

**Retrospektive Analyse der Inzidenz von
kontrastmittelinduzierten Nierenversagen nach
Pulmonalvenenisolation mittels des Cryoballons der
zweiten Generation**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Phillip Harms
aus
Hamburg

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Andreas Metzner
Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Gunnar Lund

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Gunnar Lund
Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Christian Schmidt-Lauber
Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Catherine Meyer-Schwesinger

Datum der mündlichen Prüfung: 18.09.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	4
2. Einleitung.....	5
2.1 Definition und Epidemiologie von VHF in Deutschland	5
2.2 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns.....	5
2.3 Ätiologie des VHF	7
2.4 Klassifikation des Vorhofflimmerns	8
2.5 Symptome.....	9
2.6 Diagnostik	12
2.7 Therapiestrategien	14
3. Material und Methode.....	23
3.1 Studienpopulation	23
3.2 Präprozedurales Vorgehen	23
3.3 Durchführung der Kryoballon-Ablation.....	23
3.5 Postprozedurales Vorgehen	24
3.6 Endpunkt	25
3.7 Statistische Analyse.....	25
4. Ergebnisse.....	26
4.1 Charakteristika der Studiengruppe	26
4.2 Ablationsdaten und Komplikationen	28
4.3 Inzidenz sowie Charakteristika postprozeduralen ANV	31
5. Diskussion.....	35
6. Zusammenfassung	40
7. Literaturverzeichnis	41
8. Abkürzungsverzeichnis.....	54
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	56
10. Erklärung des Eigenanteils.....	57
11. Eidesstattliche Versicherung	58
12. Danksagung	59

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Diese Arbeit untersucht das Auftreten von akutem Nierenversagen (ANV) nach Pulmonalvenenisolation mit dem Cryoballon. Aktuell gibt es in der Literatur keine umfassenden Daten aus einem großen Patientenkollektiv. Dieses Fehlen an systematischen Studien führt zu einer Unsicherheit über die tatsächliche Inzidenz und die klinische Relevanz von ANV in diesem spezifischen Kontext. Obwohl die Kontrastmittel-Nephropathie bislang als eine der Hauptursachen von ANV im Rahmen der stationären Behandlung angesehen wurde, hinterfragen einige Studien diesen kausalen Zusammenhang und legen nahe, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion nicht primär auf die Kontrastmittelgabe zurückzuführen, sondern maßgeblich durch patientenspezifische Faktoren wie bestehende Nierenfunktion, kardiovaskuläre Komorbiditäten und hämodynamische Veränderungen während des Eingriffs beeinflusst wird. Diese Annahme würde den Fokus weniger auf die Kontrastmittelapplikation an sich und mehr auf relevante Komorbiditäten des Patienten wie Diabetes, Herzinsuffizienz und vorbestehender Nephropathie legen. Aufgrund der heterogenen Studienlage, der Komplexität und der klinischen Relevanz des ANV sind mehr Daten notwendig, um die Inzidenz und Charakteristika des ANV nach Kontrastmittelgabe bei Patienten nach der Kryoablation zu untersuchen.

Ziel der Arbeit ist es, die Daten zu gewinnen, um die Inzidenz von ANV zu quantifizieren und deren Charakteristika zu analysieren. Dies umfasst die Untersuchung von präoperativen Risikofaktoren, dem Verlauf der Nierenfunktion nach dem Eingriff sowie möglichen Zusammenhängen mit anderen Komplikationen, die während oder nach der PVI auftreten können. Durch die Einordnung der Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext soll ein besseres Verständnis für die potenziellen Risiken der Cryoballon-Ablation entwickelt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit kann dazu beitragen, spezifische Hochrisikogruppen besser zu charakterisieren, Risikofaktoren besser zu identifizieren und gezielte Richtlinien zur Risikominderung bzw. präventive Maßnahmen zu entwickeln. Dies könnte eine Grundlage für präventive Strategien und ein gezielteres perioperatives Management schaffen. Langfristig könnten die gewonnenen Erkenntnisse dazu beitragen, klinische Entscheidungsprozesse zu verbessern und die Sicherheit sowie den Behandlungserfolg der Cryoballon-Ablation weiter zu steigern.

2. Einleitung

2.1 Definition und Epidemiologie von VHF in Deutschland

Vorhofflimmern (VHF) ist eine atriale Arrhythmie, die durch eine unregelmäßige Vorhoferregung mit Frequenzen von 300-600 Schlägen pro Sekunde charakterisiert ist. Mit einer Inzidenz von ca. 1-2% in der Gesamtbevölkerung in Deutschland ist es die häufigste tachykarde Herzrhythmusstörung. Aufgrund einer hohen Dunkelziffer an nicht diagnostiziertes VHF kann Inzidenz nur geschätzt werden und ist vermutlich noch höher. Das Lebenszeitrisiko, an VHF zu erkranken, beträgt ca. 37% (Staerk et al. 2018). Sie nimmt mit dem Lebensalter zu und liegt bei den 80-Jährigen bei 15% (Schnabel et al. 2012). Komplikationen des VHF wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder Kammerflimmern führen zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität (Mozaffarian et al. 2016). Demzufolge stellt die Erkrankung ein zunehmend ernstes Problem im Gesundheitswesen der Industrieländer (Benjamin et al. 1998). Allein in der Europäischen Union wird bis zum Jahr 2060 eine Prävalenz von 14,4 Millionen an VHF erkrankten Patienten über 65 Jahre prognostiziert (Di Carlo et al. 2019). Die zu erwartende Zunahme wird durch den demographischen Wandel in den westlichen Ländern und durch einen Anstieg an Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus oder Adipositas erklärt (Borschel und Schnabel 2019, Lippi et al. 2021).

2.2 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Die Pathophysiologie von VHF wird durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen, zellulären, molekularen und elektrophysiologischen Faktoren erklärt (Potpara und Lip 2011). Über viele Jahre hinweg konkurrierten verschiedene Hypothesen zur Entstehung und die Aufrechterhaltung von VHF miteinander. Dabei waren die beiden dominierenden Konzepte die Multiple Wavelet-Hypothese (Moe et al. 1959) und die lokale Trigger-Hypothese (Haissaguerre et al. 1994). Die Multiple Wavelet-Hypothese postuliert, dass VHF durch die Interaktion zahlreicher elektrischer Wellenfronten entsteht. Im Gegensatz dazu betont die lokale Trigger-Hypothese die Rolle von fokalen elektrischen Aktivierungen, die aus spezifischen Bereichen des Vorhofs stammen. Diese Konzepte haben unser Verständnis der Mechanismen hinter VHF revolutioniert und bilden die Grundlage für moderne therapeutische Ansätze.

Multiple Wavelet Theory

In Anlehnung an die Multiple Wavelet-Hypothese Hypothese wird VHF durch das Vorhandensein von multiplen, unabhängigen, kontinuierlich entstehenden, kreisenden Erregungen initiiert und aufrechterhalten, die sich über den linken und rechten Vorhof ausbreiten. Diese Annahme wurde anschließend durch verschiedene experimentelle Arbeiten bestätigt (Allessie et al. 1985). Die Aufrechterhaltung des VHF erfordert das Vorhandensein einer bestimmten Anzahl bereits bestehender Wellen und wird durch eine reduzierte Leitungsgeschwindigkeit, verkürzte Refraktärzeiten und eine erhöhte Zellmasse begünstigt. In den Untersuchungen an den Vorhöfen von Hunden wurde belegt, dass die Zykluslänge im linken Atrium deutlich kürzer ist im Vergleich zum rechten Atrium. Diese Erkenntnis führte dazu, dass das linke Atrium als Ursprung des VHF betrachtet wurde, während das rechte Atrium eine untergeordnete Rolle einnahm. Diese Beobachtung unterstreicht die zentrale Bedeutung des linken Vorhofs für pathophysiologische Mechanismen und therapeutische Strategien beim VHF.

Fokale Trigger

Die zweite Hypothese betont die Bedeutung von fokalen Triggern bei der Entstehung von VHF. Diese generieren einen Rhythmus, der durch eine sehr kurze Zykluslänge die Vorhofaktion verändert und Flimmerwellen verursacht. Als häufiger Sitz der fokalen Trigger wurden die Ostien der rechten und linken oberen Pulmonalvenen identifiziert. Demzufolge lässt sich ableiten, dass die Ablation der schnell feuernenden Trigger zur Beendigung des VHF führt. Wegweisend für diese Erkenntnis waren die Publikation von Haissaguerre et al, die in einer Studie bei Patienten mit medikamenten-refraktärem VHF eine Terminierung des VHF durch die gezielte Ablation der fokalen Trigger aufzeigen konnte (Haissaguerre et al.1996). Durch systematisches Mapping des Herzens wurden bedeutsame Fortschritte erzielt und ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen der fokalen Erregungen ermöglicht. In einigen Studien wird das Vorhandensein von Rotoren beschrieben, die die Entstehung von VHF auslösen können. Ausgehend von Mutter-Rotoren breiten sich kreisende Erregungen über die Vorhöfe aus, die im Verlauf multiple unabhängige Tochterwellen generieren (Jalife et al. 2002). Diese komplexen Wechselwirkungen zwischen fokalen Triggern und kreisenden Erregungen unterstreichen die Heterogenität der Mechanismen, die der Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF zugrunde liegen.

