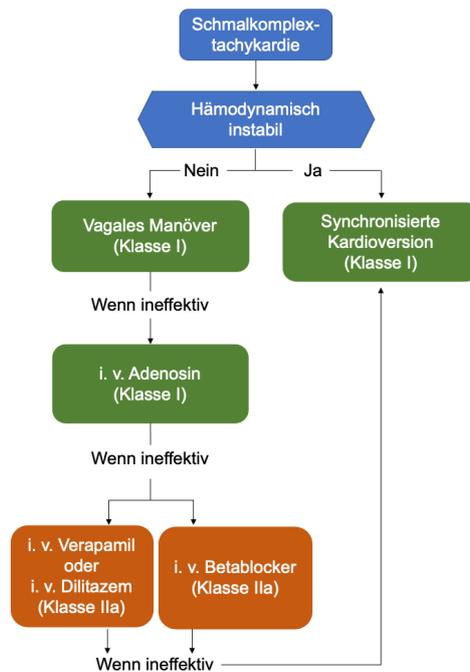


Abbildung 3: Akute Behandlung von Schmalkomplextachykardien mit unbekanntem Mechanismus entsprechend der Leitlinienempfehlung.  
i. v. = intravenös. (modifiziert nach (Brugada et al., 2019)).

Bei Fortbestehen oder Wiederauftreten der SVT ist der Mechanismus der Tachykardie entscheidend für das weitere therapeutische Vorgehen. In diesen Fällen ist die Katheterablation (Klasse-I-Empfehlung) ein zentrales Element in der Behandlung von SVTs. Die Indikation für eine Katheterablation hängt insbesondere vom Erfolg der pharmakologischen Therapie sowie deren Nebenwirkungsprofil auf die PatientInnen ab (Abbildung 4).

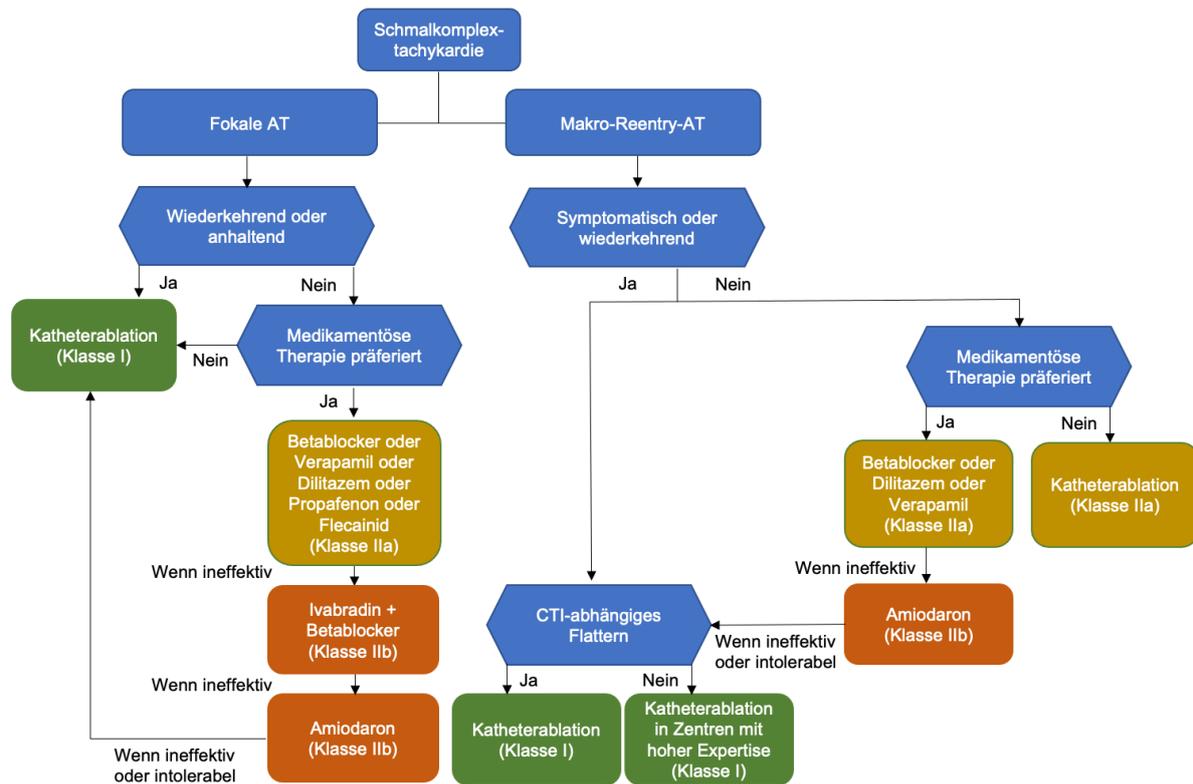


Abbildung 4: Weiterführendes Management von Schmalkomplex-tachykardien in Abhängigkeit des Mechanismus entsprechend der Leitlinienempfehlung. AT = atriale Tachykardie. CTI = cavotrikuspidaler Isthmus. (modifiziert nach (Brugada et al., 2019)).

## 2.5.2 Katheterablation atrialer Tachykardien

Die elektrophysiologische Untersuchung ermöglicht eine genaue Klassifizierung der AT (Koulouris und Cascella, 2020). Dabei können sowohl der Arrhythmieursprung als auch der zugrunde liegende Mechanismus analysiert werden (Muresan et al., 2019). Die invasive Katheterablation ist zusätzlich die einzige Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes (Lee et al., 2012).

Nach komplexen Vorhofflimmerablationen treten häufig ATs auf, welche tendenziell unzureichend mit Medikamenten und elektrischer Kardioversion konservativ behandelt werden können (O'Neill et al., 2007, Rostock et al., 2010). Nach Rostock et al. stellt die Katheterablation hier eine Therapieoption mit sehr guten Langzeitergebnissen dar (Rostock et al., 2010).

Daten zur Ablation von fokalen Tachykardien zwischen 2007 und 2010 unter Einbeziehung von 12566 PatientInnen aus dem deutschen Ablationsregister konnten diese Ergebnisse bestätigen. Der akute Terminierungserfolg lag bei 84 % der ablatierten PatientInnen. Nach einem Jahr waren immer noch 81 % der

Gesamtpopulation asymptomatisch oder zeigten seltener Episoden einer Arrhythmie (Busch et al., 2018).

Die Lokalisation und Terminierung einer AT kann je nach Mechanismus eine Reihe von Ansätzen und Ablationsstrategien erfordern. Die Herausforderung liegt in der Analyse des zugrunde liegenden Mechanismus, der Ursprungslokalisierung und der Ausbreitung der Arrhythmie (Rostock et al., 2010, Jais et al., 2009). Initial kann es hilfreich sein, orientierend eine Bewertung der P-Wellen-Morphologie (siehe Kapitel 2.4) durchzuführen, um eine Eingrenzung des Ursprungsbereichs zu ermöglichen (Huang und Miller, 2014). Bedingt durch strukturelle Veränderungen des Myokardgewebes (Narben oder Läsionen) kann die Beurteilung der P-Welle jedoch erschwert und damit nur bedingt aussagekräftig sein (Teh et al., 2009). Ein weiteres Problem der Narbenbildung, besonders nach Vorablation, ist die unscharfe Abgrenzbarkeit des Narbensubstrats (Graham et al., 2017).

Das eigentliche Mapping zur Lokalisation der AT wird über die weiter unten beschriebenen Ansätze durchgeführt (siehe Kapitel 2.8). Die Auswahl der richtigen Strategie und deren entsprechende Interpretation ist stark untersucherabhängig (Williams et al., 2018). Daher wurden automatische Mappingsysteme entwickelt, welche den Untersucher bei der Analyse der AT unterstützen sollen (Del Carpio Munoz et al., 2010). Auch bei automatischen Mappingsystemen können viele Faktoren dazu beitragen, dass die Ursprungssuche unpräzise oder fehlerhaft erfolgt. Die korrekte Interpretation der Farbskalierung, eine adäquate Auswahl der Referenzelektrode, ausreichender Katheterkontakt zum Myokardgewebe, Vollständigkeit des Mappings an der entsprechenden Stelle, sowie Wahrnehmung von Änderungen der Aktivierungssequenz und Zykluslänge sind entscheidende Parameter für die erfolgreiche Ablation (Del Carpio Munoz et al., 2010). Auch wenn die Visualisierung der Arrhythmie durch die automatische Kartierung das Verstehen der Arrhythmie erleichtern kann, ist eine individuelle Bewertung und ggf. weiterführende Diagnostik notwendig (Rostock et al., 2010). Jais et al. haben dazu einen deduktiven Algorithmus formuliert, der das Vorgehen erleichtern und die Prozedurzeit verkürzen kann (Jais et al., 2009). Dieser basiert auf drei Schritten: Zunächst erfolgt eine Überprüfung der Zykluslänge auf Regelmäßigkeit. Anschließend wird nach Makro-Reentries gesucht, die > 2 separate atriale Segmente involvieren. Im Falle des Ausschlusses von Makro-

Reentries erfolgt eine Suche nach fokalen Ursprüngen mit zentrifugalen Entladungsmustern (Jais et al., 2009).

## **2.6 Outcome nach Ablation von atrialen Tachykardien**

Das Outcome nach Ablation von atrialen Tachykardien wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst und ist unter anderem von der Arrhythmiedauer sowie dem zugrunde liegenden Mechanismus der AT abhängig (Akar et al., 2001, Anguera et al., 2001, Biviano et al., 2012, Coffey et al., 2013, Ferrero de Loma-Osorio et al., 2013, Perez et al., 2009, Spector et al., 2009).

Die akute Erfolgsrate für die Ablation fokaler Tachykardien liegt im Mittel bei 85 % und die Rezidivrate bei knapp 20 % (Busch et al., 2018, García-Fernández et al., 2018, Holmqvist et al., 2019, Morady, 2004). Für die Ablation des typischen Vorhofflatterns können noch höhere akute Ablationserfolge (bidirektionale Isthmusblockade) von durchschnittlich 95 % und Rezidivraten von 10 % erzielt werden (García-Fernández et al., 2018, Holmqvist et al., 2019, Keegan et al., 2015, Spector et al., 2009). Nach Coffey et al. kann der akute Ablationserfolg von atypischem Vorhofflattern ebenfalls Werte um 90 % erreichen (Coffey et al., 2013). Die akuten Erfolgsraten sind hier aber weiter gestreut und zeigen teilweise auch nur Ergebnisse um 75 % (García-Fernández et al., 2018, Keegan et al., 2015). Ist das nicht-isthmusabhängige Vorhofflattern direkte Folge einer chirurgischen oder kathetergesteuerten Intervention, sollte zunächst eine spontane Terminierung abgewartet werden oder der Versuch einer medikamentös gesteuerten Terminierung des Flatterns erfolgen (Morady, 2004). Das tatsächliche, längerfristige Outcome kann erst nach einer 90-tägigen Blanking Period bewertet werden (Calkins et al., 2018).

## **2.7 Komplikationen**

Die Rate an akuten Komplikationen nach Katheterablation von Vorhofflimmern liegt nach den Zahlen einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 bei 6,3 % (Zellerhoff et al., 2014). Nach Zellerhoff et al. sind kardiale, vaskuläre, respiratorische und neurologische Komplikationen dabei am häufigsten. Konkret zählen Perikarderguss bzw. -tamponade durch Perforation, Leistenaneurysma an der Punktionsstelle, Ösophagusläsionen, Verletzungen des N. phrenicus, Pulmonalvenenstenosen, Blockbilder (AV-Block, faszikuläre Blockbilder, u. a.), Sinuskontendysfunktion, kardiale

Ischämien durch Verschluss der Koronararterien (vorwiegend die A. coronaria dextra) sowie thrombembolische Ereignisse zu den gängigen Komplikationen (Calkins et al., 2018, Morady, 2004, Mykytsey et al., 2010).

Thrombembolische Ereignisse sind insbesondere für die linksatriale Ablation relevant (Asirvatham und Friedman, 2006, Oral et al., 2006). Das thrombembolische Risiko kann hier durch folgende Maßnahmen reduziert werden (Sticherling et al., 2015):

1. 3-wöchige Antikoagulation im Voraus der Prozedur
2. Heparinabgabe (i. v.) nach der transseptalen Punktion und während der gesamten linksatrialen Prozedur zur Gewährleistung einer Gerinnungszeit (ACT) > 300 Sekunden
3. Präprozedurale transösophageale Echokardiografie (TEE) zum Ausschluss eventueller Vorhofthromben (insbesondere im LAA)
4. Permanente Spülung mit heparinierter Kochsalzlösung der linksatrialen Katheterschleuse mit einer Dosis von 2000 IU pro 250 ml Spülflüssigkeit
5. Fortführung der oralen Antikoagulation für mindestens 2 Monate nach der Ablation.

Ein hohes Alter > 80 Jahre, das weibliche Geschlecht sowie weniger routinierte Untersucher bzw. Kliniken gelten als Risikofaktoren für höhere Komplikationsraten (Zellerhoff et al., 2014).

## 2.8 Mapping atrialer Tachykardien

Mithilfe des kardialen Mappings werden Ursprung der Tachykardie oder Regionen mit auffälliger Erregungsleitung ausfindig gemacht (Shenasa et al., 2019). Dazu werden intrakardial, über die Katheter, lokale Elektrokardiogramme gemessen und aufgezeichnet, um Aktivierungszeiten des Vorhofmyokards und die räumliche Erregungsausbreitung zu verstehen und ggf. darzustellen (Schneider, 2005). Computersysteme können mit dieser Information „Landkarten“ (engl. Map) erstellen, welche die lokalen Elektrokardiogramme und die anatomische Position verbinden und grafisch darstellen (Schneider, 2005). Diese elektroanatomischen Maps können inzwischen automatisch erstellt werden und erlauben teilweise die Eingrenzung des Arrhythmieursprungs mit hoher Genauigkeit (Knackstedt et al., 2008). Die Systeme

unterstützen den Untersucher damit über eine geometrische bzw. farbkodierte Darstellung des Vorhofs und der Erregungsausbreitung (Del Carpio Munoz et al., 2010).

### **2.8.1 Konventionelles Verfahren**

Zu den konventionellen Methoden zählen das Aktivierungs-Mapping, das Pace-Mapping und das Entrainment-Mapping (Friedman, 2002, Schaeffer und Stevenson, 2018). Waldo et al. beschrieben bereits im Jahr 1977 die Anwendung von Entrainment-Manövern im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen zur Unterbrechung von Vorhofflatterepisoden (Waldo et al., 1977). Inzwischen sind die konventionellen Manöver etablierte Verfahren in der kardialen Elektrophysiologie (Calkins et al., 2018). Die Methoden werden als konventionell bezeichnet, weil sie ohne elektroanatomische Maps durchgeführt werden (Friedman, 2002). Die Interpretation der intrakardial gemessenen Elektrogramme erfolgt nur durch den Untersucher. Dabei werden neben der händischen Ausmessung der Elektrogramme auch verschiedene Stimulationsmanöver durchgeführt (Schaeffer und Stevenson, 2018).

#### **2.8.1.1 Aktivierungs-Mapping**

Ziel des Aktivierungs- bzw. Frühzeitigkeits-Mapping ist es, die Region einzugrenzen, in der die früheste prä-systolische elektrische Aktivierung der entsprechenden Herzregion stattfindet (Liuba und Walfridsson, 2009). Das Aktivierungsmapping wird während einer laufenden Tachykardie erstellt (El Haddad et al., 2014, Liuba und Walfridsson, 2009).

Bei der atrialen Tachykardie bezieht sich dieses auf das Auftreten der P-Welle (Stevenson und Soejima, 2005). Hier sollten mehrere oberflächliche EKG-Ableitungen bewertet werden, um den frühesten P-Beginn zu erkennen. Ist die Abgrenzung der P-Welle durch Überlagerung erschwert, kann manchmal durch Stimulation einer Extrasystole (VES) die P-Welle in der nach der VES folgenden kompensatorischen Pause demaskiert werden (Issa et al., 2018). Es wird versucht, von möglichst vielen Stellen des Vorhofs intrakardiale Elektrogramme zu messen bzw. abzuleiten. Unter Durchleuchtung wird dazu der Vorhof Punkt für Punkt abgesucht (Schneider, 2005). Zur Berechnung der Frühzeitigkeit erfolgt eine Messung des Abstandes von der ersten Deflektion im intraatrialen bipolaren Elektrogramm bis zum Auftreten der P-Welle im

Oberflächen-EKG. Alternativ zur P-Welle ist eine Bemessung zu einem Surrogat-Marker möglich, der synchron zur P-Welle verläuft (Issa et al., 2018).

In der Folge werden die einzelnen intrakardialen Elektrogramme miteinander verglichen, worüber die frühesten Aktivierungszeiten erfasst werden können (Schneider, 2005). Der Nachweis eines fokalen Ursprungs wird über die Stelle der frühesten Erregung und des höchsten Amplitudenanstiegs/-abfalls festgelegt (Liuba und Walfridsson, 2009). Hier befinden sich die Zellen, die für die Initiierung der Arrhythmie verantwortlich sind (Huang und Miller, 2014).

Liegt der AT ein Reentry-Mechanismus zugrunde, unterscheidet man zwei Ursachen. Der anatomische Reentry basiert auf strukturellen Veränderungen im Myokard, wohingegen der funktionelle Reentry spontan und zufällig an verschiedenen Lokalisationen auftritt (Ouyang et al., 2002). Bei Letzterem gibt es somit kein klar definiertes Substrat oder anatomisches Hindernis (Cheniti et al., 2018). Bei einem strukturellen Reentry ist die Zielsetzung, den anatomischen Isthmus (Ort verzögerter Leitungsgeschwindigkeit) der Tachykardie zu finden und zu abladieren (Ouyang et al., 2002). Nach Issa et al. ist ein Weg für die Auffindung des Ursprungsortes der Reentry-AT, die Stellen mit kontinuierlicher Aktivität über die Diastole oder mit einem isolierten mittel-diastolischen Potenzial zu lokalisieren (Issa et al., 2018).

### **2.8.1.2 Pace-Mapping**

Das Pace-Mapping basiert auf dem Prinzip, durch Elektrostimulation an verschiedenen endokardialen Regionen die EKG-Morphologie der Arrhythmie zu reproduzieren (Moreno et al., 2005). Hierdurch ist es möglich, eine Rhythmusstörung zu „simulieren“ und den Erregungsursprung über einen Vergleich mit den EKG-Aufzeichnungen der tatsächlichen Arrhythmie zu ermitteln. Beispielsweise wird für das Auffinden einer fokalen AT der ektope Herd aufgesucht, indem mittels Mapping-Katheter an verschiedenen Stellen des Vorhofs stimuliert und diese P-Welle mit der P-Welle der AT verglichen wird (Hayashi et al., 2016). Stimmen die Morphologien überein, so ist mit hoher Wahrscheinlichkeit der Ursprungsort identifiziert (Hayashi et al., 2016, Moreno et al., 2005). Diese Form des Mappings kann durchgeführt werden, wenn ein Aktivierungsmapping nicht möglich ist, weil bspw. die ektopen Potenziale zu selten auftreten oder eine schnelle AT nicht von den PatientInnen toleriert wird

(Schneider, 2005). Das Pace-Mapping kann auch mit 3D-Mapping Systemen kombiniert werden (Hayashi et al., 2016).

Aufgrund der eingeschränkten räumlichen Auflösung ist das Pace-Mapping bei atrialen Tachykardien häufig limitiert (Man et al., 1996). Das Pace-Mapping ist nur bei Kenntnis der genauen P-Wellen-Morphologie möglich, welche bei ATs jedoch oft maskiert ist (Moreno et al., 2005). Auch die Stimulation während des Pace-Mappings selbst kann die AT beeinflussen und diese terminieren oder die Ausbreitung über den Vorhof, und damit den AT Mechanismus, verändern (Issa et al., 2018).

### **2.8.1.3 Entrainment-Mapping**

Das Entrainment-Mapping (engl. to entrain = in den Zug einsteigen) dient vorwiegend der Lokalisation von Reentry-Tachykardien und kann ermitteln, ob sich der Map-Katheter bzw. Ablationskatheter innerhalb einer kreisenden Erregung befindet (Schaeffer und Stevenson, 2018). Auch bei fokalen ATs kann das Entrainment-Mapping bedingt eingesetzt werden (Mohamed et al., 2007).

Für die technische Umsetzung des Entrainment-Mappings muss der Mapping-Katheter zunächst an den entsprechenden Stellen im Vorhof positioniert werden. Wenn nun keine AT vorliegt, muss diese induziert werden (Schneider, 2005). Anschließend erfolgt eine Abgabe von hochfrequenten Stimulationsimpulsen (engl. Pacing) (Schaeffer und Stevenson, 2018). Diese haben eine kürzere Zykluslänge (Stimulationsintervall 20 bis 50 ms weniger) als die eigentliche AT, damit der Stimulationsimpuls in den Reentry-Kreislauf eindringen kann (Schneider, 2005). Wenn der Reentry-Kreislauf erfolgreich mit mehreren Impulsen durchlaufen wird, wird das Pacing gestoppt. Das nachfolgende Zeitintervall wird als „Postpacing-Intervall“ (PPI) bezeichnet und ist definiert als der zeitliche Abstand vom letzten Stimulus zum Wiederbeginn der Tachykardie (Mohamed et al., 2007). Die maximale Abweichung der Zykluslängendifferenz für ein positives Entrainment muss dabei  $\leq 30$  ms betragen (Deo und Berger, 2009, Stevenson et al., 1993, Stevenson et al., 1995). Der Katheter befindet sich dann innerhalb des Kreislaufs (engl. „captured“). Wenn das PPI  $> 30$  ms ist, deutet dies darauf hin, dass der Katheter außerhalb des Reentry-Kreises oder zumindest nicht innerhalb der Zone mit verzögerter Erregungsleitung liegt (Deo und Berger, 2009). Wenn die Differenz aus PPI und TCL mehr als 30 ms beträgt, kann der Katheter im Bereich sogenannter Bystander sein, die zwar im Narbengebiet liegen,

aber blind enden und damit nicht Bestandteil des Kreislaufs sind (Deo und Berger, 2009, Schaeffer und Stevenson, 2018).

### **2.8.2 NavX® und das automatisierte Mappingsystem**

Nicht-fluoroskopische katheterbasierte elektroanatomische Mappingsysteme wurden klinisch erstmals Ende der 90er-Jahre eingesetzt (Gepstein et al., 1997). Ziel von Mappingsystemen ist es, die Präzision der Katheterbewegung zu erhöhen und die Reproduzierbarkeit der Eingriffe zu verbessern (Kim et al., 2020). Zusätzlich sollen die räumliche Darstellung und Interpretation der Anatomie verbessert werden (Kim et al., 2020). Ein weiterer potenzieller Vorteil ist die geringere Strahlenbelastung durch nicht-fluoroskopische Leitsysteme (Casella et al., 2011, Earley et al., 2006, Mobinizadeh et al., 2015). Es existieren verschiedene Mapping-Systeme, die auf unterschiedlichen technischen Prinzipien beruhen.

Das EnSite NavX®-Mapping-System (St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) gehört zu den Contact-Mappingsystemen und arbeitet mit einer Impedanz-basierten Technologie (Kim et al., 2020). Die Katheterlokalisierung erfolgt im elektrischen Feld durch Erfassung von Spannungsgradienten (Huang und Miller, 2014). Die Rekonstruktion der Geometrie der untersuchten Herzhöhle erfolgt automatisch durch punktweises Abtasten des gewünschten Areals. Die punktweise ermittelten Informationen werden dann mittels Algorithmen verarbeitet und virtuell zu einer dreidimensionalen Geometrie zusammengesetzt (Eitel et al., 2010).

Zur Abbildung der räumlichen Ebenen entsprechend der orthogonalen Achsen (links-rechts = X-Achse, anterior-posterior = Y-Achse, kranio-kaudal = Z-Achse) sind drei Elektrodenpaare (6 Hautelektroden) sowie eine zentrale Referenzelektrode im EnSite-NavX®-System notwendig (Estner et al., 2007, Packer, 2005). Die Prinzipien basieren auf einer Weiterentwicklung des ursprünglichen Localisa®-Systems (Wittkamp et al., 1999). Zwischen den Elektroden wird ein transthorakales elektrisches Feld mit entsprechenden Spannungsgradienten entlang der Achsen über die Oberflächenelektroden mittels Wechselströme von 350 mA und einer Frequenz von 5,6 kHz erzeugt (Romero et al., 2016). Die resultierenden Spannungsänderungen hängen vom Volumen und der Art des Gewebes ab (Fish und Geddes, 2009). Über den Spannungsgradienten und den angelegten Strom kann das Impedanzfeld

bestimmt werden. Das Impedanzfeld hat in allen drei Achsen die gleichen Einheitsgrößen. Jede anatomische Position kann somit einer bestimmten Impedanzstufe zugeordnet werden (Issa et al., 2018). Wenn nun ein Katheter innerhalb dieses elektrischen Feldes liegt, können Spannungsänderungen und die daraus abgeleiteten Impedanzpegel über die Katheterelektroden erfasst werden (Kim et al., 2020). Spannungsänderung und Impedanz verhalten sich proportional zum Abstand des Katheters zu den Oberflächenelektroden. Unter Einbeziehung der Referenzelektrode ist hierdurch die dreidimensionale Raumberechnung und Darstellung der Katheterposition möglich (Romero et al., 2016).

Daneben kann außerdem die kardiale Anatomie dargestellt und anhand einer dreidimensionalen Darstellung abgebildet werden (Kim et al., 2020). Der Katheter wird dabei durch die Herzhöhle entlang der Mykardoberfläche bewegt, worüber das System automatisch Punkte (96 Punkte/s) erfasst und diese über einen Algorithmus zu bestimmten Referenzpunkten in räumliche Beziehung setzt. Für eine komplette Darstellung der Geometrie einer Kammer können mehrere tausend Punkte notwendig sein (Issa et al., 2018).

Das Latency-Mapping (bzw. Messung der Frühzeitigkeit) erfolgt bei NavX<sup>®</sup> über die automatische Registrierung von Aktivierungszeiten (Del Carpio Munoz et al., 2010). Hierzu werden die lokalen Aktivierungszeiten zu einem festen Bezugspunkt in Relation gesetzt (Del Carpio Munoz et al., 2010). Dieses Referenzsignal wird von einem Elektrodenbipol eines Katheters registriert, der sich an einer stabilen, fixierten Position befindet. Beim Mapping atrialer Tachykardien ist dies im Regelfall der CS-Katheter (Issa et al., 2018). Ziel ist es, ein möglichst scharfes Vorhofsignal und ein schwaches Ventrikelsignal (zur Vermeidung von Störartefakten) zu registrieren. Nun wird das „Mapping-Fenster“ und damit Dauer, Beginn und Offset der Registrierung festgelegt. Nach De Ponti et al. sollte dieses so ausgewählt werden, dass nur ein intrakardiales Elektrogramm (90 bis 95 % mit einer vollständigen, festgelegten Zykluslänge) an jeder Position der untersuchten Herzhöhle angezeigt wird (De Ponti et al., 2007). Hierdurch soll die Präzision der Detektion der Aktivierungszeiten deutlich verbessert werden. Anschließend kann die automatische Registrierung der Aktivierungszeiten erfolgen und jeder erfasste Punkt wird als Zeitdifferenz in Millisekunden in Bezug auf die Referenzelektrode festgehalten. Diese relativen Aktivierungszeiten können farblich kodiert und der 3D-Geometrie überlagert werden. Beim EnSite NavX<sup>®</sup>-System werden

die frühesten Aktivierungen in Weiß und die spätesten in Violett markiert (siehe Abbildung 5). Der Untersucher muss darauffolgend evaluieren, ob die Aktivierungsparameter eine Relevanz für die Initiierung oder Aufrechterhaltung der Arrhythmie haben und wie er die erhaltenen Informationen in die Ablationsprozedur integriert (Huang und Miller, 2014, Issa et al., 2018).

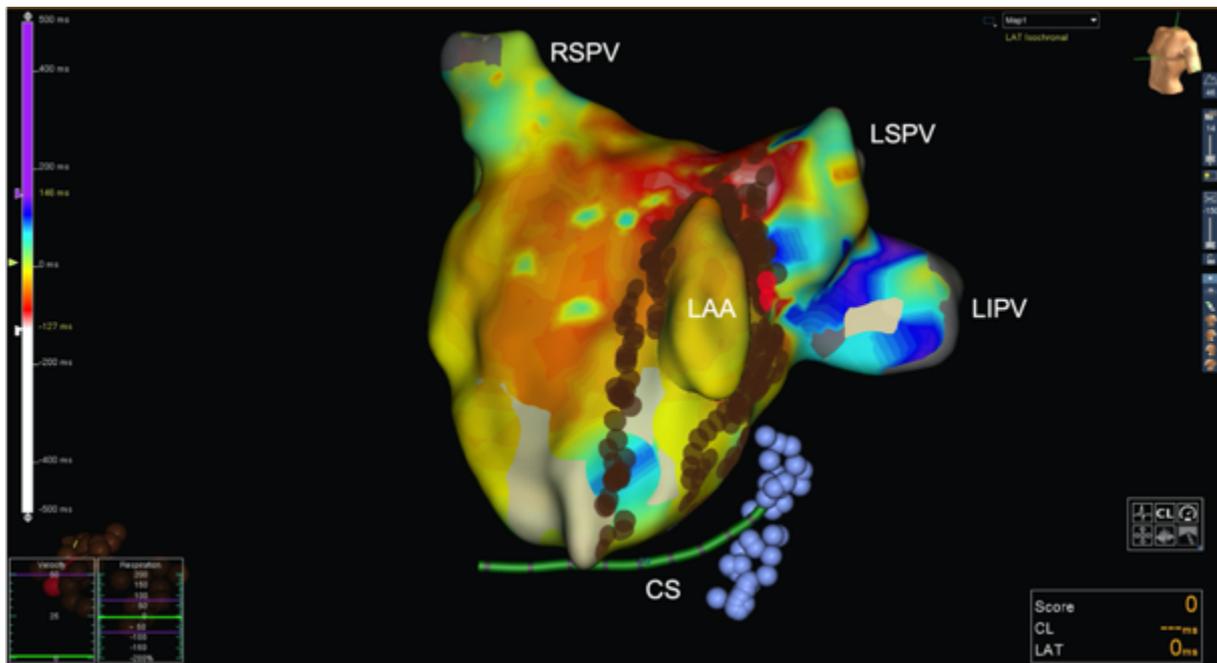


Abbildung 5: Dargestellt ist ein Mapping der atrialen Aktivierung mittels EnSite NavX<sup>®</sup> eines Patienten mit Makro-Reentry-AT und Ursprung an der LAA-Ridge. Das Farbspektrum reicht von 500 ms vor (weiß) bis 500 ms nach (violett) Aktivierung der Referenzelektrode im CS. AT = atriale Tachykardie. CS = Koronarvenensinus. LAA = linkes Herzohr. LIPV = linksinferiore Pulmonalvene. LSPV = linkssuperiore Pulmonalvene. RSPV = rechtssuperiore Pulmonalvene.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv und Studienaufbau

Insgesamt wurden 67 PatientInnen in die randomisierte, prospektive, monozentrische und nicht verblindete Studie eingeschlossen. Voraussetzung für die Studieninklusion war die Diagnose einer atrialen Tachykardie, entweder als Rezidiv in Folge einer Katheterablation von chronischem Vorhofflimmern oder "De novo". Die Indikation zur interventionellen Behandlung der AT wurde nach den folgenden Parametern gestellt:

- Diagnose einer AT im 12-Kanal-EKG (Saoudi et al., 2001)
- Klinisch symptomatische ATs (Palpationen, Herzrasen, Leistungsknick, Vertigo und Schweißausbrüche)
- Unwirksame medikamentöse Strategien zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle.

Darauffolgend wurden die StudienteilnehmerInnen auf eine der zwei Gruppen randomisiert:

- **Gruppe 1:** Konventionelle Ablation (Kontrollgruppe) und
- **Gruppe 2:** EnSite-NavX<sup>®</sup>-basierte Ablation (Versuchsgruppe).

In Gruppe 1 erfolgte das Mapping über konventionelle Manöver durch Verwendung von Entrainment, Pace- und Aktivierungs-Mapping. Dieses wurde anhand intrakardialer und oberflächlicher Elektrogramme sowie 2D-Fluoroskopie analysiert und anschließend zielgerichtet abladiert. Das EnSite NavX<sup>®</sup>-System (St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) wurde hier lediglich zur örtlichen Lokalisation des Katheters verwendet. Die automatisch generierten Informationen über die Frühzeitigkeit der atrialen Tachykardie aus NavX<sup>®</sup> wurden hingegen ausgeblendet und nicht bewertet.

In Gruppe 2 wurde das Mapping unter Einsatz der dreidimensionalen elektrischen Kartierung mittels NavX<sup>®</sup> erstellt. Auf Grundlage dieses Mapping wurde über die Aktivierungszeiten und das Ausbreitungsmuster eine adäquate Ablationsstrategie identifiziert und danach entsprechend vorgegangen. Wenn diese Vorgehensweise

nicht zu einem Erfolg führte, wurde die Ablationsstrategie um andere, konventionelle Mapping-Manöver erweitert.

Während der Ablation erfolgte stetig die Evaluation über den kurzfristigen prozeduralen Erfolg. Dieser war mit der Terminierung einer AT in den Sinusrhythmus (SR) definiert. Außerdem wurden Prozedur- und Ablationsdauer, Fluoroskopiezeit sowie weitere prozedurale Parameter erfasst.

<b>Übersicht intraprozeduraler Parameter</b>	
Terminierung in den SR	Isolation LIPV
Terminierung in den SR mittels EKV	Isolation LSPV
Keine Terminierung in den SR	Blockierung MIL
Gesamtprozedurdauer	Blockierung Dach
Anzahl HFS-Applikationen und Dauer	Blockierung CTI
Fluoroskopiezeit	Blockierung anteriore Linie
Strahlendosis (Dosisflächenprodukt)	Anlage linksatrialer Linien
Isolation RIPV	Anlage rechtsatrialer Linien
Isolation RSPV	

*Tabelle 2: Übersicht der intraprozeduralen Auswertungsparameter.*

*CTI = cavotrikuspider Isthmus. EKV = elektrische Kardioversion. HFS = Hochfrequenzstrom. LIPV = linke untere Pulmonalvene. LSPV = linke obere Pulmonalvene. MIL = Mitralisthmuslinie. RIPV = rechte untere Pulmonalvenen. RSPV = rechte obere Pulmonalvene. SR = Sinusrhythmus.*

Die Ablationsbehandlung der AT im Rahmen der Studie erfolgte in der Kardiologie II/ Rhythmologie der Universitätsmedizin Mainz zwischen 2016 und 2019.

Im Anschluss erfolgte ein Follow-Up der StudienteilnehmerInnen mittels ambulanter Langzeit-EKGs, um den Langzeiterfolg der Ablation bewerten zu können.

Im Vorfeld der Ablation und der Studie fand eine Aufklärung über den Ablauf der Prozedur sowie über mögliche intraprozedurale und postinterventionelle Komplikationen statt. Zusätzlich wurden die PatientInnen gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Durch eine unterzeichnete Einverständniserklärung seitens der StudienteilnehmerInnen erfolgte die Einwilligung in den Eingriff und in die Studie. Es lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission Mainz vor. Die Umsetzung der Studie erfolgte auf Grundlage der Deklaration von Helsinki.

## **3.2 Elektrophysiologische Intervention**

### **3.2.1 Präinterventionelle Maßnahmen**

#### **3.2.1.1 Echokardiografie**

Um intrakardiale Thromben in den Herzohren (LAA und RAA) auszuschließen, wurde im Voraus der Prozedur eine transösophageale Echokardiografie (TEE, CX50 oder iE33, Philips Inc., Washington, USA) durchgeführt. Bei Nachweis von intrakardialen Thromben wurde die Prozedur nach dem TEE abgebrochen.

Ergänzend erfolgten eine transthorakale Echokardiografie (TTE, CX50 oder iE33, Philips Inc., Washington, USA) zur Quantifizierung der Herzhöhlen, eine Darstellung der Klappen sowie die Beurteilung der ventrikulären Pumpfunktion und des Perikards.

#### **3.2.1.2 Antikoagulation**

Wenn bereits eine orale Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten bestand, wurde diese mit einem INR im Zielbereich zwischen 2,0 bis 3,0 fortgesetzt. Wurden hingegen neue orale Antikoagulationen eingenommen, pausierte man die Einnahme 24 Stunden vor der geplanten Ablation.

Bei linksatrialen Eingriffen wurde außerdem nach erfolgter transseptaler Punktion ein gewichtsadaptierter Bolus unfraktionierten Heparins (100 IU/kg KG, Heparin-Natrium Ratiopharm 5000 IU/ml, Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) verabreicht, um eine ACT (Activated clotting time) > 300 Sekunden zu erreichen.

#### **3.2.1.3 Prozedurale Sedierung und Monitoring**

Die Überwachung der PatientInnen erfolgte mittels kontinuierlichem Herzrhythmus-Monitoring von Blutdruck, Pulsoxymetrie und Oberflächen-EKG. Die Sedierung wurde durch intravenöse Propofol-Gabe (Propofol MCT Fresenius 2 %, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) über einen Perfusor durchgeführt. Es erfolgte die kontinuierliche Sauerstoffgabe. Eine Intubation war aufgrund der flachen Sedierung mit Spontanatmung nicht notwendig.

Des Weiteren wurde eine Temperatursonde in den Ösophagus eingeführt, um eventuelle ablationsbedingte Temperaturerhöhungen wahrzunehmen. Die

Obergrenze wurde auf 38 °C festgelegt. Das Überschreiten dieses Wertes, führte zum Stopp der Ablation an der betroffenen Stelle.

### **3.2.1.4 Elektrodenpositionierung**

Zur Umsetzung des elektroanatomischen Mappings mittels NavX® (St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) wurden insgesamt sechs Elektroden paarweise entsprechend der drei orthogonalen Achsen (X, Y, Z) angebracht. Zudem wurde eine zentrale Referenzelektrode ventral in der Thoraxmitte platziert.

### **3.2.2 Katheterablation atrialer Tachykardien**

Im Folgenden ist das intraprozedurale Vorgehen während der Ablation von atrialen Tachykardien detailliert dargestellt.

#### **3.2.2.1 Katheterplatzierung**

Nach der bereits beschriebenen Propofol-Sedierung erfolgte anschließend die Applikation eines Lokalanästhetikums an der Punktionsstelle im Regelfall rechts unterhalb des Leistenbandes. Darauffolgend wurden einseitig die V. femoralis punktiert und nach der Seldinger-Technik zunächst zwei lange SL0-Schleusen (St. Jude Ina, St. Paul, Minnesota, USA), sowie eine kurze 6F-Schleuse (St. Jude Ina, St. Paul, Minnesota, USA) eingeführt. Über die kurze 6F-Schleuse wurde ein steuerbarer zehnpoliger 6F-Katheter (Inquiry; Irvine Biomedical Inc., Irvine, California, USA) im Koronarvenensinus platziert. Über die untere SL0-Schleuse wurde die transeptale Punktionsnadel eingeführt. Es erfolgte die transeptale Punktion und der Zugang zum linken Atrium unter Verwendung einer Brockenbrough-Nadel (BRK1, St. Jude Inc., St. Paul, Minnesota, USA). Nach erfolgter Punktion wurde der lange Draht über diese Schleuse im linken Vorhof in die linke obere Pulmonalvene platziert. Es folgte die mehrfache Nachdilatation der septalen Punktionsstelle mittels der Schleuse.

Danach erfolgte durch die obere Schleuse die stumpfe Passage des Ablationskatheters (ThermoCool SmartTouch SF Uni-Directional Navigation Catheter, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, California, USA) über die Perforationsstelle entlang des einliegenden Drahtes. Nach erneuter Platzierung der unteren Schleuse in

den linken Vorhof erfolgte der Zug des langen Drahtes und die Angiografie des linken Atriums.

Bei PatientInnen mit persistierendem Foramen ovale wurde keine Punktion, sondern nur eine stumpfe Passage mittels Ablationskatheters durchgeführt.

Mittels kontrastmittelgestützter Angiografie wurden in der Folge der linke Vorhof mit den zuführenden Pulmonalvenen dargestellt und anschließend über die untere Schleuse der 20-polige Lasso-Katheter (Biosense-Webster Inc., Diamond Bar, California, USA) in die linke obere Pulmonalvene platziert. Damit war die Ausgangsposition für das folgende elektroanatomische Mapping erreicht.

Mittels LabSystem Pro (Bard EP, Lowell, Minnesota, USA) wurden die bipolaren intrakardialen Elektrogramme verarbeitet und mit den oberflächlichen 12-Kanal-EKG-Daten synchronisiert.

### **3.2.2.2 Elektroanatomisches Mapping mittels NavX®**

Zunächst erfolgte bei allen PatientInnen eine Darstellung der Anatomie durch EnSite NavX® (St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA). In der Kontrollgruppe (Gruppe 1) wurde lediglich eine anatomische Rekonstruktion des linken Atriums erstellt. Der Lasso-Katheter wurde dazu entlang des Endokards geführt und die registrierten Punkte automatisch zu einer anatomischen Geometrie zusammengesetzt. Je mehr Punkte dabei erfasst wurden, desto detaillierter und genauer war die Rekonstruktion. Von den erfassten Punkten verwendete NavX® allerdings nur einen Teil der Punkte zur konkreten Erstellung der Vorhofanatomie. Sehr nahe beieinander liegenden Punkte wurden zusammengefasst, um eine Überrepräsentation durch Häufung in einem Areal zu vermeiden. In der Versuchsgruppe (Gruppe 2) wurde zusätzlich gleichzeitig ein Frühzeitigkeits-Map (oder Latency-Map) aufgenommen.

### **3.2.2.3 Pulmonalvenenisolation**

Nach der elektroanatomischen Rekonstruktion der Vorhofgeometrie erfolgte zunächst eine Evaluation der Pulmonalvenen auf elektrische Leitungserholung. Da die PatientInnen im Regelfall vorabladiert waren, wurde in der Vergangenheit häufig

bereits eine PVI in den Vorprozeduren durchgeführt. Auch in diesen Fällen musste geprüft werden, ob es zu einer Leitungserholung gekommen war. Dies wurde mittels Lasso-Katheter (Biosense-Webster, Diamond Bar, California, USA) kontrolliert. Wurden hier auffällige Potenziale registriert, wurden zirkumferentielle Isolationslinien mit 1 bis 2 cm Abstand zu den Pulmonalvenenostien angelegt oder komplettiert.

### **3.2.2.4 Konventionelle Mapping-Strategien**

Nach Überprüfung der Pulmonalvenenisolation schloss sich das konventionelle Mapping an. In der Kontrollgruppe (Gruppe 1) war das Vorgehen nach konventionellen Mapping-Manövern generell vorgesehen. War die automatisch generierte Ablationsstrategie in der Versuchsgruppe (Gruppe 2) erfolglos, wurde diese ebenfalls um konventionelle Mapping-Ansätze erweitert. Das Ablationsprotokoll mit einer Übersicht über die Studienarme und das intraprozedurale Vorgehen findet sich im Anhang.

Das konventionelle Mapping wurde entweder über die manuelle Registrierung von Aktivierungszeiten, Entrainment-Manöver oder Pace-Mapping durchgeführt. Beim Aktivierungsmapping wurde die früheste P-Wellen-Aktivierung in den oberflächlichen EKG-Ableitungen als Referenzwert analysiert, um diese dann mit ausgewählten Vorhofregionen zu vergleichen. Dazu wurde der Mapping-Katheter an der entsprechenden Stelle positioniert und die zeitliche Differenz zur Referenzableitung über den elektrophysiologischen Messplatz (LabSystem® Pro) gemessen.