Elektrophysiologie der PV

Das bevorzugte Vorkommen von schnell-feuernden fokalen Triggern an den oberen Pulmonalvenen gilt heute als bewiesen und wurde durch den Nachweis von Muskelstrang-Ausziehungen des Vorhofmyokards in die oberen Pulmonalvenen untermauert (Nathan H et al. 1966). Diese Myozyten der PV weisen im Vergleich zu den atrialen Myozyten ein höheres Ruhemembranpotenzial, ein kürzeres AP und eine kürzere Refraktärzeit. Diese Eigenschaften sind prädisponierende Faktoren für arrhythmogene Erregungen (Melnik et al. 2005). Bei länger anhaltendem VHF kommt es zu einem Remodelling des Vorhofgewebes. Als Folge der alterierten elektrischen Eigenschaft des Myokards wird die Aktivität der fokalen Trigger erhöht, was die Entstehung von multiplen Reentryimpulsen begünstigt (Nattel et al. 2014).

2.3 Ätiologie des VHF

Die wesentlichen Risikofaktoren der Entstehung von VHF können in kardiale und extrakardiale Ursachen unterteilt werden. Häufige Ursachen sind strukturelle Herzerkrankungen wie beispielsweise Herzinsuffizienz, Klappenvitien, Herzinfarkte, Kardiomyopathien oder Myo- oder Perikarditis. Außerdem können extrakardiale Ursachen wie arterielle Hypertonie, Diabetes, Hyperthyreose, Elektrolytstörungen, Alkoholintoxikation, obstruktive Schlafapnoesyndrom oder eine akute (z.B. Lungenembolie) bzw. chronische Rechtsherzbelastung (z.B. COPD) die Entstehung von VHF verursachen (Kannel et al. 1998; Lopez et al. 2005; Andrade et al. 2014). Des Weiteren wird die Entstehung von VHF durch anderweitige Herzrhythmusstörungen wie das Sick-Sinus-Syndrom, das Wolff-Parkinson-White-Syndrom und auch durch die atrioventrikuläre nodale Reentry-Tachykardie (AVNRT) begünstigt (Jastrzębski und Baciór, 2007; Centurión et al. 2008; Liu et al. 2023). In Kombination mit anderen Risikofaktoren hat man ebenfalls eine Assoziation von VHF mit einigen Pharmaka wie Adenosin, Dobutamin, Mitoxantron oder Theophyllin nachgewiesen (Kaakeh et al. 2012). Zusätzlich können genetische Prädispositionen und familiäre Vorgeschichten eine Rolle bei der Entstehung von VHF spielen, was auf eine komplexe Wechselwirkung zwischen erblichen und umweltbedingten Faktoren hinweist. Alter und Geschlecht sind ebenfalls relevante Einflussgrößen, da das Risiko für VHF mit zunehmendem Alter steigt und Männer tendenziell häufiger betroffen sind (Weng et al. 2017; Fatkin et al., 2007). Ein umfassendes Management der Risikofaktoren ist wegweisend für die Prävention und Behandlung von VHF.

2.4 Klassifikation des Vorhofflimmerns

Verschiedene Einteilungssysteme wurden vorgeschlagen, um die vielschichtigen Facetten des VHF zu erfassen. Die Klassifikation des Vorhofflimmerns ist von entscheidender klinischer Bedeutung, da sie die Grundlage für die Auswahl geeigneter therapeutischer Strategien bildet. Darüber hinaus hilft die Einteilung, den Verlauf der Erkrankung besser zu verstehen und prognostische Einschätzungen zu treffen. Eine maßgebliche Klassifikation erfolgt nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Van Gelder et al. 2024). Dabei werden 5 unterschiedliche Formen anhand der Dauer des VHF und eingeleiteter Therapiestrategie unterschieden:

- Erste Episode VHF
- Paroxysmales VHF
- Persistierendes VHF
- Lang anhaltendes persistierendes VHF
- Permanentes VHF

Das erstmal diagnostizierte VHF liegt vor, wenn zuvor noch nicht VHF diagnostiziert wurde und ist unabhängig von der Dauer und Schwere der mit VHF verbundenen Symptome. Als paroxysmales VHF bezeichnet man ein innerhalb von 48h bis maximal 7 Tage selbstlimitierendes oder in den Sinusrhythmus konvertiertes VHF. Persistierendes VHF dauert länger als 7 Tage an und konvertiert entweder spontan oder wird durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet. Das langanhaltend persistierende VHF ist gekennzeichnet durch ununterbrochenes VHF über eine Dauer von mindestens einem Jahr, bevor die Entscheidung zu einer Rhythmus-erhaltener Therapie getroffen wird. Vom permanenten VHF spricht man, wenn die Rhythmusstörung durch den Patienten und den Arzt akzeptiert wird und keine Rhythmus-erhaltene Maßnahmen in Erwägung durchgeführt werden. Es erfolgt lediglich eine Frequenzkontrolle je nach Herzfrequenz. Die klare Definition der verschiedenen Formen des Vorhofflimmerns unterstützt die Planung und Bewertung langfristiger Therapieoptionen wie der Katheterablation oder der medikamentösen Rhythmuskontrolle. Schließlich trägt die Klassifikation dazu bei, Patienten mit höherem Komplikationsrisiko frühzeitig zu identifizieren und präventive Maßnahmen zu priorisieren.

2.5 Symptome

Das Spektrum der Beschwerden ist heterogen und reicht von leichten Symptomen wie Fatigue, Palpitation und Dyspnoe bis hin zu schwerwiegende Symptome wie Synkopen oder Angina pectoris. Etwa ein Drittel aller Vorhofflimmerpatienten sind asymptomatisch (Menke et al. 2010). Neben der Verminderung der Lebensqualität kann es in einigen Fällen zu lebensgefährlichen Komplikationen wie Herzinsuffizienz, Kammerflimmern oder Thrombenbildung im linken Vorhof kommen (Streuer et al. 2019). Der Abgang des Embolus führt zu thromboembolischen Ereignissen wie ischämischer zerebraler Insult, Nieren- und Milzinfarkten, Mesenterialischämie oder zum Verschluss der Beinarterien. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit asymptomatischem Vorhofflimmern eine mehr als doppelt so hohe Ein-Jahres-Sterblichkeit im Vergleich zu symptomatischen Patienten haben, was vor allem durch ein höheres Alter und Begleiterkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz bedingt ist (Boriani et al. 2015). Allerdings konnten Studien keine signifikanten Unterschiede des Risikos für thromboembolische Ereignisse oder kardiovaskuläre Mortalität zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern feststellen (Xiong et al. 2015, Sgreccia et al. 2021). Auch wenn das Risiko für thromboembolische Ereignisse vergleichbar sind, kann unentdecktes asymptomatisches Vorhofflimmern aufgrund des fehlenden Bewusstseins zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko führen (Lin et al. 2023). Die Früherkennung der asymptomatischen Patienten ist daher eine wichtige Aufgabe für die Zukunft. Die Prävention des Schlaganfalls hat hierbei einen hohen Stellenwert (Ahmad et al. 2012).

Eine standardisierte Beurteilung der Symptomlast von VHF ist von zentraler Bedeutung. Der European Heart Rhythm Association Score (EHRA-Score) wurde entwickelt, um die individuelle Symptomatik von Patientinnen und Patienten mit VHF objektiv zu kategorisieren und ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität zu quantifizieren (Abbildung 1). Diese Klassifikation ist nicht nur für die klinische Entscheidungsfindung essenziell, sondern ermöglicht auch eine präzise Evaluation des Therapieerfolgs. Besonders im Kontext asymptomatischer Patientengruppen, die trotz des fehlenden Bewusstseins für die Arrhythmie ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und andere Komplikationen tragen, bietet der EHRA-Score eine wichtige Grundlage für die Früherkennung und individualisierte Behandlungsplanung.

EHRA-Score	Symptome
I	keine Symptome
II	milde Symptome; Alltagsaktivitäten nicht beeinträchtigt
III	starke Symptome; Alltagsaktivitäten beeinträchtigt
IV	behindernde Symptome; Alltagsaktivitäten wird nicht mehr nachgekommen

Abbildung 1: EHRA-Score

Im klinischen Alltag wird zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos häufig der CHA₂DS₂-VA-Score verwendet (Abbildung 2). In diesem Score werden Punkte für Risikofaktoren wie relevante Vorerkrankungen und Alter vergeben. Die 2024 aktualisierten ESC-Leitlinien haben den bisherigen CHA₂DS₂-VASc-Score modifiziert. Der neue CHA₂DS₂-VA-Score berücksichtigt das weibliche Geschlecht nicht mehr als eigenständigen Risikofaktor. Somit erhalten Frauen unter 65 Jahren ohne weitere Risikofaktoren nun 0 Punkte. Ab 2 Punkten wird eine orale Antikoagulation empfohlen, um das Risiko thromboembolischer Komplikationen zu senken. Ergänzend wird im Rahmen der neuen Leitlinien auf die Bedeutung eines individualisierten Managements von Risikofaktoren hingewiesen (Van Gelder et al. 2024).

	Risikofaktor	Punkte
C	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Art. Hypertonus	1
A₂	Alter ≥75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung, KHK, pAVK oder Aortenplaque	1
A	Alter 65–74 Jahre	1

Abbildung 2: CHA₂DS₂VASC- Score

Die ESC-Leitlinien empfehlen die Anwendung von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) als Mittel der ersten Wahl (Van Gelder et al. 2024). Die zugelassenen

Medikamente Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban werden dabei bevorzugt eingesetzt. DOAKs sind wirksam zur Prävention von Thromboembolien und haben eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit im Vergleich zu Warfarin (Connolly et al. 2009, Giugliano et al. 2013, Granger et al. 2011, Patel et al. 2011). Als Komplikation kann es zu Blutungen kommen. Die häufigsten Blutungen sind gastrointestinale (GI) Blutungen. Studien zeigen, dass DOAK ein ähnliches oder sogar höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen aufweisen als VKAs (Connolly et al. 2009, Giugliano et al. 2013, Granger et al. 2011, Patel et al. 2011). Auch intrakranielle Blutungen sind eine ernste Komplikation, die zu neurologischen Defiziten führen kann. DOAKs haben eine signifikant niedrigere Inzidenz intrakranieller Blutungen im Vergleich zu VKAs. Allerdings sollten DOAKs bei Patienten mit mechanischen Herzklappen oder schwerer Mitralklappenstenose vermieden werden, da hier ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen besteht (Eikelboom et al. 2013, Wang et al. 2023). Es ist wichtig, die Blutungsrisiken regelmäßig zu überwachen und gegebenenfalls präventive Maßnahmen zu ergreifen (Katrakis et al. 2017). Die Wahl der Antikoagulation sollte stets im Kontext der individuellen Risikofaktoren des Patienten erfolgen (Lip et al. 2010).

	Risikofaktor	Punkte
H	Art. Hypertonus	1
A	Abnormale Nieren- und Leberfunktion (jeweils 1 Punkt)	1-2
S	Stroke	1
B	Blutung	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly, Alter >65 Jahre	1
D	Plättchenhemmer / NSAR, Drogen oder Alkoholkonsum	1-2

Abbildung 3: HAS-BLED- Score

Um das Blutungsrisiko besser einschätzen zu können, wird der HAS-BLED-Score verwendet (Abbildung 3.). Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (HAS-BLED ≥ 3) muss die Indikation zur OAK sowie eine Anpassung der Dosierung mit der Höhe des Schlaganfallrisiko des Patienten abgewogen werden (Camm et al. 2010).

2.6 Diagnostik

Zur Diagnostik des VHF gehören eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung und das EKG. In der Anamnese sollten Symptome, Vorerkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK) oder Herzinsuffizienz und mögliche Auslöser wie Alkoholkonsum, Infektionen oder körperliche Belastung erfragt werden. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob Hinweise auf Komplikationen wie Hirninfarkte oder Mesenterialischämie vorliegen. Bei der körperlichen Untersuchung kann durch Palpation eines Pulsdefizits oder Auskultation eines unregelmäßigen ersten Herztons der Verdacht erhärtet werden. Das Mittel der Wahl zur Diagnostik ist das EKG (Abbildung 4). Hier zeigen sich unregelmäßige RR-Intervalle („Arrhythmia absoluta“) sowie fehlende P-Wellen oder Flimmerwellen, die besonders in der Ableitung V1 deutlich werden. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Schenkelblockierungen kann der QRS-Komplex verbreitert sein (≥ 120 ms), was ebenfalls im EKG berücksichtigt werden sollte. Ein Langzeit-EKG dient der Detektion einer Rhythmusinstabilität oder der Erfassung des Herzfrequenzprofils. Bei einer Frequenz ≥ 100 /min spricht man von einer Tachyarrhythmia absoluta (TAA). Frequenzen von <50 – 60 /min bezeichnet man als Bradyarrhythmia absoluta (BAA). Belastungsabhängiges VHF oder eine koronare Herzkrankheit kann mittels Ergometrie nachgewiesen werden.

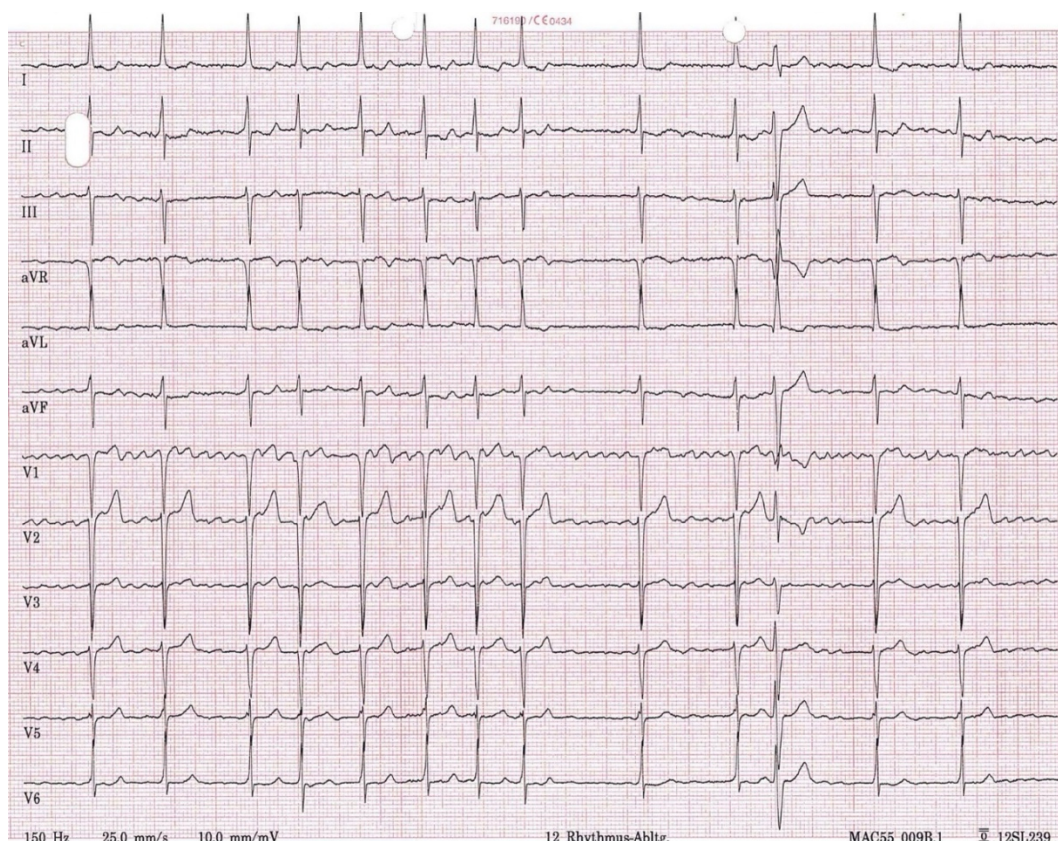


Abbildung 4: 12-Kanal-EKG eines normofrequenten VHF mit absoluter Arrhythmie.

Laborchemisch lässt sich durch die Bestimmung einiger Laborparameter wie beispielsweise Serum-Elektrolyte, Nieren- und Leberparameter, Schilddrüsen-Hormone sowie ein Blutbild potenzielle extrakardiale Ursachen wie beispielsweise eine Hyperthyreose ausschließen. Diabetes Mellitus kann mittels oraler Glukosetoleranztest ausgeschlossen werden. Eine Echokardiographie ermöglicht eine detaillierte Untersuchung des Herzens im Hinblick auf mit VHF einhergehenden strukturellen Veränderungen wie Klappenvitien, Vorhofdilatation oder Hypertrophie wegweisend sein (Mewis et al. 2006).

Ein Aspekt der Diagnostik, der zunehmend an Bedeutung gewinnt ist die Prävention des VHF durch Früherkennungsmaßnahmen. Die 2024 ESC-Leitlinien empfehlen bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) – letzteres ist ein vorübergehender Ausfall der Blutzufuhr zu einem Teil des Gehirns, der ähnliche Symptome wie ein Schlaganfall verursacht, jedoch keine bleibenden Schäden hinterlässt – ohne zuvor bekanntes Vorhofflimmern (VHF) ein gestuftes EKG-Monitoring, um VHF als potenzielle Ursache zu detektieren. Zunächst sollte eine EKG-Aufzeichnung für mindestens 24 Stunden durchgeführt werden, um mögliche Hinweise auf paroxysmales VHF zu identifizieren. Wenn verfügbar, wird zudem eine kontinuierliche EKG-Überwachung über mindestens 72 Stunden empfohlen, da dies die Detektionsrate von paroxysmalem VHF deutlich erhöht. Dieses Vorgehen ermöglicht eine sensitivere Diagnostik und trägt dazu bei, gezielte therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Rezidivschlaganfallrisikos einzuleiten (Van Gelder et al. 2024). In einer Studie mit Schlaganfall-Patienten konnte gezeigt werden, dass durch ein Langzeit-EKG innerhalb von 24 Stunden 2.6%, nach 72 Stunden zusätzliche 1.8% Fälle von paroxysmalem VHF detektiert werden konnten (Grond et al. 2013). Das anschließende Vorgehen soll anhand des bestehenden Risikoprofils und der vorliegenden EKG-Befunde entschieden werden. Allerdings führen die Autoren auch auf, dass ein verlängertes EKG-Monitoring mit höheren Kosten verbunden ist und daher zu unhandlich und aufwendig für groß angelegte Screenings.