Das Entrainment-Mapping und das entsprechende Pacing wurden über unterschiedliche Katheter durchgeführt. Es erfolgte mittels Lasso-Katheter, CS-Katheter sowie den Map-Katheter. Über den 10-poligen CS-Katheter wurde wiederum entweder über die distalen (zwischen 1. und 2. Elektrode) oder die proximalen (zwischen 9. und 10. Elektrode) Elektroden stimuliert. Im LA wurden abhängig vom Fokus folgende Regionen zusammengefasst: Dach, Septum, inferior, lateral, posterior und anterior. Weitergehend erfolgte das Entrainment-Mapping im RA, vorwiegend am rechten Vorhofohr (RAA) und dem cavotrikuspiden Isthmus (CTI). Die Zykluslänge der Stimulation war dabei 20 – 50 ms unterhalb der AT-Zykluslänge. Anschließend erfolgte die Ausmessung des Postpacing-Intervalls (PPI) mittels LabSystem® Pro und die Einordnung, ob die AT „gecaptured“ wurde. Die Obergrenze für ein positives Entrainment wurde bei einem PPI von < 30 ms festgelegt.

Als dritte Möglichkeit stand das Pace-Mapping zur Verfügung. Hier erfolgte an bestimmten Positionen im Vorhof eine Elektrostimulation mittels Katheter. Auch hier war die Stimulation über unterschiedliche Katheter möglich. Die Zykluslänge des Pacing-Intervalls entsprach dabei der Zykluslänge der klinischen AT. Anschließend erfolgte ein Abgleich der P-Wellen-Morphologie in den unterschiedlichen Ableitungen nach Pacing und innerhalb der klinischen AT.

### **3.2.2.5 Ablation der atrialen Tachykardie**

Im Anschluss an die Überprüfung der Pulmonalvenenisolation und erfolgter Durchführung von Mappingstrategien schloss sich die Ablation von ausgewählten Bereichen des linken Vorhofs an. In der Versuchsgruppe (Gruppe 2) wurde hier im Regelfall zunächst ein Ablationsversuch an der durch NavX® (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnesota, USA) registrierten frühesten Stelle versucht. Schlug dieser fehl oder gab es zusätzliche interessante Areale, erfolgte das weitere Vorgehen wie in der Kontrollgruppe (Gruppe 1). Die Differenzierung zwischen den verschiedenen Mechanismen der atrialen Tachykardie erfolgte nach den in Kapitel 2.4 beschriebenen Kriterien bzw. Methoden. An den entsprechenden Regionen wurde nachfolgend, unter Kontrolle der Zykluslänge in den anderen Kathetern (LAA, CS, ggf. RA), mit dem Ablationskatheter verödet. Über Änderungen der Zykluslänge konnte auf den Wirkungsgrad der derzeitigen Ablationslokalisierung geschlossen werden. Bei Mikro-Reentry-ATs oder auch am Isthmus von Makro-Reentry-Tachykardien fanden sich häufig lokal fraktionierte Elektrogramme. Diese Elektrogramme waren zusätzlich Ziel der Ablation.

Bei Nachweis oder Annahme eines rechtsatrialen Fokus wurde zusätzlich ein rechtsatriales Mapping durchgeführt.

Gegebenenfalls wurden im Rahmen der Ablation Linienablationen evaluiert. Diese wurden entweder bei Erholung aus vorausgehenden Prozeduren erneut blockiert, ganz neu angelegt oder auch lediglich auf elektrische Blockierung überprüft. Bei dachabhängigem Flattern oder Perimitralflattern erfolgte die Anlage einer Dachlinie (zwischen RSPV und LSPV) oder einer Mitralisthmuslinie (MIL; zwischen posteriorem Mitralanulus und LIPV). Weitere Linien, die angelegt wurden, waren: cavotrikuspider Isthmus (CTI; zwischen Anulus der Trikuspidalklappe und dem Ostium der V. cava

inferior) und eine anteriore Linie (anterior der Mitralklappe). Zur Überprüfung der vollständigen bidirektionalen Linienblockierung wurde ein „Differential Pacing“ am Ende der Ablation durchgeführt.

### **3.2.2.6 Prozeduraler Endpunkt**

Definierter Endpunkt der Ablation war die Terminierung der AT bzw. der ATs in den Sinusrhythmus und die fehlende Induzierbarkeit. Nach der Terminierung erfolgte ein Induktionsversuch mittels Burst-Stimulation im CS und LAA. Sollte sich hierbei die Induzierbarkeit einer AT ergeben haben, wurde die Ablation fortgesetzt.

Falls eine Terminierung in den Sinusrhythmus durch die Ablation nicht möglich war, erfolgte eine elektrische Kardioversion.

Abschließend erfolgte nach einer Wartezeit von 30 Minuten eine Überprüfung der Isolation der Pulmonalvenen. Bei Anlage von links- und rechtsatrialen Linien wurde die bidirektionale Blockierung evaluiert.

### **3.2.3 Postinterventionelle Maßnahmen**

#### **3.2.3.1 Nachbehandlung**

Nach echokardiografischem (CX50 oder iE33, Philips Inc., Washington, USA) Ausschluss eines Perikardergusses wurden die Katheter und Schleusen entfernt und es erfolgte die Anlage eines Druckverbandes.

Anschließend wurden die Kreislaufparameter der PatientInnen im Aufwachraum überwacht, bis diese auf Station zurückverlegt werden konnten. Auch hier erfolgte in den nächsten 48 Stunden ein kontinuierliches EKG-Monitoring. Die Echokardiografie wurde am ersten postoperativen Tag zum erneuten Ausschluss eines Perikardergusses wiederholt. Der Leistendruckverband wurde für mindestens 8 Stunden belassen.

Die Antikoagulation wurde mittels fraktionierten Heparins durchgeführt, falls der INR < 2,0 oder die PatientInnen im Vorfeld mit DOAKs eingestellt war. Die Behandlung mit DOAKs wurde am ersten postinterventionellen Tag fortgesetzt.

Um postinterventionelle Fistelbildungen zwischen Ösophagus und linkem Vorhof zu vermeiden, erhielten alle PatientInnen einen Protonenpumpeninhibitor für sechs Wochen.

### **3.3 Follow-Up**

Die PatientInnen wurden im weiteren Verlauf in regelmäßigen Abständen zur ambulanten Wiedervorstellung in die Rhythmussprechstunde der Universitätsmedizin Mainz eingeladen. Vorgesehen waren mehrere Langzeit-EKGs nach 6 bis 12 Monaten. Zusätzlich erhielten die PatientInnen 24h-Holter-EKGs sowie 12-Kanal-EKGs durch ihre zuweisenden Ärzte. Dies wurde durch Telefoninterviews zur subjektiven Einschätzung der Befindlichkeit mit einem maximalen Follow-Up von bis zu 4 Jahren ergänzt. Die Dauer des Follow-Ups war vom Datum der Indexprozedur abhängig. Kam es im Rahmen dieser sekundärpräventiven Maßnahmen zu Auffälligkeiten, erfolgte eine weitergehende Diagnostik sowie ggf. eine Anpassung des Therapiekonzepts.

Als Rezidiv wurde eine AT über > 30 Sekunden im Ruhe- oder Langzeit-EKG gewertet.

### **3.4 Datenerhebung**

In der prospektiven Studie erfolgte nach randomisierter Zuweisung zu einer der Versuchsgruppen die Protokollierung des intraprozeduralen Ablaufs (siehe 8 Anhang, „Datenblatt für die intraprozedurale Dokumentation“). Dabei wurden Parameter wie Zykluslängenveränderungen und CS-Aktivierung erfasst. Weitere Dokumentationen waren bspw. Endpunkte der Prozedur, Lokalisation der Terminierung sowie die Übereinstimmung der AT-Lokalisation mit den NavX<sup>®</sup>-Informationen und deren Präzision.

In einer retrospektiven Analyse der prospektiv gesammelten Daten wurden zudem weitere klinische, prozedurale und echokardiografische Parameter mittels Microsoft<sup>®</sup> Excel (Microsoft<sup>®</sup> Excel für Mac, Version 16.23, Microsoft, Washington, USA) tabellarisch strukturiert. Eine Übersicht über alle erhobenen Parameter findet sich im Anhang (siehe 8 Anhang, „Übersicht Parameter“).

Die klinischen Daten wurden über das hausinterne Informationssystem (SAP) ermittelt. Über Arztbriefe und Funktionsberichte wurden biometrische Daten, initiales Auftreten und Dauer der Arrhythmie, Vorerkrankungen und -medikation bestimmt. Weitergehend wurden akute Komplikationen sowie aufgetretene Rezidive erfasst und dokumentiert. Hieraus konnte ebenfalls die prognosegebende Blanking Period errechnet werden. Die Blanking Period beschreibt die Zeit bis zum 90. postinterventionellen Tag. Rezidive in dieser Zeit sollten nicht als Therapiemisserfolg bewertet werden und sind für das langfristige Outcome nicht oder nur eingeschränkt aussagekräftig (Calkins et al., 2018). Beim Auftreten späterer Rezidive wurde außerdem festgehalten, wie diese therapiert wurden.

Die intraprozeduralen Informationen wurden über das LabSystem® Pro (Bard EP, Lowell, Minnesota, USA) ermittelt. Die archivierten Prozedurabläufe konnten so analysiert werden. Initial wurden zunächst die oberflächlichen EKG-Daten vermessen und mit den postprozeduralen Werten verglichen. Besonderes Augenmerk wurde hier auch auf die P-Wellen-Morphologie gelegt. Des Weiteren wurden Lokalisation für Auftreten und Terminierung der AT(s), Fluoroskopiezeit, verbrauchte Energie, eventuelle Reinduzierbarkeit sowie das Auftreten fraktionierter Potenziale dokumentiert. Auch die Zykluslänge, die Stabilität dieser sowie das CS-Aktivierungsmuster als entscheidende Parameter für die Charakterisierung der AT wurden festgehalten und ermöglichten eine Einordnung der Arrhythmie. Das Entrainment-Mapping wurde, bei einem PPI  $\leq 30$  ms, an verschiedenen festgelegten Positionen (CS distal + proximal, LAA) sowie an Lokalisationen mit perfektem Entrainment als positiv dokumentiert. Sollte es innerhalb der Prozedur, bezogen auf die Versuchsgruppe (Gruppe 2), zu einem Wechsel von NavX® auf den konventionellen Ansatz gekommen sein, wurde dies ebenfalls vermerkt.

Die Auswertung der echokardiografischen Parameter erfolgte über das Programm Xcelera (Philips Inc., Washington, USA). Dort wurden einerseits Größe und Volumen der Herzkammern, andererseits Auswurfaten, Klappenfunktionalität und Blutflussgeschwindigkeiten bestimmt.

### 3.5 Statistische Datenauswertung

Die Überprüfung der erhobenen Daten auf das Vorliegen eines signifikanten statistischen Unterschiedes zwischen den Versuchsgruppen erfolgte mit dem Programm „R“ (R Foundation for Statistical Computing, R Development Core Team, Wien, Österreich) sowie mit SPSS (IBM® SPSS® Statistics Version 23, IBM® Corp., Armonk, New York, USA).

Das zweiseitige Signifikanzniveau wurde für die Hauptfragestellung bei  $P = 0,05$  festgelegt. Wurde dieser Wert unterschritten, konnte die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen werden. Alle Nebenfragestellungen wurden explorativ analysiert.

Die Angabe der kategoriellen Parameter erfolgte in absoluten und relativen Häufigkeiten. Ein Vergleich wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test oder dem exakten Fisher-Test sowie der Berechnung von Odds-Ratios (OR) mit Angabe des 95 % Konfidenzintervalls vollzogen.

Die stetigen Variablen wurden anhand des arithmetischen Mittels sowie dessen Standardabweichung berechnet. Für die Mittelwertvergleiche wurde unter Annahme einer Normalverteilung ein Student-t-Test durchgeführt. Wenn keine Normalverteilung vorlag, erfolgte die Anwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests.

Die einfaktorielle Varianzanalyse wurde mit dem ANOVA-Test durchgeführt. Bei Vorliegen von nicht normalverteilten Daten erfolgte die Berechnung mit dem Kruskal-Wallis-Test.

Für die Überlebensanalysen (rezidivfreies Überleben) wurde ein Log-Rank-Test angewendet und die anschließende Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurven umgesetzt. Dazu wurde folgende Zuteilung zu den entsprechenden Faktoren festgelegt: Zeit → Hazard Time (rezidivfreies Überleben), Status → Therapieversagen („failure“), Faktor → der entsprechende Einflussfaktor. Ergänzend fand der Breslow-Rank-Test Anwendung.

Die klinisch prospektive Studie wurde unter folgender Hauptfragestellung untersucht:

*Gibt es einen statistischen Unterschied bezüglich des rezidivfreien Langzeitüberlebens zwischen den beiden Untersuchungsgruppen (Konventionell vs. NavX®)? Nebenfragen waren weiterhin Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich intraprozeduraler Parameter.*

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Study-Flow-Chart

Das folgende Flussdiagramm stellt den Studienablauf zusammenfassend dar. Nach der Randomisierung der 67 StudienteilnehmerInnen auf die beiden Studienarme (konventionelle vs. NavX<sup>®</sup>-Gruppe) erfolgte die Durchführung der Prozedur nach dem entsprechenden Ablationsprotokoll (siehe 8 Anhang). In der konventionellen Gruppe (n = 32, 47,8 %) konnte in 30 Fällen (93,8 %) eine Terminierung in den Sinusrhythmus erreicht werden. Bei zwei PatientInnen (6,2 %) gelang dies nicht, sodass eine elektrische Kardioversion durchgeführt wurde. In der NavX<sup>®</sup>-Gruppe (n = 35, 52,2 %) gelang in 14 Fällen (40,0 %) eine direkte Terminierung in den Sinusrhythmus. Bei 21 PatientInnen (60,0 %) wurde bei erfolgloser Ablation an der durch das Automap markierten Stelle auf das konventionelle AT-Mapping gewechselt. Dadurch konnte in weiteren 16 Fällen (45,7 %) eine Terminierung in den SR erreicht werden, sodass insgesamt 30 PatientInnen (85,7 %) erfolgreich terminierten. In 5 Fällen (14,3 %) blieb die Arrhythmie bestehen, sodass eine elektrische Kardioversion durchgeführt wurde.

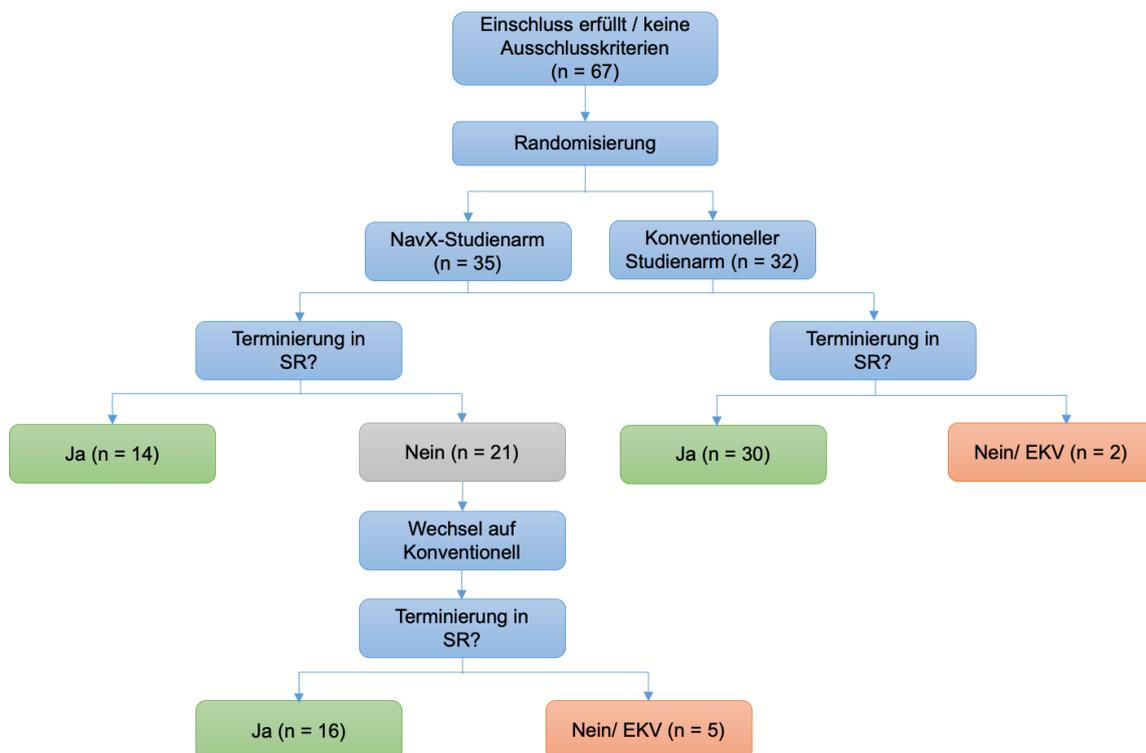


Abbildung 6: Study-Flow-Chart: Flussdiagramm mit Darstellung des Studienverlaufs sowie des intraprozeduralen Vorgehens.

Bei den angegebenen Zahlen handelt es sich um absolute Zahlen. EKV = elektrische Kardioversion. n = Anzahl. SR = Sinusrhythmus.

## 4.2 Klinische Basisdaten

### 4.2.1 Epidemiologische Parameter

In die Studienpopulation wurden insgesamt 67 PatientInnen mit atrialer Tachykardie eingeschlossen. Durch Randomisierung erfolgte eine Zuteilung auf einen der beiden Studienarme. Demnach wurden 32 PatientInnen der konventionellen Gruppe (Gruppe 1) und 35 PatientInnen der NavX<sup>®</sup>-Gruppe zugeordnet (Gruppe 2). Die Prozeduren wurden an der Universitätsmedizin Mainz zwischen April 2016 und Februar 2019 durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der Indexprozedur waren die PatientInnen durchschnittlich  $67,34 \pm 9,87$  Jahre alt. Der Frauenanteil lag in der Gesamtpopulation bei 34,33 %, wobei dieser in der NavX<sup>®</sup>-Gruppe (25,71 %) numerisch niedriger als in der konventionellen Gruppe (43,75 %) war ( $P = 0,13$ ). Der BMI lag im Gesamtvergleich bei  $27,97 \pm 3,87$  kg/m<sup>2</sup> und ist damit als Prädisposition zu klassifizieren. In der Gesamtpopulation wurden durchschnittlich  $1,69 \pm 1,00$  Ablationsbehandlungen im Vorfeld der Indexprozedur durchgeführt. Im gesamten Beobachtungszeitraum (vor und nach der Intervention) wurden insgesamt  $3,61 \pm 1,00$  elektrische Kardioversionen durchgeführt. Alle PatientInnen erhielten zum Zeitpunkt der Indexprozedur eine Gerinnungshemmung. In der Gesamtpopulation wurden davon 65,67 % mit direkten oralen Antikoaganzien (DOAKs) und 34,33 % mit Phenprocoumon behandelt. Die Arrhythmiedauer lag insgesamt bei  $1,79 \pm 2,08$  Monaten. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der Arrhythmiedauer zwischen den beiden Gruppen (NavX<sup>®</sup>:  $1,32 \pm 1,66$  Monaten; konventionell:  $2,29 \pm 2,39$ ;  $P = 0,23$ ). Nachfolgend sind diese Daten nochmals tabellarisch gegenübergestellt.

Klinische Basisparameter des Untersuchungskollektivs (n = 67)						
Klinischer Parameter	Konventionell (n = 32)	NavX <sup>®</sup> (n = 35)	Gesamt	P-Wert	OR	95 %-KI
Alter, Jahre	69,41 ± 7,55	65,46 ± 11,37	67,34 ± 9,87	0,24	-	-
Weiblich, %	43,75	25,71	34,33	0,13	2,21	0,79 - 6,46
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,25 ± 4,20	27,72 ± 3,59	27,97 ± 3,87	0,59	-	-
Anzahl Vorprozeduren	1,44 ± 0,62	1,91 ± 1,22	1,69 ± 1,00	0,08	-	-
Anzahl EKV (insgesamt), n	3,81 ± 2,56	3,43 ± 3,39	3,61 ± 1,00	0,21	-	-
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	3,19 ± 1,79	3,03, ± 1,71	3,1 ± 1,73	0,79	-	-
Antiarrhythmika, %	28,12	20,00	23,88	0,44	0,64	0,21 - 1,98
DOAK, %	75,00	57,14	65,67	0,13	0,44	0,16 - 1,26
Phenprocoumon, %	25,00	42,86	34,33	0,14	0,45	0,15 - 1,28
Dauer Arrhythmie, Monate (n = 39)	2,29 ± 2,39	1,32 ± 1,66	1,79 ± 2,08	0,23	-	-

Tabelle 3: Dargestellt sind die klinischen Basisparameter der beiden Untersuchungsgruppen (konventionell vs. NavX<sup>®</sup>) sowie der Gesamtpopulation (n = 67). Die Prozeduren wurden zwischen 04/2016 und 02/2019 an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. BMI = Body-Mass-Index. DOAK = direkte orale Antikoagulanzen. EKV = Elektrische Kardioversion. kg = Kilogramm. m<sup>2</sup> = Quadratmeter. n = Anzahl.

#### 4.2.2 Echokardiographische Daten

Die echokardiografischen Daten wurden mittels periinterventioneller TTE- und TEE-Untersuchungen erhoben. Da die Bilddaten der TTE-Untersuchung zum Zeitpunkt der Ablation qualitativ teilweise unzureichend waren, wurde in 8 Fällen für die Auswertung auf aktuellere Echo-Untersuchungen aus dem Follow-Up zurückgegriffen.

Die durchschnittliche linksventrikuläre Masse in Relation zur Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) für die Gesamtpopulation lag mit  $93,96 \pm 29,74$  g/m<sup>2</sup> im Normbereich. Das indexierte LA-Volumen belief sich auf  $30,44 \pm 14,67$  ml/m<sup>2</sup> und lag damit im leicht abnormal vergrößerten Bereich. Die Bestimmung des linksatrialen Diameters (LA-Diameter) ergab einen Mittelwert von  $4,40 \pm 0,66$  cm für das Gesamtkollektiv und entsprach somit einer leicht- bis mittelgradigen Vergrößerung. Außerdem zeigte sich im Gesamtdurchschnitt bei 53,73 % eine Mitralinsuffizienz bei

einer Mitralklappenweite von  $3,43 \pm 0,41$  cm. Die Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofrohr lag für die Gesamtpopulation mit  $47,59 \pm 18,06$  cm/s im Normbereich. Die Ejektionsfraktion war im Mittel gruppenübergreifend mit  $48,61 \pm 11,61$  % leichtgradig reduziert.

Echokardiographische Daten des Untersuchungskollektivs						
Klinischer Parameter	Konventionell	NavX®	Gesamt	P-Wert	OR	95 %-KI
BSA (n = 67)	$2,27 \pm 0,33$	$2,39 \pm 0,27$	$2,33 \pm 0,30$	0,10	-	-
IVSd, cm (n = 66)	$1,19 \pm 0,23$	$1,31 \pm 0,27$	$1,25 \pm 0,26$	0,065	-	-
LVIDd, cm (n = 66)	$4,38 \pm 0,66$	$4,52 \pm 0,78$	$4,45 \pm 0,72$	0,43	-	-
PWT, cm (n = 66)	$1,29 \pm 0,29$	$1,34 \pm 0,45$	$1,31 \pm 0,39$	0,62	-	-
LV-Masse/BSA, g/m <sup>2</sup> (n = 66)	$89,72 \pm 23,05$	$97,72 \pm 34,52$	$93,96 \pm 29,74$	0,27	-	-
LA-Diameter, cm (n = 67)	$4,34 \pm 0,63$	$4,46 \pm 0,70$	$4,40 \pm 0,66$	0,48	-	-
LA-Volumen, BSA, ml/m <sup>2</sup> (n = 67)	$30,02 \pm 15,67$	$30,82 \pm 13,91$	$30,44 \pm 14,67$	0,67	-	-
Mitralklappeninsuffizienz, % (n = 67)	59,38	48,57	53,73	0,39	1,53	0,58 - 4,14
Mitralklappenringweite, cm (n = 66)	$3,37 \pm 0,38$	$3,48 \pm 0,43$	$3,43 \pm 0,41$	0,27	-	-
Flussgeschwindigkeit im LAA, cm/s (n = 63)	$41,52 \pm 16,36$	$52,77 \pm 18,04$	$47,59 \pm 18,06$	0,01	-	-
Ejektionsfraktion, % (n = 66)	$51,03 \pm 10,97$	$46,46 \pm 11,09$	$48,61 \pm 11,61$	0,14	-	-

Tabelle 4: Vergleich der Echokardiographischen Daten der beiden Untersuchungsgruppen (konventionell vs. NavX®) sowie der Gesamtpopulation. Die Parameter wurden zwischen 04/2016 und 02/2019 an der Universitätsmedizin Mainz erhoben. BSA = Körperoberfläche. cm = Zentimeter. IVSd = interventrikuläre Septumdicke. LA = linker Vorhof. LAA = linkes Vorhofrohr. LV = linker Ventrikel. LVIDd = linksventrikuläre Innendurchmesser (diastolisch). ml = Milliliter. m<sup>2</sup> = Quadratmeter. n = Anzahl. s = Sekunde.

## 4.3 Prozedurale Daten

### 4.3.1 Intraprozedurale Parameter

Die Prozedurdauer lag für die Gesamtpopulation bei  $105,22 \pm 47,84$  min.. Im Mittel wurde in der konventionellen Gruppe mit  $93,22 \pm 38,38$  min. im Vergleich zur NavX<sup>®</sup>-Gruppe mit  $116,20 \pm 53,29$  min. weniger Zeit für die Prozedur benötigt ( $P = 0,049$ ). Die Terminierungsdauer, definiert als Zeit bis zur intraprozeduralen Terminierung der ersten AT, lag für das Gesamtkollektiv bei  $48,89 \pm 31,92$  min.. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der Terminierungsdauer in der konventionellen Gruppe ( $46,16 \pm 30,24$  min.) im Vergleich zur NavX<sup>®</sup>-Gruppe ( $51,47 \pm 33,66$  min.;  $P = 0,46$ ). Bezogen auf die Gesamtpopulation wurden 89,55 % der PatientInnen erfolgreich in den Sinusrhythmus terminiert. In der konventionellen Gruppe lag die Terminierungsrate mit 93,75 % tendenziell höher als in der NavX<sup>®</sup>-Gruppe mit 85,71 % ( $P = 0,32$ ). Es erfolgten durchschnittlich insgesamt  $17,38 \pm 13,14$  HFS-Abgaben bis zur Terminierung der ersten AT. In der konventionellen Gruppe wurden weniger HFS-Abgaben durchgeführt als in der NavX<sup>®</sup>-Gruppe ( $14,23 \pm 11,29$  vs.  $20,17 \pm 14,71$ ;  $P = 0,05$ ). Dies spiegelt sich auch in der Durchleuchtungszeit bis zur Terminierung der ersten AT wider, die ebenfalls im konventionellen Studienarm niedriger als im NavX<sup>®</sup>-Studienarm war ( $12,44 \pm 8,65$  min vs.  $19,71 \pm 13,34$  min,  $P = 0,001$ ). Insgesamt lag die Durchleuchtungszeit durchschnittlich bei  $16,24 \pm 11,84$  min.. Auch die Strahlendosis bis zur Terminierung der ersten AT bestätigt diesen Unterschied. Diese war bei der konventionellen Gruppe geringer als in der NavX<sup>®</sup>-Gruppe ( $409,19 \pm 283,15$  cGycm<sup>2</sup> vs.  $603,11 \pm 467,77$  cGycm<sup>2</sup>,  $P = 0,042$ ). Für die Gesamtpopulation lag der Durchschnittswert bei  $510,49 \pm 399,88$  cGycm<sup>2</sup>. Die folgende Tabelle veranschaulicht den Vergleich der prozeduralen Parameter.

Intraprozedurale Daten des Untersuchungskollektivs						
Klinischer Parameter	Konventionell	NavX®	Gesamt	P-Wert	OR	95 %-KI
Prozedurdauer (TPT), min (n = 66)	93,22 ± 38,38	116,20 ± 53,29	105,22 ± 47,84	0,049	-	-
Terminierungsdauer, min (n = 66)	46,16 ± 30,24	51,47 ± 33,66	48,89 ± 31,92	0,46	-	-
Terminierung in SR, % (n = 67)	93,75	85,71	89,55	0,32	2,37	0,45 - 19,59
HFS-Abgaben, n (n = 66)	14,23 ± 11,29	20,17 ± 14,71	17,38 ± 13,14	0,051	-	-
Durchleuchtungszeit, min (n = 67)	12,44 ± 8,65	19,71 ± 13,34	16,24 ± 11,84	0,005	-	-
Strahlendosis, cGycm <sup>2</sup> (n = 67)	409,19 ± 283,15	603,11 ± 467,77	510,49 ± 399,88	0,04	-	-

Tabelle 5: Dargestellt sind die intraprozeduralen Parameter im Gruppenvergleich: Konventionell vs. NavX®.

Die Prozeduren wurden zwischen 04/2016 und 02/2019 an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. cGycm<sup>2</sup> = Zentigray x Quadratzentimeter. HFS = Hochfrequenzstrom. min = Minuten. n = Anzahl. SR = Sinusrhythmus. TPT = Total Procedure Time (Prozedurdauer). vs. = versus.

#### 4.3.2 Lokalisationen der Terminierung

Die Terminierung der ersten AT wird im Folgenden nach absteigender Häufigkeit der Lokalisation dargestellt (siehe Abbildung 7).

Am häufigsten kam es zu einer Terminierung am linken Vorhofohr (LAA; 20,0 %, n = 12). Dabei wurde die LAA-Ridge (anatomisch zwischen linken Pulmonalvenenostien und LAA-Eingang lokalisiert) anterior sowie posterior zusammengefasst. Am zweithäufigsten erfolgte die Terminierung am linksatrialen Dach (16,7 %, n = 10). Der rechtsatriale cavotrikuspide Isthmus (CTI) war der dritthäufigste Terminierungsort (10,0 %, n = 6). Diese sowie weitere Terminierungslokalisationen sind in der Abbildung visualisiert.

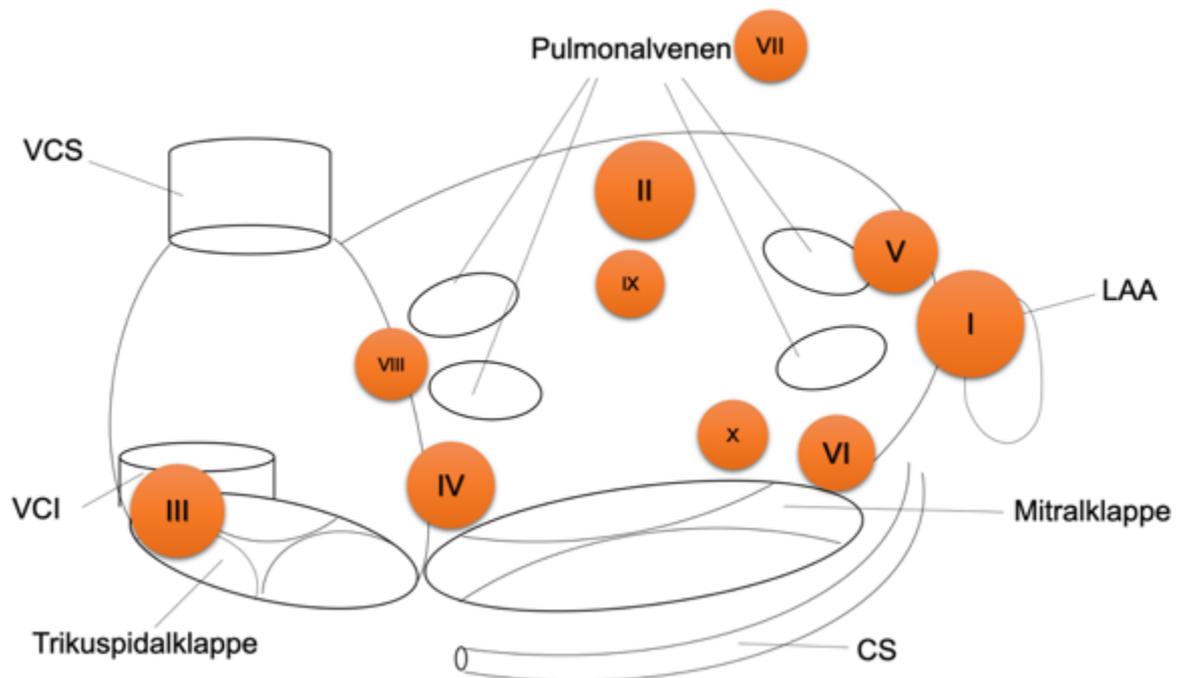


Abbildung 7: Vereinfachte Darstellung der Vorhofanatomie mit gekennzeichneten Lokalisationen der häufigsten Terminierungsregionen (n = 60).

I: LAA anterior + posterior (n = 12), II: Dach (n = 10), III: CTI (n = 6), IV: Anteroseptal (n = 5), V: Lateral (n = 4), VI: MIL (n = 4), VII: PV (n = 3), VIII: Septal (n = 2), IX: Posterior (n = 2), X: Anterolateral (n = 2), Sonstige (n = 10). Die Größe der Kreise korreliert dabei mit der Häufigkeit. Die Abweichung zur Gesamtpopulation von 67 ergibt sich aufgrund der fehlenden akuten intraprozeduralen Terminierung mit folgender elektrischer Kardioversion bei 7 PatientInnen. CS = Koronarsinus. CTI = cavotrikuspider Isthmus. LAA = linkes Vorhofohr. MIL = Mitralisthmuslinie. n = Anzahl. PV = Pulmonalvenen. VCI = Vena cava inferior. VCS = Vena cava superior.

#### 4.3.3 AT-Typen während der Indexprozedur

Die Einteilung der AT-Typen wurde in die folgenden drei Gruppen festgelegt: fokale AT, Makro-Reentry-AT und Localized-Reentry-AT/ Mikro-Reentry-AT.

Bezogen auf die Gesamtpopulation ergab sich folgendes Verteilungsbild: Den größten Anteil bildete die Gruppe der fokalen AT (52,46 %, n = 32). Darauf folgten die PatientInnen mit Makro-Reentry-AT (39,34 %, n = 24). Die kleinste Gruppe bildete die Localized-Reentry-AT (8,20 %, n = 5). Im Folgenden wurde die Gruppe der fokalen ATs für eine Teilanalyse mit der Gruppe der Localized-Reentry-ATs für die statistische Analyse zusammengefasst, da sich der Therapieansatz bei beiden Formen ähnelt (60,66 %, n = 37). Das nachstehende Kreisdiagramm stellt diese Verteilung nochmals dar.

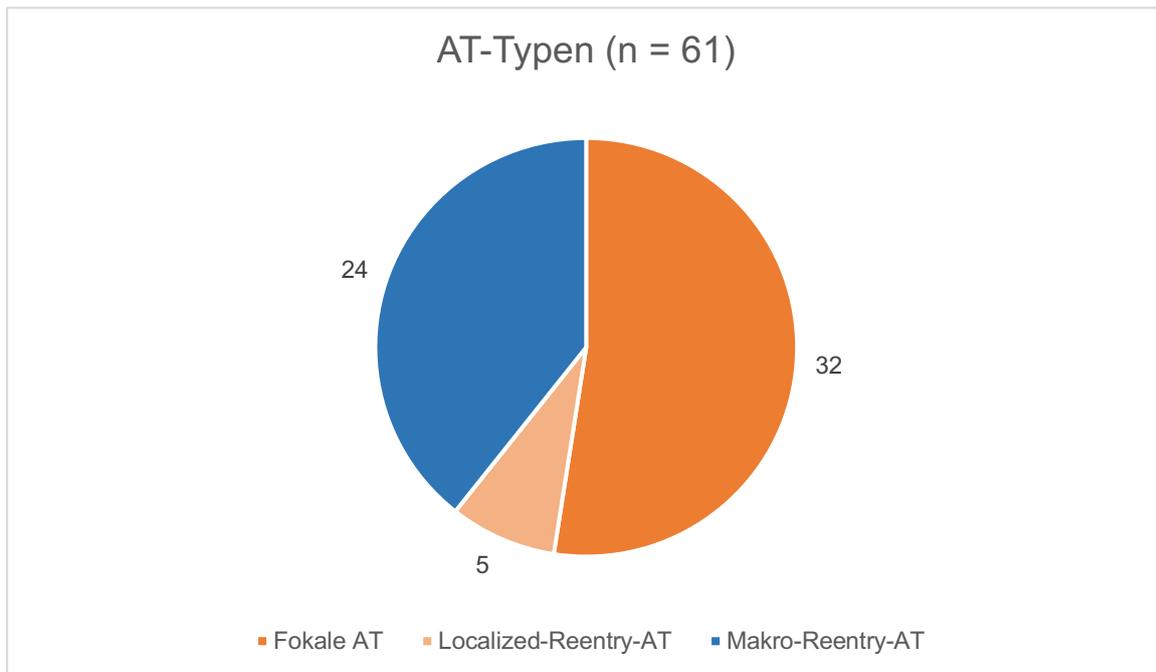


Abbildung 8: Kreisdiagramm: Häufigkeitsverteilung der drei AT-Typen: Fokale AT, Makro-Reentry-AT und Localized-Reentry-AT.

Für die statistische Analyse wurden die fokalen ATs teilweise mit den Localized-Reentry-ATs zusammengefasst, da sich der zugrunde liegende Mechanismus und der daraus resultierende Therapieansatz bei beiden Typen ähnelt. AT = atriale Tachykardie. n = Anzahl.

#### 4.3.4 Anlage von links- und rechtsatrialen linearen Läsionen

Bei 62,69 % des Gesamtkollektivs wurden während der Indexprozedur linksatriale Linien angelegt. Dazu werden die Linie am Mitralisthmus, die Dachlinie sowie eine anteriore Linie gezählt (siehe Kapitel 2.2.2). Es gab keinen statistischen Unterschied in der Häufigkeit der Anlage von linksatrialen Linien zwischen den Gruppen (65,62 % vs. 60,00 %,  $P = 0,64$ ).

Die rechtsatriale Linie entspricht der Linienablation am cavotrikuspiden Isthmus. Insgesamt wurden bei 28,36 % der StudienteilnehmerInnen der rechtsatriale Isthmus ablatiert. Der relative Anteil der rechtsatrialen Linienablation innerhalb der Gruppen war dabei für den konventionellen und NavX<sup>®</sup>-Studienarm fast identisch (28,12 vs. 28,57 %,  $P = 0,97$ ).

Die Pulmonalvenen waren bei einem Großteil der PatientInnen bereits im Rahmen von vorausgehenden Prozeduren isoliert worden. Am häufigsten wurde die RIPV mit 28,12 % der konventionellen PatientInnen und 17,14 % der NavX<sup>®</sup>-PatientInnen reisoliert. Die RSPV wurde am seltensten mit 15,62 % in der konventionellen Gruppe und 20,0 % in der NavX<sup>®</sup>-Gruppe reisoliert. Die LIPV und LSPV wurden jeweils bei

21,88 % der konventionellen PatientInnen und 17,14 % der NavX®-PatientInnen reisoliert. Im Rahmen der Reisolation terminierten 2 PatientInnen spezifisch (RSPV und RIPV) und eine Patientin mechanisch (LSPV) an den Pulmonalvenen in den Sinusrhythmus.

Folgend ist eine detaillierte Übersicht der einzelnen Lokalisationen und entsprechendem intraprozeduralen Vorgehen nochmals tabellarisch dargestellt.

<b>Detaillierte Darstellung der Ablationsareale und Vorgehensweise (n = 67)</b>							
<b>Lokali- sation</b>	<b>Vorgehensweise</b>	<b>Konven- tionell</b>	<b>NavX®</b>	<b>Gesamt</b>	<b>P-Wert</b>	<b>OR</b>	<b>95 %-KI</b>
RIPV	Keine Isolation durchgeführt*, %	3,12	-	1,49	-	-	-
	Keine Isolation möglich, %	-	-	-	-	-	-
	Isoliert bei Indexprozedur, %	-	2,86	1,49	-	-	-
	Reisoliert bei Indexprozedur, %	28,12	17,14	22,39	0,3	1,86	0,57 - 6,43
	Isoliert vor Indexprozedur, %	68,75	80	74,63	0,31	0,56	0,17 - 1,71
RSPV	Keine Isolation durchgeführt*, %	3,12	-	1,49	-	-	-
	Keine Isolation möglich, %	-	-	-	-	-	-
	Isoliert bei Indexprozedur, %	-	2,86	1,49	-	-	-
	Reisoliert bei Indexprozedur, %	15,62	20	17,91	0,66	0,75	0,19 - 2,7
	Isoliert vor Indexprozedur, %	81,25	77,14	79,1	0,7	1,27	0,38 - 4,45
LIPV	Keine Isolation durchgeführt*, %	3,12	-	1,49	-	-	-
	Keine Isolation möglich, %	-	-	-	-	-	-
	Isoliert bei Indexprozedur, %	3,12	2,86	2,99	0,96	1,1	0,03 - 43,97
	Reisoliert bei Indexprozedur, %	21,88	17,14	19,4	0,64	1,34	0,39 - 4,8
	Isoliert vor Indexprozedur, %	71,88	80	76,12	0,45	0,65	0,2 - 2,03

## Ergebnisse

LSPV	Keine Isolation durchgeführt*, %	3,12	-	1,49	-	-	-
	Keine Isolation möglich, %	-	-	-	-	-	-
	Isoliert bei Indexprozedur, %	3,12	2,86	2,99	0,96	1,1	0,03 - 43,97
	Reisoliert bei Indexprozedur, %	21,88	17,14	19,4	0,64	1,34	0,39 - 4,8
	Isoliert vor Indexprozedur, %	71,88	80	76,12	0,45	0,65	0,2 - 2,03
MIL	Keine Blockierung durchgeführt, %	25	28,57	26,87	0,75	0,84	0,27 - 2,52
	Keine Blockierung möglich, %	6,25	8,57	7,46	0,75	0,73	0,08 - 5,11
	Blockiert bei Indexprozedur, %	31,25	25,71	28,36	0,63	1,31	0,44 - 3,91
	Erneut blockiert bei Indexprozedur, %	9,38	17,14	13,43	0,38	0,52	0,1 - 2,23
	Blockiert vor Indexprozedur, %	28,12	20	23,88	0,45	1,55	0,49 - 5,05
Dach	Keine Blockierung durchgeführt, %	43,75	48,75	46,27	0,7	0,83	0,31 - 2,19
	Keine Blockierung möglich, %	-	-	-	-	-	-
	Blockiert bei Indexprozedur, %	18,75	17,14	17,91	0,9	1,11	0,30 - 4,1
	Erneut blockiert bei Indexprozedur, %	9,38	2,9	5,97	0,32	3,19	0,35 - 95,1
	Blockiert vor Indexprozedur, %	28,12	31,43	29,85	0,78	0,86	0,29 - 2,49
CTI	Keine Blockierung durchgeführt, %	56,25	51,43	53,73	0,7	1,21	0,46 - 3,23
	Keine Blockierung möglich, %	-	-	-	-	-	-
	Blockiert bei Indexprozedur, %	6,25	17,14	11,94	0,2	0,34	0,04 - 1,69
	Erneut blockiert bei Indexprozedur, %	15,62	17,14	16,42	0,88	0,9	0,22 - 3,42
	Blockiert vor Indexprozedur, %	21,88	14,29	17,91	0,44	1,65	0,46 - 6,4

Anterior	Keine Blockierung durchgeführt, %	84,38	85,71	85,07	0,88	0,9	0,22 - 3,7
	Keine Blockierung möglich, %	-	2,86	1,49	-	-	-
	Blockiert bei Indexprozedur, %	9,38	2,86	5,97	0,32	3,19	0,35 - 95,09
	Erneut blockiert bei Indexprozedur, %	-	-	-	-	-	-
	Blockiert vor Indexprozedur, %	6,25	8,57	7,46	0,75	0,73	0,08 - 5,11

Tabelle 6: Dargestellt ist eine detaillierte Übersicht der verschiedenen Ablationslokalisationen mit entsprechendem intraprozeduralem Vorgehen.