Eine einfachere Methode besteht in der Nutzung von Smart-Devices zur Früherkennung des VHF. Die groß angelegte eBRAVE-AF-Studie hat das digitale VHF-Screening mit der konventionellen symptom-basierten Erkennung von VHF

verglichen und gezeigt, dass beim digitalen Screening die Erkennungsrate von behandlungsrelevantem, aber bislang verstecktem VHF mehr als doppelt so hoch war als in der Vergleichsgruppe. Dementsprechend wurde auch häufiger eine orale Blutverdünnung verschrieben. Allerdings konnte die Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Hinblick auf sekundäre Endpunkte wie dem Auftreten von Schlaganfällen oder relevanten Blutungen belegen (Rizas et al. 2022).

2.7 Therapiestrategien

Die Behandlung des VHF sollte ganzheitlich erfolgen und umfasst die Bereiche Thromboembolieprophylaxe, Frequenzkontrolle, Rhythmuskontrolle sowie die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung. Grundsätzlich wird unterschieden zwischen Maßnahmen zur Besserung der Prognose wie die Thromboembolieprophylaxe oder die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, und Maßnahmen zur Symptomverbesserung wie der Frequenz- und Rhythmuskontrolle.

- **Thromboembolieprophylaxe**

Die Indikation zur Antikoagulation wird anhand des CHA₂DS₂-VA-Scores gestellt, der das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern bewertet. Ab einem Score von ≥ 2 bei Männern und Frauen wird eine Antikoagulation empfohlen. Bei einem Score von 1 bei Männern oder Frauen sollte die Entscheidung zur Antikoagulation nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei einem Score von 0 ist keine Antikoagulation angezeigt. Dabei wird in den aktuellen Leitlinien hervorgehoben, dass das weibliche Geschlecht allein kein Risikofaktor ist, wodurch der CHA₂DS₂-VA-Score vereinfacht wurde. Zur Auswahl der oralen Antikoagulation stehen dosisangepasste Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine, z. B. Phenprocoumon) mit einem Ziel-INR von 2–3, direkte Thrombin-Inhibitoren (z. B. Dabigatran) oder orale Faktor-Xa-Inhibitoren (z. B. Rivaroxaban) zur Verfügung. Es ist jedoch zu beachten, dass bei Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern (z. B. bei mechanischen Herzklappen oder mittelschwerer bis schwerer Mitralklappenstenose) direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs) nicht zugelassen sind. In diesen Fällen sollte ausschließlich eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt werden. Zudem muss bei der Auswahl der Antikoagulation besondere Vorsicht bei Hochrisikopatienten mit einem HAS-BLED-Score von ≥ 2 geboten werden. Hier ist eine engmaschige Überwachung notwendig, da das Blutungsrisiko erhöht ist.

Dennoch sollte unter Berücksichtigung des Thromboembolierisikos nicht auf eine orale Antikoagulation verzichtet werden. Falls eine aktive Blutung bereits besteht, muss die Antikoagulation gegebenenfalls bis zum Sistieren der Blutung unterbrochen werden. In Fällen, bei denen eine Antikoagulation langfristig nicht umgesetzt werden kann, empfiehlt sich die interventionelle Behandlung mittels Vorhofohrverschluss.

- Frequenzkontrolle

Die Frequenzkontrolle ist neben der Rhythmuskontrolle ein Hauptkonzept der Vorhofflimmertherapie. Während früher die Frequenzkontrolle als primäre Behandlungsstrategie bei vielen Patienten mit Vorhofflimmern galt, zeigen die Ergebnisse der EAST-AFNET-4-Studie, dass Patienten von einer frühen Rhythmuskontrolle signifikant profitieren können (Kirchhof et al. 2020). Die Studie belegt, dass eine frühzeitige Rhythmuskontrolle nicht nur die Lebensqualität verbessert, sondern auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskulär bedingten Tod reduziert. Daher wird heute bei vielen Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern eine frühzeitige Rhythmuskontrolle empfohlen, insbesondere bei solchen mit erhöhtem Risiko für Komplikationen. Dennoch bleibt die Frequenzkontrolle in bestimmten Fällen, z. B. bei Patienten mit stabilen Symptomen und niedrigem Risiko, eine mögliche Behandlungsoption. Die Entscheidung zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrolle sollte individuell getroffen werden und berücksichtigt das klinische Profil des Patienten, die Begleiterkrankungen sowie die Präferenzen des Patienten.

Die Frequenzkontrolle zielt auf die Verlangsamung der Kammerfrequenz mittels Medikamenten und wird vor allem bei Patienten eingesetzt, bei denen die Konversion des Sinusrhythmus sehr unwahrscheinlich ist. Die RACE-II-Studie hat gezeigt, dass die milde Frequenzkontrolle mit Senkung der Herzfrequenz auf $<110/\text{min}$ der strengen Senkung auf $<80/\text{min}$ bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität grundsätzlich nicht unterlegen ist. Die milde Frequenzkontrolle war nicht signifikant mit dem gehäuftten Auftreten einer Herzinsuffizienz von Nebenwirkungen der bradykardisierenden Medikation assoziiert (Van Gelder et al. 2010). Eine Vielzahl an Medikamenten stehen für die Frequenzkontrolle zur Verfügung (Abbildung 5). Häufig kommen kardioselektive Beta-Blocker, Calciumantagonisten oder Herzglykoside wie Digitalispräparate zum Einsatz (Van Gelder et al. 2024). Die Auswahl des

Medikaments sollte individuell erfolgen und die Komorbiditäten des Patienten berücksichtigen. Mittel der Wahl sind Beta-Blocker, die durch ihre negativ inotrope Wirkung eine Senkung der Herzfrequenz bewirken. Allerdings entfalten sie ihre Wirkung auch durch eine β_2 -Hemmung in den Atemwegen und führen zur Bronchokonstriktion. Daher sollten bei Patienten schwerer COPD oder schwerem Asthma nur β_1 -selektive Medikamente eingesetzt werden. Bei Kontraindikation für Beta-Blocker können auch alternativ Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ eingesetzt werden, die jedoch bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion sowie AV-Block (Grad II und III) nicht genutzt werden sollten. Bei Scheitern der Monotherapie von Beta-Blocker oder Verapamil ist die Einnahme von Herzglykosiden wie Digitalis oder Digitoxin möglich (Van Gelder et al. 2024). Aufgrund ihrer niedrigen therapeutischen Breite und den möglichen Nebenwirkungen ist eine sehr strenge Indikationsstellung und Überwachung erforderlich. Nach Ausschöpfen aller medikamentösen Möglichkeiten ist die Schrittmacher-Implantation mit nachfolgender AV Knoten Ablation im Sinne eines Pace and Ablate Konzeptes eine Option (Van Gelder et al. 2024). Amiodaron wird aufgrund seiner breiten extrakardialen Nebenwirkungen nur als letzte Option eingesetzt, wenn die Herzfrequenz trotz maximaler Kombinationstherapie nicht kontrolliert werden kann und Patienten nicht für eine AV-Knotenablation oder Schrittmacher geeignet sind (Van Gelder et al. 2024).