Die Isolation an den Pulmonalvenen ist dabei in die vier einzelnen Pulmonalvenen untergliedert (RIPV, RSPV, LIPV, RSPV). Des Weiteren ist die Linienablation am Mitralisthmus, Dach, cavotrikuspidem Isthmus und anterior gegenübergestellt.

\*Betrifft PatientInnen, die eine isolierte atriale Tachykardie und kein Vorhofflimmern aufwiesen. In diesem Fall erfolgte keine Pulmonalvenenisolation.

CTI = cavotrikuspider Isthmus. KI = Konfidenzintervall. LIPV = linke untere Pulmonalvene. LSPV = linke obere Pulmonalvene. MIL = Mitralisthmuslinie. n = Anzahl. OR = Odds-Ratio. RIPV = rechte untere Pulmonalvenen. RSPV = rechte obere Pulmonalvene.

#### 4.3.5 Änderung der EKG-Zeitintervalle durch die Indexprozedur

Im Rahmen der Auswertung wurden anhand der Oberflächen-EKG-Daten sowie intrakardialer Ableitungen grundlegende EKG-Zeitintervalle ermittelt. Diese wurden am Beginn und am Ende der Prozedur gemessen und miteinander verglichen.

Für die PQ-Zeit ergab sich ein Anstieg der PQ-Dauer ( $173,03 \pm 69,73$  vs.  $202,44 \pm 40,49$  ms;  $P = 0,003$ ). Die QRS-Dauer verzeichnete ebenfalls im Prä-/Post-Vergleich einen Anstieg ( $108,69 \pm 16,26$  vs.  $114,20 \pm 17,58$  ms;  $P = 0,001$ ). Die Kammerfrequenz zeigte eine deutliche Abnahme bzw. der mittlere RR-Abstand, gemittelt über 10 QRS-Komplexe, ergab einen deutlichen Anstieg ( $623,23 \pm 202,90$  vs.  $983,7 \pm 273,65$  ms;  $P = 0,0001$ ). Dies spiegelt die häufig erfolgreiche Terminierung wider. Auch die QT-Zeit war am Ende der Prozedur verlängert, verglichen mit dem Ausgangsbefund ( $365,97 \pm 93,36$  vs.  $457,33 \pm 131,24$  ms;  $P = 0,0001$ ). Die frequenzkorrigierte QTc-Zeit verzeichnete hingegen knapp keinen statistischen Unterschied ( $441,61 \pm 114,11$  vs.  $478,36 \pm 181,34$  ms;  $P = 0,052$ ).

Übersicht der EKG-Parameter (prä- und postprozedural)				
	Zeitpunkt	Mittelwert	SD	P-Wert
PQ-Zeit, ms (n = 65)	Prä	173,03	69,73	0,003
	Post	202,44	40,49	
QRS-Zeit, ms (n = 66)	Prä	108,69	16,26	0,001
	Post	114,20	17,58	
RR-Zeit (gemittelt), ms (n = 66)	Prä	623,23	202,9	0,0001
	Post	983,7	273,65	
QT-Zeit, ms (n = 64)	Prä	365,97	93,36	0,0001
	Post	457,33	131,24	
QTc-Zeit, ms (n = 64)	Prä	441,61	114,11	0,052
	Post	478,36	181,35	

Tabelle 7: Tabellarische Übersicht der verschiedenen intrakardialen EKG-Parameter während der Ablationsprozedur.

Der Vergleich erfolgte zu dem Zeitpunkt präprozedural (unmittelbar nach erfolgreicher Platzierung des CS-Katheter) und postprozedural (kurz vor Ende der Prozedur). ms = Millisekunden. n = Anzahl.

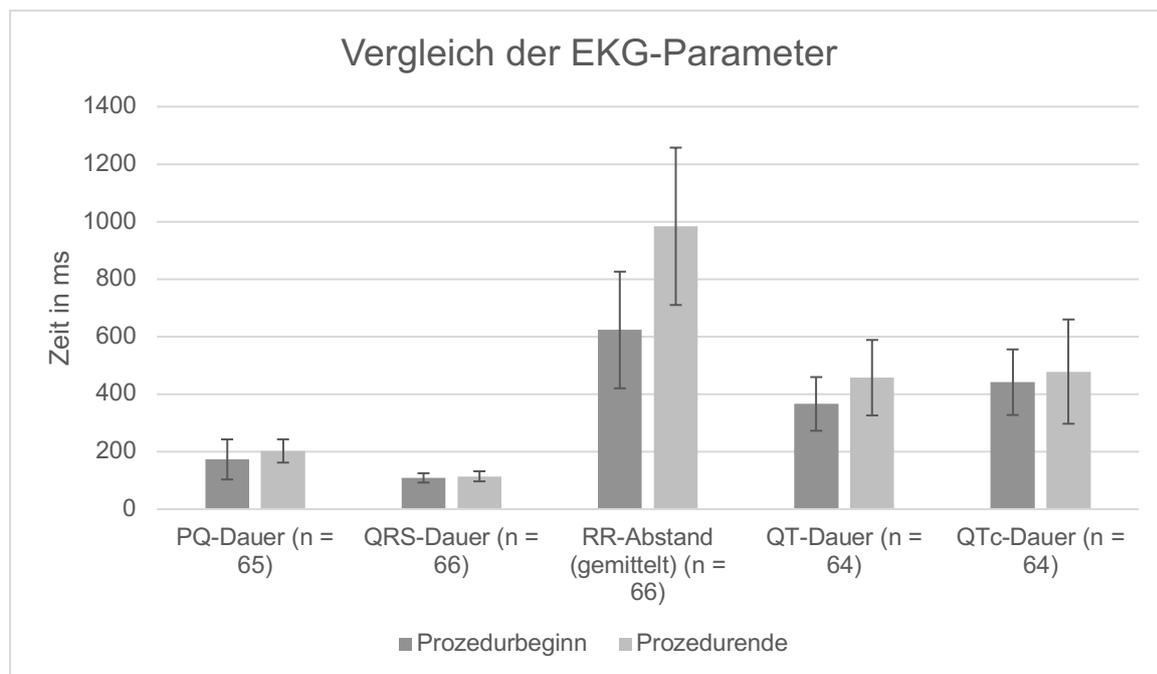


Abbildung 9: Balkendiagramm: Gegenüberstellung der verschiedenen EKG-Zeitintervalle im Prä-/Post-Vergleich).

ms = Millisekunden. n = Anzahl.

#### 4.3.6 Daten des automatisierten Mappings

Die Daten für das automatisierte Mapping wurden für die NavX®-Gruppe am Beginn der Ablationsprozedur erhoben. Im Hintergrund wurde ebenfalls für die konventionelle Gruppe ein automatisiertes Mapping durchgeführt. Diese Daten wurden aber

intraprozedural nicht verwendet und sind daher auch in folgender Gegenüberstellung nicht aufgeführt.

In 51,52 % der Fälle konnte NavX® den AT-Ursprung korrekt lokalisieren. Allerdings handelte es sich hierbei um ein verhältnismäßig großes Areal mit frühzeitiger Aktivierung oder auch mehreren auffälligen Arealen. In 30,3 % der Fälle war die Lokalisation ebenfalls präzise und führte so zu einer spezifischen Terminierung an der automatisch ermittelten Position. Hingegen kam es in 48,48 % der Fälle zu einer inkorrekten AT-Lokalisation durch NavX® (vgl. Kapitel 4.3.7.1, Abbildung 10). Dafür waren diverse Gründe ursächlich. So waren bspw. die Map nicht auswertbar bzw. aussagekräftig, die AT spontan terminiert oder zu wenige Punkte aufgrund fehlender Voltage erfasst.

Die Aussagekraft des Mappings hing ebenfalls von der Anzahl der für die Erstellung der 3D-Anatomie verwendeten Punkte ab. Im Durchschnitt wurden  $972,17 \pm 908,87$  Punkte erfasst, von denen letztlich  $569,83 \pm 443,96$  Punkte verwendet wurden. Die Automap-Zeit betrug durchschnittlich  $7,61 \pm 3,92$  min.. In 65,71 % der Fälle erfolgte aus unterschiedlichen Gründen ein erneutes Mapping (Remap).

Daten für die Erstellung des automatisierten Mappings	
Klinische Parameter	NavX®-Gruppe
Korrektheit, % (n = 33)	51,52
Präzision, % (n = 33)	30,3
Anzahl an Punkten, insgesamt, n (n = 35)	$972,17 \pm 908,87$
Anzahl an Punkten, verwendet, n (n = 35)	$569,83 \pm 443,96$
Automap-Zeit, min (n = 30)	$7,61 \pm 3,92$
Remap, % (n = 35)	65,71

*Tabelle 8: Übersicht der Parameter für das automatisierten Mappings der NavX®-Gruppe. Die Daten wurden retrospektiv über die archivierten NavX®-Protokolle und Bilddateien ausgewertet. min = Minuten. n = Anzahl.*

### 4.3.7 Einflussfaktoren auf Prozedurdauer und Terminierungszeit

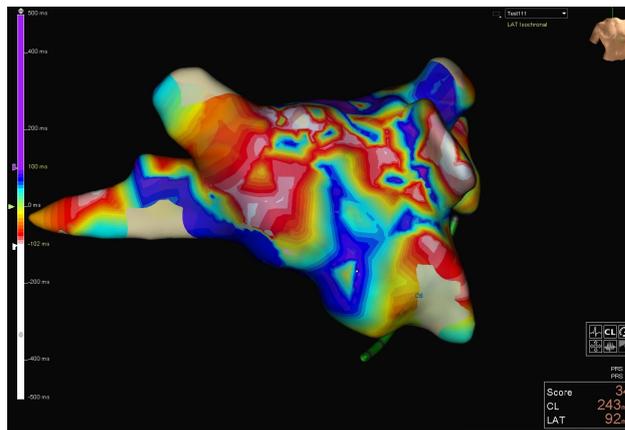
#### 4.3.7.1 Einfluss der Korrektheit bzw. Korrektheit und Präzision von NavX® auf die Prozedurdauer bzw. Terminierungsdauer

Die Genauigkeit der Lokalisation von Terminierungsstellen durch NavX® wurde in drei Gruppen eingeteilt: nicht korrekt und nicht präzise; korrekt und nicht präzise; korrekt

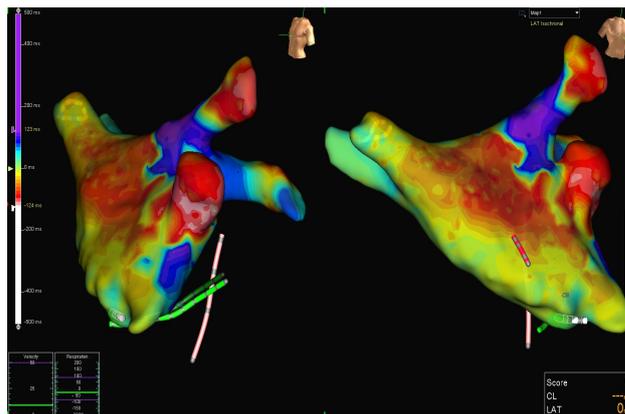
## Ergebnisse

und präzise (siehe Abbildung 10). Als „korrekt“ wurde dabei eine Lokalisation definiert, welche zwar das Zielareal mit einbezog, jedoch auch weitere irrelevante Gebiete als frühzeitig aktiv markierte und somit unpräzise war. Wurde das Terminierungsgebiet exakt und eindeutig durch NavX® vorhergesagt, erfolgte eine Definition als „korrekt und präzise“. Als „nicht korrekt“ wurde hingegen eine Vorhofaktivierung ohne erkennbaren Fokus definiert.

**Nicht korrekt:**



**Korrekt:**



**Korrekt und präzise:**

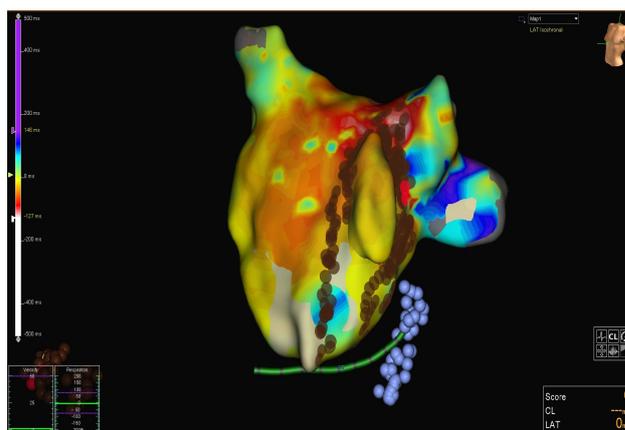


Abbildung 10: Darstellung der Vorhofanatomie mit automatisiertem Latency-Mapping durch NavX®. Die Farbskalierung entspricht der Aktivierungszeit des Atriums (500 ms vor (weiß) bis 500 ms nach (violett) Aktivierung der Referenzelektrode im CS). Beispielhaft sind drei aufgetretene Situationen dargestellt. „Nicht korrekt“: Diffuses Verteilungsmuster der Vorhofaktivierung ohne Fokus, bei Terminierung am CTI; „Korrekt“: Mehrere Fokuszonen, wovon eine zu einer spezifischen Terminierung am LAA (posterior) führte; „Korrekt und präzise“: Konkrete Darstellung einer Fokuszone mit konformen Ablationspunkten und spezifischer Terminierung am LAA (Ridge). CS = Coronarsinus. CTI = cavotrikuspidaler Isthmus. LAA = linkes Vorhofohr. ms = Millisekunden.

Da keine Normalverteilung vorlag, erfolgte ein Vergleich der drei Gruppen anhand der NavX<sup>®</sup>-Parameter in Bezug auf den Einfluss auf Prozedur- bzw. Terminierungsdauer mittels Kruskal-Wallis-Test.

In Bezug auf die gesamte Prozedurdauer konnten keine Unterschiede innerhalb der Gruppen festgestellt werden ( $P = 0,19$ ). Die Korrektheit oder sogar Korrektheit und Präzision der NavX<sup>®</sup>-Angaben scheinen demnach keinen Einfluss auf die Gesamtprozedurdauer zu haben.

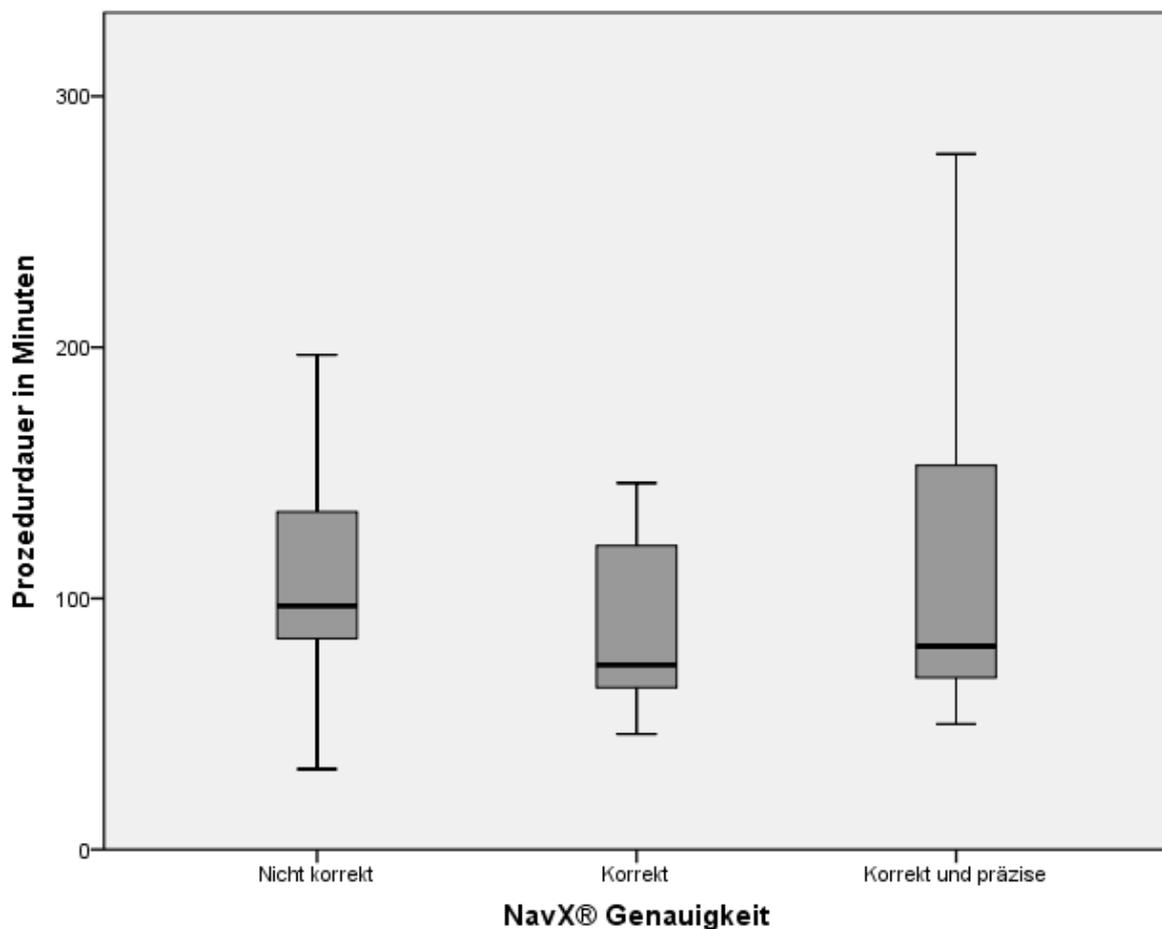


Abbildung 11: Boxplot: Vergleich der drei Gruppen (Nicht korrekt; Korrekt; Korrekt und präzise) hinsichtlich des Einflusses auf die Gesamtprozedurdauer in Minuten.

Nicht korrekt:  $MW = 109,13 \pm 39,79$ ; korrekt:  $MW = 89,75 \pm 35,03$ ; korrekt und präzise:  $MW = 115,44 \pm 67,11$ . Kruskal-Wallis-Test  $P = 0,19$ . MW = Mittelwert.

Spezifiziert man die Betrachtung auf einen Vergleich bzgl. der Präzision („korrekt und präzise“ vs. „korrekt“ + „nicht korrekt“) zeigt der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ebenfalls keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $P = 0,076$ ).

Vergleicht man hingegen die drei Gruppen hinsichtlich des Einflusses auf die Dauer bis zur Terminierung der ersten AT, scheint es Tendenzen hinsichtlich einer kürzeren Terminierungsdauer bei „korrekter“ bzw. „korrekter und präziser“ Lokalisation von NavX® zu geben (P = 0,057).

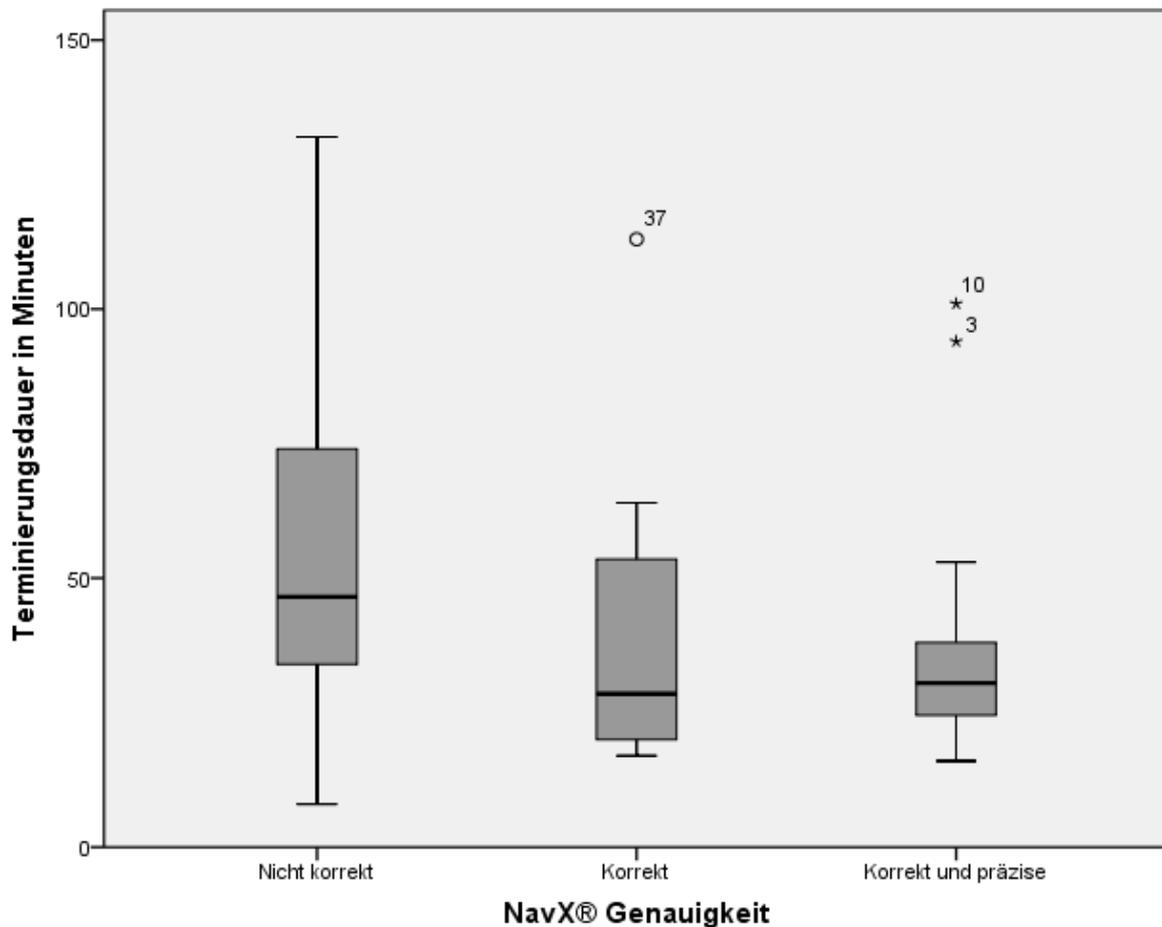


Abbildung 12: Boxplot: Vergleich der drei Gruppen (Nicht korrekt; Korrekt; Korrekt und präzise) hinsichtlich des Einflusses auf die Terminierungsdauer (Zeit bis zur Terminierung der ersten AT in Minuten).

Nicht korrekt: MW = 56,95 ± 33,41; korrekt: MW = 39,58 ± 28,28; korrekt und präzise: MW = 38,38 ± 24,71. Mit „\*“ und „°“ sind nicht miteinbezogene Ausreißer gekennzeichnet. Kruskal-Wallis-Test P = 0,057. AT = atriale Tachykardie. MW = Mittelwert.

Betrachtet man auch hier weitergehend den Vergleich von präziser („korrekt und präzise“) und nicht-präziser („korrekt“ und „nicht korrekt“) NavX®-Lokalisation, zeigt sich aber weiterhin kein Unterschied zwischen den Gruppen (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test; P = 0,08).

#### 4.3.7.2 Einfluss des AT-Typs auf die Prozedurdauer und Terminierungszeit

Eine weitere Fragestellung war, ob der AT-Typ (Fokale AT; Makro-Reentry-AT; Localized-Reentry-AT) Auswirkungen auf die Prozedurdauer oder Terminierungszeit hat. Da keine Normalverteilung vorlag, erfolgte ein Vergleich der drei Gruppen anhand des AT-Typs in Bezug auf den Einfluss auf Prozedur- bzw. Terminierungsdauer mittels Kruskal-Wallis-Test. Hintergrund der Analyse war, ob die unterschiedlichen AT-Typen zu Differenzen in der Komplexität der Ablation führen und damit die Dauer des Eingriffs beeinflussen würden.

Es konnte kein Unterschied zwischen den drei AT-Typen hinsichtlich der Auswirkungen auf die Prozedurdauer festgestellt werden ( $P = 0,31$ ).

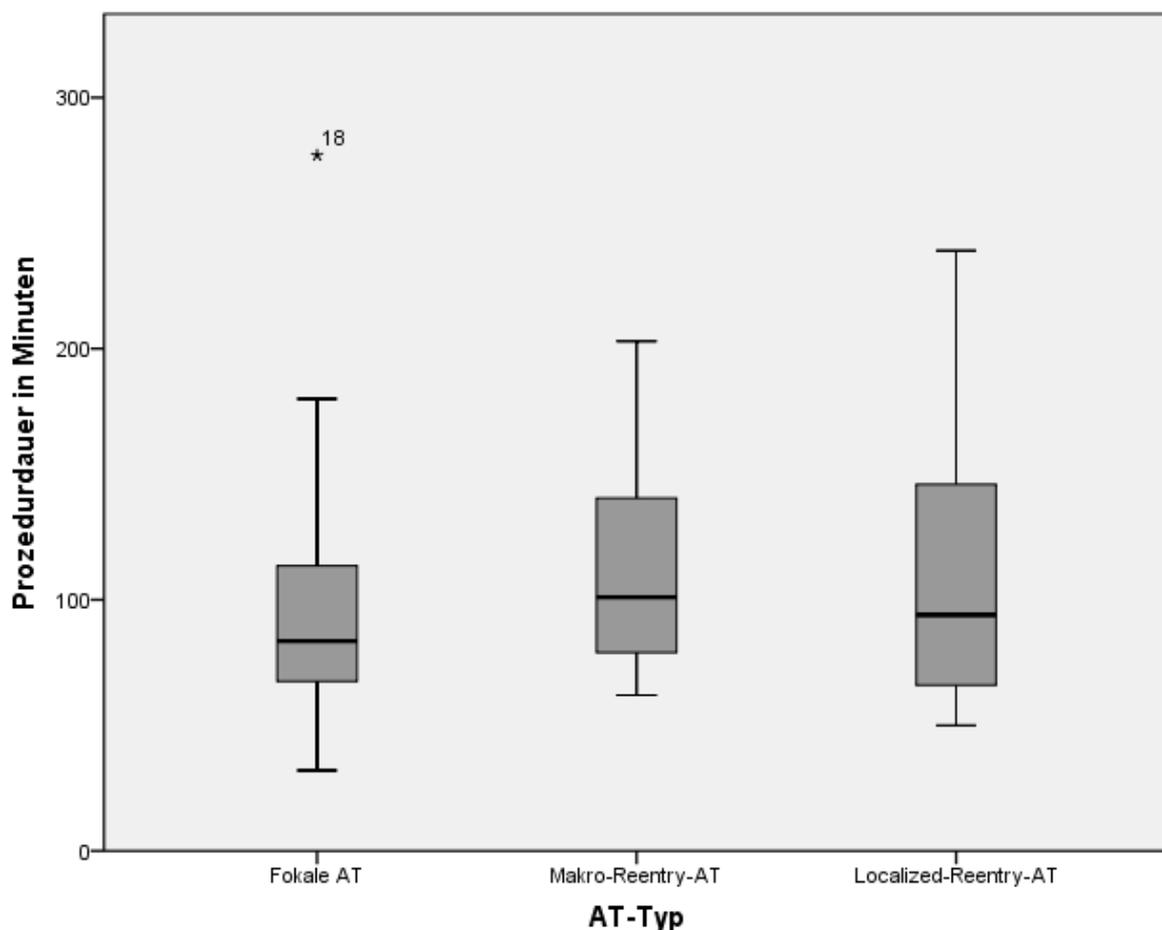


Abbildung 13: Boxplot: Vergleich der drei AT-Typen (Fokale AT; Makro-Reentry-AT; Localized-Reentry-AT) hinsichtlich des Einflusses auf die Gesamtprozedurdauer in Minuten.

Fokale AT:  $MW = 98,16 \pm 48,64$ ; Makro-Reentry-AT:  $MW = 111,32 \pm 42,26$ ; Localized-Reentry-AT:  $MW = 119,00 \pm 76,36$ ). Mit „\*“ sind nicht miteinbezogene Ausreißer gekennzeichnet. Kruskal-Wallis-Test  $P = 0,31$ . AT = atriale Tachykardie. MW = Mittelwert.

Fasst man die Gruppe der PatientInnen mit fokaler AT sowie mit Localized-Reentry-AT zusammen und führt einen Vergleich zu den PatientInnen mit Makro-Reentry-AT durch, zeigt sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Prozedurdauer (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test,  $P = 0,14$ ).

Bei Betrachtung des Einflusses des AT-Typs auf den akuten Terminierungserfolg der ersten AT erfolgte ebenfalls zunächst ein Vergleich der drei Gruppen (Fokale AT; Makro-Reentry-AT; Localized-Reentry-AT). Es scheint keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich des akuten Terminierungserfolgs zu geben ( $P = 0,11$ ).

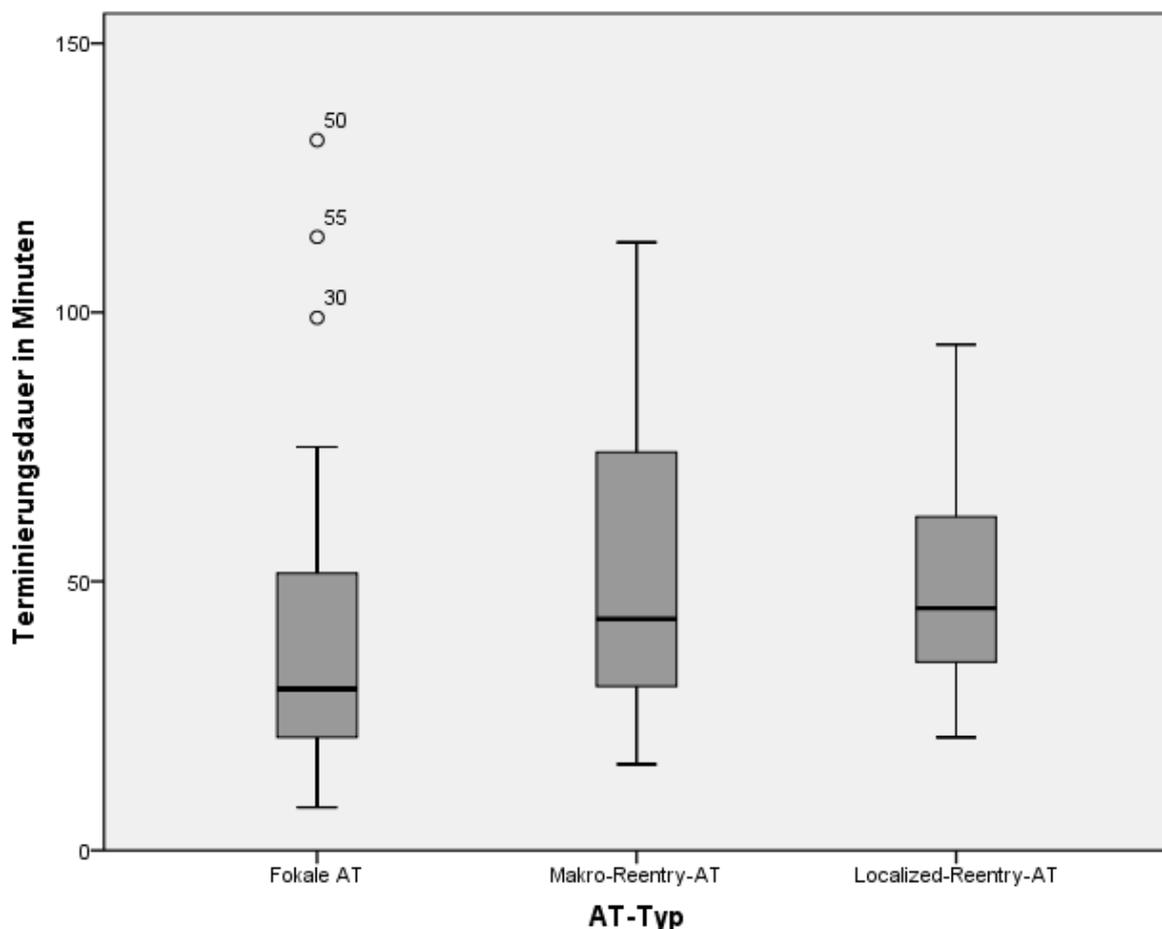


Abbildung 14: Boxplot: Vergleich der drei AT-Typen (Fokale AT; Makro-Reentry-AT; Localized-Reentry-AT) hinsichtlich des Einflusses auf die Terminierungsdauer der ersten AT in Minuten. Fokale AT:  $MW = 41,35 \pm 30,26$ ; Makro-Reentry-AT:  $MW = 51,75 \pm 27,09$ ; Localized-Reentry-AT:  $MW = 51,40 \pm 28,11$ . Mit „<sup>o</sup>“ sind nicht miteinbezogene Ausreißer gekennzeichnet. Kruskal-Wallis-Test,  $P = 0,11$ . AT = atriale Tachykardie. MW = Mittelwert.

Auch hier zeigt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen bei Zusammenfassung der fokalen ATs und Localized-Reentry-ATs gegenüber den Makro-Reentry-ATs (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test,  $P = 0,08$ ).

### 4.3.7.3 Zusammenhang von Automap-Zeit und Terminierungsdauer

Die Untersuchung des Zusammenhangs von Automap-Zeit und Terminierungsdauer wurde anhand der Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Hintergrund der Untersuchung war, ob ein zeitaufwendigeres Mapping entweder direkt zu einer gesteigerten Terminierungsdauer oder aber indirekt, über ein aufwendigeres und damit ggf. exakteres Mapping, zu einer kürzeren Terminierungsdauer führen würde. Hierbei konnte keine Korrelation zwischen den Parametern ermittelt werden ( $r = 0,55$ ,  $P = 0,7$ ).

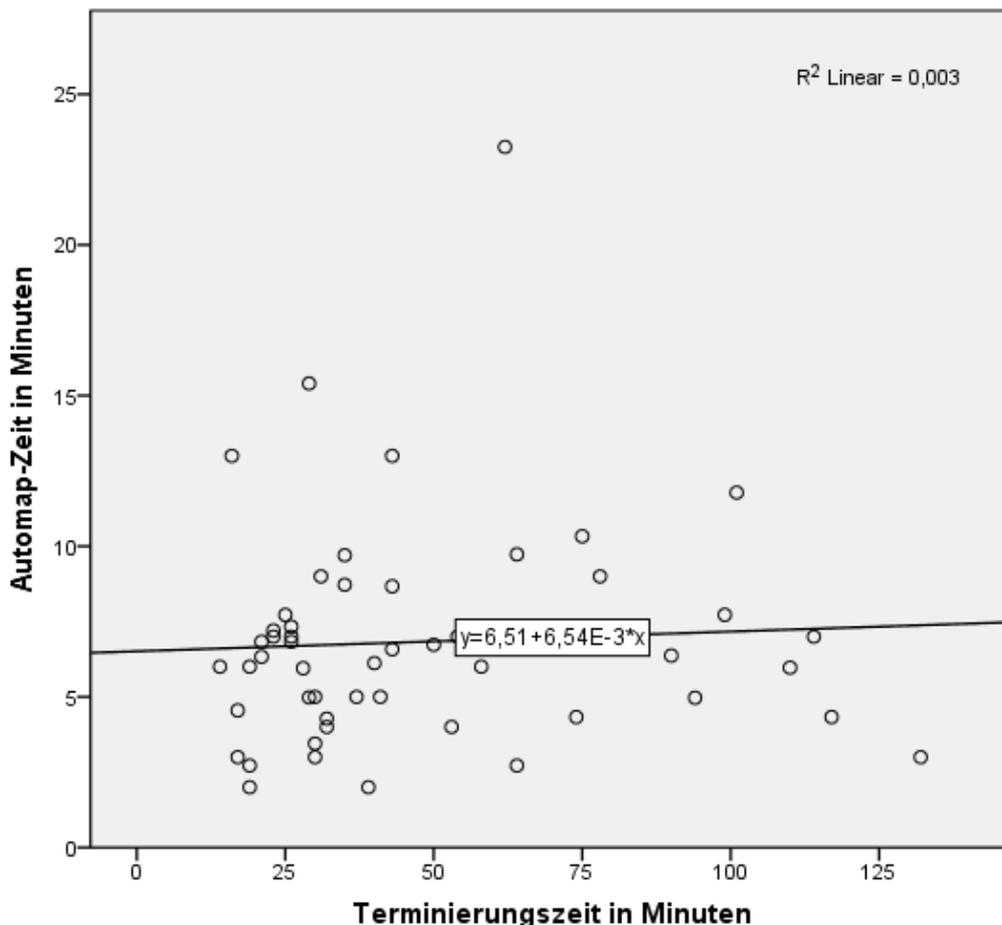


Abbildung 15: Korrelationsdiagramm: Zusammenhang von Automap-Zeit in Minuten und Terminierungsdauer in Minuten. Zusätzlich wurde eine lineare Regression mit Darstellung der Regressionsgeraden durchgeführt. Dabei zeigte sich keine Korrelation zwischen den beiden Variablen.

### 4.3.8 Komplikationen

Bei der Katheterablation der 67 PatientInnen kam es lediglich in zwei Fällen zu einer schweren (major) Komplikation. Diese äußerten sich als Perikarderguss mit hämodynamischer Relevanz hinsichtlich einer Perikardtamponade ( $n = 1$  (1,5 %),

konventionelle Gruppe) sowie einer Leistenkomplikation in Form einer AV-Fistel ( $n = 1$  (1,5 %), konventionelle Gruppe). Es traten bei keinem Patienten ösophagoatriale Fisteln auf.

Daneben gab es noch einige kleinere (minor) Komplikationen, die keiner weiteren Behandlung bedurften und lediglich beobachtet wurden. Die häufigste Minorkomplikation war ein Perikarderguss bzw. -saum ohne hämodynamische Relevanz ( $n = 6$  (9,0 %)). Davon waren fünf PatientInnen der konventionellen und ein Patient der NavX®-Gruppe zugehörig. In einem Fall kam es zu einer Leistenkomplikation hinsichtlich einer unkomplizierten Nachblutung ( $n = 1$  (1,5 %), konventionelle Gruppe). Im weiteren Verlauf der Behandlung wurde einem Patienten ein Zwei-Kammer-Schrittmacher sowie einem Patienten ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) eingesetzt. Beide waren der konventionellen Gruppe zugehörig. Es kam zu keinem Todesfall, der als direkte Folge auf die Katheterablation zurückzuführen gewesen wäre.

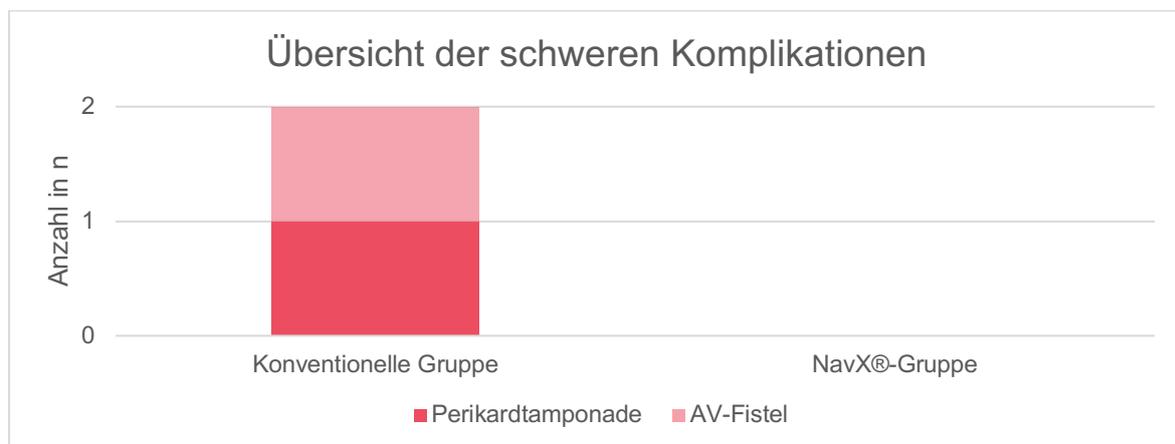


Abbildung 16: Säulendiagramm: Übersicht der aufgetretenen schweren (major) Komplikationen in absoluten Zahlen während der Nachbeobachtungsphase ( $n = 67$ ). Diese äußerten sich in Form einer Perikardtamponade (1,5 %), sowie einer AV-Fistel (1,5 %; beide innerhalb der konventionellen Gruppe). AV-Fistel = arteriovenöse Fistel.  $n =$  Anzahl.

## 4.4 Follow-Up

### 4.4.1 Outcome in der Langzeitbeobachtung

Die Nachbeobachtungsphase betrug für das Gesamtkollektiv durchschnittlich  $20,06 \pm 8,97$  Monate. Die Zeit bis zum ersten Rezidiv, ohne Berücksichtigung von Ereignissen in der Blanking Period („ausgenommen Blanking Period“), belief sich insgesamt auf  $12,27 \pm 8,39$  Monate. Es gab keinen Unterschied im Gruppenvergleich hinsichtlich der

Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs ( $12,83 \pm 9,30$  vs.  $11,74 \pm 7,62$  Monate;  $P = 0,87$ ). Die im Follow-Up durchgeführten Kardioversionen beliefen sich auf  $0,61 \pm 1,33$  für die Gesamtpopulation. Auch hier bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $0,71 \pm 1,69$  vs.  $0,50 \pm 0,76$ ;  $P = 0,50$ ). Auch hinsichtlich der Anzahl an Folgeprozeduren konnte kein Unterschied zwischen NavX<sup>®</sup>- und konventioneller Gruppe festgestellt werden ( $0,54 \pm 0,85$  vs.  $0,38 \pm 0,61$ ,  $P = 0,59$ ).

Der Hauptendpunkt dieser Studie ist die Rezidivfreiheit im Follow-Up. Dieser wurde über das letzte Langzeit- und/oder Ruhe-EKG in der ambulanten Nachkontrolle erfasst. Für das Gesamtkollektiv ( $n = 67$ ) waren 47 (70,15 %) der PatientInnen zum Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle im Sinusrhythmus. In der konventionellen Gruppe waren 24 PatientInnen (75,00 %) im Sinusrhythmus. In der NavX<sup>®</sup>-Gruppe hatten 23 PatientInnen (65,71 %) im Follow-Up einen Sinusrhythmus ( $P = 0,42$ ). Demnach gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

In der konventionellen Gruppe hatten 6 PatientInnen (18,75 %) eine AT sowie 2 PatientInnen (6,25 %) AF als Rhythmus zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups. Bei der NavX<sup>®</sup>-Gruppe kam es in 8 Fällen (22,86 %) zu einer AT, in 2 Fällen (5,71 %) zu AF und in jeweils einem Fall (jeweils 2,86 %) zu typischem bzw. atypischem Vorhofflattern.

Die „Hazard Time“ ist definiert als rezidivfreies Überleben in der Nachbeobachtungsphase. Diese lag für das Gesamtkollektiv bei  $15,32 \pm 10,26$  Monaten. Es war ein Trend hinsichtlich einer längeren „Hazard Time“ in der NavX<sup>®</sup>-Gruppe im Vergleich zur konventionellen Gruppe zu beobachten ( $17,45 \pm 10,70$  vs.  $13,06 \pm 9,41$  Monate;  $P = 0,10$ ). Die Ergebnisse der Nachbeobachtungphase sind in der folgenden Tabelle nochmals dargestellt.

<b>Ergebnisse der Langzeitnachbeobachtung</b>				
<b>Klinischer Parameter</b>	<b>Konventionell</b>	<b>NavX®</b>	<b>Gesamt</b>	<b>P-Wert</b>
Dauer Follow-Up, Monate (n = 67)	18,32 ± 9,05	21,65 ± 8,71	20,06 ± 8,97	0,13
Zeit bis zum ersten Rezidiv, Monate (n = 42)	5,67 ± 8,09	8,03 ± 7,38	6,74 ± 7,77	0,06
Zeit bis zum ersten Rezidiv (ausgenommen Blanking Period), Monate (n = 41)	11,74 ± 7,62	12,83 ± 9,30	12,27 ± 8,39	0,87
Anzahl an EKV im Follow-Up, n (n = 67)	0,50 ± 0,76	0,71 ± 1,69	0,61 ± 1,33	0,50
Anzahl an Folgeprozeduren, n (n = 67)	0,38 ± 0,61	0,54 ± 0,85	0,46 ± 0,75	0,59
Endrhythmus (letztes Follow-Up) im SR, % (n = 67)	75,00	65,71	70,15	0,42
Hazard Time, Monate (n = 66)	13,06 ± 9,41	17,45 ± 10,70	15,32 ± 10,26	0,10

*Tabelle 9: Darstellung der Hauptergebnisse aus der Langzeitnachbeobachtung. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der beiden Untersuchungsgruppen sowie der Gesamtpopulation. EKV = Elektrische Kardioversion. n = Anzahl. SR = Sinusrhythmus.*

#### **4.4.2 Überlebenszeitanalysen hinsichtlich Arrhythmiefreiheit**

Im Folgenden wurde eine Analyse von Überlebenszeiten, definiert als rezidivfreies Überleben, abhängig von unterschiedlichen Einflussfaktoren durchgeführt.

##### **4.4.2.1 Arrhythmiefreiheit in Abhängigkeit der Randomisierung**

###### **(Konventionell vs. NavX®)**

Es zeigt sich kein Unterschied (Log-Rank-Test, P = 0,871) hinsichtlich der Arrhythmiefreiheit bezüglich der Randomisierung zu einer der beiden Studiengruppen. Es ist allerdings eine Tendenz zu beobachten, dass initial die Kurve der konventionellen Gruppe über der NavX®-Gruppe verläuft. Ungefähr zum Zeitpunkt der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit (ca. 600 Tage) kehrt sich dieser Verlauf um.

Von diesem Zeitpunkt an liegt die NavX®-Kurve oberhalb jener der konventionellen Gruppe.

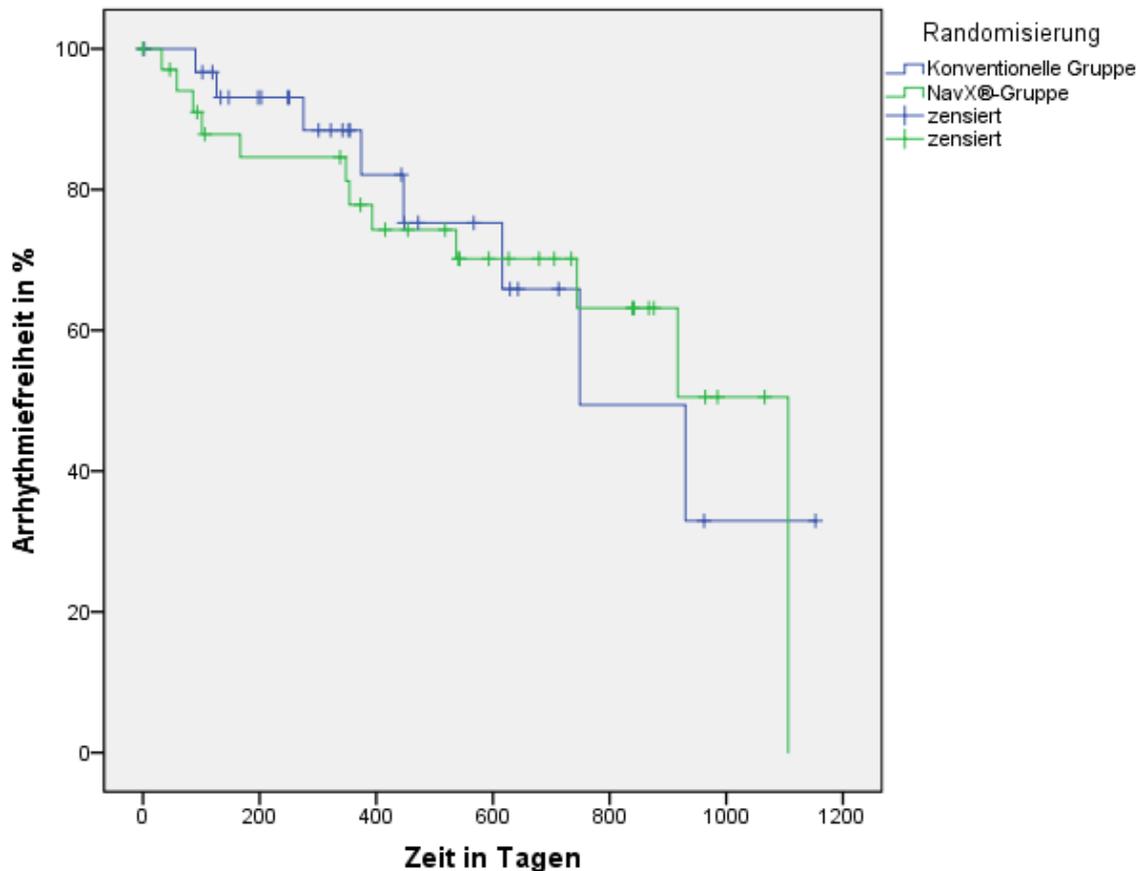


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben im Vergleich zwischen den beiden Untersuchungsgruppen: Konventionelle Gruppe (blaue Kurve), NavX®-Gruppe (grüne Kurve) ( $n = 66$ ).

Die PatientInnen wurden aufgrund einer atrialen Tachykardie zwischen 04/2016 und 02/2019 am Zentrum für Kardiologie II der Universitätsmedizin Mainz katheterablatiert. Konventionelle Gruppe (blau): Mapping der AT mittels Pace-, Entrainment-, und Frühzeitigkeitsmessungen, NavX®-Gruppe (grün): Mapping der AT mittels elektroanatomischen Mapping-Systems NavX®-EnSite Precision. Log-Rank-Test  $P = 0,871$ .  $n = \text{Anzahl}$ .

#### 4.4.2.2 Arrhythmiefreiheit in Abhängigkeit des Auftretens eines Rezidivs in der Blanking Period

Eine weitere Frage ist, ob das Auftreten eines Rezidivs in der 90-tägigen Blanking Period einen Einfluss auf die Arrhythmiefreiheit während des gesamten Follow-Up-Zeitraums hat. Die Überlebenszeitkurven deuten auf einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen hin. Dabei zeigt sich ein Vorteil bezüglich der Arrhythmiefreiheit bei PatientInnen, die kein Rezidiv in der 90-tägigen Blanking Period hatten. Zum Zeitpunkt des medianen Überlebens (kumulatives Überleben bei 50 %) liegt die Kurve für die

PatientInnen mit Rezidiv in der Blanking Period deutlich unter der Kurve der PatientInnen ohne Rezidiv (Log-Rank-Test,  $P = 0,009$ ).

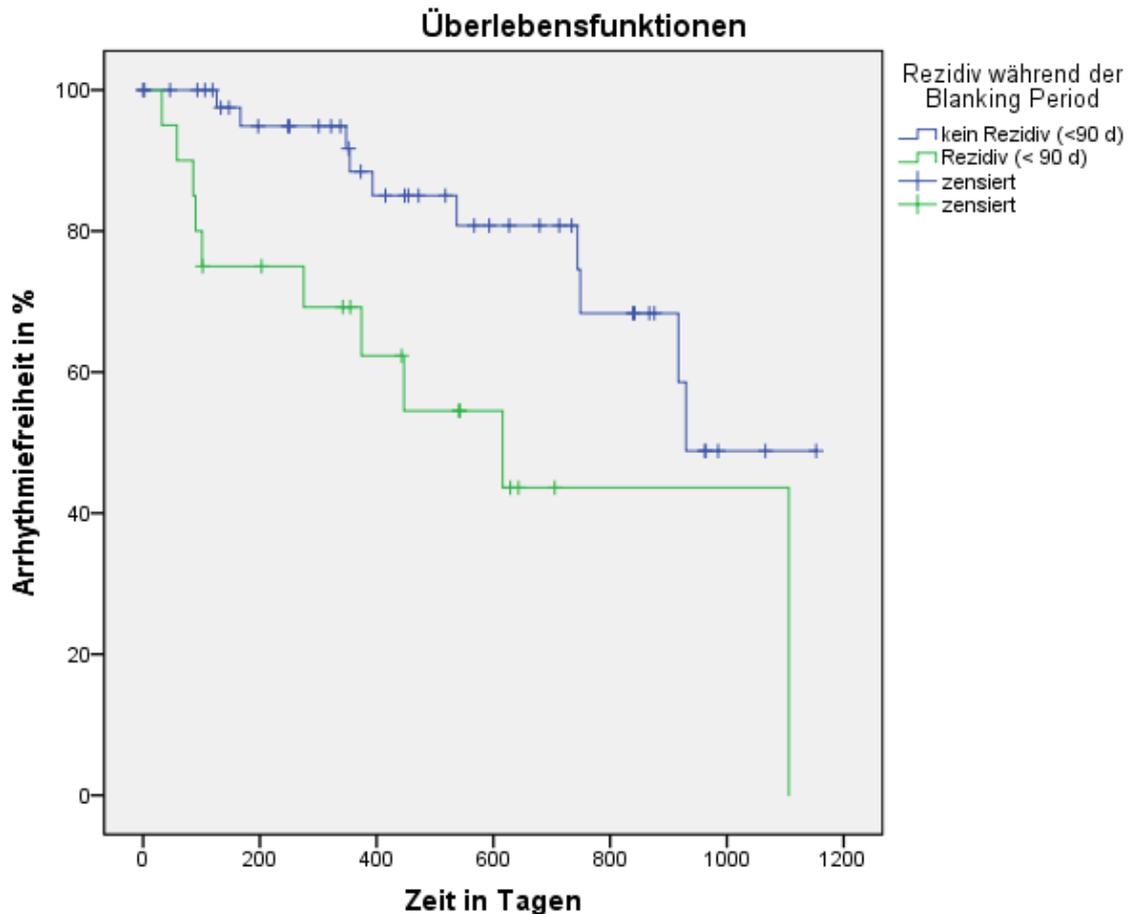


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben im Vergleich zwischen PatientInnen mit und ohne Rezidiv in der 90-tägigen Blanking Period: kein Rezidiv während Blanking Period (blaue Kurve), Rezidiv während Blanking Period (grüne Kurve) ( $n = 67$ ).

Die PatientInnen wurden aufgrund einer atrialen Tachykardie zwischen 04/2016 und 02/2019 am Zentrum für Kardiologie II der Universitätsmedizin Mainz katheterabliert. Kein Rezidiv während Blanking Period (blau): kein Arrhythmie rezidiv innerhalb der ersten 90 Tage nach der Indexprozedur; Rezidiv während Blanking Period (grün): Arrhythmie rezidiv innerhalb der ersten 90 Tage nach der Indexprozedur. Log-Rank-Test  $P = 0,009$ .  $d = \text{Tage}$ .  $n = \text{Anzahl}$ .

#### 4.4.2.3 Arrhythmiefreiheit in Abhängigkeit des Auftretens von

##### Vorhofflimmern während der Prozedur

Das Auftreten von AF während der Indexprozedur wurde ebenfalls als potenzielle Einflussvariable auf die Arrhythmiefreiheit während des Follow-Ups untersucht. Insgesamt zeigt sich über den gesamten Follow-Up-Zeitraum kein Unterschied im Log-Rank-Test ( $P = 0,148$ ). Der Breslow-Rank-Test hingegen, welcher mehr Gewicht auf Ereignisse zu früheren Zeitpunkten legt, zeigt ein  $P < 0,05$  ( $P = 0,04$ ). Hiernach haben PatientInnen ohne AF während der Prozedur in der Tendenz einen Vorteil bezüglich der langfristigen Arrhythmiefreiheit.

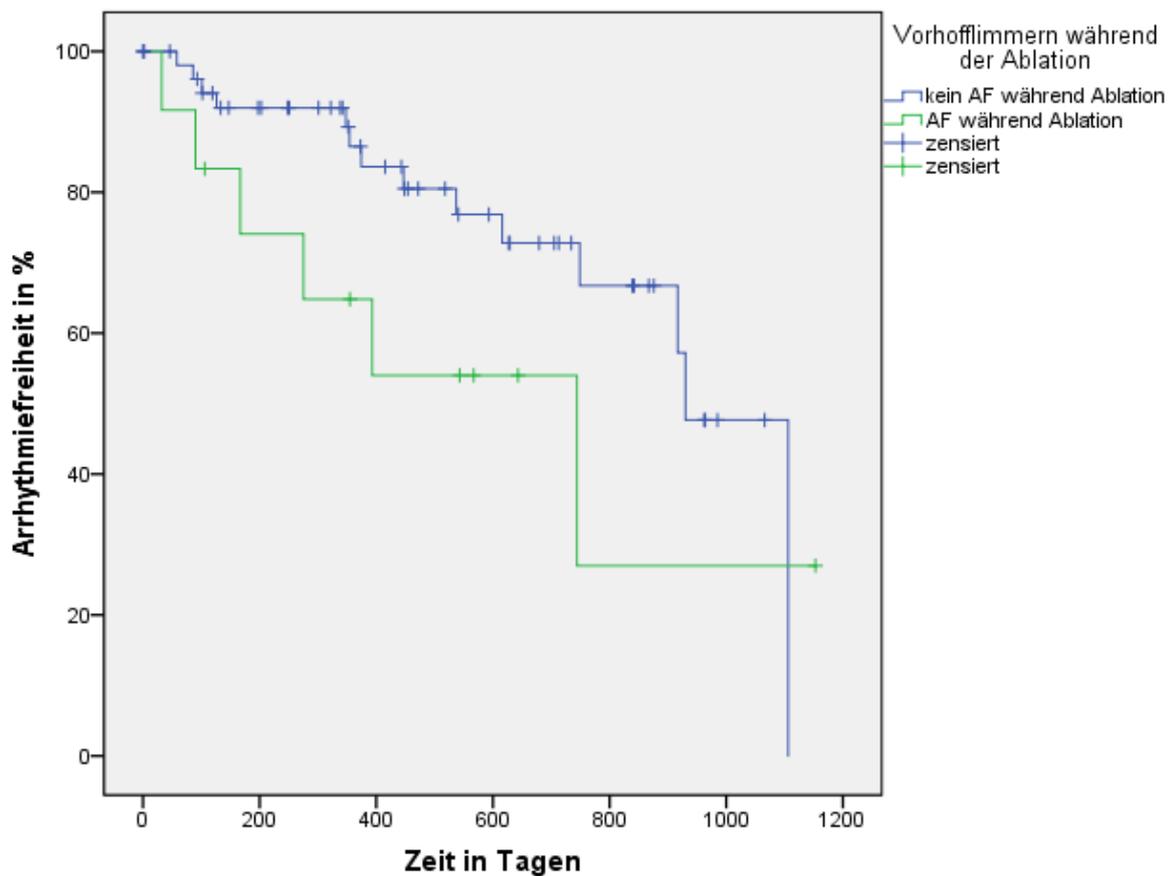


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben im Vergleich zwischen PatientInnen mit und ohne Vorhofflimmern während der Ablation: kein AF während Ablation (blaue Kurve), AF während der Ablation (grüne Kurve) (n = 67).

Die PatientInnen wurden aufgrund einer atrialen Tachykardie zwischen 04/2016 und 02/2019 am Zentrum für Kardiologie II der Universitätsmedizin Mainz katheterablatiert. Kein AF während Ablation (blaue Kurve): Kein intraprozedurales Auftreten von AF während der Indexprozedur; AF während der Ablation (grüne Kurve): intraprozedurales Auftreten von AF während der Indexprozedur. Log-Rank-Test  $P = 0,148$ , Breslow-Rank-Test  $P = 0,04$ . AF = Vorhofflimmern. n = Anzahl.

#### 4.4.2.4 Arrhythmiefreiheit in Abhängigkeit der Anlage von linksatrialen

##### Linien

Die Anlage von linksatrialen Linien wurde in Abhängigkeit der Komplexität des Eingriffs durchgeführt. Linksatriale Linien werden in der Behandlung von Makro-Reentry-Tachykardien ablatiert oder im Rahmen von Defragmentierungsablationen angelegt. Bis zum etwa 26. Monat verläuft die Überlebenszeitkurve für die PatientInnen mit linksatrialen Linien unterhalb der Kurve für die PatientInnen ohne linksatriale Linienablation. Ab diesem Zeitpunkt gleichen sich die Kurven an und verlaufen weitgehend parallel zueinander. Die Anlage von linksatrialen Linien scheint demnach zu keinem wesentlichen Unterschied zwischen den Gruppen zu führen (Log-Rank-Test,  $P = 0,25$ ).

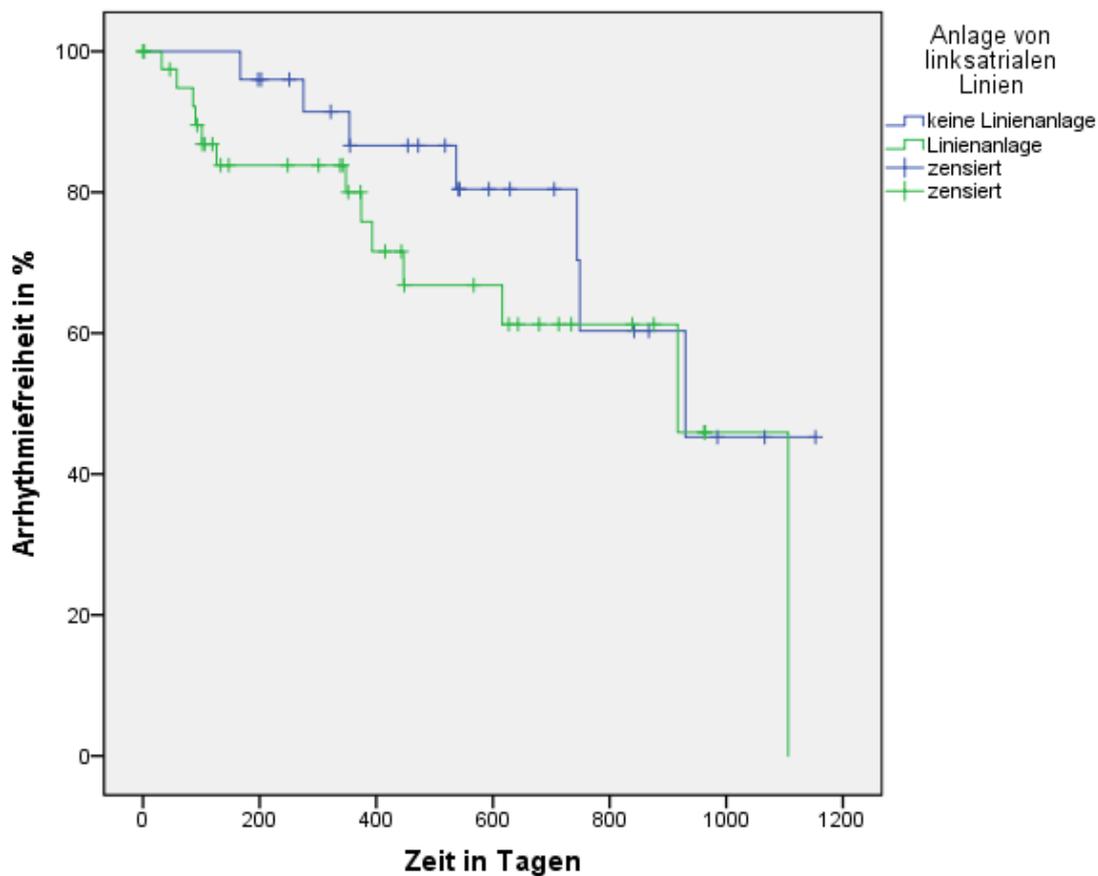


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben im Vergleich zwischen PatientInnen mit und ohne Anlage von linksatrialen Linien: keine Anlage von linksatrialen Linien (blaue Linie), Anlage von linksatrialen Linien (grüne Linie) ( $n = 67$ ).

Die PatientInnen wurden aufgrund einer atrialen Tachykardie zwischen 04/2016 und 02/2019 am Zentrum für Kardiologie II der Universitätsmedizin Mainz katheterablatiert. Keine Anlage von linksatrialen Linien (blaue Linie): Keine linksatriale Linienablation während der Indexprozedur; Anlage von linksatrialen Linien (grüne Linie): Linksatriale Linienablation während der Indexprozedur. Log-Rank-Test  $P = 0,25$ .  $n =$  Anzahl.

#### 4.4.2.5 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der intraprozeduralen

##### Reinduzierbarkeit

Die Reinduzierbarkeit bezieht sich auf eine mögliche intraprozedurale Induktion einer neuen AT, nachdem die initiale AT ablatiert wurde. Die Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor Reinduzierbarkeit der ersten AT während der Indexprozedur ergibt keinen Unterschied in der Arrhythmiefreiheit für beide Gruppen während des Follow-Ups. Die Reinduzierbarkeit scheint demnach keinen Einfluss auf das rezidivfreie Langzeitüberleben zu haben (Log-Rank-Test,  $P = 0,986$ ).

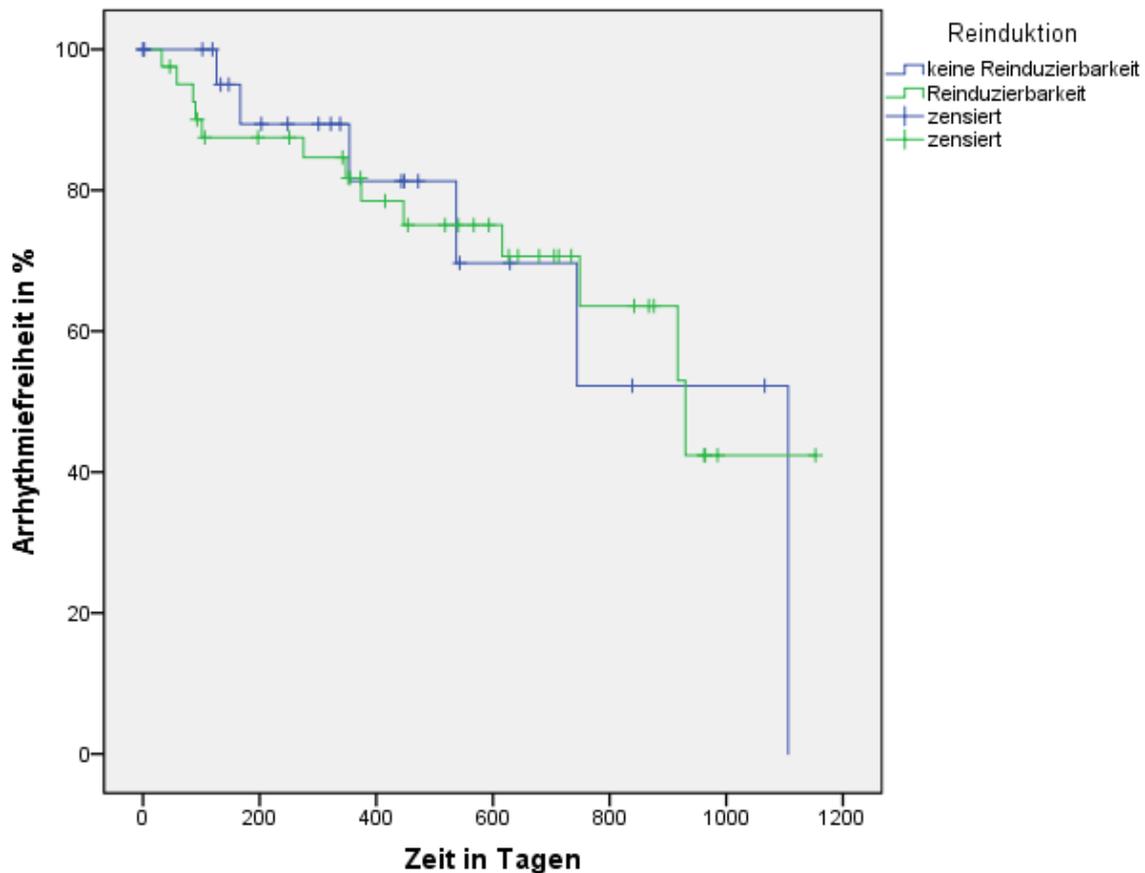


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives arrhythmiefreies Überleben im Vergleich zwischen PatientInnen mit und ohne Reinduzierbarkeit der AT während der Indexprozedur: keine Reinduzierbarkeit während der Indexprozedur (blaue Linie), Reinduzierbarkeit während der Indexprozedur (grüne Linie) ( $n = 66$ ).

Die PatientInnen wurden aufgrund einer atrialen Tachykardie zwischen 04/2016 und 02/2019 am Zentrum für Kardiologie II der Universitätsmedizin Mainz katheterablatiert. Keine Reinduzierbarkeit während der Indexprozedur (blaue Linie): Keine intraprozedurale Reinduzierbarkeit einer AT während der Indexprozedur; Reinduzierbarkeit während der Indexprozedur (grüne Linie): intraprozedurale Reinduzierbarkeit einer AT während der Indexprozedur. Log-Rank-Test  $P = 0,986$ . AT = atriale Tachykardie.  $n =$  Anzahl.

#### 4.4.3 Veränderung der Einnahme von Antiarrhythmika im Prä- und Post-

##### Vergleich

Der Anteil der PatientInnen ohne Einnahme von Antiarrhythmika (AAD) blieb vor und nach der Prozedur mit 51 PatientInnen (76,1 %) konstant. Bei den AADs gab es bei Amiodaron (8 vs. 8; 11,9 vs. 11,9 %) und Dronedaron (2 vs. 2; 3,0 vs. 3,0 %) ebenfalls keine Veränderungen im Vergleich der Zeitpunkte. Es gab lediglich bei einem Patienten eine AAD-Umstellung von Propafenon (1 vs. 0, 1,5 vs. 0 %) auf Flecainid (5 vs. 6, 7,5 vs. 9,0 %).

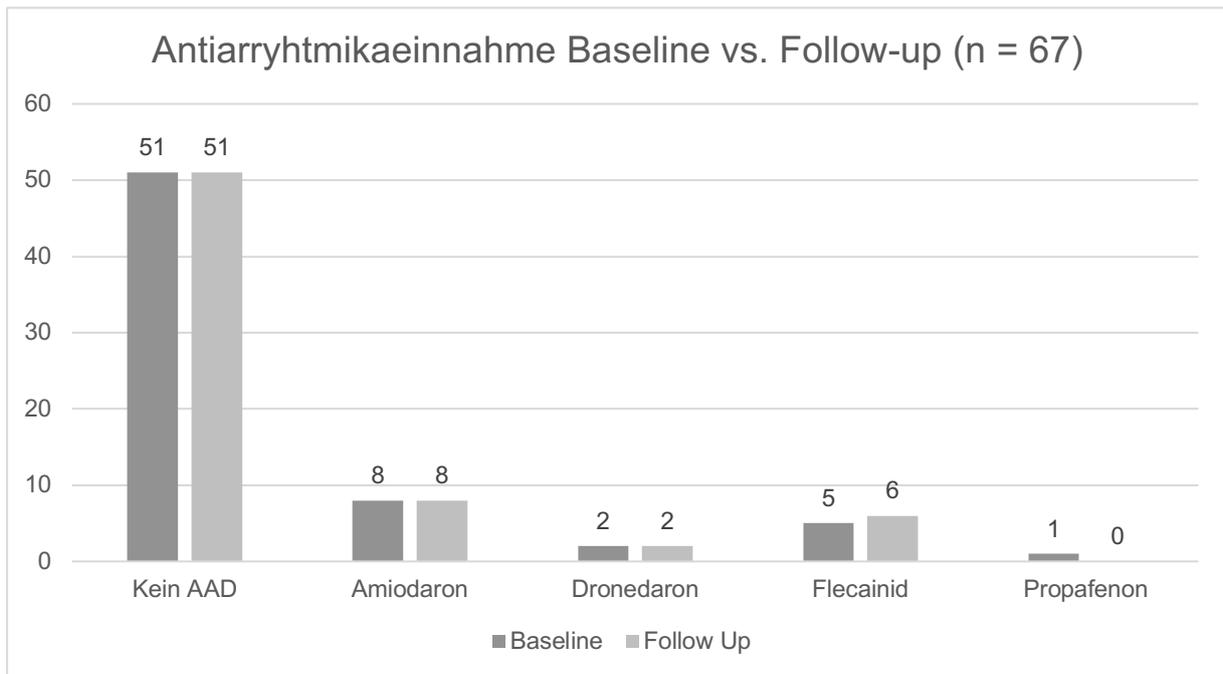


Abbildung 22: Balkendiagramm: Übersicht der Einnahme von Antiarrhythmika im Prä-/Post-Vergleich, dargestellt in absoluten Zahlen (n = 67).  
n = Anzahl.

## 5 Diskussion

### 5.1 Haupterkenntnisse der Studie

Die Kernaussagen dieser Arbeit beziehen sich einerseits auf das langfristige Outcome der beiden Untersuchungsgruppen in Bezug auf die Arrhythmiefreiheit und andererseits auf die kurzfristigen intraprozeduralen Parameter im Gruppenvergleich.

Dabei zeigten sich für den Hauptendpunkt als Rezidivfreiheit im letzten Follow-Up-EKG keine Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsarmen. Der Großteil der im Mittel  $20,06 \pm 8,97$  Monate nachbeobachteten PatientInnen befand sich zu diesem Zeitpunkt im Sinusrhythmus. Die Hazard-Time, definiert als rezidivfreies Überleben in der Nachbeobachtungsphase, zeigte lediglich eine Tendenz hinsichtlich einer längeren Rezidivfreiheit in der NavX<sup>®</sup>-Gruppe. Die Überlebenszeitanalyse in Bezug auf die variable Arrhythmiefreiheit mittels Log-Rank-Test konnte diese Tendenz allerdings nicht bestätigen.

Hinsichtlich der intraprozeduralen Daten ergab sich ein Unterschied bezüglich einer kürzeren Prozedurdauer in der konventionellen Gruppe. Ebenfalls konnten weniger HFS-Abgaben sowie eine geringere Durchleuchtungszeit und Strahlendosis für diese Gruppe erfasst werden. Die theoretische Annahme, dass ein automatisiertes Mappingsystem die Strahlenbelastung und Prozedurdauer verringern würde, konnte damit nicht bestätigt werden.

### 5.2 Patientencharakteristika im Literaturvergleich

Der Vergleich der Patientencharakteristika zu Daten aus anderen Studien zur Ablation von PatientInnen mit AT nach vorausgegangener AF-Ablation ähnelt sich in vielen Punkten, zeigt jedoch auch gewisse Unterschiede bzgl. des Patientenkollektivs auf. Das Durchschnittsalter für die Gesamtpopulation von 67,3 Jahren der in die Studie eingeschlossenen PatientInnen lag etwas über dem Lebensalter von vergleichbaren Patientenkollektiven (Coffey et al., 2013, Patel et al., 2008, Rostock et al., 2010). Auch der Frauenanteil war mit 34,3 % deutlich höher als bei den Studien von Rostock et al. (23 %) und Patel et al. (18 %). In der Studie von Coffey et al. lag hingegen ein

vergleichbar hoher Frauenanteil vor (33 %) (Coffey et al., 2013, Patel et al., 2008, Rostock et al., 2010).

Der durchschnittliche BMI von 28,3 kg/m<sup>2</sup> des Gesamtkollektivs ist als präadipös einzuordnen (Herold, 2020). Der Einfluss eines erhöhten BMI auf die Prognose und Lebensqualität von AF-PatientInnen wird kontrovers diskutiert. Eine Metanalyse aus dem Jahr 2013 zeigte einen Trend hinsichtlich einer höheren Rezidivrate nach AF-Ablation (Zhuang et al., 2013). Einschränkend zeigte die Studie auf, dass die Rezidive dabei jedoch nicht zwangsläufig auf den BMI als unabhängigen Prädiktor zurückgeführt werden konnten, sondern im hohen Maße vom Auftreten von Begleiterkrankungen (bspw. strukturelle Herzerkrankungen) abhängig waren. Insbesondere die Vergrößerung des linken Vorhofs und damit einhergehende inflammatorische Reaktionen sind Prozesse, die bei (prä-)adipösen PatientInnen mit AF-Rezidiven assoziiert sind (Kurotobi et al., 2010). Nach Letsas et al. geht ein erhöhter BMI mit einer erhöhten intraprozeduralen Strahlenbelastung einher (Letsas et al., 2013). Auswirkungen auf das Risiko für ein Arrhythmie rezidiv nach AF-Ablation konnten in dieser Studie allerdings nicht beobachtet werden. Den Autoren zufolge scheint das Übergewicht der PatientInnen sowie dessen Begleiterscheinungen also in erster Linie potenzieller Einflussfaktor für intraprozedurale Parameter zu sein (Letsas et al., 2013). Andere Studien vermuten jedoch auch einen Einfluss des BMI als unabhängigen Prädiktor auf die Arrhythmiefreiheit nach Katheterablation (Chilukuri et al., 2010, Mohanty et al., 2012). Zusammenfassend scheinen somit insgesamt die mit dem Übergewicht einhergehenden pathophysiologischen Anpassungen prognosebestimmend zu sein.

Bei einem durchschnittlichen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von  $3,1 \pm 1,73$  erhielt das gesamte Studienkollektiv leitliniengerecht eine orale Antikoagulation (Brugada et al., 2019). Bei einem solchen Score ist das Schlaganfallrisiko bereits um etwa 3 % erhöht und die Indikation für eine Thromboseprophylaxe gerechtfertigt (Lip et al., 2010).

In der Gesamtpopulation wurden 65,67 % DOAKs (Direkte orale Antikoagulanzen) und 34,33 % Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon) verabreicht. Die Empfehlungen für die Auswahl der oralen Antikoagulans gehen auseinander, basieren aber auf den Richtlinien für das Therapiemanagement von AF (Brugada et al., 2019). Nach den Leitlinien-Updates zum Vorhofflimmern (2020) sowie denen zu Diabetes und

kardiovaskulären Erkrankungen (2019) der ESC werden die direkten oralen Antikoagulanzen als erste Wahl empfohlen (Cosentino et al., 2020, Hindricks et al., 2020). Gemäß der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) gelten allerdings weiterhin Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon als Standardtherapie (DGK, 2017). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat den Leitfaden für nicht-valvuläres AF allerdings Ende 2019 hinsichtlich einer gleichwertigen Empfehlung für DOAKs und Vitamin-K-Antagonisten angepasst (AkdÄ, 2019). Gründe für den bisher zurückhaltenden Einsatz in Deutschland waren fehlende Antidota gegen DOAKs sowie unzureichende Langzeitdaten zur Patientensicherheit bei vergleichbarer Wirksamkeit. Demnach ist die Auswahl der Antikoagulans eine individuelle Entscheidung. Diese ist abhängig von der Patientencharakteristik, der Begleitmedikation, der Präferenz des behandelnden Arztes und den Kosten (AkdÄ, 2019, Kovacs et al., 2015).

Der Großteil der PatientInnen hatte bereits eine lange Krankheitsgeschichte hinsichtlich supraventrikulärer Rhythmusstörungen. Die durchschnittliche Dauer der Arrhythmie lag für das Gesamtkollektiv bei  $1,79 \pm 2,08$  Monaten. Hierbei ergaben sich häufig Schwierigkeiten in der Erfassung des Arrhythmiebeginns. Das initiale Auftreten der Arrhythmie ist für die PatientInnen in vielen Fällen schwer zu definieren. Gründe dafür sind ein meist schleichender Beginn und die häufig zunächst asymptomatische Charakteristik (Dilaveris und Kennedy, 2017, Savelieva und Camm, 2000).

In den meisten echokardiografischen Parametern fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Dieses ist ein Hinweis dafür, dass die beiden Untersuchungsgruppen homogen randomisiert waren. Lediglich in der LAA-Flussgeschwindigkeit konnte ein Unterschied zwischen der konventionellen ( $41,52 \pm 16,36$  cm/s) und der NavX<sup>®</sup>-Gruppe ( $52,77 \pm 18,04$  cm/s) festgestellt werden. Die LAA-Geschwindigkeit der konventionellen Gruppe war dabei vergleichbar mit den Daten einer Studie zur LAA-Funktion von PatientInnen mit Vorhofflattern ( $42 \pm 18$  cm/s, (Santiago et al., 1994)). Für PatientInnen im Sinusrhythmus liegt der Normwert für die Kontraktions-LAA-Flussgeschwindigkeit zwischen 50-60 cm/s (Bansal und Kasliwal, 2012). Die PatientInnen der NavX<sup>®</sup>-Gruppe waren demnach zum Zeitpunkt der echokardiografischen Untersuchung mit hoher Wahrscheinlichkeit überwiegend im Sinusrhythmus.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) war leichtgradig reduziert und lag im Mittel bei  $48,61 \pm 11,61$  %. Diese ist augenfällig geringer als bei den Studiendaten von Rostock et al. (Rostock et al., 2010). Hier war die LVEF mit  $58 \pm 9$  % angegeben. Auch bei den Daten von Patel et al. ( $61 \pm 14$  %) sowie Coffey et al. ( $55 \pm 12$  %) lag die LVEF deutlich höher als in dieser Studie (Coffey et al., 2013, Patel et al., 2008). Die Begründung dafür kann eine arrhythmie-induzierte Kardiomyopathie (AIC) sein, insbesondere auch aufgrund des höheren Lebensalters der PatientInnen im Vergleich zu den anderen Studien. Der linksatriale Durchmesser war mit  $44 \pm 0,66$  mm leicht bis mittelgradig vergrößert und vergleichbar mit den Parametern ähnlicher Studiendaten ( $40,5$  mm (Patel et al., 2008);  $48 \pm 5$  mm (Rostock et al., 2010)). Auch hier präsentieren sich die pathophysiologischen strukturellen Anpassungsprozesse an das lang anhaltende Vorhofflimmern. Es kommt zu einer voranschreitenden atrialen Dilatation, wodurch sich Fließeigenschaften und Auswurfraten der Vorhöfe verändern (Xiao et al., 2004).

Etwas mehr als die Hälfte der PatientInnen wies eine Mitralklappeninsuffizienz auf. Prognosebestimmend für den Schweregrad der Insuffizienz sind dabei u. a. ein erhöhtes Lebensalter, die Vorhofdilatation, ein vergrößerter linksventrikulärer Durchmesser und eine reduzierte globale LVEF (Baldus et al., 2018). Ein oder mehrere Faktoren trafen auf fast alle der untersuchten StudienteilnehmerInnen zu. Mitralklappeninsuffizienz ist die häufigste Herzklappenerkrankung und stellt einen bekannten Risikofaktor für AF dar (Benjamin et al., 2017). Eine pathophysiologische Konsequenz ist die Dilatation des linken Vorhofs. Die Volumenüberladung, bedingt durch den Blutrückstrom, wird hierdurch kompensiert (Kihara et al., 1988). Inwieweit dieser Mechanismus und andere Adaptionvorgänge zur Entstehung von AF beitragen, ist allerdings noch nicht abschließend geklärt (Delgado und Bax, 2017).

### **5.3 Prozedurale Daten der Untersuchungsgruppen im**

#### **Literaturvergleich**

Die innerhalb der Prozedur erfassten Daten stellen einen zentralen Teil dieser Studie dar. Es folgt eine detaillierte Darstellung der Studienergebnisse im Vergleich zur aktuellen Literatur.

### 5.3.1 Analyse der intraprozeduralen Parameter

Die Indexablation dieser Studie war, mit Ausnahme von vier PatientInnen, eine Folgeprozedur nach einer Vorhofflimmerablation. Dieses wirkte sich u. a. auf die Prozedurdauer aus, da bestimmte Protokollschritte (bspw. PVI) lediglich reevaluiert oder komplettiert (bspw. MIL) wurden. Im Mittel lag die Prozedurdauer für die Gesamtpopulation bei  $105,22 \pm 47,84$  min.. Naturgemäß korreliert die Prozedurdauer mit der Komplexität des Eingriffs. So wird nach Dages et al. für die alleinige PVI eine Prozedurdauer von  $159 \pm 39$  min und nach Schreiber et al. für die Durchführung des komplexeren „Stepwise Approach“  $197 \pm 56$  min als Mittelwert angegeben (Dagres et al., 2009, Schreiber et al., 2015). Nach Spragg et al. ergeben sich für die alleinige PVI Prozedurzeiten von  $257 \pm 61$  min (Spragg et al., 2008). Dies legt nahe, dass die Durchführung im hohen Maße auch von der Erfahrung und Expertise des Untersuchers abhängig ist. Bei einer vergleichbaren Studienpopulation zur Ablation von ATs als Folgeprozedur eines „Stepwise Approaches“ bei PatientInnen mit persAF lag die Prozedurzeit bei  $181 \pm 59$  min (Rostock et al., 2010). Nach Hoffmann et al. (2014) scheinen auch strukturelle Veränderungen am Herzen einen entscheidenden Einfluss auf die Prozedurzeit zu haben (Hoffmann et al., 2014). Letztere lag für die Ablationsbehandlung von PatientInnen ohne strukturelle Herzerkrankung bei 164 (120-210) min, bei PatientInnen mit struktureller Kardiomyopathie hingegen bei 180 (140-230) min.

Hinsichtlich des Gruppenvergleichs gab es einen Unterschied in der Prozedurdauer ( $P = 0,049$ ). Hiernach war die Gesamtdauer in der konventionellen Gruppe kürzer als in der NavX®-Gruppe. Eine Grundlage für die Erklärung liefert dabei das Ablationsprotokoll. Da im Fall einer fehlerhaften oder ungenauen Lokalisation durch den automatisierten Algorithmus auf den konventionellen Ansatz gewechselt wurde, addierte sich diese zusätzlich aufgewendete Zeit. Auch ist ein genaues Latency-Map aufgrund der größeren Anzahl an erfassten Punkten im Vergleich zu einem rein anatomischen Mapping zeitintensiver. Die richtige Parametereinstellung, die Kontrolle der erfassten Punkte und die Interpretation des Mappings kosten Zeit. Ein weiterer Grund für eine verlängerte Prozedurdauer waren multipel auftretende ATs mit variabler Zykluslänge. Diese konnten die Ablationsdauer ebenfalls stark beeinflussen und ggf. dazu führen, dass vom Ablationsprotokoll abgewichen oder bestimmte Prozedurschritte wiederholt werden mussten.