Substanzgruppe	Wirkstoff	Kontraindikation
β -Blocker	Bisoprolol Carvedilol Metoprolol Nebivolol Esmolol	Akute Herzinsuffizienz und schwere Bronchospasmen in der Vorgeschichte
Calciumantagonisten	Diltiazem Verapamil	LVEF $\leq$ 40 %, Linksventrikuläre Insuffizienz mit Lungenstauung
Herzglykoside	Digoxin Digitoxin	Akzessorische Leitungsbahnen, ventrikuläre Tachykardie, hypertrophe Kardiomyopathie
Sonstige	Amiodaron	Jodallergie, Schilddrüsenerkrankungen, Leber-, Lungenerkrankungen

Abbildung 5: Übersicht verwendeter Medikamente für die Frequenzkontrolle von VHF

- Rhythmuskontrolle

Neben der Frequenzkontrolle ist die Rhythmuskontrolle eine der zwei zentralen Behandlungsstrategien bei VHF, Ziel ist es, bei VHF den Sinusrhythmus wiederherzustellen und langfristig aufrechtzuerhalten. Dies dient nicht nur der Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion von VHF-assoziierten Symptomen, sondern auch der Verringerung kardiovaskulärer Komplikationen. Dabei wird ein akuter Ansatz, der auf die sofortige Wiederherstellung des Sinusrhythmus abzielt, von einer langfristigen Therapie zur Prävention von Rezidiven unterschieden. Die Rhythmuserhaltende Therapie wird bei symptomatischen Patienten empfohlen, deren Beschwerden unmittelbar mit dem VHF zusammenhängen. Sie ist hingegen nicht für asymptomatische Patienten indiziert. Die Rhythmustherapie lässt sich in akute und langfristige Ansätze unterteilen. Während die akute Rhythmuskontrolle, etwa durch elektrische Kardioversion oder pharmakologische Intervention, auf die sofortige Wiederherstellung des Sinusrhythmus abzielt, liegt der Fokus der langfristigen Rhythmuskontrolle auf der Prävention von Rezidiven

- Akute Rhythmuskontrolle

Die aktuellen Leitlinie der ESC empfehlen in der Notfallsituation bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität die Rhythmuskontrolle mittels elektrischer Kardioversion. Diese Methode ist durch hohe Erfolgsrate sowie schnelle Verbesserung der Symptomatik gekennzeichnet (Van Gelder et al. 2024). Hierbei ist zwingend zu beachten, dass jede Konversion in den Sinusrhythmus potenziell ein thromboembolisches Ereignis auslösen kann. Als prophylaktische Maßnahme erhalten daher alle Patienten vor einer elektiven elektrischen Kardioversion eine 3-wöchige OAK oder ein TEE zum Ausschluss eines atrialen Thrombus. Bei Betroffenen, bei denen das VHF im EKG dokumentiert wurde und kürzer als 48 Stunden andauert, kann jedoch auf ein TEE verzichtet werden. Das Thrombembolierisiko bleibt durch das Phänomen „atrial stunning“ auch nach der Kardioversion für einige Wochen hoch. Darunter versteht man die temporäre Minderung der atrialen Kontraktilität durch electrophysiologische und anatomische Wechselwirkungen als Folge der Kardioversion, welche thrombogene Hämodynamik erzeugt. Aus diesem Grund wird die OAK unabhängig vom CHA₂DS₂-VA -Score für 4-6 Wochen weitergeführt (Fatkin et al. 1994).

Klasse	Wirkmechanismus	Beispiel Wirkstoff	Indikation
Ia	Natriumkanal-Blocker	Ajmalin	AV-Reentrytachykardien (z.B. WPW), Akuttherapie von ventrikulären und supraventrikulären Tachykardien
Ib		Lidocain	Reservemedikament bei akuten ventrikulären Rhythmusstörungen
Ic		Propafenon, Flecainid	Medikamentöse Kardioversion bei VHF, Supraventrikuläre Tachykardien
II	Betablocker	Metoprolol	Myokardinfarkt, Tachykardie
III	Kaliumkanal-Blocker	Amiodaron,	Ventrikuläre Tachykardien, VHF
		Dronedaron,	Nach erfolgreich durchgeführter Kardioversion zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus
		Sotalol	Supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Aufgrund des proarrhythmogenen Potenzials aktuellen selten eingesetzt
IV	Calciumkanal-Blocker	Verapamil, Diltiazem	Supraventrikuläre Tachykardien

Abbildung 6: Vaughan-Williams-Klassifikation der Antiarrhythmika bei VHF

Bei hämodynamisch stabilen Patienten ist alternativ zur elektrischen Kardioversion eine medikamentöse Rhythmuskontrolle durch die Gabe eines Antiarrhythmikums unter Berücksichtigung der Kontraindikationen möglich (Abbildung 6). Im Gegensatz zur elektrischen kann die medikamentöse Kardioversion ohne Sedierung erfolgen. Bei der Pill in the Pocket- Strategie kann unter bestimmten Voraussetzungen, etwa wenn Patienten nur gelegentlich unter VHF-Episoden leiden, Klasse I Antiarrhythmika außerhalb des klinischen Settings eingenommen werden (Van Gelder et al. 2024). Allerdings sollte in der Regel eine EKG-Monitorüberwachung erfolgen, um potenzielle Rhythmusstörungen frühzeitig zu erkennen. Gemäß der Vaughan-Williams-Klassifikation (Tabelle 6) werden Antiarrhythmika auf der Grundlage ihrer Wirkung auf das Aktionspotenzial des Herzmuskels in Klasse IA-, IB-, IC-, II-, III- und IV eingeteilt. Die Wahl des Medikaments erfolgt unter Berücksichtigung der Kontraindikationen bzw.

der individuellen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der Patienten. Laut den 2024 ESC-Leitlinien sollten Flecainid, Propafenon, Vernakalant (i.v.) oder Ibutilid nicht angewendet werden, wenn strukturelle Herzerkrankungen vorliegen. Ibutilid sollte auch bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall nicht eingesetzt werden. Flecainid und Propafenon eignen sich zudem für die Anwendung im Rahmen der „Pill-in-the-Pocket“-Strategie. Bei Patienten mit KHK, mittelschwerer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), mittlerer Ejektionsfraktion (HFmrEF), erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) oder abnormer linksventrikulärer Hypertrophie wird die Einnahme von intravenösem Amiodaron oder Vernakalant empfohlen. Patienten mit schwerer HFrEF sowie mit relevanten Aortenstenosen sollten mit intravenösem Amiodaron behandelt werden (Van Gelder et al. 2024).

- Langfristige Rhythmuskontrolle

Die langfristige medikamentöse Rhythmuskontrolle zielt primär darauf ab, durch die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus VHF-bedingte Symptome wie Palpitationen, Dyspnoe oder Fatigue zu verringern. Zudem reduziert sie das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom. (Kirchhof et al. 2020). Die Einnahme von Antiarrhythmika erfordert eine engmaschige Überwachung, da sie Proarrhythmien und extrakardiale Nebenwirkungen bergen können, insbesondere das Risiko eines QT-Verlängerungssyndroms und Elektrolytstörungen. Die Wahl des Antiarrhythmikums sollte daher neben individuellen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen auch auf Sicherheit und Wirksamkeit ausgerichtet sein (Prystowsky et al. 2010). Bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen sind Klasse-Ic-Antiarrhythmika wie Flecainid und Propafenon Mittel der ersten Wahl und können auch in der „Pill-in-the-Pocket“-Strategie episodisch eingesetzt werden. Für Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen wie KHK stehen Klasse-III-Antiarrhythmika wie Amiodaron oder Dronedaron im Vordergrund. Während Amiodaron durch hohe Wirksamkeit überzeugt, ist es aufgrund seines Nebenwirkungsprofils bei längerer Anwendung mit Vorsicht zu verwenden. Dronedaron stellt bei stabilen Patienten ohne schwere Herzinsuffizienz eine Alternative dar. Neben der rhythmuserhaltenden Therapie bleibt eine konsequente antithrombotische Therapie essenziell, um das Schlaganfallrisiko zu minimieren (Van Gelder et al. 2024). Neben der Antiarrhythmika-Therapie hat die Katheterablation insbesondere in spezialisierten Zentren eine hohe Bedeutung.

- Interventionelle Therapie

Die Kathetherablation hat sich als Eckpfeiler der interventionellen Therapie etabliert (Jaïs et al. 2000, Ouyang et al. 2004, Parameswaran et al. 2021, Van Gelder et al. 2024). Bei diesem Verfahren werden die Pulmonalvenen elektrisch vom Herzen isoliert und so der Entstehungsort ungerichteter Erregungen unterbunden. Bei Patienten mit persistierendem VHF können additive Therapiestrategien angewandt werden. Die zusätzlichen Triggereliminierungen, linearer Läsionen oder eine Defragmentierung des linken Vorhofes durch zusätzliche potentialorientierte Substratmodifikation (z.B. complex fraktionierten atrialen Elektrokardiogrammen, CFAE) konnte jedoch keine Überlegenheit gegenüber der reinen Pulmonalvenenisolation (PVI) zeigen (Verma et al. 2010, Verman et al. 2015, Vogler et al. 2015, Fink et al. 2017). Die häufigsten Energiemodalitäten, die dabei verwendet werden, sind Kryoenergie oder Radiofrequenzstrom (Camm et al. 2010). Darüber hinaus stehen weitere Ablationssysteme mit unterschiedlichen Energiequellen wie Laser-Ballons, intraoperative Mikrowellen-Ablation oder Ultraschallablationssystemen zur Verfügung (Comas et al. 2007, Boersma et al. 2022).