Auch in der Literatur wird der Einfluss elektroanatomischer Kartierungssysteme auf die Prozedurdauer kontrovers diskutiert. Eine Metanalyse schloss 1292 PatientInnen aus 13 prospektiv randomisierten Studien für die Behandlung unterschiedlicher Arrhythmien ein (Shurrab et al., 2013). Die Behandlung von SVT, AF und Vorhofflattern zeigte hier Tendenzen hinsichtlich einer kürzeren Prozedurdauer bei der konventionellen Methode im Vergleich zu 3-D-Mappingansätzen. Diese Tendenzen sind allerdings statistisch nicht signifikant. Demnach konnte weder für diese Arrhythmieformen, noch für die weiter betrachteten AVRT, AVNRT und VT, ein Vorteil bzgl. akuter Prozedurdauer, Terminierungserfolg und Komplikationsraten für eines der Mappingsysteme festgestellt werden (Shurrab et al., 2013).

Die Terminierungsdauer war in der vorliegenden Studie als Dauer bis zur Terminierung der initial aufgetretenen AT definiert. Hier konnte kein Unterschied zugunsten einer der beiden Untersuchungsgruppen festgestellt werden. Somit scheint es keinen entscheidenden Zeitvorteil für eines der beiden Verfahren hinsichtlich der Terminierungsdauer der ersten AT zu geben.

Die Terminierungsrate in den Sinusrhythmus lag für die gesamte Population bei knapp 90 % und deckt sich damit mit den Erfolgsraten aus der Literatur (Morady, 2004, Perez et al., 2009). Zwischen den Untersuchungsarmen ergab sich hier kein Unterschied.

Überraschenderweise zeigte die Strahlenbelastung hingegen einen Gruppenunterschied. Es konnten Differenzen hinsichtlich weniger HFS-Abgaben, einer geringeren Durchleuchtungszeit und einer geringeren Strahlendosis zugunsten der konventionellen Gruppe festgestellt werden. Diese zunächst überraschenden Ergebnisse lassen sich möglicherweise über ungenaue oder fehlerhafte Aktivitätsmappings durch NavX<sup>®</sup> erklären, die zu wiederholten und reevaluierten Bildgebungen führten.

Insbesondere in der Umsetzung weniger komplexer Prozeduren kann der Einsatz von elektroanatomischen Mappingsystemen die Strahlenbelastung deutlich verringern (Casella et al., 2011, Razminia et al., 2012). Verschiedene Studien zeigen hier Vorteile in Bezug auf Umsetzbarkeit, Sicherheit und Effektivität bei Einsatz eines automatisierten Mappingansatzes auf (Casella et al., 2011, Razminia et al., 2012). Betrachtet man hingegen umfangreichere Prozeduren, sind die Ergebnisse

widersprüchlicher. Della Bella et al. stellten in einer prospektiv randomisierten Studie fest, dass die Strahlenbelastung eines elektroanatomischen Ansatzes das 1,5-fache der konventionellen Methode übersteigt (Della Bella et al., 2009). Die Metanalyse von Schurrab et al. zeigte ebenfalls bei der Verwendung eines elektroanatomischen Ansatzes lediglich eine Verkürzung der Fluoroskopiezeit bei der Behandlung von Vorhofflattern und AVNRT (Shurrab et al., 2013). Bezüglich der Ablation von AF-, AT-, VT- oder AVRT-Ablationen konnten hingegen keine Vorteile beobachtet werden.

Die Durchführung von Teaching-Prozeduren scheint bei Anwendung eines elektroanatomischen Ansatzes ebenfalls mit einer erhöhten Strahlenbelastung im Vergleich zum konventionellen Mapping einherzugehen (Romero et al., 2016). Teaching-Prozeduren sind dabei als Interventionen im Rahmen der elektrophysiologischen Ausbildung des Untersuchers zu verstehen. Die Bildgebung ermöglicht es dem Untersucher, Katheterkontakt und -position darzustellen und die Patientensicherheit damit zu gewährleisten (Ferguson et al., 2009, Fisher und Krumerman, 2011). Eine vermehrte Röntgenkontrolle bei unerfahrenen Untersuchern ist demnach ebenfalls ein potenzieller Einflussfaktor.

### **5.3.2 Einordnung der Terminierungslokalisationen**

Die Terminierungslokalisation bezog sich in dieser Studie immer auf die zuerst intraprozedural aufgetretene AT. Trotzdem konnten während der weiteren Prozedur zusätzliche ATs auftreten, die ggf. auch in anderen Regionen terminiert wurden.

Die häufigste Lokalisation für die Terminierung einer laufenden AT stellte in dieser Studie das linke Vorhofohr dar. Das LAA ist eine bekannte Ursprungsregion für fokale Tachykardien (Yamada et al., 2007, Yang et al., 2011). Nach Yamada et al. wurden dabei in 85 % der Fälle erhöhte Automatie und in 15 % getriggerte Aktivität als Mechanismus der fokalen AT beobachtet. Iwa et al. begründen die Ursache für den überwiegend automatischen Mechanismus auf histologischen Erkenntnissen nach LAA-Resektion (Iwa et al., 1985). Die Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass bzgl. der Zellcharakteristik histologische Ähnlichkeiten zu Zellen des Sinusknotens bestehen. Das LAA-Gewebe kann nach Iwa et al. in diesen Fällen als ein „Spiegelbild des Sinusknotens“ angesehen werden und für die gesteigerte Automatie ursächlich sein.

Die zweithäufigste Terminierungsregion stellt in der vorliegenden Studie das linksatriale Dach dar. Das hängt möglicherweise damit zusammen, dass in dieser Region häufig eine Reevaluation und Komplettierung der Dachlinie stattfand. Eine erfolgreiche Komplettierung konnte dann zu einer Terminierung in den Sinusrhythmus führen. Nach Matsumoto et al. sind außerdem eine V-förmige Dachform, eine kurze Distanz zwischen den beiden PVI-Linien und der linksatriale Volumenindex mit dem gehäuftem Auftreten von dachabhängigen ATs assoziiert (Matsumoto et al., 2016).

Als dritthäufigste Lokalisation für eine Terminierung in den Sinusrhythmus wurde der rechtsatriale cavotrikuspide Isthmus ermittelt. Eine CTI-Beteiligung findet sich kennzeichnenderweise beim typischen Vorhofflattern (Brugada et al., 2019). Paroxysmales Vorhofflattern kann dabei ohne strukturelle Herzerkrankungen auftreten, wohingegen chronisches Vorhofflattern häufig mit einer ursächlichen Herzerkrankung vergesellschaftet ist (Granada et al., 2000). Bei letzterer Form kann typisches Vorhofflattern auf akute, aber auch chronische, postoperative kardiale Erkrankungen sowie kongenitalen Herzerkrankungen zurückgehen (Koyak et al., 2013, Roca-Luque et al., 2017, Granada et al., 2000). Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie mit CTI-Beteiligung war möglicherweise durch solche pathologischen, kardialen Veränderungen gekennzeichnet.

Der Häufigkeit nach abfallend geordnet waren weitere Terminierungsregionen: anteroseptal, lateral, MIL, PV, septal, posterior und anterolateral.

Typische Ursprungslokalisationen für fokale ATs sind studienübergreifend nachfolgende (Badhwar et al., 2005, Frey et al., 2001, Iwai et al., 2011, Kalman et al., 1998, Kistler et al., 2005, Kistler et al., 2003a, Kistler et al., 2003b, Morton et al., 2001, Roberts-Thomson et al., 2007): Bezogen auf das rechte Atrium sind dies neben der bereits beschriebenen Lokalisation am CTI Regionen entlang der Crista terminalis, das CS Ostium, perinodale (para-Hisian) sowie septale Bereiche und das RAA. Linksatrial finden sich das oben genannte LAA sowie Pulmonalvenenostien, MIL und ebenfalls septale Regionen.

Nach Huang und Miller sind charakteristische Leitstrukturen für einen Makro-Reentry-Mechanismus im RA der Trikuspidalring, die V. cava inferior (VCI), die V. cava superior (VCS), die Crista terminalis, die Eustachische Klappe und die Fossa ovalis (Huang

und Miller, 2014). Im LA gelten der Mitralring und die pulmonalvenösen Ostien als kritische Leitungsbarrieren (Huang und Miller, 2014).

Die in der Literatur beschriebenen Lokalisationen decken sich mit den am häufigsten auftretenden Ursprungsregionen aus dieser Studie. Bedingt durch Vorprozeduren und natürliche anatomische Variationen besteht trotzdem die Möglichkeit, dass ungewöhnliche Ursprungsregionen für das Auftreten einer AT verantwortlich sein können (Hartono et al., 2011, Sato et al., 2012).

### **5.3.3 Vergleich der AT-Typen während der Indexprozedur**

Mit 52,46 % war die fokale AT der am häufigsten auftretende AT-Typ. Dieser Befund passt zu der häufigsten Terminierungslokalisation am LAA, die im Regelfall einem fokalen AT-Mechanismus zugrunde liegt (Yamada et al., 2007, Yang et al., 2011). Eine klinische Studie aus dem Jahr 2012 untersuchte ebenfalls PatientInnen mit AT-Leiden bei vorausgegangener Katheterablation von AF (Wang et al., 2012). Hierbei handelte es sich um PatientInnen mit korrigierter rheumatischer Klappenerkrankung im Vergleich zu PatientInnen ohne eine solche Vorerkrankung. Bei den PatientInnen mit Vorerkrankung wurden, bedingt durch die chirurgische Vorbehandlung, Makro- und Localized-Reentry-ATs als vorherrschender AT-Typ festgestellt (87 %). Nach John et al. kann insbesondere die Mitralstenose eine Verlängerung der atrialen Refraktärzeit, Reduzierung der Leitungsgeschwindigkeit, Abnahme der Spannungsverhältnisse im Gewebe und Vermehrung der Narbenbildung bewirken (John et al., 2008). Aber auch in der Vergleichsgruppe ohne rheumatische Klappenerkrankung wurden als häufigste AT-Typen die Makro- und Localized-Reentry-ATs identifiziert (78,3 %) (Wang et al., 2012). Die Vergleichsgruppe war allerdings durch ATs nach vorausgegangener AF-Ablation charakterisiert. Wojcik et al. beobachteten das gehäufte Auftreten von linksatrialem Flattern nach Katheterablation bei PatientInnen mit vorausgegangenem nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern, dilatiertem LA und zusätzlich angelegten Linien (Wojcik et al., 2015). Dieses sind auch mögliche Charakteristika der Vergleichsgruppe von Wang et al. (Wang et al., 2012).

In der vorliegenden Studie machten die Makro-Reentry-ATs 39,34 % und die Localized-Reentry-ATs 8,2 % aus.

Eine prospektive Kohortenstudie zur Mappingstrategie einer AT nach vorausgegangener AF-Ablation (PVI + Substratmodifikation) zeigte hier einen deutlich höheren Anteil an Localized-Reentry-ATs (40 %) (Jais et al., 2009). Die fokalen ATs lagen bei lediglich 14 % und die Makro-Reentry-ATs bei 46 %. Das gehäufte Auftreten von Localized-Reentry-ATs ist ebenfalls mit Vorablationen assoziiert. Ursächlich werden Bereiche mit extrem starker Leitungsverzögerung, die das Aufrechterhalten von sehr kleinen kreisenden Erregungen ermöglichen, vermutet (Jais et al., 2009). Eine Studie aus dem Jahr 2007 zur Ablation von ATs nach vorausgegangener PVI bei AF wies hingegen einen deutlich höheren Anteil an Makro-Reentry-ATs (88 %) und lediglich 12 % fokale ATs (Chae et al., 2007) auf. Es erfolgte allerdings keine Differenzierung hinsichtlich der Localized-Reentries.

Somit scheinen Komplexität und Lokalisation der Vorablation einen entscheidenden Einfluss auf den Mechanismus der Rezidivarrhythmie zu haben. Durch die hohe Variabilität ist ein typisches Verteilungsmuster hinsichtlich des AT-Mechanismus nur schwerlich im Vorfeld zu prognostizieren.

### **5.3.4 Einordnung der Anlage von linearen Läsionen**

Lineare Läsionen stellten bei vielen PatientInnen ein zentrales Prozedurelement während der Katheterablation dar. Ein Großteil der PatientInnen war im Rahmen von Vorprozeduren bereits an den Pulmonalvenen elektrisch isoliert worden. Bei differenzierter Betrachtung der PV-Rekonnectierung im Gesamtkollektiv musste die RIPV am häufigsten und die RSPV am seltensten reisoliert werden. Zwischen den beiden Gruppen ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit der PV-Rekonnectierung. Ein durch Wiederverbindung der PV bedingtes Arrhythmie rezidiv nach vorheriger Isolation ist ein häufig beobachtetes Phänomen. Einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 zufolge zeigten sich bei 85,5 % der PatientInnen eine elektrische Rekonnectierung mindestens einer PV bei Vorliegen eines AF-Rezidivs nach vorausgegangener PVI (Nery et al., 2016). Ursächlich ist eine stellenweise Erholung der angelegten Isolationslinien und eine dadurch begünstigte Überleitung von PV-Tachykardien (Nanthakumar et al., 2004, Nery et al., 2016, Ouyang et al., 2005).

Die Dachlinie war zusammengefasst bei knapp 50 % der PatientInnen entweder bereits blockiert oder wurde innerhalb der Indexprozedur erstmalig blockiert. Bei der konventionellen Gruppe wurde die Dachlinie tendenziell häufiger reablatiert als bei

der NavX®-Gruppe (9,38 % vs. 2,9 %,  $P = 0,32$ ). Nach Nademanee et al. finden sich in der Dach-Region regelmäßig stark fragmentierte Potenziale (Nademanee et al., 2004). Dies kann auf das Vorliegen eines atrialen Substrats hindeuten und damit einen Localized-Reentry oder eine fokale Aktivität provozieren. Auch ist die Ausbildung eines Makro-Reentrys zwischen den PVs unter Einbeziehung der Dach-Region möglich. Daher war bei einem Teil der PatientInnen eine Ablation der Dachregion mit Anlage einer bidirektional blockierten Dachlinie notwendig.

Auch der CTI wurde in etwa 50 % der Fälle des Gesamtkollektivs während oder vor der Prozedur ablatiert. Es gab hier keinen Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Das Auftreten von typischem Vorhofflattern ist im Regelfall auf eine CTI-Beteiligung zurückzuführen (Brugada et al., 2019). In diesen Fällen kann es sinnvoll sein, den CTI bei der initialen Prozedur zu ablatieren. Bei fehlenden Anzeichen für typisches Vorhofflattern ist ein Benefit für die zusätzliche CTI-Ablation nicht belegt und wird kontrovers diskutiert. Nachteile werden durch Shah et al. in einer Erhöhung der Prozedurzeit, der Kosten und der Risiken gesehen (Shah et al., 2007). Eine genaue Kenntnis über den Arrhythmie-mechanismus und eine individuelle Risikoprüfung ist somit essenziell.

Die anteriore Linie wurde nur in seltenen Fällen ablatiert. In knapp 15 % der Fälle erfolgte die Anlage einer anterioren Linie. Auch hier gab es keinen Gruppenunterschied. Die anteriore Linie kann gelegentlich als alternative Strategie zur MIL angelegt werden, um u. a. Localized-Reentry-ATs in dieser Region zu unterbrechen (Ammar et al., 2015, Cho et al., 2012, Huang und Miller, 2014, Huemer et al., 2015). Verschiedenen Autoren zufolge kann es durch anteriore lineare Läsionen zu signifikanten Leitungs- und Aktivierungsverzögerungen des LAA kommen, die die Transportfunktion des linken Atriums nachteilig beeinflussen können (Jais et al., 2004, Jais et al., 2007, Sanders et al., 2004, Verma et al., 2007). Diese Gründe und das seltene Auftreten von Localized-Reentry-ATs in der vorliegenden Untersuchung führten dazu, dass die anteriore Linie nur zurückhaltend und sehr ausgewählt angelegt wurde.

### **5.3.5 Vergleich der Änderung von EKG-Zeitintervallen**

Bei der Datenauswertung für die EKG-Zeitintervalle erfolgte kein Gruppenvergleich. Die Ergebnisse beziehen sich demzufolge auf das Gesamtkollektiv.

Die PQ-Dauer war am Ende der Prozedur länger als zu Beginn. Park et al. führen ein verlängertes PQ-Intervall unter anderem auf das atriale Remodelling zurück (Park et al., 2014). In der Studie wurde außerdem eine Korrelation zwischen zunehmender Dauer des PQ-Intervalls und der Rezidivrate beobachtet (Park et al., 2014). Einschränkend ist allerdings zu sagen, dass in der Studie von Park et al. das PQ-Intervall ausschließlich präprozedural bestimmt wurde.

Auch der QRS-Komplex verlängerte sich im Prä-/Post-Vergleich ( $P = 0,001$ ). Die durchschnittliche QRS-Dauer nach der Ablation von  $114,20 \pm 17,58$  ms entspricht dabei definitionsgemäß einem inkompletten Schenkelblock (Herold, 2020). Die Ablation hat demnach scheinbar Auswirkungen auf die Überleitungsverzögerung in den Tawara-Schenkeln.

Die QT-Zeit entspricht der Kontraktions- und Austreibungsphase. Auch hier kam es zu einer Verlängerung im Prä-/Post-Vergleich. Da die korrigierte QT-Zeit (QTc) lediglich eine statistische Tendenz zeigte ( $P = 0,052$ ), ist der Unterschied allerdings nur auf die unterschiedliche Kammerfrequenz zu Beginn und am Ende der Prozedur zurückzuführen.

### **5.3.6 Analyse der Daten des automatisierten Mappings**

In etwa 50 % der Fälle aus der NavX<sup>®</sup>-Gruppe war das Mapping korrekt und bei knapp einem Drittel zudem auch noch präzise. Nur in letzteren Fällen konnte somit eine spezifische Terminierung der initialen AT an der automatisch ermittelten Lokalisation erreicht werden (siehe Kapitel 4.3.7.1, Abbildung 10). In knapp 70 % der durch das 3D-Mapping analysierten PatientInnen konnte somit keine spezifische Terminierung über die ermittelten NavX<sup>®</sup>-Daten erreicht werden.

Ursächlich für diesen hohen Anteil an unpräzisen Daten sind verschiedene Faktoren. Zunächst kann die Signalamplitude intrakardialer Elektrogramme bei laufender AT zu schwach gewesen sein. Auch anatomische Hindernisse können die Signalqualität

verändert und damit zu Fehlinformationen geführt haben. Das Auftreten von mehreren ATs kann ebenfalls ein entscheidender Einflussfaktor gewesen sein. In solchen Fällen gab es multiple und ggf. wechselnde oder überlagerte Signale der Ursprungslokalisationen. Eine exakte Zuordnung der Frühzeitigkeit zu einer definierten AT war in diesen Fällen nur schwer möglich.

Durchschnittlich wurden  $972 \pm 909$  Punkte durch NavX<sup>®</sup> aufgezeichnet, wovon wiederum etwa  $570 \pm 444$  Punkte für die Erstellung des 3D-Mappings verwendet wurden. Zum Vergleich zeigten Casella et al. hier zur Geometrieerstellung eines Mappings des rechten Atriums eine durchschnittliche Anzahl von  $802 \pm 205$  Punkten (Casella et al., 2009).

Die Automap-Zeit für die Erstellung der 3D-Darstellung benötigte durchschnittlich  $7,61 \pm 3,92$  min.. NavX<sup>®</sup> erfasst Punkte mit einer Abtastrate von 96 /s und ist damit deutlich schneller als das Carto<sup>®</sup>-System (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, California, USA) (Issa et al., 2018). In etwa zwei Drittel der Fälle musste ein erneutes Mapping („Remap“) erstellt werden. Dies konnte verschiedene Gründe haben. Entweder war das Mapping unvollständig, nicht aussagekräftig oder zu undetailliert. Durch das Remap kam es dementsprechend zu einer Verlängerung der Automap-Zeit und somit zu einer Erhöhung der Gesamtprozedurzeit.

### **5.3.7 Analyse der Einflussfaktoren auf Prozedurdauer und Terminierungszeit**

Die zuvor beschriebene Korrektheit bzw. Korrektheit und Präzision des 3D-Mappings hat keinen Unterschied in Bezug auf die Prozedurdauer ergeben. Dies erscheint nachvollziehbar, da in einigen Fällen trotz der zielgenau gemappten AT weitere ATs auftraten, die den prozeduralen Aufwand und damit die Dauer erhöhten. Die Standardabweichung zeigt hier auch eine große Spannweite und unterstreicht damit die unterschiedliche Komplexität der Fälle. Dieser Einfluss wird durch Betrachtung der Dauer bis zur Terminierung der ersten AT deutlich minimiert. Demzufolge gab es hier auch Tendenzen hinsichtlich einer kürzeren Terminierungsdauer bei korrekter bzw. korrekter und präziser Lokalisation durch NavX<sup>®</sup> ( $P = 0,057$ ). Eine Vermutung wäre demnach, dass der automatisierte Mappingansatz bei präziser Lokalisation tendenzielle Vorteile hinsichtlich eines schnelleren Auffindens des AT-Ursprungs bewirkt. Trotzdem ist ein Benefit statistisch nicht zu belegen.

Die verschiedenen AT-Typen erfordern unterschiedliche Ablationsstrategien. Deshalb war eine Annahme, dass dies auch zu Unterschieden in der Prozedur- und Terminierungszeit führen würde. Die Analyse zeigte jedoch, dass der AT-Typ keinen Einfluss auf eine kürzere Prozedurzeit zu haben scheint. Die Prozedurdauer wird demnach weniger durch den AT-Typ, sondern eher allgemein durch den sehr variablen Umfang der Ablation definiert. Diese Annahme bestätigt auch die Analyse des Einflusses des AT-Typs auf die Terminierungsdauer der initialen AT.

Außerdem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Automap-Zeit und Terminierungsdauer analysiert. Eine Korrelation konnte hier nicht nachgewiesen werden. Eine längere Automap-Zeit scheint sich demnach nicht negativ auf die Terminierungszeit auszuwirken. Die Erstellung des Mappings bietet zwar hinsichtlich der Terminierungsdauer keinen Vorteil, ist aber zeitneutral und führt zu keiner Verlängerung der Prozedur.

### **5.3.8 Analyse der aufgetretenen Komplikationen**

Durch die geringere Anzahl der aufgetretenen Komplikationen konnte kein Vergleich zwischen den Untersuchungsgruppen gezogen werden. Nach Gupta et al. sind die häufigsten Komplikationen bei der Katheterablation von AF Gefäßzugangskomplikationen (Blutungen, Hämatome, Pseudoaneurysmen und AV-Fisteln), kardioembolische Ereignisse (Schlaganfall und vorübergehende ischämische Anfälle) und Herzperforationen mit Perikarderguss oder Tamponade. Seltener beobachtete Ereignisse sind Läsionen des N. phrenicus, Lungenvenenstenosen und atrioösophageale Fisteln (Gupta et al., 2013). Dies deckt sich mit der Häufigkeitsverteilung von Komplikationen in der hier durchgeführten Studie.

Lediglich in zwei Fällen (3,0 %) kam es zu einer schweren Komplikation (Perikardtamponade (n = 1, 1,5 %), AV-Fistel (n = 1, 1,5 %)), wovon lediglich die Perikardtamponade (1,5 %) potenziell lebensbedrohlich war. Zum Vergleich wurden zwischen 2010 und 2015 in einer großen prospektiven Kohortenstudie (n = 10378) PatientInnen mit Vorhofflimmerablation betrachtet (Abdur Rehman et al., 2019). Hier wurde eine Rate von 0,9 % lebensbedrohlicher Komplikationen beobachtet. Eine andere Singlecenter-Studie aus 2018 bestätigte diese Rate an schwerwiegenden Komplikationen (Voskoboinik et al., 2018).

Bei den kleineren Komplikationen traten sechs PatientInnen mit Perikarderguss/-saum ohne hämodynamische Relevanz (9,0 %) und eine Leistenkomplikation in Form einer unkomplizierten Nachblutung (1,5 %) auf. Insgesamt betrachtet war die häufigste Komplikation demnach ein Perikarderguss/-saum. Nach einer Studie von Chierchia et al. lag nach alleiniger PVI mit Radiofrequenzstrom eine Inzidenz von kleinen Perikardergüssen (< 20 mm) von etwa 14,9 % vor (Chierchia et al., 2010). Die Komplikationsrate von Perikardergüssen in der hier vorliegenden Studie lag damit darunter.

Corrado zufolge deuten die Daten darauf hin, dass sich die Komplikationsraten in den letzten Jahren insgesamt durch die Zunahme von Untersuchern und deren Erfahrungen sowie durch technische Verbesserungen verringert haben (Corrado und Zorzi, 2017).

### **5.4 Follow-Up Daten im Literaturvergleich**

Neben den intraprozeduralen Parametern waren die Follow-Up-Daten der zweite Auswertungsschwerpunkt.

Die Nachbeobachtungsphase betrug im Durchschnitt  $20,06 \pm 8,97$  Monate. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs, ohne Berücksichtigung von Ereignissen in der 90-tägigen Blanking Period, betrug für das Gesamtkollektiv  $12,27 \pm 8,39$  Monate. Hier konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Demzufolge scheint der Mappingansatz keine Auswirkungen auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv zu haben. Bei Betrachtung der Hazard-Time, welche als rezidivfreies Überleben in der Nachbeobachtungsphase definiert ist, war hingegen ein Trend hinsichtlich einer längeren Hazard-Time in der NavX®-Gruppe zu beobachten. Zwar war diese Beobachtung nicht statistisch zu belegen, trotzdem könnte der Mappingansatz demnach einen Einfluss auf das rezidivfreie Langzeitüberleben haben. Möglicherweise führte der automatisierte Mappingmechanismus in diesen Fällen zu einer zielgenaueren Lokalisation des Arrhythmieursprungs und konsequenteren Ausschaltung von arrhythmieinitiierenden und -aufrechterhaltenden Faktoren. Hier besteht also weiteres Forschungspotenzial für nachfolgende Untersuchungen.

Durchschnittlich erfolgten in der Nachbeobachtungszeit  $0,61 \pm 1,33$  EKV's und  $0,46 \pm 0,75$  Folgeprozeduren. Viele der PatientInnen wiesen eine lange Patientenhistorie auf, die sich in einer hohen Anzahl an durchgeführten EKV's und Vorprozeduren widerspiegelte. Die ermittelten Follow-Up-Daten für EKV's und Folgeprozeduren scheinen einen Hinweis darauf zu geben, dass die Indexprozedur einen Einfluss auf den weiteren interventionellen Therapiebedarf hatte. Dies wird durch die Auswertung des letzten Follow-Up-EKGs untermauert. Hiernach waren im Mittel 70,15 % bei der jüngsten Nachkontrolle im Sinusrhythmus. Zwischen den Gruppen ergab sich kein Unterschied. Rostock et al. erzielten bei einem vergleichbaren Studienkollektiv und Follow-Up Arrhythmiefreiheit bei 82 % der PatientInnen (Rostock et al., 2010). Mit hoher Wahrscheinlichkeit spielte das geringere Patientenalter des von Rostock et al. betrachteten Kollektivs hier eine entscheidende Rolle (Kautzner et al., 2017).

### **5.4.1 Analyse der langfristigen Auswirkungen auf die Arrhythmiefreiheit**

Nach Auswertung der Einflussfaktoren auf das kumulative arrhythmiefreie Überleben zeigten sich ein Rezidiv innerhalb der Blanking Period und das intraprozedurale Auftreten von AF als unabhängige Prädiktoren. Das Auftreten eines Rezidivs innerhalb der 90-tägigen Blanking Period ging dabei mit einem höheren Risiko für ein Arrhythmie rezidiv im Follow-Up einher ( $P = 0,009$ ). Demnach scheint ein frühes Rezidiv in der Blanking Period mit einem schlechteren Langzeiterfolg assoziiert zu sein. Zwei Studien, die an AF-PatientInnen mittels Kryoablation durchgeführt wurden, kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Rambhatla et al., 2017, Stabile et al., 2020). Auch hier schienen kurzfristige Rezidive innerhalb der Blanking Period mit einem schlechteren langfristigen Outcome einherzugehen. Frühe Rezidive in der Blanking Period werden normalerweise durch ablationsabhängige Läsionen, die zu transienten inflammatorischen und proarrhythmischen Veränderungen führen, erklärt (Chugh et al., 2005). Die leitliniengerechte Empfehlung ist eine abwartende Haltung bzgl. der Therapieindikationen (Calkins et al., 2018).

Ein weiterer Prädiktor für ein Arrhythmie rezidiv im Follow-Up war das Auftreten von AF während der Ablation. Das intraprozedurale Auftreten von AF war mit einer kürzeren kumulativen Arrhythmiefreiheit assoziiert. Dieser Unterschied konnte lediglich mit dem Breslow-Rank-Test ( $P = 0,04$ ) belegt werden, welcher eine höhere Gewichtung auf Ereignisse zu früheren Zeitpunkten legt. Mittels Log-Rank-Test konnte der Unterschied

nicht bestätigt werden ( $P = 0,148$ ). Den vorliegenden Daten nach scheint also das Auftreten von AF während der AT-Ablation mit einer höheren Arrhythmie rezidivrate verbunden zu sein. In diesen Fällen liegt vermutlich ein komplexerer Arrhythmie mechanismus zugrunde. Zum Ende der Follow-Up-Zeit nähern sich die beiden Kurven an und schneiden sich letztendlich. Mit voranschreitender Dauer scheinen sich demnach die Unterschiede zwischen den Gruppen (AF während der Prozedur vs. kein AF während der Prozedur) zu nivellieren.

Eine zentrale Fragestellung war der Einfluss der Randomisierung (Konventionell vs. NavX<sup>®</sup>) auf die Arrhythmiefreiheit. Hier konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Trotzdem ist der Kurvenverlauf beider Gruppen diskussionswürdig. Bis etwa zum Zeitpunkt der durchschnittlichen Nachbeobachtungsphase liegt die Arrhythmiefreiheit der konventionellen Gruppe oberhalb der NavX<sup>®</sup>-Gruppe. Ab diesem Zeitpunkt (ca. 600 Tage) kreuzen sich beide Kurven und die Arrhythmiefreiheit der NavX<sup>®</sup>-Gruppe ist höher als die der konventionellen Gruppe. Eine längere Nachbeobachtungsphase scheint einen Trend für ein besseres Outcome der 3D-navigierten Ablation zu zeigen. Hier findet sich Forschungspotenzial für weitere Studien mit längeren Follow-Up-Zeiträumen. Aus den bisherigen Follow-Up-Daten kann hingegen keine Empfehlung abgeleitet werden. Die Vorzüge für einen der Mappingansätze beschränken sich eher auf intraprozedurale, kurzfristige Parameter.

Auch die Arrhythmiefreiheit in Abhängigkeit der Anlage von linksatrialen Linien ergab keinen Gruppenunterschied. Zunächst scheint es so, als ob die Anlage von linksatrialen linearen Läsionen sogar zu einer verminderten Arrhythmiefreiheit führte. Im Laufe des Follow-Ups gleichen sich dann die Kurven allerdings an und verlaufen parallel weiter. Der Benefit in der Anlage von linksatrialen Linien wird kontrovers diskutiert. In einer Studie von Ammar-Busch et al. wurde der Zusatznutzen für die Anlage von linearen Läsionen bei der Ablation von persAF untersucht (Ammar-Busch et al., 2017). Eingeschlossen wurden PatientInnen, die nach PVI und CFAE nicht in den Sinusrhythmus terminiert werden konnten. Diese PatientInnen wurden anschließend entweder mittels EKV oder durch Anlage von linearen Läsionen therapiert. Die zusätzliche Anlage von linearen Läsionen war mit einer höheren Rezidivrate und entsprechenden Folgeprozeduren im 12-monatigen Follow-Up verbunden. Demnach vermuten die Autoren ein mögliches proarrhythmogenes

Potenzial in der additiven Liniensetzung. Zu anderen Ergebnissen kam die Studie von Knecht et al. (Knecht et al., 2008). Diese untersuchte ebenfalls die Anlage von linksatrialen Linien bei PatientInnen mit persAF. Insbesondere in Bezug auf die Entwicklung von Makro-Reentry-ATs sahen die Autoren hier Vorteile für die Liniensetzung. Ernst et al. sehen insbesondere in der unvollständigen Anlage von Linien ein proarrhythmogenes Potenzial (Ernst et al., 2003). Den Autoren zufolge seien komplette Liniensetzungen im linken Atrium zwar schwer zu erreichen, allerdings mit einer hohen Erfolgsrate hinsichtlich der langfristigen Rezidivfreiheit verbunden.

Ein weiterer Untersuchungsparameter auf die arrhythmiefreie Überlebenszeit war die intraprozedurale Reinduzierbarkeit einer AT. Hier konnte kein Unterschied im Gruppenvergleich festgestellt werden. Das provozierte Wiederauftreten einer AT scheint sich demnach nicht auf den Langzeiterfolg auszuwirken. Eine Erklärung könnte sein, dass auch reinduzierte ATs gezielt abladiert wurden und diese daher im weiteren Verlauf keine Rezidive verursacht haben.

### **5.4.2 Analyse der Auswirkungen auf die Einnahme von Antiarrhythmika**

Beim Einnahmeverhalten bzgl. der Antiarrhythmika (AAD) im Prä-/Post-Vergleich gab es nur minimale Unterschiede. Der Großteil der PatientInnen nahm weder vor noch nach der Indexprozedur AAD ein. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Rhythmusstörungen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien vermehrt pharmakologisch therapierefraktär sein können und daher interventionelle Ansätze eine Therapiealternative darstellen (Brugada et al., 2019).

Die eingesetzten AAD sind, der Häufigkeit nach abfallend, Amiodaron, Flecainid, Dronedaron und Propafenon. Hier gab es lediglich bei einem Patienten eine AAD-Umstellung von Propafenon auf Flecainid. Somit konnten insgesamt keine statistischen Unterschiede im Einnahmeverhalten bzgl. Prä-/Post-Vergleich gefunden werden. Amiodaron hat bei chronischen fokalen und Makro-Reentry-ATs leitliniengerecht eine Klasse-IIb-Empfehlung und sollte erst bei Ausschöpfung anderer pharmakologischer Alternativen bzw. bei fortgeschrittenen strukturellen Herzerkrankungen eingesetzt werden (Brugada et al., 2019). Propafenon und Flecainid haben hingegen eine Klasse-IIa-Empfehlung bei fokalen ATs (Brugada et al., 2019).

## 5.5 Limitationen der Studie

Da sich die Indexprozeduren über einen Zeitraum von etwa drei Jahren erstreckten und teilweise erst Anfang 2019 durchgeführt wurden, ergab sich eine große Streuung der Follow-Up-Dauer. Demzufolge war bei kurzen Follow-Up-Zeiträumen die Aussagekraft für ein Langzeitergebnis nur sehr eingeschränkt.

Größere Follow-Up-Zeiträume könnten außerdem zu einer höheren Trennschärfe hinsichtlich des langfristigen Outcomes eines der Mappingansätze führen. Zwar konnten bezüglich der Hazard-Time tendenzielle Vorteile in der langfristigen Arrhythmiefreiheit für die NavX<sup>®</sup>-Gruppe beobachtet werden, diese bestätigten sich allerdings nicht in der Überlebenszeitanalyse mittels Log-Rank-Test. Folgeuntersuchungen könnten hier ansetzen und die langfristige Arrhythmiefreiheit weiter analysieren.

Bei PatientInnen ohne aktuelle Follow-Up-Daten erfolgte im Frühjahr 2019 eine erneute Kontaktaufnahme mittels Telefoninterview und Einladung zur Wiedervorstellung. In einigen Fällen erwies es sich als schwierig, die Follow-Up-Daten einzuholen. Die Nachverfolgung von PatientInnen war teilweise erschwert, da diese beispielsweise den Wohnort gewechselt oder neue nicht bekannte Kontaktdaten hatten. In diesen Fällen wurde auf aktuelle Diagnostikdaten von niedergelassenen Kardiologen und Hausärzten zurückgegriffen. Bei einigen PatientInnen war es hier lediglich möglich, Ruhe- und keine Langzeit-EKG-Daten einzuholen. Die Aussagekraft war in diesen Fällen dementsprechend eingeschränkt.

Die Basisdaten der PatientInnen wurden anhand von Arztbriefen und klinischen Daten erhoben. Ein schwierig zu ermittelnder Parameter war die Dauer der Arrhythmie. Das initial häufig symptomarme Auftreten von AF wurde von den PatientInnen als schleichend charakterisiert und war demzufolge schwierig zeitlich zu definieren. In einigen Arztbriefen war kein klar definiertes Erstauftreten beschrieben. In diesen Fällen wurde die erste klinische Dokumentation als Startpunkt festgesetzt. Demzufolge sind die AF-Dauer und Erstdiagnose möglicherweise teilweise unpräzise und die Aussagekraft somit eingeschränkt. Bei einigen der PatientInnen konnte die Dauer der Arrhythmie nicht bestimmt werden.

Die Auswertung der echokardiografischen Daten erfolgte teilweise ebenfalls retrospektiv. Hier ergaben sich gelegentlich Schwierigkeiten bei den Messungen, da die Bildqualität in bestimmten Fällen unzureichend war oder Ultraschall-Schnittebenen nicht dokumentiert wurden. In einigen Fällen konnte auf aktuellere Bildserien zurückgegriffen werden. Die Zeitpunkte der Echodaten in Bezug zur Prozedur können demnach variieren.

Im Rahmen der Auswertung der intraprozeduralen NavX®-Daten traten gelegentlich ebenfalls Schwierigkeiten auf. Die intraprozedurale Dokumentation wurde für einige PatientInnen nur unzureichend ausgefüllt und war demzufolge nur eingeschränkt auswertbar. In diesen Fällen wurde auf Arztbriefe und Prozedurprotokolle zurückgegriffen, in denen der Mechanismus dokumentiert wurde.

Zusätzlich wurde der AT-Mechanismus anhand von Archivdaten des automatisierten Mappingsystems und durch Analyse der gespeicherten intrakardialen Elektrogramme ermittelt. Durch teilweise unvollständige Datensätze oder fehlende Informationen war es in Einzelfällen schwierig, den AT-Mechanismus exakt zu definieren.

Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass untersucherbezogene Unterschiede mit Auswirkung auf intraprozedurale Parameter aufgetreten sind.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden randomisierten prospektiven Studie wurden die Auswirkungen des Mappingansatzes (NavX<sup>®</sup> vs. konventionell) auf kurzfristige intraprozedurale Parameter sowie das langfristige Outcome nach erfolgter Katheterablation untersucht. In die Studienpopulation wurden 67 PatientInnen, zum Großteil mit einem AT-Rezidiv nach vorausgegangener Ablation von AF, eingeschlossen. Von der Grundgesamtheit wurden 35 PatientInnen auf den NavX<sup>®</sup>- und 32 auf den konventionellen Studienarm randomisiert und zwischen 2016 und 2019 katheterabladiert.

Das Studienkollektiv war hinsichtlich klinischer und echokardiographischer Basisdaten in wesentlichen Punkten mit denen ähnlicher Studien vergleichbar (Coffey et al., 2013, Patel et al., 2008, Rostock et al., 2010). Auffällige Unterschiede konnten im Studienvergleich bezüglich eines höheren Durchschnittalters, eines höheren Frauenanteils sowie einer geringeren LVEF für diese Studie festgestellt werden. Innerhalb des Untersuchungskollektivs konnten, bei ansonsten sehr ausgewogener Randomisierung, lediglich Unterschiede in der Anzahl an Vorprozeduren und der LAA-Flussgeschwindigkeit ermittelt werden.

In der Literatur werden 3D-Mappingansätzen häufig Vorteile hinsichtlich Prozedurdauer, Strahlenbelastung und Ablationsdauer zugeschrieben (Casella et al., 2011, Earley et al., 2006, Razminia et al., 2012). Bei zunehmender Komplexität der Prozedur wird dieser Benefit allerdings vermehrt diskutiert und scheint sich bei aufwendigen Ablationen zu nivellieren (Shurrab et al., 2013). Die Ergebnisse des vorliegenden Studienkollektivs bestätigen diese Annahme und konnten in Summe sogar Nachteile für den elektroanatomischen Mappingansatz bezüglich prozeduraler Parameter aufzeigen. In der konventionellen Gruppe wurden eine kürzere Prozedurdauer, weniger HFS-Abgaben sowie eine geringere Durchleuchtungszeit und Strahlendosis erfasst.

Spezifiziert wurde die Betrachtung hinsichtlich des Einflusses der Korrektheit bzw. Korrektheit und Präzision des elektroanatomischen Mappingsystems auf die Terminierungsdauer. Zwar konnten hier Tendenzen hinsichtlich einer verkürzten Zeit

im Vergleich zu einer inkorrekten Lokalisation ermittelt werden, diese ließen sich allerdings statistisch nicht belegen (Kruskal-Wallis-Test,  $P = 0,057$ ).

Die drei häufigsten Terminierungslokalisationen der initial auftretenden AT waren das LAA, das linksatriale Dach und der CTI. Als häufigste AT-Mechanismen wurden absteigend fokale ATs, Makro-Reentry-ATs und Localized-Reentry-ATs erfasst. Das LAA ist eine bekannte Ursprungsregion für fokale Tachykardien und spiegelt sich somit in der Häufigkeitsverteilung wider (Yamada et al., 2007, Yang et al., 2011).

Es traten in der Gesamtpopulation zwei (3,0 %) schwere (major) und sieben (10,4 %) leichte (minor) Komplikationen auf. In zwei Fällen (3,0 %) wurde innerhalb der Nachbeobachtungsphase ein Schrittmacher implantiert.

Die Follow-Up-Dauer betrug für die Gesamtpopulation durchschnittlich  $20,06 \pm 8,97$  Monate. Es konnten keine Gruppenunterschiede (NavX<sup>®</sup> vs. konventionell) in den wesentlichen Ergebnissen der Langzeitnachbeobachtung festgestellt werden. 70,15 % waren insgesamt zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups im Sinusrhythmus. Lediglich bei der Hazard-Time gab es eine Tendenz hinsichtlich einer längeren Rezidivfreiheit in der NavX<sup>®</sup>-Gruppe ( $P = 0,08$ ). Diese Tendenz konnte allerdings im Rahmen der Überlebenszeitanalyse bezüglich Arrhythmiefreiheit mittels Log-Rank-Test nicht bestätigt werden. Interpretationsspielraum bleibt jedoch hinsichtlich einer längeren Follow-Up-Dauer. Mit zunehmender Nachbeobachtungszeit scheint es dem Kurvenverlauf zufolge potenzielle Vorteile für den NavX<sup>®</sup>-Ansatz zu geben. Folgestudien mit größeren Nachverfolgungszeiträumen wären hier interessant.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es zwar hinsichtlich intraprozeduraler Parameter Vorteile für den konventionellen Ansatz zu geben scheint, trotzdem das elektroanatomische Mappingsystem wichtige Informationen für die Ablationsstrategie liefern kann. In der Nachbeobachtung konnten keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die zunehmende Entwicklung innovativer Technologien und die große Konkurrenzsituation auf dem Markt für automatisierte Mappingsysteme werden allerdings in den kommenden Jahren möglicherweise essenzielle Erkenntnisse für elektrophysiologische Untersuchungen liefern.

## 7 Literaturverzeichnis

- ABDUR REHMAN, K., WAZNI, O. M., BARAKAT, A. F., SALIBA, W. I., SHAH, S., TARAKJI, K. G., RICKARD, J., BASSIOUNY, M., BARANOWSKI, B., TCHOU, P. J., BHARGAVA, M., DRESING, T. J., CALLAHAN, T. D., CANTILLON, D. J., CHUNG, M., KANJ, M., IREFIN, S., LINDSAY, B. & HUSSEIN, A. A. 2019. Life-Threatening Complications of Atrial Fibrillation Ablation. *16-Year Experience in a Large Prospective Tertiary Care Cohort*, 5, 284-291.
- AKAR, J. G., KOK, L. C., HAINES, D. E., DIMARCO, J. P. & MOUNSEY, J. P. 2001. Coexistence of type I atrial flutter and intra-atrial re-entrant tachycardia in patients with surgically corrected congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 38, 377-84.
- AKDÄ 2019. Leitfaden der AkdÄ zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®). 3. überarbeitete Auflage (November 2019).
- ALONSO, A., AGARWAL, S. K., SOLIMAN, E. Z., AMBROSE, M., CHAMBERLAIN, A. M., PRINEAS, R. J. & FOLSOM, A. R. 2009. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*, 158, 111-7.
- AMMAR, S., HESSLING, G., REENTS, T., FICHTNER, S., WU, J., ZHU, P., KATHAN, S., ESTNER, H. L., JILEK, C., KOLB, C., HALLER, B. & DEISENHOFER, I. 2011. Arrhythmia type after persistent atrial fibrillation ablation predicts success of the repeat procedure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4, 609-14.
- AMMAR, S., LUIK, A., HESSLING, G., BRUHM, A., REENTS, T., SEMMLER, V., BUIATTI, A., KATHAN, S., HOFMANN, M., KOLB, C., SCHMITT, C. & DEISENHOFER, I. 2015. Ablation of perimitral flutter: acute and long-term success of the modified anterior line. *Europace*, 17, 447-52.
- AMMAR-BUSCH, S., BOURIER, F., REENTS, T., SEMMLER, V., TELISHEVSKA, M., KATHAN, S., HOFMANN, M., HESSLING, G. & DEISENHOFER, I. 2017. Ablation of Complex Fractionated Electrograms With or Without ADditional LINEar Lesions for Persistent Atrial Fibrillation (The ADLINE Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*, 28, 636-641.
- AMPONSAH, M. K., BENJAMIN, E. J. & MAGNANI, J. W. 2013. Atrial Fibrillation and Race - A Contemporary Review. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 7.
- ANDERSSON, T., MAGNUSON, A., BRYNGELSSON, I. L., FRØBERT, O., HENRIKSSON, K. M., EDVARDSSON, N. & POÇI, D. 2013. 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*, 34, 1061-7.
- ANDRADE, J., KHAIRY, P., DOBREV, D. & NATTEL, S. 2014. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*, 114, 1453-68.
- ANGUERA, I., BRUGADA, J., ROBA, M., MONT, L., AGUINAGA, L., GEELLEN, P. & BRUGADA, P. 2001. Outcomes after radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia. *Am J Cardiol*, 87, 886-90.
- ANSELME, F. 2008. Macroreentrant atrial tachycardia: pathophysiological concepts. *Heart Rhythm*, 5, S18-21.
- ANUMONWO, J. M. & PANDIT, S. V. 2015. Ionic mechanisms of arrhythmogenesis. *Trends Cardiovasc Med*, 25, 487-96.
- ASIRVATHAM, S. J. & FRIEDMAN, P. A. 2006. Silent cerebral thromboembolism with left atrial ablation: a lurking danger. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17, 8-10.

- BADHWAR, N., KALMAN, J. M., SPARKS, P. B., KISTLER, P. M., ATTARI, M., BERGER, M., LEE, R. J., SRA, J. & SCHEINMAN, M. M. 2005. Atrial tachycardia arising from the coronary sinus musculature: electrophysiological characteristics and long-term outcomes of radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol*, 46, 1921-30.
- BAKER, B. M., LINDSAY, B. D., BROMBERG, B. I., FRAZIER, D. W., CAIN, M. E. & SMITH, J. M. 1996. Catheter ablation of clinical intraatrial reentrant tachycardias resulting from previous atrial surgery: localizing and transecting the critical isthmus. *J Am Coll Cardiol*, 28, 411-7.
- BALDUS, S., KUCK, K. H., RUDOLPH, V., NEF, H., EGGBRECHT, H., BOEKSTEGERS, P., WÖHRLE, J., INCE, H., MÖLLMANN, H., STELLBRINK, C., HAUSLEITER, J., V. BARDELEBEN, S., KELM, M. & ELSÄSSER, A. 2018. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, 12, 128-144.
- BANSAL, M. & KASLIWAL, R. R. 2012. Echocardiography for left atrial appendage structure and function. *Indian Heart J*, 64, 469-75.
- BARBHAIYA, C. R., KUMAR, S., NG, J., NAGASHIMA, K., CHOI, E. K., ENRIQUEZ, A., CHINITZ, J., EPSTEIN, L. M., TEDROW, U. B., JOHN, R. M., STEVENSON, W. G. & MICHAUD, G. F. 2015. Avoiding tachycardia alteration or termination during attempted entrainment mapping of atrial tachycardia related to atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*, 12, 32-5.
- BENJAMIN, E. J., BLAHA, M. J., CHIUVE, S. E., CUSHMAN, M., DAS, S. R., DEO, R., DE FERRANTI, S. D., FLOYD, J., FORNAGE, M., GILLESPIE, C., ISASI, C. R., JIMÉNEZ, M. C., JORDAN, L. C., JUDD, S. E., LACKLAND, D., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L., LIU, S., LONGENECKER, C. T., MACKEY, R. H., MATSUSHITA, K., MOZAFFARIAN, D., MUSSOLINO, M. E., NASIR, K., NEUMAR, R. W., PALANIAPPAN, L., PANDEY, D. K., THIAGARAJAN, R. R., REEVES, M. J., RITCHEY, M., RODRIGUEZ, C. J., ROTH, G. A., ROSAMOND, W. D., SASSON, C., TOWFIGHI, A., TSAO, C. W., TURNER, M. B., VIRANI, S. S., VOEKS, J. H., WILLEY, J. Z., WILKINS, J. T., WU, J. H., ALGER, H. M., WONG, S. S. & MUNTNER, P. 2017. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135, e146-e603.
- BENJAMIN, E. J., LEVY, D., VAZIRI, S. M., D'AGOSTINO, R. B., BELANGER, A. J. & WOLF, P. A. 1994. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 271, 840-4.
- BENJAMIN, E. J., WOLF, P. A., D'AGOSTINO, R. B., SILBERSHATZ, H., KANNEL, W. B. & LEVY, D. 1998. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 98, 946-52.
- BIVIANO, A. B., BAIN, W., WHANG, W., LEITNER, J., DIZON, J., HICKEY, K. & GARAN, H. 2012. Focal left atrial tachycardias not associated with prior catheter ablation for atrial fibrillation: clinical and electrophysiological characteristics. *Pacing Clin Electrophysiol*, 35, 17-27.
- BROOKS, S., METZNER, A., WOHLMUTH, P., LIN, T., WISSNER, E., TILZ, R., RILLIG, A., MATHEW, S., SAGUNER, A., HEEGER, C., SOHNS, C., KUCK, K.-H. & OUYANG, F. 2018. Insights into ablation of persistent atrial fibrillation: Lessons from 6-year clinical outcomes. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 29, 257-263.
- BRUGADA, J., KATRITSIS, D. G., ARBELO, E., ARRIBAS, F., BAX, J. J., BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, C., CALKINS, H., CORRADO, D., DEFTEREOS, S. G., DILLER, G.-P., GOMEZ-DOBLAS, J. J., GORENEK, B., GRACE, A., HO, S. Y., KASKI, J.-C., KUCK, K.-H., LAMBIASE, P. D., SACHER, F.,

- SARQUELLA-BRUGADA, G., SUWALSKI, P., ZAZA, A. & GROUP, E. S. D. 2019. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *European Heart Journal*, 41, 655-720.
- BUSCH, S., FORKMANN, M., KUCK, K. H., LEWALTER, T., INCE, H., STRAUBE, F., WIENEKE, H., JULIAN CHUN, K. R., ECKARDT, L., SCHMITT, C., HOCHADEL, M., SENEGES, J. & BRACHMANN, J. 2018. Acute and long-term outcome of focal atrial tachycardia ablation in the real world: results of the german ablation registry. *Clin Res Cardiol*, 107, 430-436.
- CALDWELL, J. & REDFEARN, D. 2012. Ablation of complex fractionated atrial electrograms in catheter ablation for AF; where have we been and where are we going? *Curr Cardiol Rev*, 8, 347-53.
- CALKINS, H., HINDRICKS, G., CAPPATO, R., KIM, Y. H., SAAD, E. B., AGUINAGA, L., AKAR, J. G., BADHWAR, V., BRUGADA, J., CAMM, J., CHEN, P. S., CHEN, S. A., CHUNG, M. K., COSEDIS NIELSEN, J., CURTIS, A. B., DAVIES, D. W., DAY, J. D., D'AVILA, A., NATASJA DE GROOT, N. M. S., DI BIASE, L., DUITSCHAEVER, M., EDGERTON, J. R., ELLENBOGEN, K. A., ELLINOR, P. T., ERNST, S., FENELON, G., GERSTENFELD, E. P., HAINES, D. E., HAÏSSAGUERRE, M., HELM, R. H., HYLEK, E., JACKMAN, W. M., JALIFE, J., KALMAN, J. M., KAUTZNER, J., KOTTKAMP, H., KUCK, K. H., KUMAGAI, K., LEE, R., LEWALTER, T., LINDSAY, B. D., MACLE, L., MANSOUR, M., MARCHLINSKI, F. E., MICHAUD, G. F., NAKAGAWA, H., NATALE, A., NATTEL, S., OKUMURA, K., PACKER, D., POKUSHALOV, E., REYNOLDS, M. R., SANDERS, P., SCANAVACCA, M., SCHILLING, R., TONDO, C., TSAO, H. M., VERMA, A., WILBER, D. J. & YAMANE, T. 2018. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 20, e1-e160.
- CALKINS, H., REYNOLDS, M. R., SPECTOR, P., SONDHI, M., XU, Y., MARTIN, A., WILLIAMS, C. J. & SLEDGE, I. 2009. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2, 349-61.
- CANDEIAS, R., ADRAGCAO, P., CAVACO, D., REIS-SANTOS, K., VIEIRA, P., MORGADO, F., BONHORST, D. & SILVA, A. 2009. Atrial fibrillation ablation: importance of cavotricuspid isthmus block. *Rev Port Cardiol*, 28, 1031-40.
- CASAJUANA, M., GINER-SORIANO, M., ROSO-LLORACH, A., VEDIA, C., VIOLAN, C. & MORROS, R. 2018. Annual costs attributed to atrial fibrillation management: cross-sectional study of primary healthcare electronic records. *Eur J Health Econ*, 19, 1129-1136.
- CASELLA, M., PELARGONIO, G., DELLO RUSSO, A., RIVA, S., BARTOLETTI, S., SANTANGELI, P., SCARÀ, A., SANNA, T., PROIETTI, R., DI BIASE, L., GALLINGHOUSE, G. J., NARDUCCI, M. L., SISTO, L., BELLOCCI, F., NATALE, A. & TONDO, C. 2011. "Near-zero" fluoroscopic exposure in supraventricular arrhythmia ablation using the EnSite NavX™ mapping system: personal experience and review of the literature. *J Interv Card Electrophysiol*, 31, 109-18.
- CASELLA, M., PERNA, F., DELLO RUSSO, A., PELARGONIO, G., BARTOLETTI, S., RICCO, A., SANNA, T., PIERONI, M., FORLEO, G., PAPPALARDO, A., DI BIASE, L., NATALE, L., BELLOCCI, F., ZECCHI, P., NATALE, A. & TONDO, C. 2009. Right ventricular substrate mapping using the Ensite Navx system:

- Accuracy of high-density voltage map obtained by automatic point acquisition during geometry reconstruction. *Heart Rhythm*, 6, 1598-605.
- CHAE, S., ORAL, H., GOOD, E., DEY, S., WIMMER, A., CRAWFORD, T., WELLS, D., SARRAZIN, J. F., CHALFOUN, N., KUHNE, M., FORTINO, J., HUETHER, E., LEMERAND, T., PELOSI, F., BOGUN, F., MORADY, F. & CHUGH, A. 2007. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol*, 50, 1781-7.
- CHEN, S. A., CHIANG, C. E., YANG, C. J., CHENG, C. C., WU, T. J., WANG, S. P., CHIANG, B. N. & CHANG, M. S. 1994. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, 90, 1262-78.
- CHENITI, G., VLACHOS, K., PAMBRUN, T., HOOKS, D., FRONTERA, A., TAKIGAWA, M., BOURIER, F., KITAMURA, T., LAM, A., MARTIN, C., DUMAS-POMMIER, C., PUYO, S., PILLOIS, X., DUCHATEAU, J., KLOTZ, N., DENIS, A., DERVAL, N., JAIS, P., COCHET, H., HOCINI, M., HAÏSSAGUERRE, M. & SACHER, F. 2018. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front Physiol*, 9, 1458.
- CHIANG, C. E., NADITCH-BRÛLÉ, L., MURIN, J., GOETHALS, M., INOUE, H., O'NEILL, J., SILVA-CARDOSO, J., ZHARINOV, O., GAMRA, H., ALAM, S., PONIKOWSKI, P., LEWALTER, T., ROSENQVIST, M. & STEG, P. G. 2012. 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*, 5, 632-9.
- CHIERCHIA, G. B., CAPULZINI, L., DROOGMANS, S., SORGENTE, A., SARKOZY, A., MÜLLER-BURRI, A., PAPARELLA, G., CARLO, D. A., YAZAKI, Y., KERKHOVE, D., VAN CAMP, G. & BRUGADA, P. 2010. Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *EP Europace*, 12, 337-341.
- CHILUKURI, K., DALAL, D., GADREY, S., MARINE, J. E., MACPHERSON, E., HENRIKSON, C. A., CHENG, A., NAZARIAN, S., SINHA, S., SPRAGG, D., BERGER, R. & CALKINS, H. 2010. A prospective study evaluating the role of obesity and obstructive sleep apnea for outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21, 521-5.
- CHO, Y., LEE, W., PARK, E. A., OH, I. Y., CHOI, E. K., SEO, J. W. & OH, S. 2012. The anatomical characteristics of three different endocardial lines in the left atrium: evaluation by computed tomography prior to mitral isthmus block attempt. *Europace*, 14, 1104-11.
- CHUGH, A., ORAL, H., LEMOLA, K., HALL, B., CHEUNG, P., GOOD, E., TAMIRISA, K., HAN, J., BOGUN, F., PELOSI, F., JR. & MORADY, F. 2005. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2, 464-71.
- CHUGH, S. S., HAVMOELLER, R., NARAYANAN, K., SINGH, D., RIENSTRA, M., BENJAMIN, E. J., GILLUM, R. F., KIM, Y. H., MCANULTY, J. H., JR., ZHENG, Z. J., FOROUZANFAR, M. H., NAGHAVI, M., MENSAH, G. A., EZZATI, M. & MURRAY, C. J. 2014. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 129, 837-47.
- CLERC, L. 1976. Directional differences of impulse spread in trabecular muscle from mammalian heart. *J Physiol*, 255, 335-46.

- COFFEY, J. O., D'AVILA, A., DUKKIPATI, S., DANIK, S. B., GANGIREDDY, S. R., KORUTH, J. S., MILLER, M. A., SAGER, S. J., EGGERT, C. A. & REDDY, V. Y. 2013. Catheter ablation of scar-related atypical atrial flutter. *Europace*, 15, 414-9.
- COLILLA, S., CROW, A., PETKUN, W., SINGER, D. E., SIMON, T. & LIU, X. 2013. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*, 112, 1142-7.
- CORRADO, D. & ZORZI, A. 2017. Risk of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*, 3, 1434-1436.
- COSENTINO, F., GRANT, P. J., ABOYANS, V., BAILEY, C. J., CERIELLO, A., DELGADO, V., FEDERICI, M., FILIPPATOS, G., GROBBEE, D. E., HANSEN, T. B., HUIKURI, H. V., JOHANSSON, I., JUNI, P., LETTINO, M., MARX, N., MELLBIN, L. G., OSTGREN, C. J., ROCCA, B., ROFFI, M., SATTAR, N., SEFEROVIC, P. M., SOUSA-UVA, M., VALENSI, P. & WHEELER, D. C. 2020. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 41, 255-323.
- COX, J. L., CANAVAN, T. E., SCHUESSLER, R. B., CAIN, M. E., LINDSAY, B. D., STONE, C., SMITH, P. K., CORR, P. B. & BOINEAU, J. P. 1991. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 101, 406-26.
- CUSTER, A. M., YELAMANCHILI, V. S. & LAPPIN, S. L. 2020. Multifocal Atrial Tachycardia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- DA COSTA, A., ROMEYER, C., MOUROT, S., MESSIER, M., CERISIER, A., FAURE, E. & ISAAZ, K. 2002. Factors associated with early atrial fibrillation after ablation of common atrial flutter. A single centre prospective study. *Eur Heart J*, 23, 498-506.
- DAGRES, N., HINDRICKS, G., KOTTKAMP, H., SOMMER, P., GASPAR, T., BODE, K., ARYA, A., HUSSER, D., RALLIDIS, L. S., KREMASTINOS, D. T. & PIORKOWSKI, C. 2009. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20, 1014-9.
- DE BAKKER, J. M., HAUER, R. N., BAKKER, P. F., BECKER, A. E., JANSE, M. J. & ROBLES DE MEDINA, E. O. 1994. Abnormal automaticity as mechanism of atrial tachycardia in the human heart--electrophysiologic and histologic correlation: a case report. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 5, 335-44.
- DE PONTI, R., VERLATO, R., BERTAGLIA, E., DEL GRECO, M., FUSCO, A., BOTTONI, N., DRAGO, F., SCIARRA, L., OMETTO, R., MANTOVAN, R. & SALERNO-URIARTE, J. A. 2007. Treatment of macro-re-entrant atrial tachycardia based on electroanatomic mapping: identification and ablation of the mid-diastolic isthmus. *Europace*, 9, 449-57.
- DEAL, B. J., MAVROUDIS, C., JACOBS, J. P., GEVITZ, M. & BACKER, C. L. 2008. Arrhythmic complications associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease. *Cardiol Young*, 18 Suppl 2, 202-5.
- DEISENHOFER, I., ESTNER, H., ZRENNER, B., SCHREIECK, J., WEYERBROCK, S., HESSLING, G., SCHARF, K., KARCH, M. R. & SCHMITT, C. 2006. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: incidence, electrophysiological characteristics, and results of radiofrequency ablation. *Europace*, 8, 573-82.

- DEL CARPIO MUNOZ, F., BUESCHER, T. L. & ASIRVATHAM, S. J. 2010. Three-dimensional mapping of cardiac arrhythmias: what do the colors really mean? *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, e6-11.
- DELGADO, V. & BAX, J. J. 2017. Atrial Functional Mitral Regurgitation: From Mitral Annulus Dilatation to Insufficient Leaflet Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging*, 10.
- DELLA BELLA, P., FASSINI, G., CIREDU, M., RIVA, S., CARBUCICCHIO, C., GIRALDI, F., MACCABELLI, G., TREVISI, N., MOLTRASIO, M., PEPI, M., GALLI, C. A., ANDREINI, D., BALLERINI, G. & PONTONE, G. 2009. Image integration-guided catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20, 258-65.
- DEO, R. & BERGER, R. 2009. The clinical utility of entrainment pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20, 466-70.
- DEWLAND, T. A., OLGIN, J. E., VITTINGHOFF, E. & MARCUS, G. M. 2013. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*, 128, 2470-7.
- DGK 2017. ESC Pocket Guidelines. Management von Vorhofflimmern, Version 2016. *European Heart Journal*, 2. überarbeitete Auflage.
- DI BIASE, L., ELAYI, C. S., FAHMY, T. S., MARTIN, D. O., CHING, C. K., BARRETT, C., BAI, R., PATEL, D., KHAYKIN, Y., HONGO, R., HAO, S., BEHEIRY, S., PELARGONIO, G., DELLO RUSSO, A., CASELLA, M., SANTARELLI, P., POTENZA, D., FANELLI, R., MASSARO, R., WANG, P., AL-AHMAD, A., ARRUDA, M., THEMISTOCLAKIS, S., BONSO, A., ROSSILLO, A., RAVIELE, A., SCHWEIKERT, R. A., BURKHARDT, D. J. & NATALE, A. 2009. Atrial fibrillation ablation strategies for paroxysmal patients: randomized comparison between different techniques. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2, 113-9.
- DILAVERIS, P. E. & KENNEDY, H. L. 2017. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol*, 40, 413-418.
- DUONG, P., FERGUSON, L. P., LORD, S., MURRAY, S., SHEPHERD, E., BOURKE, J. P., CROSSLAND, D. & O'SULLIVAN, J. 2017. Atrial arrhythmia after transcatheter closure of secundum atrial septal defects in patients  $\geq 40$  years of age. *Europace*, 19, 1322-1326.
- EARLEY, M. J., SHOWKATHALI, R., ALZETANI, M., KISTLER, P. M., GUPTA, D., ABRAMS, D. J., HORROCKS, J. A., HARRIS, S. J., SPORTON, S. C. & SCHILLING, R. J. 2006. Radiofrequency ablation of arrhythmias guided by non-fluoroscopic catheter location: a prospective randomized trial. *Eur Heart J*, 27, 1223-9.
- EITEL, C., HINDRICKS, G., DAGRES, N., SOMMER, P. & PIORKOWSKI, C. 2010. EnSite Velocity cardiac mapping system: a new platform for 3D mapping of cardiac arrhythmias. *Expert Rev Med Devices*, 7, 185-92.
- EL HADDAD, M., HOUBEN, R., STROOBANDT, R., VAN HEUVERSWYN, F., TAVERNIER, R. & DUYTSCHAEVER, M. 2014. Novel algorithmic methods in mapping of atrial and ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7, 463-72.
- ELLIS, K., WAZNI, O., MARROUCHE, N., MARTIN, D., GILLINOV, M., MCCARTHY, P., SAAD, E. B., BHARGAVA, M., SCHWEIKERT, R., SALIBA, W., BASH, D., ROSSILLO, A., ERCIYES, D., TCHOU, P. & NATALE, A. 2007. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18, 799-802.
- ENGELSTEIN, E. D., LIPPMAN, N., STEIN, K. M. & LERMAN, B. B. 1994. Mechanism-specific effects of adenosine on atrial tachycardia. *Circulation*, 89, 2645-54.

- ERNST, S., OUYANG, F., LOBER, F., ANTZ, M. & KUCK, K. H. 2003. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol*, 42, 1271-82.
- ESTNER, H., HESSLING, G., LUIK, A., REENTS, T., KONIETZKO, A., ÜCER, E., WU, J., KOLB, C., ZRENNER, B. & DEISENHOFER, I. 2007. Einsatz des Navigationssystems NavX® bei der Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern. *Herzschrittmachertherapie Und Elektrophysiologie*, 18, 131-139.
- ESTNER, H. L., HESSLING, G., BIEGLER, R., SCHREIECK, J., FICHTNER, S., WU, J., JILEK, C., ZRENNER, B., NDREPEPA, G., SCHMITT, C. & DEISENHOFER, I. 2011. Complex fractionated atrial electrogram or linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation--a prospective randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 34, 939-48.
- FALK, R. H. 2001. Atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 344, 1067-78.
- FERGUSON, J. D., HELMS, A., MANGRUM, J. M., MAHAPATRA, S., MASON, P., BILCHICK, K., MCDANIEL, G., WIGGINS, D. & DIMARCO, J. P. 2009. Catheter ablation of atrial fibrillation without fluoroscopy using intracardiac echocardiography and electroanatomic mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2, 611-9.
- FERRERO DE LOMA-OSORIO, Á., DÍAZ-INFANTE, E. & MACÍAS GALLEGO, A. 2013. Spanish Catheter Ablation Registry. 12th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2012). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 66, 983-92.
- FINK, T., SCHLUTER, M., HEEGER, C. H., LEMES, C., MAURER, T., REISSMANN, B., RIEDL, J., ROTTNER, L., SANTORO, F., SCHMIDT, B., WOHLMUTH, P., MATHEW, S., SOHNS, C., OUYANG, F., METZNER, A. & KUCK, K. H. 2017. Stand-Alone Pulmonary Vein Isolation Versus Pulmonary Vein Isolation With Additional Substrate Modification as Index Ablation Procedures in Patients With Persistent and Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: The Randomized Alster-Lost-AF Trial (Ablation at St. Georg Hospital for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation). *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 10.
- FISH, R. M. & GEDDES, L. A. 2009. Conduction of electrical current to and through the human body: a review. *Eplasty*, 9, e44.
- FISHER, J. D. & KRUMERMAN, A. K. 2011. Tamponade detection: did you look at the heart borders (redux)? *Pacing Clin Electrophysiol*, 34, 8.
- FREY, B., KREINER, G., BINDER, T., HEINZ, G., BAUMGARTNER, H. & GÖSSINGER, H. D. 1997. Relation between left atrial size and secondary atrial arrhythmias after successful catheter ablation of common atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*, 20, 2936-42.
- FREY, B., KREINER, G., GWECHENBERGER, M. & GÖSSINGER, H. D. 2001. Ablation of atrial tachycardia originating from the vicinity of the atrioventricular node: significance of mapping both sides of the interatrial septum. *J Am Coll Cardiol*, 38, 394-400.
- FRIBERG, J., SCHARLING, H., GADSBØLL, N., TRUELSEN, T. & JENSEN, G. B. 2004. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol*, 94, 889-94.
- FRIEDMAN, P. A. 2002. Novel mapping techniques for cardiac electrophysiology. *Heart*, 87, 575-82.
- FRONTERA, A., MAHAJAN, R., DALLET, C., VLACHOS, K., KITAMURA, T., TAKIGAWA, M., CHENITI, G., MARTIN, C., DUCHATEAU, J., LAM, A., BOURIER, F., DENIS, A., PAMBRUN, T., HOCINI, M., SACHER, F., DERVAL, N., HAÏSSAGUERRE, M., DUBOIS, R. & JAÏS, P. 2019. Characterizing

- localized reentry with high-resolution mapping: Evidence for multiple slow conducting isthmuses within the circuit. *Heart Rhythm*, 16, 679-685.
- FUKAMIZU, S., SAKURADA, H., HAYASHI, T., HOJO, R., KOMIYAMA, K., TANABE, Y., TEJIMA, T., NISHIZAKI, M., KOBAYASHI, Y. & HIRAOKA, M. 2013. Macroreentrant atrial tachycardia in patients without previous atrial surgery or catheter ablation: clinical and electrophysiological characteristics of scar-related left atrial anterior wall reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 24, 404-12.
- GANESAN, A. N., SHIPP, N. J., BROOKS, A. G., KUKLIK, P., LAU, D. H., LIM, H. S., SULLIVAN, T., ROBERTS-THOMSON, K. C. & SANDERS, P. 2013. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*, 2, e004549.
- GARCÍA-FERNÁNDEZ, F. J., IBÁÑEZ CRIADO, J. L. & QUESADA DORADOR, A. 2018. Spanish Catheter Ablation Registry. 17th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2017). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 71, 941-951.
- GEPSTEIN, L., HAYAM, G. & BEN-HAIM, S. A. 1997. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation*, 95, 1611-22.
- GRAHAM, A. J., ORINI, M. & LAMBIASE, P. D. 2017. Limitations and Challenges in Mapping Ventricular Tachycardia: New Technologies and Future Directions. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 6, 118-124.
- GRANADA, J., URIBE, W., CHYOU, P. H., MAASSEN, K., VIERKANT, R., SMITH, P. N., HAYES, J., EAKER, E. & VIDAILLET, H. 2000. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 36, 2242-6.
- GUPTA, A., PERERA, T., GANESAN, A., SULLIVAN, T., LAU, D. H., ROBERTS-THOMSON, K. C., BROOKS, A. G. & SANDERS, P. 2013. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6, 1082-8.
- HAÏSSAGUERRE, M., HOCINI, M., SANDERS, P., SACHER, F., ROTTER, M., TAKAHASHI, Y., ROSTOCK, T., HSU, L. F., BORDACHAR, P., REUTER, S., ROUDAUT, R., CLEMENTY, J. & JAIS, P. 2005a. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 1138-47.
- HAÏSSAGUERRE, M., JAIS, P., SHAH, D. C., GARRIGUE, S., TAKAHASHI, A., LAVERGNE, T., HOCINI, M., PENG, J. T., ROUDAUT, R. & CLEMENTY, J. 2000. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*, 101, 1409-17.
- HAÏSSAGUERRE, M., JAÏS, P., SHAH, D. C., GENCEL, L., PRADEAU, V., GARRIGUES, S., CHOUAIRI, S., HOCINI, M., LE MÉTAYER, P., ROUDAUT, R. & CLÉMENTY, J. 1996. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 7, 1132-44.
- HAÏSSAGUERRE, M., JAIS, P., SHAH, D. C., TAKAHASHI, A., HOCINI, M., QUINIOU, G., GARRIGUE, S., LE MOUROUX, A., LE METAYER, P. & CLEMENTY, J. 1998. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339, 659-66.
- HAÏSSAGUERRE, M., SANDERS, P., HOCINI, M., TAKAHASHI, Y., ROTTER, M., SACHER, F., ROSTOCK, T., HSU, L. F., BORDACHAR, P., REUTER, S., ROUDAUT, R., CLEMENTY, J. & JAIS, P. 2005b. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 1125-37.

- HART, R. G., PEARCE, L. A. & AGUILAR, M. I. 2007. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 146, 857-67.
- HARTONO, B., CHANG, S. L., LIN, Y. J. & CHEN, S. A. 2011. Three origins of focal atrial tachycardia in the lateral mitral isthmus. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 22, 931-3.
- HAVERKAMP, W. & BREITHARDT, G. 2003. Pathogenese von Herzrhythmusstörungen. *Moderne Herzrhythmustherapie*. 2003 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- HAVRANEK, S., SIMEK, J., STOVICEK, P. & WICHTERLE, D. 2012. Distribution of mean cycle length in cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter. *Physiol Res*, 61, 43-51.
- HAYASHI, K., MATHEW, S., HEEGER, C. H., MAURER, T., LEMES, C., RIEDL, J., SOHNS, C., SAGUNER, A. M., SANTORO, F., REISSMAN, B., METZNER, A., KUCK, K. H. & OUYANG, F. 2016. Pace Mapping for the Identification of Focal Atrial Tachycardia Origin: A Novel Technique to Map and Ablate Difficult-to-Induce and Nonsustained Focal Atrial Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 9.
- HEIST, E. K., CHALHOUB, F., BARRETT, C., DANIK, S., RUSKIN, J. N. & MANSOUR, M. 2012. Predictors of atrial fibrillation termination and clinical success of catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 110, 545-51.
- HERNANDEZ, M. B., ASHER, C. R., HERNANDEZ, A. V. & NOVARO, G. M. 2012. African american race and prevalence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Cardiol Res Pract*, 2012, 275624.
- HEROLD, G. 2020. Innere Medizin 2020. *Akutes Koronarsyndrom-Herz-Kreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation*. De Gruyter.
- HILLOCK, R. J., KALMAN, J. M., ROBERTS-THOMSON, K. C., HAQQANI, H. & SPARKS, P. B. 2007. Multiple focal atrial tachycardias in a healthy adult population: characterization and description of successful radiofrequency ablation. *Heart Rhythm*, 4, 435-8.
- HINDRICKS, G., POTPARA, T., DAGRES, N., ARBELO, E., BAX, J. J., BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, C., BORIANI, G., CASTELLA, M., DAN, G. A., DILAVERIS, P. E., FAUCHIER, L., FILIPPATOS, G., KALMAN, J. M., LA MEIR, M., LANE, D. A., LEBEAU, J. P., LETTINO, M., LIP, G. Y. H., PINTO, F. J., THOMAS, G. N., VALGIMIGLI, M., VAN GELDER, I. C., VAN PUTTE, B. P. & WATKINS, C. L. 2020. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*.
- HLUCHY, J., JURKOVICOVÁ, O., WIECZOREK, M. & SABIN, G. V. 1993. Areas of slow conduction in atrial re-entrant tachycardia: a case report and review of the literature. *Int J Cardiol*, 41, 133-9.
- HOCINI, M., JAIS, P., SANDERS, P., TAKAHASHI, Y., ROTTER, M., ROSTOCK, T., HSU, L. F., SACHER, F., REUTER, S., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2005. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation*, 112, 3688-96.
- HOFFMANN, B. A., KUCK, K. H., ANDRESEN, D., SPITZER, S. G., HOFFMANN, E., SCHUMACHER, B., ECKARDT, L., BRACHMANN, J., BECKER, R., STEVEN, D., ROSTOCK, T., JÜNGER, C., SENEGES, J. & WILLEMS, S. 2014. Impact of structural heart disease on the acute complication rate in atrial fibrillation ablation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25, 242-9.

- HOLMQVIST, F., KESEK, M., ENGLUND, A., BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, C., KARLSSON, L. O., KENNEBÄCK, G., POÇI, D., SAMO-AYOU, R., SIGURJÓNSDÓTTIR, R., RINGBORN, M., HERCZKU, C., CARLSON, J., FENGSRUD, E., TABRIZI, F., HÖGLUND, N., LÖNNERHOLM, S., KONGSTAD, O., JÖNSSON, A. & INSULANDER, P. 2019. A decade of catheter ablation of cardiac arrhythmias in Sweden: ablation practices and outcomes. *Eur Heart J*, 40, 820-830.
- HU, Y. F., HIGA, S., HUANG, J. L., TAI, C. T., LIN, Y. J., CHANG, S. L., LO, L. W., TUAN, T. C., CHANG, C. J., TSAI, W. C., LEE, P. C., ISHIGAKI, S., OYAKAWA, A. & CHEN, S. A. 2009. Electrophysiologic characteristics and catheter ablation of focal atrial tachycardia with more than one focus. *Heart Rhythm*, 6, 198-203.
- HUANG, C. X., HU, C. L. & LI, Y. B. 2007. Atrial fibrillation may be a vascular disease: the role of the pulmonary vein. *Med Hypotheses*, 68, 629-34.
- HUANG, S. & MILLER, M. 2014. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*, Elsevier Saunders.
- HUEMER, M., WUTZLER, A., PARWANI, A. S., ATTANASIO, P., MATSUDA, H., BLASCHKE, F., BOLDT, L. H. & HAVERKAMP, W. 2015. Comparison of the anterior and posterior mitral isthmus ablation lines in patients with perimitral annulus flutter or persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 44, 119-29.
- INOUE, K., HIKOSO, S., MASUDA, M., FURUKAWA, Y., HIRATA, A., EGAMI, Y., WATANABE, T., MINAMIGUCHI, H., MIYOSHI, M., TANAKA, N., OKA, T., OKADA, M., KANDA, T., MATSUDA, Y., KAWASAKI, M., HAYASHI, K., KITAMURA, T., DOHI, T., SUNAGA, A., MIZUNO, H., NAKATANI, D. & SAKATA, Y. 2020. Pulmonary vein isolation alone vs. more extensive ablation with defragmentation and linear ablation of persistent atrial fibrillation: the EARNEST-PVI trial. *Europace*.
- ISSA, Z. F., MILLER, J. M. & ZIPES, D. P. 2018. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, Oxford, Elsevier LTD.
- IWA, T., ICHIHASHI, T., HASHIZUME, Y., ISHIDA, K. & OKADA, R. 1985. Successful surgical treatment of left atrial tachycardia. *American Heart Journal*, 109, 160-162.
- IWAI, S., BADHWAR, N., MARKOWITZ, S. M., STAMBLER, B. S., KEUNG, E., LEE, R. J., CHUNG, J. H., OLGIN, J. E., SCHEINMAN, M. M. & LERMAN, B. B. 2011. Electrophysiologic properties of para-Hisian atrial tachycardia. *Heart Rhythm*, 8, 1245-53.
- IWAI, S., TAKAHASHI, Y., MASUMURA, M., YAMASHITA, S., DOI, J., YAMAMOTO, T., SAKAKIBARA, A., NOMOTO, H., YOSHIDA, Y., SUGIYAMA, T., OUMI, T., OHNO, M., SATO, Y., HIRAO, K. & ISOBE, M. 2017. Occurrence of Focal Atrial Tachycardia During the Ablation Procedure Is Associated With Arrhythmia Recurrence After Termination of Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 28, 489-497.
- IWASAKI, Y.-K., NISHIDA, K., KATO, T. & NATTEL, S. 2011. Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Circulation*, 124, 2264-2274.
- JAIS, P., HOCINI, M., HSU, L. F., SANDERS, P., SCAVEE, C., WEERASOORIYA, R., MACLE, L., RAYBAUD, F., GARRIGUE, S., SHAH, D. C., LE METAYER, P., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2004. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation*, 110, 2996-3002.
- JAIS, P., HOCINI, M., O'NEILL, M. D., KLEIN, G. J., KNECHT, S., SHEIIRO, M., ARENTES, L., KODALI, S., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2007. How to perform linear lesions. *Heart Rhythm*, 4, 803-9.

- JAIS, P., MATSUO, S., KNECHT, S., WEERASOORIYA, R., HOCINI, M., SACHER, F., WRIGHT, M., NAULT, I., LELLOUCHE, N., KLEIN, G., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2009. A deductive mapping strategy for atrial tachycardia following atrial fibrillation ablation: importance of localized reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20, 480-91.
- JAIS, P., SANDERS, P., HSU, L. F., HOCINI, M., SACHER, F., TAKAHASHI, Y., ROTTER, M., ROSTOCK, T., BORDACHAR, P., REUTER, S., LABORDERIE, J., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2006. Flutter localized to the anterior left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17, 279-85.
- JALIFE, J. & KAUR, K. 2015. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*, 25, 475-84.
- JIN, M. N., LIM, B., YU, H. T., KIM, T. H., UHM, J. S., JOUNG, B., LEE, M. H., HWANG, C. & PAK, H. N. 2019. Long-Term Outcome of Additional Superior Vena Cava to Septal Linear Ablation in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 8, e013985.
- JOHN, B., STILES, M. K., KUKLIK, P., CHANDY, S. T., YOUNG, G. D., MACKENZIE, L., SZUMOWSKI, L., JOSEPH, G., JOSE, J., WORTHLEY, S. G., KALMAN, J. M. & SANDERS, P. 2008. Electrical remodelling of the left and right atria due to rheumatic mitral stenosis. *Eur Heart J*, 29, 2234-43.
- JU, W., LI, M., WANG, D. W., YANG, B., SHAO, Y., WANG, J., TANG, L., NI, B., CHEN, H., ZHANG, F., GU, K., YANG, G., CUI, C., QI, R., XIAO, F., FAN, Q., WANG, J., ZHANG, S., CAO, K., KONG, X., FENG, D. & CHEN, M. 2018. Idiopathic isolated fibrotic atrial cardiomyopathy underlies unexplained scar-related atrial tachycardia in younger patients. *Europace*, 20, 1657-1665.
- JU, W., YANG, B., CHEN, H., ZHANG, F., GU, K., YU, J., LI, M., YANG, G., CAO, K. & CHEN, M. 2014. Mapping of focal atrial tachycardia with an uninterpretable activation map after extensive atrial ablation: tricks and tips. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7, 598-604.
- KALMAN, J. M., OLGIN, J. E., KARCH, M. R., HAMDAN, M., LEE, R. J. & LESH, M. D. 1998. "Cristal tachycardias": origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 31, 451-9.
- KAMMERAAD, J. A., BALAJI, S., OLIVER, R. P., CHUGH, S. S., HALPERIN, B. D., KRON, J. & MCANULTY, J. H. 2003. Nonautomatic focal atrial tachycardia: characterization and ablation of a poorly understood arrhythmia in 38 patients. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26, 736-42.
- KANNEL, W. B., WOLF, P. A., BENJAMIN, E. J. & LEVY, D. 1998. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*, 82, 2n-9n.
- KATRA, R. P. & LAURITA, K. R. 2005. Cellular mechanism of calcium-mediated triggered activity in the heart. *Circ Res*, 96, 535-42.
- KAUTZNER, J., PEICHL, P., SRAMKO, M., CIHAK, R., ALDHOON, B. & WICHTERLE, D. 2017. Catheter ablation of atrial fibrillation in elderly population. *J Geriatr Cardiol*, 14, 563-568.
- KEEGAN, R., AGUINAGA, L., FENELON, G., URIBE, W., RODRIGUEZ DIEZ, G., SCANAVACCA, M., PATETE, M., CARHUAZ, R. Z., LABADET, C., DE ZULOAGA, C., POZZER, D. & SCAZZUSO, F. 2015. The first Latin American Catheter Ablation Registry. *Europace*, 17, 794-800.
- KERR, C. R., BOONE, J., CONNOLLY, S. J., DORIAN, P., GREEN, M., KLEIN, G., NEWMAN, D., SHELDON, R. & TALAJIC, M. 1998. The Canadian Registry of

- Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 82, 82n-85n.
- KHASNIS, A., VEERAREDDY, S., JONGNARANGSIN, K., IP, J. H., ABELA, G. S. & THAKUR, R. K. 2004. Evolution of curative therapies for atrial fibrillation review. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 4, 10-25.
- KIHARA, Y., SASAYAMA, S., MIYAZAKI, S., ONODERA, T., SUSAWA, T., NAKAMURA, Y., FUJIWARA, H. & KAWAI, C. 1988. Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circ Res*, 62, 543-53.
- KIM, M. H., JOHNSTON, S. S., CHU, B. C., DALAL, M. R. & SCHULMAN, K. L. 2011. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 4, 313-20.
- KIM, Y. H., CHEN, S. A., ERNST, S., GUZMAN, C. E., HAN, S., KALARUS, Z., LABADET, C., LIN, Y. J., LO, L. W., NOGAMI, A., SAAD, E. B., SAPP, J., STICHERLING, C., TILZ, R., TUNG, R., KIM, Y. G. & STILES, M. K. 2020. 2019 APHRS expert consensus statement on three-dimensional mapping systems for tachycardia developed in collaboration with HRS, EHRA, and LAHRS. *J Arrhythm*, 36, 215-270.
- KISTLER, P. M., FYNN, S. P., HAQQANI, H., STEVENSON, I. H., VOHRA, J. K., MORTON, J. B., SPARKS, P. B. & KALMAN, J. M. 2005. Focal atrial tachycardia from the ostium of the coronary sinus: electrocardiographic and electrophysiological characterization and radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol*, 45, 1488-93.
- KISTLER, P. M., SANDERS, P., FYNN, S. P., STEVENSON, I. H., HUSSIN, A., VOHRA, J. K., SPARKS, P. B. & KALMAN, J. M. 2003a. Electrophysiological and electrocardiographic characteristics of focal atrial tachycardia originating from the pulmonary veins: acute and long-term outcomes of radiofrequency ablation. *Circulation*, 108, 1968-75.
- KISTLER, P. M., SANDERS, P., HUSSIN, A., MORTON, J. B., VOHRA, J. K., SPARKS, P. B. & KALMAN, J. M. 2003b. Focal atrial tachycardia arising from the mitral annulus: electrocardiographic and electrophysiologic characterization. *J Am Coll Cardiol*, 41, 2212-9.
- KNACKSTEDT, C., SCHAUERTE, P. & KIRCHHOF, P. 2008. Electro-anatomic mapping systems in arrhythmias. *Europace*, 10 Suppl 3, iii28-34.
- KNECHT, S., HOCINI, M., WRIGHT, M., LELLOUCHE, N., O'NEILL, M. D., MATSUO, S., NAULT, I., CHAUHAN, V. S., MAKATI, K. J., BEVILACQUA, M., LIM, K. T., SACHER, F., DEPLAGNE, A., DERVAL, N., BORDACHAR, P., JAÏS, P., CLÉMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2008. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 29, 2359-66.
- KNECHT, S., VEENHUYZEN, G., O'NEILL, M. D., WRIGHT, M., NAULT, I., WEERASOORIYA, R., MIYAZAKI, S., SACHER, F., HOCINI, M., JAÏS, P. & HAÏSSAGUERRE, M. 2009. Atrial tachycardias encountered in the context of catheter ablation for atrial fibrillation part ii: mapping and ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 32, 528-38.
- KOBAYASHI, J., KOSAKAI, Y., NAKANO, K., SASAKO, Y., EISHI, K. & YAMAMOTO, F. 1998. Improved success rate of the maze procedure in mitral valve disease by new criteria for patients' selection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 13, 247-52.
- KOCHHÄUSER, S., JIANG, C. Y., BETTS, T. R., CHEN, J., DEISENHOFER, I., MANTOVAN, R., MACLE, L., MORILLO, C. A., HAVERKAMP, W., WEERASOORIYA, R., ALBENQUE, J. P., NARDI, S., MENARDI, E., NOVAK, P., SANDERS, P. & VERMA, A. 2017. Impact of acute atrial fibrillation