Die Radiofrequenzablation war lange Zeit der Goldstandard für die PVI (Arora et al. 2010). Diese Methode nutzt hochfrequenten Strom, der über einen Katheter mittels Punkt-für-Punkt-Methode und unter Nutzung eines 3-D-Mapping-Systems in der Nähe der Ostium der Pulmonalvene abgegeben wird. Die Wärmeenergie führt zur Zellnekrose und Gewebsfibrose. Durch die elektrische Isolation der Trigger in den Pulmonalvenen kommt es zu einer Unterbrechung der Weiterleitung ungerichteter Erregungen in den linken Vorhof. Die Erfolgsrate dieser etablierten Methode wird in der Literatur bei paroxysmalem VHF mit 70–90 % und bei persistierendem VHF mit 60–80 % angegeben (Fuster et al. 2006). Bei der Ablation mittels Cryoballon (CB) wird Kälteenergie über ein ballonbasiertes System mit einer einzigen Applikation („single shot“) an die Lungenvene abgegeben. Über einen Katheter wird der Ballon so positioniert, dass die Kälteapplikation eine zirkumferenzielle Kältenekrose erzeugt und eine elektrische Isolation der Pulmonalvene bewirkt (Filgueiras-Rama et al. 2013, Wazni et al. 2021). Die Nichtunterlegenheit der CB - PVI gegenüber der Radiofrequenzablation im Hinblick auf Erfolgsrate, Sicherheit und dem Auftreten eines VHF-Rezidivs wurde durch mehrere Studien belegt (Linhart et al. 2009, Kojodjojo et

al. 2010, Kühne et al. 2010, Herrera et al. 2012, Wasserlauf et al. 2015, Kuck et al. 2016). Diesbezüglich ist die „Fire and Ice“ Studie als erste großangelegte prospektive randomisierte Studie aufzuführen, die gleichwertige klinische Ergebnisse und Komplikationsraten der beiden Methoden aufgezeigt hat (Kuck et al. 2016). Es wurden 762 Patienten mit paroxysmalem VHF eingeschlossen, die entweder eine Ablation mittels CB (n = 378) oder RF (n = 384) erhielten. Der primäre Endpunkt war die Ermittlung der Effektivität im Hinblick auf die Häufigkeit eines VHF-Rezidivs oder der Gabe von Klasse-I- oder Klasse-III-Antiarrhythmika sowie die Prüfung der Sicherheit im Hinblick auf Komplikationen. Nach 12 Monaten konnte gezeigt werden, dass die Kryoablation im Vergleich zur Radiofrequenzablation in diesen Kriterien nicht unterlegen ist (CB 34,6 %, RF 35,9 %, $p < 0,001$). Bei beiden Verfahren traten insgesamt wenig Komplikationen auf, wobei es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit und Schwere gab (CB gegen RF: Schlaganfall/TIA 0,5 % gegen 0,5 %; Tamponade/Perikarderguss: 0,3 % gegen 1,3 %). Bei keiner Methode ist es zu einem Todesfall gekommen, der auf die Prozedur zurückzuführen ist.

Interessanterweise zeigte sich die Kryoablation hinsichtlich sekundärer Endpunkte wie Reablationen (CB 11,8 %, RF 17,6 %, $p = 0,03$) und Rehospitalisierungsrate jeder Ursache (CB 32,6 %, RF 41,5 %, $p = 0,01$) sowie kardialer Ursache (CB 23,8 %, RF 35,9 %, $p < 0,01$) überlegen. Zudem wurden bei der Kryoablation signifikant kürzere Prozedurzeiten verzeichnet (CB: 124 ± 39 min, RF 141 ± 55 min, $p < 0,001$) aufgezeichnet. Dieser Vorteil ist darauf zurückzuführen, dass es sich um eine „single shot“-Strategie, bei der durch eine einzige Applikation eine zirkuläre Läsion um den Umfang der Pulmonalvene erreicht wird. Im Gegensatz zur Radiofrequenzablation bedarf somit keiner aufwändigen Punkt-für-Punkt Ablation, bei der zahlreiche Punkte gesetzt werden, um die gleiche durchgehende Linie aus Narbengewebe zu erzeugen. Hinzu kommt, dass bei der Kryoablation bedingt durch die eine Kryoadhäsion am Gewebe den Kontakt und Stabilität des Balloons verbessert und die Gefahr der Dislokation des Ablationssystems geringer ist im Vergleich zur Radiofrequenzablation (Kuck et al. 2018). Die multizentrische, prospektiv randomisierte STOP-Studie konnte zudem einen Vorteil der Kryoablation bei Patienten mit frustraner medikamentöser Therapie belegen. Die Erfolgsrate hinsichtlich des Erhalts des Sinusrhythmus nach 12 Monaten ist im Vergleich zur erneuten medikamentösen Therapie (CB: 70 % gegen 7 %) deutlich höher (Packer et al. 2013). Als Nachteil der Kryoablation werden vor

allem die längeren Fluoroskopiezeiten sowie die Notwendigkeit einer größeren Kontrastmittelmenge genannt (Kuck et al. 2016). Es ist hinreichend bekannt, dass die intravenöse Verabreichung von Kontrastmitteln bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion das Risiko eines akuten Nierenversagens (ANV) erhöht (Hossain et al. 2018). Die genaue Pathogenese ist multifaktoriell und noch Gegenstand der aktuellen Forschung. In der Literatur wird die Inzidenz unterschiedlich mit Werten zwischen 0% und 21% angegeben und hängt stark von den Kriterien der ANV-Definition ab (Shah et al. 2020). Die Ausprägung reicht von einer leichten Nierenfunktionseinschränkung bis hin zu einem dialysepflichtigen Nierenversagen. Eine dauerhafte Niereninsuffizienz kann schwerwiegende Komplikationen wie eine renale Osteodystrophie oder dekompensierte Herzinsuffizienz verursachen und erhöht die Morbiditäts- und Mortalitätsrate der Patienten (Thomas et al. 2008). Dementsprechend sollte es das vorrangige Ziel sein, Patienten mit einem erhöhten ANV-Risiko frühzeitig zu erkennen und vorbeugende Maßnahmen wie die Infusion 0,9%-Kochsalzlösung oder das Pausieren nephrotoxischer Medikamente zu treffen (Gupta et al. 2010).

Obwohl die Kontrastmittel-Nephropathie bislang als eine der Hauptursachen der akuten Nierenschädigung im Rahmen der stationären Behandlung angesehen wurde, hinterfragen einige Studien diesen kausalen Zusammenhang und legen nahe, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion eher auf krankheitsbezogene Faktoren zurückzuführen ist (Wilhelm-Leen E et al. 2017, Rachoin et al. 2021). Diese Annahme würde den Fokus weniger auf die Kontrastmittelapplikation an sich und mehr auf relevante Komorbiditäten des Patienten wie Diabetes, Herzinsuffizienz und vorbestehender Nephropathie legen. Aufgrund der heterogenen Studienlage, der Komplexität und der klinischen Relevanz des ANV sind mehr Daten notwendig, um die Inzidenz und Charakteristika des ANV nach Kontrastmittelgabe bei Patienten nach der Kryoablation zu untersuchen.

3. Material und Methode

3.1 Studienpopulation

Für diese retrospektive, monozentrische Studie wurden 444 Patienten mit symptomatischem, medikamentös refraktärem, paroxysmalem oder persistierendem VHF eingeschlossen, die zwischen 2012 und 2019 eine PVI mit dem CB von Medtronic in AK St. Georg erhalten haben. Die Patientendaten wurden retrospektiv und anonymisiert ausgewertet. Die Studie ist konform mit der Deklaration von Helsinki und wurde ebenso von der örtlichen Ethikkommission genehmigt.

3.2 Präprozedurales Vorgehen

Alle Patienten erhielten vor der Katheterablation eine transösophageale Echokardiografie zum Ausschluss kardialer Thromben und zur Messung des Durchmessers des linken Vorhofes. Die Einnahme von neuen oralen Antikoagulantien (NOAC) wurde 24 Stunden vor dem Eingriff pausiert und 6 Stunden postprozedural fortgesetzt. Bei Patienten unter oraler Antikoagulation mittels Vitamin K- Antagonisten wurde der Eingriff mit einem INR von 2,0 - 3,0 durchgeführt werden.

3.3 Durchführung der Kryoballon-Ablation

Die Katheterablation wurde durch einen erfahrenen Kardiologen mit Hilfe des 28 mm durchmessenden Kryoballon des Modells „Arctic Front Advance Pro“ (CB2) der Firma Medtronic durchgeführt. Der Katheter besteht aus einem doppelwandigen Ballon, der Distickstoffmonoxid (N_2O) als Kühlmittel beinhaltet. Alle Eingriffe erfolgten in tiefer Analgosedierung mit Midazolam, Fentanyl und Propofol unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter. Für die periprozedurale Blutverdünnung wurde Heparin bis zum Erreichen einer Ziel-ACT (aktivierte Koagulationszeit) von ≥ 300 Sekunden appliziert. Über einen rechts femoralen Zugang wurde der Katheter in den Koronarsinus platziert. Anschließend erfolgte eine Fluoroskopie-gestützte transseptale Punktion des linken Vorhofs unter Verwendung der Brockenbrough-Technik und einer 8.5 F transseptalen Schleuse (SL 1, St. Jude Medical) sowie die Identifikation des jeweiligen Pulmonalvenenostium durch eine selektive Pulmonalvenen-Angiographie. Nachfolgend wurde die transseptale Schleuse durch eine 15 F steuerbare Schleuse (Flexcath Advance, Medtronic) ersetzt und ein 20 mm zirkulärer Mappingkatheter (Achieve, Medtronic) in die jeweilige PV eingelegt. Der

Mappingkatheter diente zur Führung des CB im linken Vorhof und zur Darstellung der Pulmonalvenen-Signale. Nach Inflation des Kryoballons proximal des Pulmonalvenenostiums wurde die suffiziente Abdichtung der Pulmonalvene durch Kontrastmittelapplikation nachgewiesen. Durch die Freisetzung und Verdunstung des N₂O kommt es zur Abkühlung auf etwa -80 °C. Die Anzahl der Applikationen pro Pulmonalvenen war abhängig von zu dem Zeitpunkt durchgeführten Protokoll und dem Ablationserfolg der einzelnen Applikationen. Eine erfolgreiche Behandlung wurde mit dem Achievekather nachgewiesen, wenn alle Pulmonalvenen nach 30 Minuten nach der letzten Kryoapplikation eine persistierende Isolierung zeigten.