- termination and prolongation of atrial fibrillation cycle length on the outcome of ablation of persistent atrial fibrillation: A substudy of the STAR AF II trial. *Heart Rhythm*, 14, 476-483.
- KOHARI, M. & PAP, R. 2015. Atrial tachycardias occurring late after open heart surgery. *Curr Cardiol Rev*, 11, 134-40.
- KOTTKAMP, H., BENDER, R. & BERG, J. 2015. Catheter ablation of atrial fibrillation: how to modify the substrate? *J Am Coll Cardiol*, 65, 196-206.
- KOULOURIS, S. & CASCELLA, M. 2020. Electrophysiologic Study Interpretation. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- KOVACS, R. J. M. D., FLAKER, G. C. M. D., SAXONHOUSE, S. J. M. D., DOHERTY, J. U. M. D., BIRTCHEK, K. K. P. M. S., CUKER, A. M. D. M. S., DAVIDSON, B. L. M. D. M. P. H., GIUGLIANO, R. P. M. D. S. M., GRANGER, C. B. M. D., JAFFER, A. K. M. D. M. B. A., MEHTA, B. H. P., NUTESCU, E. P. M. S. & WILLIAMS, K. A. M. D. 2015. Practical Management of Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC (Journal of the American College of Cardiology)*, 65, 1340-1360.
- KOYAK, Z., ACHTERBERGH, R. C., DE GROOT, J. R., BERGER, F., KOOLBERGEN, D. R., BOUMA, B. J., LAGRANDE, W. K., HAZEKAMP, M. G., BLOM, N. A. & MULDER, B. J. 2013. Postoperative arrhythmias in adults with congenital heart disease: incidence and risk factors. *Int J Cardiol*, 169, 139-44.
- KRIJTHE, B. P., KUNST, A., BENJAMIN, E. J., LIP, G. Y., FRANCO, O. H., HOFMAN, A., WITTEMAN, J. C., STRICKER, B. H. & HEERINGA, J. 2013. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*, 34, 2746-51.
- KUMAR, P. & MOUNSEY, J. P. 2017. Atrial Substrate Modification for Atrial Fibrillation: Striving to Get Smarter. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 10.
- KUROTOBI, T., IWAKURA, K., INOUE, K., KIMURA, R., OKAMURA, A., KOYAMA, Y., TOYOSHIMA, Y., ITO, N. & FUJII, K. 2010. A pre-existent elevated C-reactive protein is associated with the recurrence of atrial tachyarrhythmias after catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Europace*, 12, 1213-8.
- LAREDO, M., WALDMANN, V., KHAIRY, P. & NATTEL, S. 2018. Age as a Critical Determinant of Atrial Fibrillation: A Two-sided Relationship. *Can J Cardiol*, 34, 1396-1406.
- LEE, G., SANDERS, P. & KALMAN, J. M. 2012. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet*, 380, 1509-19.
- LEITZ, P., DECHERING, D., KIRCHHOF, P. & ECKARDT, L. 2015. Supraventrikuläre Tachykardien: In der Regel gutartig. 112, -16-.
- LESH, M. D., KALMAN, J. M., SAXON, L. A. & DOROSTKAR, P. C. 1997. Electrophysiology of "incisional" reentrant atrial tachycardia complicating surgery for congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*, 20, 2107-11.
- LETSAS, K. P., SIKLÓDY, C. H., KORANTZOPOULOS, P., WEBER, R., BÜRKLE, G., MIHAS, C. C., KALUSCHE, D. & ARENTZ, T. 2013. The impact of body mass index on the efficacy and safety of catheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 164, 94-8.
- LI, W. J., BAI, Y. Y., ZHANG, H. Y., TANG, R. B., MIAO, C. L., SANG, C. H., YIN, X. D., DONG, J. Z. & MA, C. S. 2011. Additional ablation of complex fractionated atrial electrograms after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4, 143-8.
- LIP, G. Y., LAROCHE, C., IOACHIM, P. M., RASMUSSEN, L. H., VITALI-SERDOZ, L., PETRESCU, L., DARABANTIU, D., CRIJNS, H. J., KIRCHHOF, P., VARDAS, P., TAVAZZI, L., MAGGIONI, A. P. & BORIANI, G. 2014. Prognosis

- and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J*, 35, 3365-76.
- LIP, G. Y., NIEUWLAAT, R., PISTERS, R., LANE, D. A. & CRIJNS, H. J. 2010. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137, 263-72.
- LIU, C. F., CHEUNG, J. W., IP, J. E., THOMAS, G., YANG, H., SHARMA, S., MARKOWITZ, S. M. & LERMAN, B. B. 2016. Unifying Algorithm for Mechanistic Diagnosis of Atrial Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 9.
- LIUBA, I. & WALFRIDSSON, H. 2009. Activation mapping of focal atrial tachycardia: the impact of the method for estimating activation time. *J Interv Card Electrophysiol*, 26, 169-80.
- LIWANAG, M. & WILLOUGHBY, C. 2020. Atrial Tachycardia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- LLOYD-JONES, D. M., WANG, T. J., LEIP, E. P., LARSON, M. G., LEVY, D., VASAN, R. S., D'AGOSTINO, R. B., MASSARO, J. M., BEISER, A., WOLF, P. A. & BENJAMIN, E. J. 2004. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 110, 1042-6.
- MAISEL, W. H. & STEVENSON, L. W. 2003. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, 91, 2d-8d.
- MAN, K. C., CHAN, K. K., KOVACK, P., GOYAL, R., BOGUN, F., HARVEY, M., DAOUD, E., STRICKBERGER, A. & MORADY, F. 1996. Spatial resolution of atrial pace mapping as determined by unipolar atrial pacing at adjacent sites. *Circulation*, 94, 1357-63.
- MANDAPATI, R., SKANES, A., CHEN, J., BERENFELD, O. & JALIFE, J. 2000. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 101, 194-9.
- MARKIDES, V. & DAVIES, D. W. 2005. New mapping technologies: an overview with a clinical perspective. *J Interv Card Electrophysiol*, 13 Suppl 1, 43-51.
- MARKOWITZ, S. M., NEMIROVSKY, D., STEIN, K. M., MITTAL, S., IWAI, S., SHAH, B. K., DOBESH, D. P. & LERMAN, B. B. 2007. Adenosine-insensitive focal atrial tachycardia: evidence for de novo micro-re-entry in the human atrium. *J Am Coll Cardiol*, 49, 1324-33.
- MARKOWITZ, S. M., THOMAS, G., LIU, C. F., CHEUNG, J. W., IP, J. E. & LERMAN, B. B. 2019. Atrial Tachycardias and Atypical Atrial Flutters: Mechanisms and Approaches to Ablation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 8, 131-137.
- MATSUMOTO, A., FUKUZAWA, K., KIUCHI, K., KONISHI, H., ICHIBORI, H., IMADA, H., HYOGO, K., KUROSE, J., TAKAYA, T., MORI, S., YOSHIDA, A., HIRATA, K. I., NISHII, T. & KONO, A. 2016. Characteristics of Residual Atrial Posterior Wall and Roof-Dependent Atrial Tachycardias after Pulmonary Vein Isolation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 39, 1090-1098.
- MIYAZAKI, S., SHAH, A. J., HOCINI, M., HAÏSSAGUERRE, M. & JAÏS, P. 2015. Recurrent spontaneous clinical perimitral atrial tachycardia in the context of atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*, 12, 104-10.
- MOBINIZADEH, M., ARABLOO, J., HAMOUZADEH, P. & AKBARI SARI, A. 2015. A systematic review of the effectiveness of catheter ablation NavX mapping system for treatment of the cardiac arrhythmia. *Med J Islam Repub Iran*, 29, 189.

- MOE, G. K. & ABILDSKOV, J. A. 1959. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 58, 59-70.
- MOHAMED, U., SKANES, A. C., GULA, L. J., LEONG-SIT, P., KRAHN, A. D., YEE, R., SUBBIAH, R. & KLEIN, G. J. 2007. A novel pacing maneuver to localize focal atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18, 1-6.
- MOHANTY, S., MOHANTY, P., DI BIASE, L., BAI, R., PUMP, A., SANTANGELI, P., BURKHARDT, D., GALLINGHOUSE, J. G., HORTON, R., SANCHEZ, J. E., BAILEY, S., ZAGRODZKY, J. & NATALE, A. 2012. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*, 59, 1295-301.
- MOORJANI N., R. B. S., WELLS F.C. 2018. *Atrial Fibrillation Surgery. In: Operative Mitral and Tricuspid Valve Surgery*, Springer, London.
- MORADY, F. 2004. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15, 124-39.
- MORENO, M., PEREZ-CASTELLANO, N. & VILLACASTIN, J. 2005. Pacemapping. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 5, 35-42.
- MORIN, D. P., BERNARD, M. L., MADIAS, C., ROGERS, P. A., THIALALOLIPAVAN, S. & ESTES, N. A., 3RD 2016. The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Mayo Clin Proc*, 91, 1778-1810.
- MORITA, H., ZIPES, D. P., MORITA, S. T. & WU, J. 2007. Mechanism of U wave and polymorphic ventricular tachycardia in a canine tissue model of Andersen-Tawil syndrome. *Cardiovasc Res*, 75, 510-8.
- MORTON, J. B., SANDERS, P., DAS, A., VOHRA, J. K., SPARKS, P. B. & KALMAN, J. M. 2001. Focal atrial tachycardia arising from the tricuspid annulus: electrophysiologic and electrocardiographic characteristics. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 12, 653-9.
- MURESAN, L., CISMARU, G., MARTINS, R. P., BATAGLIA, A., ROSU, R., PUIU, M., GUSETU, G., MADA, R. O., MURESAN, C., ISPAS, D. R., LE BOUAR, R., DIENE, L. L., RUGINA, E., LEVY, J., KLEIN, C., SELLAL, J. M., POUILL, I. M., LAURENT, G. & DE CHILLOU, C. 2019. Recommendations for the use of electrophysiological study: Update 2018. *Hellenic J Cardiol*, 60, 82-100.
- MYKYTSEY, A., KEHOE, R., BHARATI, S., MAHESHWARI, P., HALLERAN, S., KRISHNAN, K., RAZMINIA, M., MINA, A. & TROHMAN, R. G. 2010. Right coronary artery occlusion during RF ablation of typical atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21, 818-21.
- NADEMANEE, K., MCKENZIE, J., KOSAR, E., SCHWAB, M., SUNSANEWITAYAKUL, B., VASAVAKUL, T., KHUNNAWAT, C. & NGARMUKOS, T. 2004. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*, 43, 2044-53.
- NADEMANEE, K., SCHWAB, M. C., KOSAR, E. M., KARWECKI, M., MORAN, M. D., VISESSOOK, N., MICHAEL, A. D. & NGARMUKOS, T. 2008. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 51, 843-9.
- NAKAGAWA, H. & JACKMAN, W. M. 1999. Use of a 3-dimensional electroanatomical mapping system for catheter ablation of macroreentrant right atrial tachycardia following atriotomy. *J Electrocardiol*, 32 Suppl, 16-21.
- NANTHAKUMAR, K., PLUMB, V. J., EPSTEIN, A. E., VEENHUYZEN, G. D., LINK, D. & KAY, G. N. 2004. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? *Circulation*, 109, 1226-9.
- NATALE, A., LEONELLI, F., BEHEIRY, S., NEWBY, K., PISANO, E., POTENZA, D., RAJKOVICH, K., WIDES, B., CROMWELL, L. & TOMASSONI, G. 2000.

- Catheter ablation approach on the right side only for paroxysmal atrial fibrillation therapy: long-term results. *Pacing Clin Electrophysiol*, 23, 224-33.
- NATTEL, S., BURSTEIN, B. & DOBREV, D. 2008. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1, 62-73.
- NERY, P. B., BELLIVEAU, D., NAIR, G. M., BERNICK, J., REDPATH, C. J., SZCZOTKA, A., SADEK, M. M., GREEN, M. S., WELLS, G. & BIRNIE, D. H. 2016. Relationship Between Pulmonary Vein Reconnection and Atrial Fibrillation Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*, 2, 474-483.
- O'NEILL, M. D., JAIS, P., HOCINI, M., SACHER, F., KLEIN, G. J., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2007. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation*, 116, 1515-23.
- O'NEILL, M. D., JAÏS, P., TAKAHASHI, Y., JÖNSSON, A., SACHER, F., HOCINI, M., SANDERS, P., ROSTOCK, T., ROTTER, M., PERNAT, A., CLÉMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2006. The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation--evidence for a cumulative effect. *J Interv Card Electrophysiol*, 16, 153-67.
- ORAL, H., CHUGH, A., GOOD, E., WIMMER, A., DEY, S., GADEELA, N., SANKARAN, S., CRAWFORD, T., SARRAZIN, J. F., KUHNE, M., CHALFOUN, N., WELLS, D., FREDERICK, M., FORTINO, J., BENLOUCIF-MOORE, S., JONGNARANGSIN, K., PELOSI, F., JR., BOGUN, F. & MORADY, F. 2007. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation*, 115, 2606-12.
- ORAL, H., CHUGH, A., OZAYDIN, M., GOOD, E., FORTINO, J., SANKARAN, S., REICH, S., IGIC, P., ELMOUCHI, D., TSCHOPP, D., WIMMER, A., DEY, S., CRAWFORD, T., PELOSI, F., JR., JONGNARANGSIN, K., BOGUN, F. & MORADY, F. 2006. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 114, 759-65.
- ORAL, H., KNIGHT, B. P., TADA, H., OZAYDIN, M., CHUGH, A., HASSAN, S., SCHARF, C., LAI, S. W., GREENSTEIN, R., PELOSI, F., JR., STRICKBERGER, S. A. & MORADY, F. 2002. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 105, 1077-81.
- OUYANG, F., ANTZ, M., ERNST, S., HACHIYA, H., MAVRAKIS, H., DEGER, F. T., SCHAUMANN, A., CHUN, J., FALK, P., HENNIG, D., LIU, X., BÄNSCH, D. & KUCK, K. H. 2005. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation*, 111, 127-35.
- OUYANG, F., ERNST, S., VOGTMANN, T., GOYA, M., VOLKMER, M., SCHAUMANN, A., BÄNSCH, D., ANTZ, M. & KUCK, K. H. 2002. Characterization of reentrant circuits in left atrial macroreentrant tachycardia: critical isthmus block can prevent atrial tachycardia recurrence. *Circulation*, 105, 1934-42.
- PACKER, D. L. 2005. Three-dimensional mapping in interventional electrophysiology: techniques and technology. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 1110-6.
- PAGE, R. L., JOGLAR, J. A., CALDWELL, M. A., CALKINS, H., CONTI, J. B., DEAL, B. J., ESTES, N. A., 3RD, FIELD, M. E., GOLDBERGER, Z. D., HAMMILL, S. C., INDIK, J. H., LINDSAY, B. D., OLSHANSKY, B., RUSSO, A. M., SHEN, W. K., TRACY, C. M. & AL-KHATIB, S. M. 2016. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 133, e506-74.
- PAP, R., KOHARI, M., MAKAI, A., BENCSIK, G., TRAYKOV, V. B., GALLARDO, R., KLAUSZ, G., ZSUZSANNA, K., FORSTER, T. & SAGHY, L. 2012. Surgical technique and the mechanism of atrial tachycardia late after open heart surgery. *J Interv Card Electrophysiol*, 35, 127-35.
- PARK, J., KIM, T. H., LEE, J. S., PARK, J. K., UHM, J. S., JOUNG, B., LEE, M. H. & PAK, H. N. 2014. Prolonged PR interval predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Heart Assoc*, 3, e001277.
- PARK, K. M., HWANG, J. K., CHUN, K. J., PARK, S. J., ON, Y. K., KIM, J. S., PARK, S. W., KANG, I. S., SONG, J. & HUH, J. 2016. Prediction of early-onset atrial tachyarrhythmia after successful trans-catheter device closure of atrial septal defect. *Medicine (Baltimore)*, 95, e4706.
- PATEL, A. M., D'AVILA, A., NEUZIL, P., KIM, S. J., MELA, T., SINGH, J. P., RUSKIN, J. N. & REDDY, V. Y. 2008. Atrial tachycardia after ablation of persistent atrial fibrillation: identification of the critical isthmus with a combination of multielectrode activation mapping and targeted entrainment mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1, 14-22.
- PATEL, C., SALAHUDDIN, M., JONES, A., PATEL, A., YAN, G. X. & KOWEY, P. R. 2011. Atrial fibrillation: pharmacological therapy. *Curr Probl Cardiol*, 36, 87-120.
- PAYDAK, H., KALL, J. G., BURKE, M. C., RUBENSTEIN, D., KOPP, D. E., VERDINO, R. J. & WILBER, D. J. 1998. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of type I atrial flutter: time to onset, determinants, and clinical course. *Circulation*, 98, 315-22.
- PEREZ, F. J., SCHUBERT, C. M., PARVEZ, B., PATHAK, V., ELLENBOGEN, K. A. & WOOD, M. A. 2009. Long-term outcomes after catheter ablation of cavotricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2, 393-401.
- PHILIPPON, F., PLUMB, V. J., EPSTEIN, A. E. & KAY, G. N. 1995. The risk of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. *Circulation*, 92, 430-5.
- PORTER, M. J., MORTON, J. B., DENMAN, R., LIN, A. C., TIERNEY, S., SANTUCCI, P. A., CAI, J. J., MADSEN, N. & WILBER, D. J. 2004. Influence of age and gender on the mechanism of supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 1, 393-6.
- QIN, M., LIU, X., WU, S. H. & ZHANG, X. D. 2016. Atrial Substrate Modification in Atrial Fibrillation: Targeting GP or CFAE? Evidence from Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS One*, 11, e0164989.
- RAMBHATLA, T., LEVINE, E., BHASIN, K., SKIPITARIS, N., BERNSTEIN, N. & MOUNTANTONAKIS, S. 2017. Recurrence Of Atrial Fibrillation After Cryoablation During The Blanking Period Is A Strong Predictor For Long Term Recurrence. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 3, S10.
- RAZMINIA, M., MANANKIL, M. F., ERYAZICI, P. L., ARRIETA-GARCIA, C., WANG, T., D'SILVA, O. J., LOPEZ, C. S., CRYSTAL, G. J., KHAN, S., STANCU, M. M., TURNER, M., ANTHONY, J., ZHEUTLIN, T. A. & KEHOE, R. F. 2012. Nonfluoroscopic catheter ablation of cardiac arrhythmias in adults: feasibility, safety, and efficacy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23, 1078-86.
- ROBBINS, I. M., COLVIN, E. V., DOYLE, T. P., KEMP, W. E., LOYD, J. E., MCMAHON, W. S. & KAY, G. N. 1998. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 98, 1769-75.
- ROBERTS-THOMSON, K. C., KISTLER, P. M., HAQQANI, H. M., MCGAVIGAN, A. D., HILLOCK, R. J., STEVENSON, I. H., MORTON, J. B., VOHRA, J. K.,

- SPARKS, P. B. & KALMAN, J. M. 2007. Focal atrial tachycardias arising from the right atrial appendage: electrocardiographic and electrophysiologic characteristics and radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18, 367-72.
- ROBERTS-THOMSON, K. C., KISTLER, P. M. & KALMAN, J. M. 2005. Atrial tachycardia: mechanisms, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol*, 30, 529-73.
- ROCA-LUQUE, I., RIVAS GÁNDARA, N., DOS SUBIRÀ, L., PASCUAL, J. F., DOMENECH, A. P., PÉREZ-RODON, J., SUBIRANA, M. T., SANTOS ORTEGA, A., MIRANDA, B., ROSÉS-NOGUER, F., FERREIRA-GONZALEZ, I., FERRER, J. C., GARCÍA-DORADO GARCÍA, D. & MITJANS, A. M. 2017. Intra-atrial re-entrant tachycardia in congenital heart disease: types and relation of isthmus to atrial voltage. *EP Europace*, 20, 353-361.
- ROMERO, J., LUPERCIO, F., GOODMAN-MEZA, D., RUIZ, J. C., BRICENO, D. F., FISHER, J. D., GROSS, J., FERRICK, K., KIM, S., DI BIASE, L., GARCIA, M. J. & KRUMERMAN, A. 2016. Electroanatomic mapping systems (CARTO/EnSite NavX) vs. conventional mapping for ablation procedures in a training program. *J Interv Card Electrophysiol*, 45, 71-80.
- ROSTOCK, T., DREWITZ, I., STEVEN, D., HOFFMANN, B. A., SALUKHE, T. V., BOCK, K., SERVATIUS, H., AYDIN, M. A., MEINERTZ, T. & WILLEMS, S. 2010. Characterization, Mapping, and Catheter Ablation of Recurrent Atrial Tachycardias After Stepwise Ablation of Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation. 3, 160-169.
- ROSTOCK, T., ROTTER, M., SANDERS, P., TAKAHASHI, Y., JAIS, P., HOCINI, M., HSU, L. F., SACHER, F., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2006. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 3, 27-34.
- ROSTOCK, T., SALUKHE, T. V., HOFFMANN, B. A., STEVEN, D., BERNER, I., MULLERLEILE, K., THEIS, C., BOCK, K., SERVATIUS, H., SULTAN, A. & WILLEMS, S. 2013. Prognostic role of subsequent atrial tachycardias occurring during ablation of persistent atrial fibrillation: a prospective randomized trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6, 1059-65.
- ROSTOCK, T., SALUKHE, T. V., STEVEN, D., DREWITZ, I., HOFFMANN, B. A., BOCK, K., SERVATIUS, H., MULLERLEILE, K., SULTAN, A., GOSAU, N., MEINERTZ, T., WEGSCHEIDER, K. & WILLEMS, S. 2011. Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 8, 1391-7.
- ROSTOCK, T., STEVEN, D., HOFFMANN, B., SERVATIUS, H., DREWITZ, I., SYDOW, K., MULLERLEILE, K., VENTURA, R., WEGSCHEIDER, K., MEINERTZ, T. & WILLEMS, S. 2008. Chronic atrial fibrillation is a biatrial arrhythmia: data from catheter ablation of chronic atrial fibrillation aiming arrhythmia termination using a sequential ablation approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1, 344-53.
- ROSTOCK, T. & WILLEMS, S. 2009. Identifying the soloists in the orchestra of chronic atrial fibrillation: spectral components of subsequent atrial tachycardias in the dominant frequency of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 6, 18-20.
- RUFF, C. T., GIUGLIANO, R. P., BRAUNWALD, E., HOFFMAN, E. B., DEENADAYALU, N., EZEKOWITZ, M. D., CAMM, A. J., WEITZ, J. I., LEWIS, B. S., PARKHOMENKO, A., YAMASHITA, T. & ANTMAN, E. M. 2014. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383, 955-62.

- SAAD, E. B. & SLATER, C. 2014. Complete Isolation of the Left Atrial Posterior Wall (Box Lesion) to Treat Longstanding Persistent Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*, 7, 1174.
- SÁNCHEZ-QUINTANA, D., LÓPEZ-MÍNGUEZ, J. R., PIZARRO, G., MURILLO, M. & CABRERA, J. A. 2012. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev*, 8, 310-26.
- SANDERS, P., HOCINI, M., JAÏS, P., HSU, L. F., TAKAHASHI, Y., ROTTER, M., SCAVÉE, C., PASQUIÉ, J. L., SACHER, F., ROSTOCK, T., NALLIAH, C. J., CLÉMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2005. Characterization of focal atrial tachycardia using high-density mapping. *J Am Coll Cardiol*, 46, 2088-99.
- SANDERS, P., JAÏS, P., HOCINI, M., HSU, L. F., SCAVÉE, C., SACHER, F., ROTTER, M., TAKAHASHI, Y., PASQUIÉ, J. L., SHAH, D. C., GARRIGUE, S., CLÉMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2004. Electrophysiologic and clinical consequences of linear catheter ablation to transect the anterior left atrium in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 1, 176-84.
- SANTIAGO, D., WARSHOFSKY, M., LI MANDRI, G., DI TULLIO, M., COROMILAS, J., REIFFEL, J. & HOMMA, S. 1994. Left atrial appendage function and thrombus formation in atrial fibrillation-flutter: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 24, 159-64.
- SAOUDI, N., COSIO, F., WALDO, A., CHEN, S. A., IESAKA, Y., LESH, M., SAKSENA, S., SALERNO, J. & SCHOELS, W. 2001. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases; a Statement from a Joint Expert Group from The Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*, 22, 1162-82.
- SAOUDI, N., NAIR, M., ABDELAZZIZ, A., POTY, H., DAOU, A., ANSELME, F. & LETAC, B. 1996. Electrocardiographic patterns and results of radiofrequency catheter ablation of clockwise type I atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 7, 931-42.
- SATO, H., YAGI, T., NAMEKAWA, A., ISHIDA, A., YAMASHINA, Y., NAKAGAWA, T., SAKURAMOTO, M., SATO, E. & YAMBE, T. 2012. Focal atrial tachycardia arising from the cavotricuspid isthmus with saw-tooth morphology on the surface ECG: electrocardiographic and electrophysiologic characteristics. *J Interv Card Electrophysiol*, 33, 127-33.
- SATOMI, K., CHUN, K. R., TILZ, R., BANSCH, D., ERNST, S., ANTZ, M., SCHMIDT, B., KUCK, K. H. & OUYANG, F. 2010. Catheter ablation of multiple unstable macroreentrant tachycardia within the right atrium free wall in patients without previous cardiac surgery. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 24-31.
- SAVELIEVA, I. & CAMM, A. J. 2000. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*, 4, 369-82.
- SAWHNEY, N., ANOUSHEH, R., CHEN, W. & FELD, G. K. 2010. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 243-8.
- SCHAEFFER, B. & STEVENSON, W. G. 2018. Entrainment mapping: Theoretical considerations and practical implementation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 29, 204-213.
- SCHERR, D., KHAIRY, P., MIYAZAKI, S., AURILLAC-LAVIGNOLLE, V., PASCALE, P., WILTON, S. B., RAMOUL, K., KOMATSU, Y., ROTEN, L., JADIDI, A., LINTON, N., PEDERSEN, M., DALY, M., O'NEILL, M., KNECHT, S.,

- WEERASOORIYA, R., ROSTOCK, T., MANNINGER, M., COCHET, H., SHAH, A. J., YEIM, S., DENIS, A., DERVAL, N., HOCINI, M., SACHER, F., HAÏSSAGUERRE, M. & JAIS, P. 2015. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8, 18-24.
- SCHILLING, R. J., DAVIES, D. W. & PETERS, N. S. 2000. Clinical developments in cardiac activation mapping. *Eur Heart J*, 21, 801-7.
- SCHNABEL, R. B., JOHANNSEN, S. S., WILD, P. S. & BLANKENBERG, S. 2015a. Prävalenz und Risikofaktoren von Vorhofflimmern in Deutschland. *Herz*, 40, 8-15.
- SCHNABEL, R. B., WILDE, S., WILD, P. S., MUNZEL, T. & BLANKENBERG, S. 2012. Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktorenprofil in der Allgemeinbevölkerung. *Dtsch Arztebl International*, 109, 293-9.
- SCHNABEL, R. B., YIN, X., GONA, P., LARSON, M. G., BEISER, A. S., MCMANUS, D. D., NEWTON-CHEH, C., LUBITZ, S. A., MAGNANI, J. W., ELLINOR, P. T., SESHADRI, S., WOLF, P. A., VASAN, R. S., BENJAMIN, E. J. & LEVY, D. 2015b. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*, 386, 154-62.
- SCHNEIDER, C. 2005. *Das EPU-Labor - Einführung in die invasive elektrophysiologische Untersuchung*, Steinkopff Darmstadt.
- SCHREIBER, D., ROSTOCK, T., FROHLICH, M., SULTAN, A., SERVATIUS, H., HOFFMANN, B. A., LUKER, J., BERNER, I., SCHAFFER, B., WEGSCHEIDER, K., LEZIUS, S., WILLEMS, S. & STEVEN, D. 2015. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8, 308-17.
- SCHUESSLER, R. B., GRAYSON, T. M., BROMBERG, B. I., COX, J. L. & BOINEAU, J. P. 1992. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res*, 71, 1254-67.
- SEILER, J., SCHMID, D. K., IRTEL, T. A., TANNER, H., ROTTER, M., SCHWICK, N. & DELACRETAZ, E. 2007. Dual-loop circuits in postoperative atrial macro re-entrant tachycardias. *Heart*, 93, 325-30.
- SESTO, F. 1985. Was ist unter einer getriggerten Automatie zu verstehen? In: SESTO, F. (ed.) *Arrhythmie-Kompendium III: Fragen — Antworten*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- SHAH, D. C., SUNTHORN, H., BURRI, H. & GENTIL-BARON, P. 2007. Evaluation of an individualized strategy of cavotricuspid isthmus ablation as an adjunct to atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18, 926-30.
- SHENASA, M., HINDRICKS, G., CALLANS, D. J., MILLER, J. M., JOSEPHSON, M. E., ZELLERHOFF, S., ECKARDT, L. & BREITHARDT, G. 2019. History of Cardiac Mapping. *Cardiac Mapping*.
- SHURRAB, M., LAISH-FARKASH, A., LASHEVSKY, I., MORRIELLO, F., SINGH, S. M., SCHILLING, R. J., WIJEYSUNDERA, H. C., PINTER, A., NEWMAN, D. & CRYSTAL, E. 2013. Three-dimensional localization versus fluoroscopically only guided ablations: a meta-analysis. *Scand Cardiovasc J*, 47, 200-9.
- SILVERSIDES, C. K., HABERER, K., SIU, S. C., WEBB, G. D., BENSON, L. N., MCLAUGHLIN, P. R. & HARRIS, L. 2008. Predictors of atrial arrhythmias after device closure of secundum type atrial septal defects in adults. *Am J Cardiol*, 101, 683-7.
- SONG, M. K., BAE, E. J., KWON, B. S., KIM, G. B., NOH, C. I., CHOI, J. Y., KIM, W. H., LEE, J. R. & KIM, Y. J. 2015. Intra-atrial reentrant tachycardia in adult patients after Fontan operation. *Int J Cardiol*, 187, 157-63.

- SPACH, M. S., DOLBER, P. C. & HEIDLAGE, J. F. 1988. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res*, 62, 811-32.
- SPACH, M. S., HEIDLAGE, J. F., BARR, R. C. & DOLBER, P. C. 2004. Cell size and communication: role in structural and electrical development and remodeling of the heart. *Heart Rhythm*, 1, 500-15.
- SPECTOR, P., REYNOLDS, M. R., CALKINS, H., SONDHI, M., XU, Y., MARTIN, A., WILLIAMS, C. J. & SLEDGE, I. 2009. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*, 104, 671-7.
- SPRAGG, D. D., DALAL, D., CHEEMA, A., SCHERR, D., CHILUKURI, K., CHENG, A., HENRIKSON, C. A., MARINE, J. E., BERGER, R. D., DONG, J. & CALKINS, H. 2008. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19, 627-31.
- STABILE, G., IACOPINO, S., VERLATO, R., ARENA, G., PIERAGNOLI, P., MOLON, G., MANFRIN, M., ROVARIS, G., CURNIS, A., BERTAGLIA, E., MANTICA, M., SCIARRA, L., LANDOLINA, M. & TONDO, C. 2020. Predictive role of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation. *Europace*, 22, 1798-1804.
- STAERK, L., SHERER, J. A., KO, D., BENJAMIN, E. J. & HELM, R. H. 2017. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*, 120, 1501-1517.
- STEINBECK, G. & HOFFMANN, E. 1998. 'True' atrial tachycardia. *Eur Heart J*, 19 Suppl E, E10-2, e48-9.
- STEVENSON, W. G., KHAN, H., SAGER, P., SAXON, L. A., MIDDLEKAUFF, H. R., NATTERSON, P. D. & WIENER, I. 1993. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*, 88, 1647-70.
- STEVENSON, W. G., SAGER, P. T. & FRIEDMAN, P. L. 1995. Entrainment techniques for mapping atrial and ventricular tachycardias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 6, 201-16.
- STEVENSON, W. G. & SOEJIMA, K. 2005. Recording techniques for clinical electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 1017-22.
- STEWART, S., HART, C. L., HOLE, D. J. & MCMURRAY, J. J. 2002. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 113, 359-64.
- STEWART, S., MURPHY, N. F., WALKER, A., MCGUIRE, A. & MCMURRAY, J. J. 2004. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*, 90, 286-92.
- STICHERLING, C., MARIN, F., BIRNIE, D., BORIANI, G., CALKINS, H., DAN, G. A., GULIZIA, M., HALVORSEN, S., HINDRICKS, G., KUCK, K. H., MOYA, A., POTPARA, T., ROLDAN, V., TILZ, R. & LIP, G. Y. 2015. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*, 17, 1197-214.
- SUNDT, T. M., 3RD, CAMILLO, C. J. & COX, J. L. 1997. The maze procedure for cure of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*, 15, 739-48.
- TEH, A. W., KISTLER, P. M. & KALMAN, J. M. 2009. Using the 12-lead ECG to localize the origin of ventricular and atrial tachycardias: part 1. Focal atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20, 706-9; quiz 705.

- TILZ, R. R., RILLIG, A., THUM, A. M., ARYA, A., WOHLMUTH, P., METZNER, A., MATHEW, S., YOSHIGA, Y., WISSNER, E., KUCK, K. H. & OUYANG, F. 2012. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1921-9.
- TZOU, W. S., MARCHLINSKI, F. E., ZADO, E. S., LIN, D., DIXIT, S., CALLANS, D. J., COOPER, J. M., BALA, R., GARCIA, F., HUTCHINSON, M. D., RILEY, M. P., VERDINO, R. & GERSTENFELD, E. P. 2010. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 237-42.
- UEDA, A., SUMAN-HORDUNA, I., MANTZIARI, L., GUJIC, M., MARCHESE, P., HO, S. Y., BABU-NARAYAN, S. V. & ERNST, S. 2013. Contemporary outcomes of supraventricular tachycardia ablation in congenital heart disease: a single-center experience in 116 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6, 606-13.
- VALDERRÁBANO, M. 2007. Influence of anisotropic conduction properties in the propagation of the cardiac action potential. *Prog Biophys Mol Biol*, 94, 144-68.
- VAQUERO, M., CALVO, D. & JALIFE, J. 2008. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm*, 5, 872-9.
- VEENHUYZEN, G. D., KNECHT, S., O'NEILL, M. D., PHIL, D., WRIGHT, M., NAULT, I., WEERASOORIYA, R., MIYAZAKI, S., SACHER, F., HOCINI, M., JAIS, P. & HAÏSSAGUERRE, M. 2009. Atrial tachycardias encountered during and after catheter ablation for atrial fibrillation: part I: classification, incidence, management. *Pacing Clin Electrophysiol*, 32, 393-8.
- VERMA, A., JIANG, C. Y., BETTS, T. R., CHEN, J., DEISENHOFER, I., MANTOVAN, R., MACLE, L., MORILLO, C. A., HAVERKAMP, W., WEERASOORIYA, R., ALBENQUE, J. P., NARDI, S., MENARDI, E., NOVAK, P. & SANDERS, P. 2015. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 372, 1812-22.
- VERMA, A., PATEL, D., FAMY, T., MARTIN, D. O., BURKHARDT, J. D., ELAYI, S. C., LAKKIREDDY, D., WAZNI, O., CUMMINGS, J., SCHWEIKERT, R. A., SALIBA, W., TCHOU, P. J. & NATALE, A. 2007. Efficacy of adjuvant anterior left atrial ablation during intracardiac echocardiography-guided pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18, 151-6.
- VOSKOBOINIK, A., SPARKS, P. B., MORTON, J. B., LEE, G., JOSEPH, S. A., HAWSON, J. J., KISTLER, P. M. & KALMAN, J. M. 2018. Low Rates of Major Complications for Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation Maintained Over 14 Years: A Single Centre Experience of 2750 Consecutive Cases. *Heart Lung Circ*, 27, 976-983.
- WALDO, A. L., MACLEAN, W. A., KARP, R. B., KOUCHOUKOS, N. T. & JAMES, T. N. 1977. Entrainment and interruption of atrial flutter with atrial pacing: studies in man following open heart surgery. *Circulation*, 56, 737-45.
- WANG, T. J., MASSARO, J. M., LEVY, D., VASAN, R. S., WOLF, P. A., D'AGOSTINO, R. B., LARSON, M. G., KANNEL, W. B. & BENJAMIN, E. J. 2003. A Risk Score for Predicting Stroke or Death in Individuals With New-Onset Atrial Fibrillation in the Community The Framingham Heart Study. *JAMA*, 290, 1049-1056.
- WANG, X. H., HUANG, C. X., LIU, X., SHI, H. F., TAN, H. W., JIANG, W. F. & WANG, Y. L. 2012. Ablation of atrial tachycardia occurring after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with corrected rheumatic valve disease. *J Interv Card Electrophysiol*, 35, 45-56.
- WANG, Y. L., LIU, X., ZHANG, Y., JIANG, W. F., ZHOU, L., QIN, M., ZHANG, D. L., ZHANG, X. D., WU, S. H. & XU, K. 2018. Optimal endpoint for catheter ablation of longstanding persistent atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol*, 41, 172-178.

- WARCHOŁ, I., BIŃKOWSKI, B. J., KUCEJKO, T., SOBICZEWSKA, J. & LUBIŃSKI, A. 2019. A Retrospective Study of Atrial Fibrillation Following Cavotricuspid Isthmus Ablation for Atrial Flutter. *Med Sci Monit*, 25, 3316-3320.
- WILKE, T., GROTH, A., MUELLER, S., PFANNKUCHE, M., VERHEYEN, F., LINDER, R., MAYWALD, U., BAUERSACHS, R. & BREITHARDT, G. 2013. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*, 15, 486-93.
- WILLEMS, S., KLEMM, H., ROSTOCK, T., BRANDSTRUP, B., VENTURA, R., STEVEN, D., RISIUS, T., LUTOMSKY, B. & MEINERTZ, T. 2006. 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*, 27, 2871-8.
- WILLIAMS, S. E., HARRISON, J. L., CHUBB, H., WHITAKER, J., KIEDROWICZ, R., RINALDI, C. A., COOKLIN, M., WRIGHT, M., NIEDERER, S. & O'NEILL, M. D. 2018. Local activation time sampling density for atrial tachycardia contact mapping: how much is enough? *Europace*, 20, e11-e20.
- WIT, A. L. & BOYDEN, P. A. 2007. Triggered activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 4, S17-23.
- WITTKAMPF, F. H., WEVER, E. F., DERKSEN, R., WILDE, A. A., RAMANNA, H., HAUER, R. N. & ROBLES DE MEDINA, E. O. 1999. Localisa: new technique for real-time 3-dimensional localization of regular intracardiac electrodes. *Circulation*, 99, 1312-7.
- WOJCIK, M., BERKOWITSCH, A., ZALTSBERG, S., HAMM, C. W., PITSCHNER, H. F., KUNISS, M. & NEUMANN, T. 2015. Predictors of early and late left atrial tachycardia and left atrial flutter after catheter ablation of atrial fibrillation: long-term follow-up. *Cardiol J*, 22, 557-66.
- WU, S. H., JIANG, W. F., GU, J., ZHAO, L., WANG, Y. L., LIU, Y. G., ZHOU, L., GU, J. N., XU, K. & LIU, X. 2013. Benefits and risks of additional ablation of complex fractionated atrial electrograms for patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 169, 35-43.
- XIAO, H. B., RIZVI, S. A., MCCREA, D. & KAUFMAN, B. 2004. The association of chronic atrial fibrillation with right atrial dilatation and left ventricular dysfunction in the elderly. *Med Sci Monit*, 10, Cr516-20.
- YAMADA, T. M. D., MURAKAMI, Y. M. D., YOSHIDA, Y. M. D., OKADA, T. M. D., YOSHIDA, N. M. D., TOYAMA, J. M. D., TSUBOI, N. M. D., INDEN, Y. M. D., HIRAI, M. M. D., MUROHARA, T. M. D., MCELDERY, H. T. M. D., EPSTEIN, A. E. M. D., PLUMB, V. J. M. D. & KAY, G. N. M. D. 2007. Electrophysiologic and electrocardiographic characteristics and radiofrequency catheter ablation of focal atrial tachycardia originating from the left atrial appendage. *Heart Rhythm*, 4, 1284-1291.
- YAMAJI, H., MURAKAMI, T., HINA, K., HIGASHIYA, S., KAWAMURA, H., MURAKAMI, M., KAMIKAWA, S., HIROHATA, S. & KUSACHI, S. 2019. Adjunctive left anterior line ablation induced left atrial dysfunction and dyssynchrony in atrial fibrillation ablation. *Heart Vessels*, 34, 331-342.
- YANG, J. D., SUN, Q., GUO, X. G., ZHOU, G. B., LIU, X., LUO, B., WEI, H. Q., SANTANGELI, P., LIANG, J. J. & MA, J. 2018. Right atrial dual-loop reentrant tachycardia after cardiac surgery: Prevalence, electrophysiological characteristics, and ablation outcomes. *Heart Rhythm*, 15, 1148-1157.
- YANG, Q., MA, J., ZHANG, S., HU, J.-Q. & LIAO, Z.-L. 2011. Focal atrial tachycardia originating from the distal portion of the left atrial appendage: characteristics and long-term outcomes of radiofrequency ablation. *EP Europace*, 14, 254-260.

- ZELLERHOFF, S., TILZ, R. R. & ECKARDT, L. 2014. [Complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 25, 241-5.
- ZHOU, L., KEANE, D., REED, G. & RUSKIN, J. 1999. Thromboembolic complications of cardiac radiofrequency catheter ablation: a review of the reported incidence, pathogenesis and current research directions. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 10, 611-20.
- ZHUANG, J., LU, Y., TANG, K., PENG, W. & XU, Y. 2013. Influence of body mass index on recurrence and quality of life in atrial fibrillation patients after catheter ablation: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cardiol*, 36, 269-75.
- ZRENNER, B., DONG, J., SCHREIECK, J., NDREPEPA, G., MEISNER, H., KAEMMERER, H., SCHÖMIG, A., HESS, J. & SCHMITT, C. 2003. Delineation of intra-atrial reentrant tachycardia circuits after mustard operation for transposition of the great arteries using biatrial electroanatomic mapping and entrainment mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, 1302-10.