Monitoring des N. phrenicus und der Ösophagustemperatur

Mögliche Komplikationen des Eingriffs sind Zwerchfellparenesen durch eine Läsion des N. phrenicus und Ösophagusulcera durch niedrige Temperaturen. Die Nervenleitung während der Kryoapplikation wurde mittels Phrenicusstimulation durch Pacing an den septalen Pulmonalvenen überprüft, wobei ein 7F diagnostischer Katheter (Webster, Biosense Webster, Diamond Bar, CA) in die Vena Cava superior eingeführt wurde. Die Phrenicusaktivität wurde durch Messung der motorischen Aktionspotenziale im Zwerchfell (CMAP) oder taktile Rückkopplung überwacht. Bei einer Abschwächung der Zwerchfellkontraktion oder einer CMAP-Amplitudenreduktion von >20% wurde die Kryoapplikation sofort beendet. Das Risiko von Ösophagusulcera wurde durch kontinuierliche Messung der Ösophagustemperatur mit einer Sonde (Sensitherm, St Jude Medical, St Paul, MN, USA oder Circa; Circa, Englewood, CO, USA) minimiert; bei 15°C wurde die Kryoenergieapplikation sofort abgebrochen.

3.5 Postprozedurales Vorgehen

Nach der Intervention wurde bei allen Patienten ein Perikarderguss mittels transthorakaler Echokardiographie ausgeschlossen. Die Einnahme von neuen oralen Antikoagulantien (NOAC) wurde 6 Stunden nach dem Eingriff wieder aufgenommen. Eine orale Antikoagulation (OAK) wurde unabhängig vom CHA₂DS₂-VA-Score für mindestens 3 Monate nach der Ablation angeordnet und danach entsprechend fortgeführt. Ein Antiarrhythmikum wurde ebenfalls für weitere 3 Monate verabreicht. Zum Schutz des Ösophagus erhielt jeder Patient für 6 Wochen einen oralen Protonenpumpenhemmer (40 mg täglich).

3.6 Endpunkt

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Evaluation der Inzidenz des postinterventionellen ANV, definiert nach den KDIGO-Kriterien als Kreatininanstieg um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder um mehr als das 1,5-Fache des Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen. Sekundäre Endpunkte bezogen sich auf mögliche Prädiktoren des ANV wie Alter, Komorbiditäten und Volumen des Kontrastmittels. Hierzu wurden Patienten mit ANV mit Patienten ohne ANV verglichen, und alle Patienten wurden in Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) anhand der errechneten GFR eingeteilt und die Merkmale miteinander verglichen. Nach der KDIGO-Klassifikation war CKD-Stadium 1 ein eGFR von ≥ 90 mL/min/1.73m². Stadium 2 war definiert als eGFR 60-89 mL/min/1.73m², Stadium 3 als eGFR 30-59 mL/min/1.73m², Stadium 4 als eGFR 15-29 mL/min/1.73m² und Stadium 5 als eGFR <15 mL/min/1.73m².

3.7 Statistische Analyse

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert oder Standardabweichungen innerhalb der 25. oder 75. Perzentile beschrieben, während kategoriale Daten als n (%) angegeben wurden. Unterschiede zwischen baseline kontinuierlichen Parametern wurden mittels Student's t-Test für parametrische Daten ausgewertet. Mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests oder des Kruskal-Wallis-Tests für nichtparametrische Daten wurden Unterschiede der kontinuierlichen Prozedurparameter aufgezeigt. Kategoriale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Exakten Fisher-Test verglichen. Das Konfidenzintervall wurde unter Zuhilfenahme der Binomialverteilung berechnet. Mit binär-logistischen Regressionsanalysen wurde der Zusammenhang zwischen Patientenmerkmalen und dem Auftreten von ANV untersucht. Die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit ANV wurde mit einem Variablen-Baum dargestellt. Zur Untersuchung der Lernkurve wurde die Studienpopulation in zwei Gruppen aufgeteilt (erste 222 Patienten und letzte 222 Patienten) und die Prozedurdauer, Fluoroskopiedauer und das Kontrastvolumen analysiert. Alle statistischen Tests waren zweiseitig, und ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit den statistischen Softwares GraphPad Prism 9.0, IBM SPSS Statistics 29.0.0.0 und Jamovi 2.3.21 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studiengruppe

Für die Studie wurden 444 Patienten (45% Frauen, Durchschnittsalter 66 ± 11 Jahre) eingeschlossen, bei denen in einem Zeitraum von Juli 2012 bis November 2019 eine PVI mit dem CB2 durchgeführt wurden. In diesem Patientenkollektiv hatten 236 (53 %) ein paroxysmales VHF und 208 (47 %) ein persistierendes VHF. Der mittlere Durchmesser des linken Vorhofs betrug 44 ± 9 mm. Alle Patienten wurden präinterventionell nach der KDIGO-Klassifikation in die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz anhand der errechneten GFR eingeteilt und die Merkmale ebenfalls miteinander verglichen. 70 (16%) Patienten waren in Stadium 1 ($\text{eGFR} \geq 90$ mL/min/1.73m²), 256 (58%) in Stadium 2 (eGFR 60-89 mL/min/1.73m²), 111 (25%) in Stadium 3 (eGFR 30-59 mL/min/1.73m²) und 7 (1,5%) in Stadium 4 (eGFR 15-29 mL/min/1.73m²). Keiner der Patienten war in Stadium 5 ($\text{eGFR} < 15$ mL/min/1.73m²). Der Vergleich der Basiskriterien zwischen den CKD-Gruppen können der Tabelle 1 entnommen werden.

Es wurden signifikante Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen festgestellt. Ältere Personen hatten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion. Während das Durchschnittsalter in der CKD-Stufe 1 bei 56 ± 10 Jahren lag, betrug es in der CKD-Stufe 4 79 ± 5 Jahre. Zusätzlich zeigte sich, dass die Prävalenz von einzelnen Begleiterkrankungen, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit, mit dem Fortschreiten der CKD-Stufen anstieg. Dies bedeutet, dass Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung häufig auch an mehreren anderen Erkrankungen litten. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen waren die CHA2DS2-VASc- und HAS-BLED-Werte bei den Patienten mit fortgeschrittener CKD erhöht.

Parameter	CKD Stadium 1 (n = 70)	CKD Stadium 2 (n = 256)	CKD Stadium 3 (n = 111)	CKD Stadium 4 (n = 7)	p-Wert
Alter [Jahre]	56 ±10	66 ±10	72 ±8	77 ±5	<0.001
Männliches Geschlecht,	51 (73%)	135 (53%)	53 (48%)	4 (57%)	0.006
BMI [kg/m²]	28 ±5	28 ±6	28 ±5	32 ±6	0.306
Paroxysmales VHF [%]	42 (60%)	141 (55%)	51 (46%)	2 (29%)	0.124
Persistierendes VHF [%]	28	115	60	5	
LA - Diameter [mm]	43 ±6	44 ±6	44 ±6	47 ±6	0.128
LVEF [%]	59 ±9	59 ±8	58 ±11	49 ±20	0.633
Art. Hypertonus	33 (47%)	166 (65%)	87 (78%)	6 (86%)	<0.001
Diabetes mellitus	1 (1%)	34 (13%)	20 (18%)	0 (0%)	0.002
Herzinsuffizienz	9 (13%)	18 (7%)	14 (13%)	3 (43%)	0.009
Koronare Herzkrankheit	1 (1%)	15 (6%)	14 (13%)	3 (43%)	<0.001
Schlaganfall, TIA	0 (0%)	10 (4%)	1 (1%)	0 (0%)	0.054
CHA₂DS₂-VASc score	1.2 ±1	2.32 ±1	3.20 ±1	4.14 ±1	<0.001
HAS-BLED score	1.11 ±1	1.73 ±1	2.15 ±1	2.86 ±1	<0.001