## 8 Anhang

Patienteninformation zur Studie „Optimierte Ablationsstrategie für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern“, Version 1.0 vom 28.10.2015

Seite 2/8



II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Abteilung für Elektrophysiologie  
Universitätsmedizin Mainz  
2. Medizinische Klinik  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
Tel: (06131) 17-7218

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Münzel

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Rostock  
Leiter der Abteilung für Elektrophysiologie  
2. Medizinische Klinik  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
Telefon: +49 (0) 6131 17-7218  
E-Mail: [tmunzel@2.med.klinik.uni-mainz.de](mailto:tmunzel@2.med.klinik.uni-mainz.de)  
<http://www.klinik.uni-mainz.de/2-med/>

#### Studienprotokoll:

#### Optimale Strategie zur Ablation von linksatrialen Tachykardien – Eine randomisierte Studie

##### I. Allgemeine Angaben

1. **Abkürzungsverzeichnis**
  - a. Atriale Tachykardie (AT)
  - b. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
  - c. Elektrokardiogramm (EKG)
2. **Datum der Antragstellung:** 07.08.2015, Version 1.0, vom 28.10.2015
3. **Titel des Forschungsvorhabens:** Optimale Strategie zur Ablation von linksatrialen Tachykardien – Eine randomisierte Studie
4. **Verantwortlicher Studienleiter:**

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Rostock  
Leiter der Abteilung für Elektrophysiologie  
Universitätsmedizin Mainz  
2. Medizinische Klinik  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
Tel: (06131) 17-7218

##### Stellvertreter:

Dr. med. Torsten Konrad  
Oberarzt  
Abteilung für Elektrophysiologie  
Universitätsmedizin Mainz  
2. Medizinische Klinik  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
Tel: (06131) 17-7218

Dr. med. Raphael Spittler  
Assistenzarzt

5. **Verantwortlicher Sponsor:** Es findet kein Sponsoring statt.
6. **Studienart:** prospektiv, randomisierte, monozentrische und nicht verblindete Studie
7. **Ort der Durchführung des Forschungsvorhabens:** Universitätsmedizin Mainz, Abteilung für Kardiologie/Elektrophysiologie, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Berufsangabe der Verantwortlichen siehe Punkt 4.
8. **Finanzierung:** Eine finanzielle Vergütung der Patienten findet nicht statt. Die Finanzierung der Studie erfolgt aus Forschungsmitteln der Klinik, ein Sponsoring durch die Industrie findet nicht statt.
9. Das Forschungsvorhaben wurde bisher bei keiner anderen Ethikkommission eingereicht.

##### II. Begründung des Forschungsvorhabens

Atriale Tachykardien (AT) sind insbesondere nach der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern häufig.<sup>1</sup> Hierbei handelt es sich meist um Makro-/Mikroreentry- oder fokale Tachykardien, die durch die im Rahmen der häufig ausgedehnten Ablationen zur Behandlung des persistierendem Vorhofflimmerns verursacht werden. Häufig kommt es auch während der Ablationsprozedur zur Behandlung des persistierenden Vorhofflimmerns zur Terminierung in eine AT. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Ablation dieser AT die Rezidivrate für Vorhofflimmern reduziert. AT die nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern entstehen scheinen über verschiedene Mechanismen das Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu unterstützen. <sup>4</sup> Alternativ kommt es nach einer gewissen Zeit nach der Erstprozedur zur Entstehung der atrialen Tachykardie.<sup>2</sup> Dies wird dann als „Zwischenerfolg“ gesehen, da einer atriale Tachykardie ein verstehbarer Mechanismus zugrunde liegt. Die Erfolgswahrscheinlichkeit der Ablation einer atrialen Tachykardie ist daher höher im Vergleich zu einer Vorhofflimmer-Ablation.<sup>3</sup> Ingesamt unterstützt eine erfolgreiche langfristige Terminierung einer AT auch den Erfolg der Therapie von Vorhofflimmern. Fraglich ist, ob die Behandlung einer atrialen Tachykardie intraproduktional effizienter und effektiver durchgeführt werden kann. Die Ablationsstrategie zur Behandlung einer atrialen Tachykardie ist durch die Vielzahl der möglichen Mechanismen und Lokalisationen des Fokus nicht standardisiert. Zumeist werden konventionelle Manöver (Entrainment-Mapping + Aktivierungs-Mapping) zur Suche der Lokalisation bzw. einer erfolgreichen Ablationsstelle verwendet. Dies kann anspruchsvoll sein und zu einer akzidentellen Terminierung der Tachykardie und nachfolgender Unfähigkeit zur Lokalisation des Ursprungsortes führen. Alternativ stehen seit ca. 8 Jahren Mapping-Systeme zur 3dimensionalen Darstellung des linken Vorhofs und der elektrischen Aktivierung zur Verfügung. Hierfür wird im Mainz vor allem das Ensite-System der Firma St. Jude Medical genutzt. Hierbei kann neben einem anatomischen Model der Vorhöfe auch eine elektrische Karte mit Aktivierungszeiten erstellt werden. Während einer AT kann daher der Mechanismus identifiziert und die Lokalisation des Fokus genauer gefunden

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz · Körperbauhof des öffentlichen Rechts  
Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Horst Herrler (Vorsitzender und Medizinischer Vorstand), Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Fritzsche (Wissenschaftlicher Vorstand),  
Vertragsarzt der Anästhesie: Dr. med. Albert Gellert (Geschäftsführer Vorstand)  
Langenbeckstr. 1 55131 Mainz · Telefon: +49 (0) 6131 17-0 · [www.unimedizin-mainz.de](http://www.unimedizin-mainz.de) · Buchverbindung: Sparkasse Mainz BLZ 550 901 20 Konto-Nr. 75

werden. Aktuell ist unklar, ob diese neue Technik zu einer Verbesserung der Ablationsprozedur im Sinne einer kürzeren Prozedur mit höherer Effektivität führt. Die Erstellung einer 3D-Antomie mit dem Ensite-System ist aktuell Standard bei jeder Ablationsprozedur, allerdings werden meist nur die anatomischen Informationen und nicht die elektrischen Informationen verwendet. Daher soll in dieser Studie die konventionelle Ablationsmethode mit einer Ablationsmethode basierend auf dem Ensite-System verglichen werden.

Literatur:

1. Rostock T, Salukhe TV, Steven D, et al: Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2011;8(9): 1391-7.
2. Calkins H, Brugada J, Cappato R, 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. Available at [www.hrsonline.org](http://www.hrsonline.org)
3. Ammar S, Hessling G, Reents T, et al. Arrhythmia type after persistent atrial fibrillation ablation predicts success of the repeat procedure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Oct;4(5):609-14.
4. Rostock T, Salukhe TV, Hoffmann BA, et al. Prognostic Role of Subsequent Atrial Tachycardias Occurring During Ablation of Persistent Atrial Fibrillation A Prospective Randomized Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:1059-1065.

**III. Allgemeine Planung**

1. Schematische Darstellung des Studienablaufs:

Diagnose einer atrialen Tachykardie entweder im Rahmen einer Ablation von persistierendem Vorhofflimmern oder de-novo



Randomisierung durch Ziehen von Losen in  
 Gruppe 1: Konventionelle Ablation und  
 Gruppe 2: Ensite-basierte Ablation



**Gruppe 1:** Mapping und Ablation mittels Entrainment-Mapping und Aktivierungs-Mapping. Das Ensite-System wird nur zur örtlichen Lokalisation des Katheters verwendet. Die elektrischen Informationen aus dem Ensite-System werden nicht verwendet.

**Gruppe 2:** Erstellung eines „elektrischen Maps“ mit dem Ensite-System. Basierend auf diesem Map wird der Mechanismus der Tachykardie sowie eine sinnvolle Ablationsstrategie identifiziert.



Auswertung des prozeduralen Erfolges (=Terminierung der AT in Sinusrhythmus), der Prozedurdauer und der notwendigen Ablationszeit

Follow-Up mit Durchführung von mehreren Langzeit-EKGs nach 6 bis 12 Monaten

2. **Geplanter Beginn und voraussichtliche Dauer des Forschungsvorhabens**

Geplanter Beginn: 01.01.2016

Voraussichtliche Dauer der Studie: 2 Jahre (inklusive Follow-up)

3. **Untersuchung an gesunden Probanden: 0**

**Untersuchungen an Patienten:**

stationär: einmal Vorstellung

ambulant: zweimal Vorstellung

Dauer des Prüfvorhabens für den Einzelnen: 1 Jahr

Anschließend ist ein weiteres Follow-Up der Patienten durch Telefoninterviews für insgesamt 5 Jahre geplant

4. Es handelt sich um eine therapeutische Prüfung. **Studiendesign:** Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung. Eine Randomisierung durch Ziehen von Losen in die beiden Gruppen findet statt.

5. Es werden keine Arzneimittel im Rahmen der Studie außerhalb der klinisch ohnehin indizierten Medikation eingesetzt. Die Gabe von Adenosin ist eine in den Leitlinien akzeptierte Indikation.

6. **Angaben zum Monitoring und Audit:**

Ein externes Monitoring sowie Audit ist nicht geplant

7. Alle eingesetzten Medizinprodukte haben eine CE-Kennzeichnung

8. **Schwangerschaftsausschluss:** Aufgrund der während der Studie durchgeführten Strahlenbelastung wird eine Kontrazeption empfohlen und bei Frauen im gebärfähigen Alter mit unsicherem Kontrazeptionsstatus ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

**IV. Auswahl der Patienten**

1. **Einschlusskriterien für Patienten:**

Eingeschlossen werden sowohl Frauen als auch Männer aller ethnischen Gruppen zwischen 18 und 75 Jahren, bei welchen folgende Diagnosen festgestellt wurden:

- Atriale Tachykardie im Anschluss an eine Vorhofflimmerablation
- Atriale Tachykardie nach Vorhofflimmerablation in der Vergangenheit
- Stabiles Auftreten der AT

2. **Ausschlusskriterien für Patienten:**

Patienteninformation zur Studie „Optimierte Ablationsstrategie für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern“, Version 1.0 vom 28.10.2015

Seite 5/8

- Adipositas mit Body-Mass-Index >35kg/m<sup>2</sup> (auf Grund zu erwartender höherer Komplikationsraten)
  - Chronische Niereninsuffizienz mit s-Kreatinin >1,5mg/dl, GFR < 60 ml/min
3. Es werden keine Patienten eingeschlossen, bei denen Zweifel an der Einsichtsfähigkeit vorliegen.
  4. Es werden keine Patienten eingeschlossen, bei denen Zweifel an der Einwilligungsfähigkeit vorliegt.
  5. **Rekrutierung der Patienten für das Forschungsvorhaben:**

Die Aufnahme der Studie erfolgt im Rahmen des ambulanten Aufklärungsgesprächs für die Vorhofflimmerablation/AT-Ablation oder in angemessener Zeit vor der Prozedur (wenn der Patient z.B. extern für die Prozedur aufgeklärt wurde). Für die Studie sind keine spezifischen Vorbehandlungen notwendig. Es werden die Patienteninformation über die Studie ausgehandelt, sowie die auch außerhalb der Studie verwendeten Aufklärungsbögen.

#### V. Ablauf

1. **Aufnahme in das Forschungsvorhaben:** Die Patientin werden üblicherweise in einem ambulanten Gespräch in unserer Sprechstunde über die Diagnose und Behandlungsverfahren informiert. Dabei wird den Patienten die Teilnahme an der Studie angeboten und die informierte Einwilligung eingeholt.
2. **Darstellung des Studienablaufs und der Durchführung:** Im Rahmen der Studie werden keine zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen zusätzlich zu den klinisch ohnehin notwendigen und sinnvollen Untersuchungen durchgeführt. Wie oben beschrieben wird lediglich das Vorgehen bei der Ablationsprozedur geändert. In Gruppe 2 ist durch die Erstellung des elektrischen Maps eine geringe Zunahme der Prozedurdauer möglich (die mutmaßlich durch eine schnellere Ablation ausgeglichen wird). Eine zusätzliche Durchleuchtung ist nicht notwendig. Die Erstellung des elektrischen Maps erfolgt in ca. 5min nicht-fluoroskopisch ohne relevante Komplikationsgefahr für den Patienten. Die Patienten werden im Rahmen von ambulanten Follow – Up Untersuchungen nach 6 und 12 Monaten nachuntersucht. Anschließend erfolgt ein weiteres Follow-Up der Patienten durch Telefoninterviews für insgesamt 5 Jahre. Die Studie soll über 2 Jahre laufen und voraussichtlich im November starten. Belastungstests sind nicht vorgesehen.
3. **Strahlenbelastung:** Im Rahmen der Studie wird der Patient die gleiche Strahlenanwendung erhalten, wie wenn er nicht an der Studie teilnehmen würde. Siehe auch Anhang zu V Punkt 3.
4. **Kontrolle des Gesundheitszustands der Probanden/Patienten vor, während und nach dem Forschungsvorhaben:**  
Die Überwachung des Patienten während der Ablation erfolgt wie im klinischen Alltag üblich. Dies umfasst auf Grund der Propofol-Sedierung ein umfassendes Monitoring der Sauerstoffsättigung, des Blutdrucks (nicht-invasiv) sowie des Pulses/des EKGs. Hierfür sind ständig 2 Ärzte und 1-2 Krankenschwestern unmittelbar anwesend. Direkt nach der Prozedur sowie am Folgetag erfolgt zum Ausschluss eines Perikardergusses

Patienteninformation zur Studie „Optimierte Ablationsstrategie für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern“, Version 1.0 vom 28.10.2015

Seite 6/8

eine transthorakale Echokardiographie. Die Entlassung erfolgt nach Kontrolle der Leistenpunktsstelle am 2. Tag nach der Prozedur.

5. **Regeln zum Abbruch des Forschungsvorhabens für den einzelnen wie auch für die Gesamtsstudie:**

Ein Ausschluss des einzelnen aus der Studie erfolgt bei:

- Problemen bzgl. des Atemwegsmanagements während der Ablationstherapie
- Ein Abbruch der Gesamtstudie erfolgt, falls eine erhöhte Rate an Komplikationen oder eine erhöhte Rezidivgefahr in Gruppe 1 nachweisbar seien sollte

6. **Regeln für die Fortführung einer Therapie nach Studienende**

Nach Abschluss der Studie erfolgt die Weiterversorgung der Patienten entsprechend der klinischen Notwendigkeit in unserer Rhythmusprechstunde.

#### VII. Statistik und Auswertung

1. **Auswertung der Prüfgrößen mit Darstellung der statistischen Methoden; Standardisierung der Meßmethoden bei multizentrischen Prüfungen:**

Die Auswertung der Prüfgrößen ist mit dem Softwareprogramm SPSS geplant. Die Auswahl der statistischen Tests erfolgt nach Größe der Studienpopulation. Im Falle einer anzunehmenden Normalverteilung wird ein t-Test angewendet.

Bzgl. der Fallzahlabschätzung existiert in der Literatur bislang keine Studie, die einen ähnlichen Vergleich der beiden Verfahren beschreibt. Daher handelt es sich bei unserem Vorhaben um eine explorative Erhebung, die vor allem der Hypothesengenerierung für potenzielle, nachfolgende Studien dient. Zu diesem Zweck möchten wir zunächst eine Stichprobe von ca. 60 konsekutiven Patienten untersuchen.

Für den primären Endpunkt (Terminierungs-Rate der atrialen Tachykardie) wird ein Unterschied der relativen Häufigkeiten zwischen den Gruppen von 0.2 angenommen. Hierdurch ergibt sich bei einem alpha von 0.05 (zweiseitig) sowie einer Standardabweichung von 0.2 bei unverbundenen Stichproben mit einer Gruppengröße von N=30 eine Power von 0.92. Eine erste Zwischenauswertung ist nach Einschluss von 60 Patienten geplant. Eine biostatistische Beratung hat nicht stattgefunden. Die Zielgröße im Rahmen der Studie sind die Rezidivraten nach 6 und 12 Monaten.

2. **Angaben über die Erstellung der Prüfbögen:**

Für alle ambulanten Untersuchungen wird ein Prüfbogen mit kategorialer Auswahlmöglichkeit aller relevanten Prüfgrößen angefertigt. Diese Daten werden in eine SPSS-Datenbank übertragen.

3. **Biologische Proben:** Außer den üblichen routinemäßigen Blutentnahmen ist keine weitere Gewinnung von biologischen Proben geplant.

#### VIII. Ethisch-rechtliche Aspekte

1. Im Rahmen der Studie werden alle bestehenden Gesetze, Vorschriften und Richtlinien beachtet und eingehalten. Im Einzelnen sind dies die Fassung der Deklaration des Weltärztebundes über biomedizinische Forschung am Menschen von 1996, die Berufsordnung der deutschen Ärzte, die Strahlenschutzverordnung und

Röntgenverordnung, das Medizinproduktegesetz und die entsprechenden Verordnungen und Datenschutzgesetze.

2. Das Forschungsvorhaben dient unmittelbar dem Interesse des Patienten sowie der künftigen Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren.

a) *Welche Vorteile entstehen für die Probanden/Patienten durch die Teilnahme an dem Prüfvorhaben?*

Ein unmittelbarer Vorteil entsteht nicht. Bei Patienten aus Gruppe 1 ist eine insgesamt geringere Ablationsenergie zu erwarten.

b) *Bestehen Risiken für die Probanden/Patienten? Wenn ja, welche? Welche Belastungen bestehen für die Probanden ?*

Für den Patienten besteht kein zusätzliches Risiko. Evtl. könnte durch die Erstellung des elektrischen Maps in Gruppe 1 die Prozedurzeit etwas höher sein. Es bestehen für die Probanden keine zusätzlichen Belastungen.

c) *Welche typischen und seltenen unerwünschten Wirkungen der Prüfsubstanz/Therapiemaßnahmen sind zu erwarten? Es sind keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten.*

Welche Interaktionen der Prüfsubstanz mit eingenommenen Medikamenten können entstehen? Keine

Welche Komplikationen können während des Forschungsvorhabens auftreten?

Siehe 2 b)

*Erfassung und Behandlung von Komplikationen und unerwünschten Wirkungen:* Im Rahmen der Studie wird nicht mit dem Auftreten von Komplikationen oder unerwünschten Wirkungen gerechnet. Im Rahmen der klinisch ohnehin durchgeführten Ablation ist mit den in dem Aufklärungsbogen beschriebenen Komplikationen zu rechnen.

4. *Angaben über den Umgang mit den Probanden-/Patientendaten*

Die Patientendaten werden ausschließlich innerhalb der Universitätsmedizin Mainz verwendet und entsprechend den lokalen Datenschutzrichtlinien behandelt. Eine Weitergabe an Dritte erfolgt nicht.

5. *Besteht entsprechender Versicherungsschutz? Nein*

6. *Wurden ähnliche Forschungsvorhaben oder vergleichbare Untersuchungen mit der Prüfsubstanz bereits durchgeführt? Wenn ja, mit welchem Ergebnis ?*

In der aktuellen Literatur wurde ein ähnliches Forschungsvorhaben bisher nicht durchgeführt. Beide Vorgehensweisen sind akzeptiert, wurden bisher jedoch noch nicht randomisiert verglichen.

7. *Publikation der Studienergebnisse:* Geplant ist eine Veröffentlichung der Daten in einem medizinischen peer-reviewed Journal mit Fokus auf Kardiologie und Elektrophysiologie. Eine Publikationsvereinbarung wurde noch nicht getroffen.

8. Ein Probanden-/Patientenausweis ist nicht vorgesehen.

9. Der weiterbehandelnde Arzt/Hausarzt wird im Rahmen des Entlassbriefes über die Teilnahme an der Studie informiert.

10. *Angaben über die notwendige fachliche Qualifikation, Erfahrung, Personal und Ausstattung der Einrichtung:* Die Klinik für Kardiologie, Abteilung für Elektrophysiologie führt im Jahr

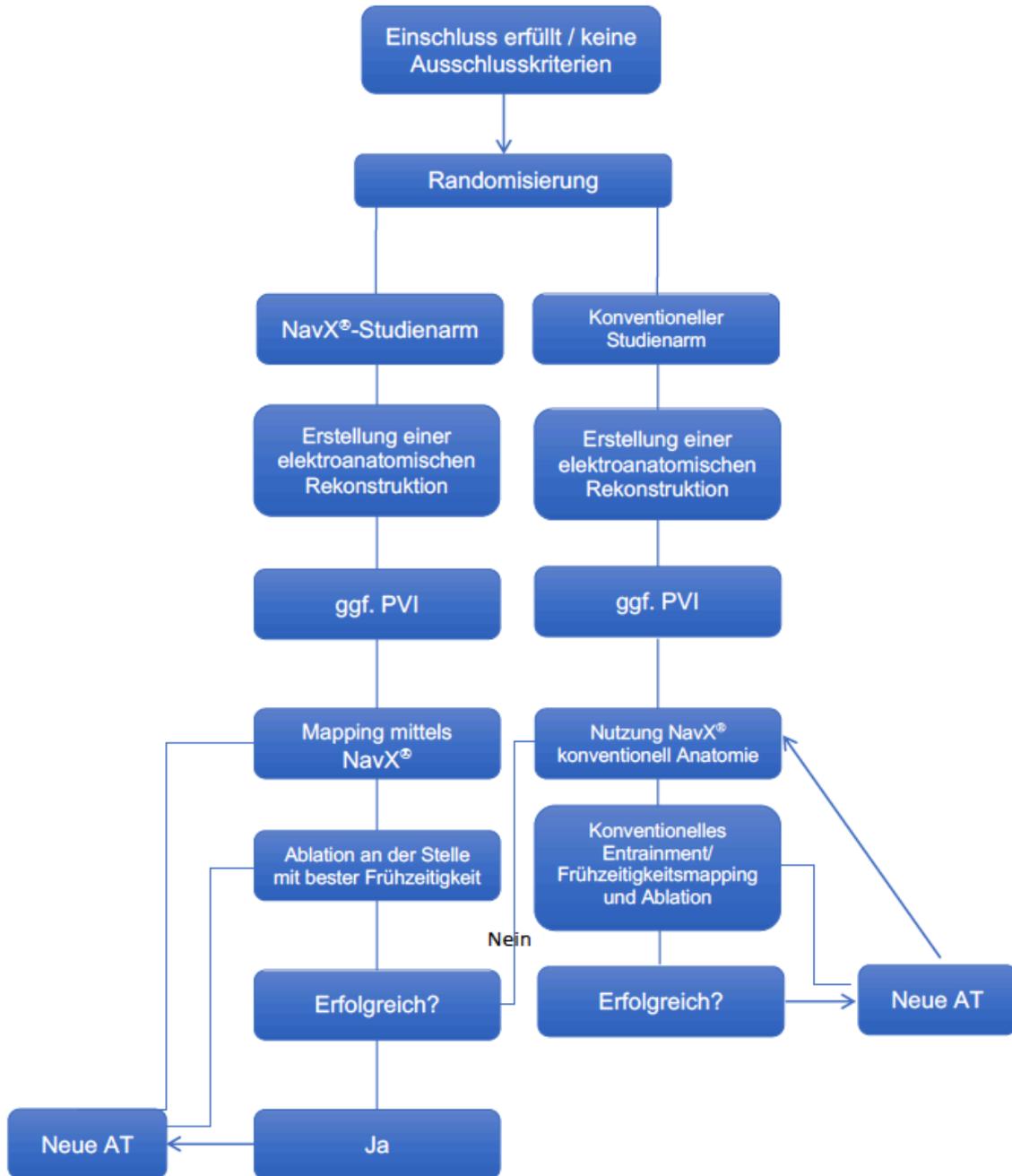
mehrere hundert invasive elektrophysiologische Untersuchungen und Ablationen durch. Aktuell wird ein (kurzfristig zwei Labore) voll ausgestattetes speziell für die Elektrophysiologie eingerichtetes Herzkatheterlabor genutzt. Die Prozeduren werden von invasiver Elektrophysiologie speziell ausgebildeten und erfahrenen Ärzten durchgeführt. Der Prüfungsleiter ist entsprechen GCP-ICH Richtlinien informiert.

Datenblatt für die intraprozedurale Dokumentation der Studie „Optimiertes Mapping von atrialen Tachykardien – Eine randomisierte Studie „

Patient Name: \_\_\_\_\_ Geb. Datum.: \_\_\_\_\_  
 Randomisiert:  NAVX Studienarm  Konventionell Studienarm

AT	Zykluslänge	Beginn (ab CS) hh:mm	Terminiert hh:mm	HFS	RF Time	Fluoroskopie bis Terminierung	Fluoroskopie gesamt	Angenommene Lokalisation NAVX
								Wahre Lok.
<input type="checkbox"/> PVI			Isolation					Bis Isolation
<input type="checkbox"/> Re-PVI								

### Ablationsprotokoll



Übersicht Parameter

#	Merkmal	Kategorie	Untergruppe
1.	randomized	X	0 = konventionell 1 = NavX
2.	c_name		
3.	c_prenam		
4.	d_date_of_birth		
5.	d_proc_date		
6.	q_import	X	0 = No 1 = Yes
7.	s_Age		
8.	q_Sex	X	0 = female 1 = male
9.	s_height		In m
10.	s_weight		
11.	s_BMI		
12.	d_ED_AR		
13.	s_AR_duration		In d
14.	q_type_AR_initial	X	1 = PAF+ 2 = persAF 3 = is-persAF (>1 Jahr) 4 = AT 5 = atyp. Vorhofflimmern 99 = unklar/leher persAF als PAF+
15.	q_exitus	X	0 = no 1 = yes
16.	q_type_preprocedure	X	0 = keine 1 = CTI 2 = PVI 3 = PV/+CTI 4 = Komplex 5 = SVT 6 = AVN Ablation 7 = diagnostisch
17.	s_no_procedure_before		
18.	s_no_of_follow-up_procedures		
19.	s_no_total_procedures		
20.	q_HTN	X	0 = no 1 = yes
21.	q_HLP	X	0 = no 1 = yes 2 = andere Fettstoffwechselförderung
22.	q_Diabetes	X	0 = no

23.	q_Stroke	X	1 = Typ 1 2 = Typ 2 0 = no 1 = yes
24.	s_CHADS-VASc		
25.	s_Creatinin		
26.	s_renal_function		
27.	q_Cardiomyopathy	X	GFR in ml/min 0 = no 1 = HOCM 2 = HNCM 3 = DCM 4 = ICM 5 = TMP 6 = Tako-Tsubo
28.	q_AKE	X	0 = no 1 = yes
29.	q_IMKE	X	0 = no 1 = yes
30.	q_Mitralinsuffizienz	X	0 = no 1 = mild 2 = moderate 3 = severe
31.	q_AKStenose	X	0 = no 1 = yes
32.	q_coronary_heart_disease	X	0 = no 1 = yes
33.	s_Anzahl_eCV_total		total number of eCV in patient history
34.	s_successfully_eCV		number of eCV without recurrence < 7 days
35.	q_BL_ECG_rhythm	X	0 = SR 1 = AT 2 = AF 3 = Aflutt 4 = SM 5 = SVT 6 = Sinustachykardie 7 = Sinusbradykardie
36.	q_BL_electrical_axis	X	1 = ÜRT 2 = RT 3 = ST 4 = IT 5 = LT 6 = ÜLT
37.	q_BL_AV_block	X	0 = no 1 = Grad 1 2 = Grad 2 3 = Grad 3
38.	q_BL_fascicular_block	X	0 = no LAHB = 1 LPHB = 2

57.	q_renal_failure	X	1 = Makrohämaturie 2 = Mikrohämaturie 3 = Nierenversagen
58.	q_conduction_abnormalities	X	0 = no 1 = Asystolie 2 = SSS 3 = JE 4 = Tachy-Brady-Syndrom 5 = AV-Block 6 = Sinusarrest nach Term/CV 7 = Sinusbradykardie 8 = Leichtgradige postkapiläre pulmonale Hypertonie
59.	q_Defrag_in_past	X	0 = no 1 = yes
60.	q_term_in_SR	X	0 = no 1 = yes
61.	q_term_in_SR_with_eCV	X	0 = no 1 = yes
62.	q_no_Term	X	0 = no 1 = yes
63.	s_TPT		Total procedure time in min
64.	s_HF_Applikationen		In min
65.	s_Fluoro_time		
66.	s_dose		
67.	q_RIPV	X	0 = isolated by index proc. 1 = isolated prior to index 2 = reisolated by index proc. 3 = no block possible 4 = no block done
68.	q_RSPV	X	0 = isolated by index proc. 1 = isolated prior to index 2 = reisolated by index proc. 3 = no block possible 4 = no block done
69.	q_LIPV	X	0 = isolated by index proc. 1 = isolated prior to index 2 = reisolated by index proc. 3 = no block possible 4 = no block done
70.	q_LSPV	X	0 = isolated by index proc. 1 = isolated prior to index 2 = reisolated by index proc. 3 = no block possible 4 = no block done
71.	q_MIG_Block	X	0 = isolated by index proc. 1 = isolated prior to index 2 = reisolated by index proc. 3 = no block possible 4 = no block done
72.	q_Roof_Block	X	0 = isolated by index proc.

39.	q_BL_other_blocks	X	0 = no 1 = RSB 2 = LSB
40.	q_BL_type_of_OAC	X	0 = No 1 = Pradaxa 2 = Rivaroxaban (Xarelto) 3 = Apixaban (Eliquis) 4 = Marcumar 5 = Warfarin 6 = NIMH 7 = Edoxaban (Lixiana)
41.	q_BL_AAD	X	0 = no 1 = Amiodarone 2 = Dronedarone 3 = Flecainid 4 = Propafenone
42.	q_BL_Betablockers	X	0 = no 1 = yes
43.	q_BL_ARBs	X	0 = no 1 = yes
44.	q_BL_ACE	X	0 = no 1 = yes
45.	q_BL_Statines/Cholesterinsenker	X	0 = no 1 = yes
46.	q_BL_MCRA	X	0 = no 1 = yes
47.	q_BL_Ca2+-Blocker	X	0 = no 1 = yes
48.	q_PE	X	0 = no 1 = PE-Saum 2 = PE
49.	q_PE_relevant	X	0 = no 1 = yes
50.	q_Tamponade	X	0 = no 1 = yes 2 = mit Punktion
51.	q_Leisten_ohne_Intervention	X	0 = no 1 = yes
52.	q_Leisten_mit_Intervention	X	0 = no 1 = yes
53.	q_Leistenkomplikationen	X	0 = no 1 = Nachblutung
54.	q_EK_Transfusion	X	0 = no 1 = yes
55.	q_neurologic	X	0 = no 1 = yes
56.	q_infection	X	0 = no 1 = Fieber 2 = Infekt 3 = Pneumonie

102.	q_type_of_9th_recurrence			
103.	q_therapy_9th_recurrence			
104.	d_date_of_9th_recurrence			
105.	q_type_of_10th_recurrence			
106.	q_therapy_10th_recurrence			
107.	d_date_of_10th_recurrence			
108.	q_type_of_11th_recurrence			
109.	q_therapy_11th_recurrence			
110.	d_date_of_11th_recurrence			
111.	q_recurrence_in_blanking_time	X		0 = nein 1 = ja In d
112.	s_recurrence_without_blanking			
113.	d_last_follow_up			In d
114.	s_Time_since_procedure			
115.	s_number_of_CV_in_follow_up_time			
116.	q_rhythm_in_follow_up_LEKG	X		0 = SR 1 = AT 2 = AF 3 = Aflutt 4 = Atyp. Flattern
117.	q_rhythm_in_follow_up_Ruhe_EKG	X		0 = SR 1 = AT 2 = AF 3 = Aflutt 4 = Ektop. Vorhoffrhythmus
118.	q_FU_type_AAD	X		0 = no 1 = Amiodarone 2 = Dronedarone 3 = Flecainid 4 = Propafenone 5 = Verapamil
119.	q_FU_new_AAD	X		0 = no 1 = yes 2 = abgesetzt 3 = umgestellt
120.	q_LAA_Thrombus	X		0 = no 1 = yes
121.	q_new_LAA_Occluder	X		0 = no 1 = yes
122.	q_FU_neurologic	X		0 = no 1 = yes
123.	s_BL_PQ			In ms
124.	s_BL_QRS			In ms
125.	s_BL_RR(mittel)			In ms
126.	s_BL_QT			In ms
127.	s_BL_QTc			In ms
128.	q_p_l	X		0 = positive 1 = negative 2 = biphasic (pos/neg)

73.	q_CTI_Block	X		1 = isolated prior to index 2 = reisolated by index proc. 3 = no block possible 4 = no block done
74.	q_Ant	X		0 = isolated by index proc. 1 = isolated prior to index 2 = reisolated by index proc. 3 = no block possible 4 = no block done
75.	q_leflines_yes	X		0 = no 1 = yes
76.	q_lines_yes	X		0 = no 1 = yes
77.	q_type_of_arrhythmia_recurrence	X		0 = SR 1 = AT 2 = AF 3 = Aflutt 4 = atyp. Flattern
78.	q_therapy_1st_recurrence	X		0 = spontan 1 = EKV 2 = Ablation 3 = medikamentös
79.	d_date_of_1st_recurrence			In d
80.	s_time_until_1st_recurrence			
81.	q_type_of_2nd_recurrence			
82.	q_therapy_2nd_recurrence			
83.	d_date_of_2nd_recurrence			
84.	q_type_of_3rd_recurrence			
85.	q_therapy_3rd_recurrence			
86.	d_date_of_3rd_recurrence			
87.	q_type_of_4th_recurrence			
88.	q_therapy_4th_recurrence			
89.	d_date_of_4th_recurrence			
90.	q_type_of_5th_recurrence			
91.	q_therapy_5th_recurrence			
92.	d_date_of_5th_recurrence			
93.	q_type_of_6th_recurrence			
94.	q_therapy_6th_recurrence			
95.	d_date_of_6th_recurrence			
96.	q_type_of_7th_recurrence			
97.	q_therapy_7th_recurrence			
98.	d_date_of_7th_recurrence			
99.	q_type_of_8th_recurrence			
100.	q_therapy_8th_recurrence			
101.	d_date_of_8th_recurrence			





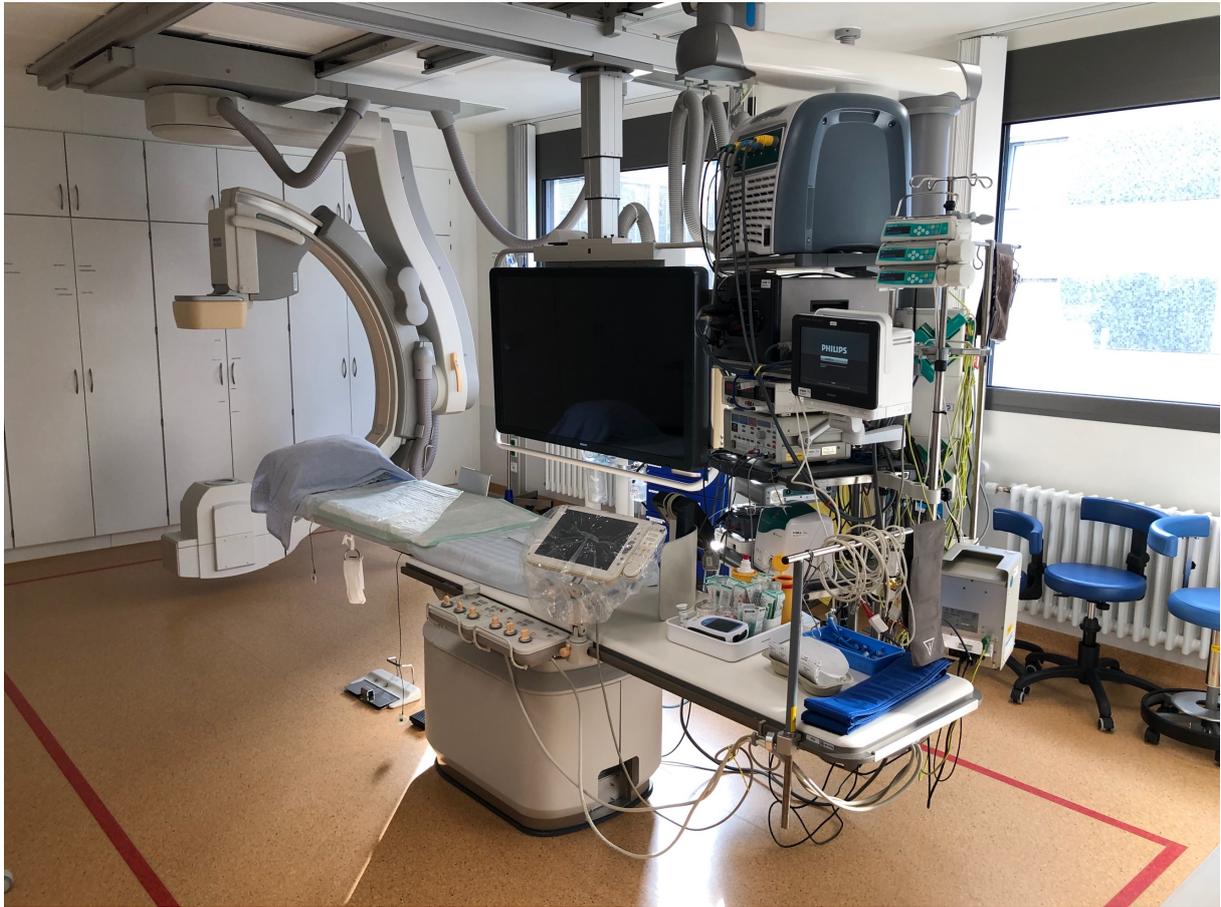
210.	q_Rhythmus 3	X	
211.	q_Rhythmus 4	X	
212.	q_Rhythmus 5	X	
213.	q_Rhythmus 6	X	
214.	q_Rhythmus 7	X	
215.	q_Rhythmus 8	X	
216.	q_Rhythmus 9	X	
217.	q_Rhythmus 10	X	
218.	q_Rhythmus 11	X	
219.	q_Rhythmus 12	X	
220.	q_Rhythmus 13	X	
221.	q_Rhythmus 14	X	
222.	q_Rhythmus 15	X	
223.	q_Rhythmus 16	X	
224.	q_Rhythmus 17	X	
225.	q_Rhythmus 18	X	
226.	q_Rhythmus 19	X	
227.	q_Rhythmus 20	X	
228.	q_Rhythmus 21	X	
229.	q_Rhythmus 22	X	
230.	q_Rhythmus 23	X	
231.	q_Rhythmus 24	X	
232.	q_Rhythmus 25	X	
233.	q_Rhythmus 26	X	
234.	q_Rhythmus 27	X	
235.	q_Rhythmus 28	X	
236.	q_Rhythmus 29	X	
237.	q_Rhythmus 30	X	
238.	q_Rhythmus 31	X	
239.	q_Rhythmus 32	X	
240.	q_Rhythmus 33	X	
241.	q_Rhythmus 34	X	
242.	q_Rhythmus 35	X	
243.	q_Rhythmus 36	X	
244.	q_Rhythmus 37	X	
245.	q_Rhythmus 38	X	
246.	q_Rhythmus 39	X	
247.	q_Rhythmus 40	X	
248.	q_Rhythmus 41	X	
249.	q_Rhythmus 42	X	
250.	q_Rhythmus 43	X	
251.	q_Rhythmus 44	X	
252.	q_Rhythmus 45	X	
253.	q_Rhythmus 46	X	
254.	q_Rhythmus 47	X	
255.	q_Rhythmus 48	X	
256.	q_Rhythmus 49	X	
257.	q_Rhythmus 50	X	
258.	q_Rhythmus 51	X	

195.	q_Ent_perfect 2	X	18 = CTI
196.	q_Ent_perfect 3	X	21 = Entrainment
197.	q_Ent_perfect 4	X	33 = Amio
198.	q_Ent_perfect 5	X	44 = Flec
199.	s_CL_AT_n		
200.	q_CL_stable	X	In ms 0 = no 1 = yes
201.	q_CS_activation	X	1 = prox → dist 2 = dist → prox 3 = convex 4 = concave
202.	s_CS_LAA_delay		In ms
203.	s_time_to_term		In min
204.	s_RF_to_term		In s
205.	s_Flou_to_term		als Dezimalzahl in min
206.	q_fract_loc	X	0 = no 1 = yes
207.	q_reinduciton	X	0 = no 1 = yes
208.	q_Rhythmus 1	X	0 = SR 1 = AT 2 = VHF 3 = EKV 4 = Aflutter 5 = Flec 6 = Amiodaron 7 = Induktion 8 = Defrag 9 = MFG 10 = CTI 11 = PVI 12 = Dachlinie 13 = Dach (Defrag) 14 = CS 15 = anterior 16 = lateral 17 = septal 18 = anterosseptal 19 = spontan 20 = posterior 21 = inferior 22 = LAA 23 = superior 24 = RA 25 = LA 26 = RAA
209.	q_Ryhtmus 2	X	

259.	q_Rhythmus 52	X	
260.	q_Rhythmus 53	X	
261.	q_Rhythmus 54	X	
262.	q_Rhythmus 55	X	
263.	q_Rhythmus 56	X	
264.	q_Rhythmus 57	X	
265.	q_Rhythmus 58	X	
266.	q_Rhythmus 59	X	
267.	q_Rhythmus 60	X	
268.	d_TTE_Date		
269.	d_TEE_Date		
270.	s_BSA		Body Surface Area nach Dubois
271.	s_IVSd		In cm
272.	s_LVID		In cm
273.	s_PWT		In cm
274.	s_LA_4CArea		In cm <sup>2</sup>
275.	s_LA_2C_Area		In cm <sup>2</sup>
276.	s_LA_length		In cm
277.	s_LA_Diameter		In cm
278.	s_RA_4C		In cm <sup>2</sup>
279.	s_RA_Length		In cm
280.	s_RA_Diameter		In cm
281.	s_LAA_Flow		In cm/s
282.	s_MR		Mitral regurgitation Vena contracta
283.	s_MV-Ring_width		In cm
284.	s_LVEF		In %
285.	s_LA_Volumen		In cm <sup>3</sup>
286.	s_LA_Volumen/BSA		In cm <sup>3</sup>
287.	s_RA_Volumen		In cm <sup>3</sup>
288.	s_RA_Volumen_BSA		
289.	s_Relative_Wall_Thickness_RWT		
290.	s_LV_Masse		
291.	s_LV_Masse/BSA		
292.	s_LVID_Index		
293.	q_ER	X	0 = SR 1 = AT 2 = AF 3 = Aflutt 4 = Atyp. Flattern
294.	q_failure	X	0 = no 1 = yes
295.	s_HazardTime		In d
296.	q_new_pm_after_ablation	X	0 = no 1 = yes
297.	d_date_pm_implantation		
298.	q_indication_pm	X	1 = Sick-Sinus/ Sinusarrest 2 = AVB II 3 = AVB III

299.	q_type_pm	X	4 = Tachy-Brady 1 = 1-Kammer 2 = 2-Kammer 3 = 1-K ICD 4 = 2-K ICD 5 = CRT-D 6 = CRT-P
------	-----------	---	---

**Elektrophysiologischer Herzkatheterlabor der Klinik für Kardiologie II an der  
Universitätsmedizin Mainz**



EP = Elektrophysiologie.

## **Danksagung**

## Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Angaben:

---

Name: Niclas Witte

Geburtsdatum und -ort: 08.09.1990 in Bremen

Nationalität: Deutsch

Familienstand: Ledig

### Beruf:

---

Seit 02/2021 Assistenzarzt für Orthopädie/ Unfallchirurgie am DIAKO  
Evangelisches Diakonie-Krankenhaus, Bremen

### Ausbildung:

---

10/2016 - 11/2020 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-  
Universität Mainz (Abschluss: Zweiter und dritter  
Abschnitt der Ärztlichen Prüfung)

10/2014 - 09/2016 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-  
Universität Magdeburg (Abschluss: Erster Abschnitt der  
Ärztlichen Prüfung)

10/2011 - 09/2014 Studium der Sportwissenschaft an der Deutschen  
Sporthochschule Köln (Abschluss: B. A. „Sport und  
Gesundheit in Prävention und Therapie“)

06/2009 Abitur am Schulzentrum Rübekamp in Bremen