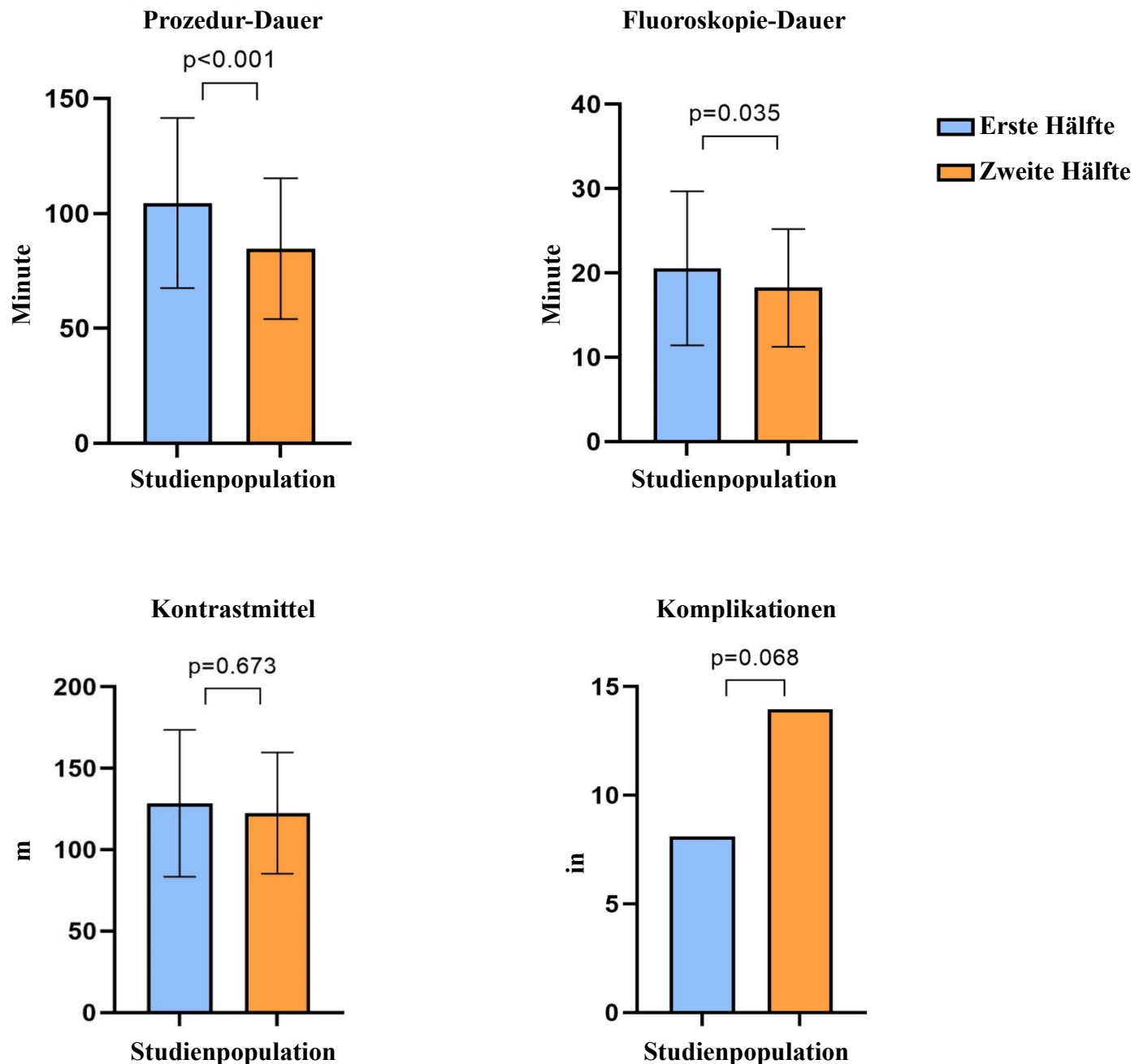
Tabelle 1: Vergleich der Basiskriterien zwischen den Gruppen der verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CKD), Mittelwert± SD oder n (%)

4.2 Ablationsdaten und Komplikationen

Die PVI wurde bei allen 444 Patienten durchgeführt; 163 (36,6 %) befanden sich am Tag des Eingriffs in Vorhofflimmern. Bei 441 Patienten konnten alle Venen erfolgreich isoliert werden. Die durchschnittliche Prozedur-Dauer, gemessen ab dem Zeitpunkt der Leisten-Punktion bis zur Entfernung der Schleuse, betrug 94.6 ± 35 Minuten. Die durchschnittliche Fluoroskopie-Dauer war 19.4 ± 8 Minuten, die durchschnittliche Fluoroskopie-Dosis $2,772 \pm 3,382$ cGycm². Im Schnitt wurde bei der Intervention 126 ± 41 ml Kontrastmittel appliziert.

Um die Lernkurve und die damit verbundene mögliche Reduzierung der Verfahrensdauer, der Fluoroskopiezeiten oder des Kontrastmittels zu untersuchen, verglichen wir die erste und die zweite Studienpopulation hinsichtlich der Verfahrensdauer, der Fluoroskopiezeiten und des Kontrastmittelvolumens.

Zur Untersuchung der Lernkurve wurde die Studienpopulation in zwei Gruppen aufgeteilt (erste 222 Patienten und letzte 222 Patienten) und die Prozedurdauer, Fluoroskopiedauer und das Kontrastvolumen analysiert. Die durchschnittliche Prozedur-Dauer und die Fluoroskopie-Dauer verkürzten sich von $104,3 \pm 37,01$ auf $84,9 \pm 30,8$ Minuten ($p < 0,001$) bzw. von $20,5 \pm 9,1$ auf $18,3 \pm 7,0$ Minuten ($p = 0,035$) von der ersten zur zweiten Patientengruppe. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Kontrastmittelvolumens festgestellt ($128,5$ ml vs. $123,1$ ml, $p = 0,673$ (Abbildung 7)).



*Abbildung 7: Lernkurven bei der Kryoballoontherapie der zweiten Generation
Vergleich der Dauer des Eingriffs, der Durchleuchtungszeit und des Kontrastmittelverbrauchs zwischen der ersten und zweiten Studienpopulation.*

In 46 (10%) Fällen traten periprozedurale Komplikationen auf. Hierbei kam es bei 7 (1.6%) Patienten zu einer transitorischen Phrenicusparese (PNP), bei 18 (4.1%) zu Gefäßkomplikationen, bei 4 (0.9%) zu symptomatischen Ösophagusulzera, bei einem (0.2%) zu schweren Hämoptysen, und bei einem (0.2%) zur postinterventionellen Gastroparese (0.2%). Bei 11 (2.5%) Patienten trat ein Perikarderguss auf, wovon 4

hämodynamisch relevant waren und durch eine Perikardiozentese behandelt worden. Bei 3 Patienten wurde die Ablation vorzeitig beendet. Die Gründe waren eine Zwerchfellparese im Rahmen der Ablation der rechten unteren Pulmonalvene, eine passagere Reanimation durch Hypoxie unter Sedierung und einmalige peri-interventioneller Hämatemesis. Ein Patient starb vier Wochen nach der Ablation an respiratorischem Versagen, vermutlich bedingt durch eine periinterventionell erworbene nosokomiale Pneumonie.

Die Ablationsdaten und die Komplikationen werden in folgender Tabelle zusammengefasst:

Komplikationen	Anzahl (Prozente)
Schwerwiegende Komplikationen	
PNP	7 (1.6%)
Perikarderguss (hämodynamisch relevant)	4 (0.9%)
Gastroparese	1 (0.2%)
Zwerchfellparese	1 (0.2%)
Periinterventionelle Reanimation	1 (0.2%)
Periinterventionelle Hämatemesis	1 (0.2%)
Postinterventionelle Hämoptysen	1 (0.2%)
Prozedur-bedingter Todesfall (Respiratorische Insuffizienz)	1 (0.2%)
Geringfügige Komplikationen	
Gefäßkomplikationen (Leistenhämatom, Pseudoaneurysma, AV-Fistel)	18 (4.1%)
Perikarderguss (hämodynamisch nicht relevant)	7 (1.6%)
Ösophagusulzera	4 (0.9%)

Tabelle 2: Komplikationen im Rahmen des Eingriffes

4.3 Inzidenz sowie Charakteristika postprozeduralen ANV

Der Serumkreatinin vor und nach der Katheterablation wurde bei allen 444 Patienten gemessen. Die Gesamtinzidenz von ANV, die nach der CB2-basierten PVI aufgezeichnet wurde, war sehr niedrig (2,9 %). Das Risiko für ANV nimmt mit fortschreitendem CKD-Stadium zu. Die meisten Patienten, die eine ANV entwickelten, waren in der CKD-Stadium 4 (2 von 7, 28,6 %), gefolgt von CKD-Stadium 3 (7 von 111; 6,3 %), CKD-Stadium 1 (1 von 70; 1,4 %) und CKD-Stadium 2 (3 von 256; 1,2 %). Ein Chi-Quadrat-Test zeigte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der CKD-Stadium und der Inzidenz von ANV ($p = 0,001$).

Abbildung 8 zeigt ein alluviales Diagramm, das die Veränderung der Nierenfunktion gemäß eGFR vom Ausgangswert bis 48 Stunden nach der Nachuntersuchung veranschaulicht.

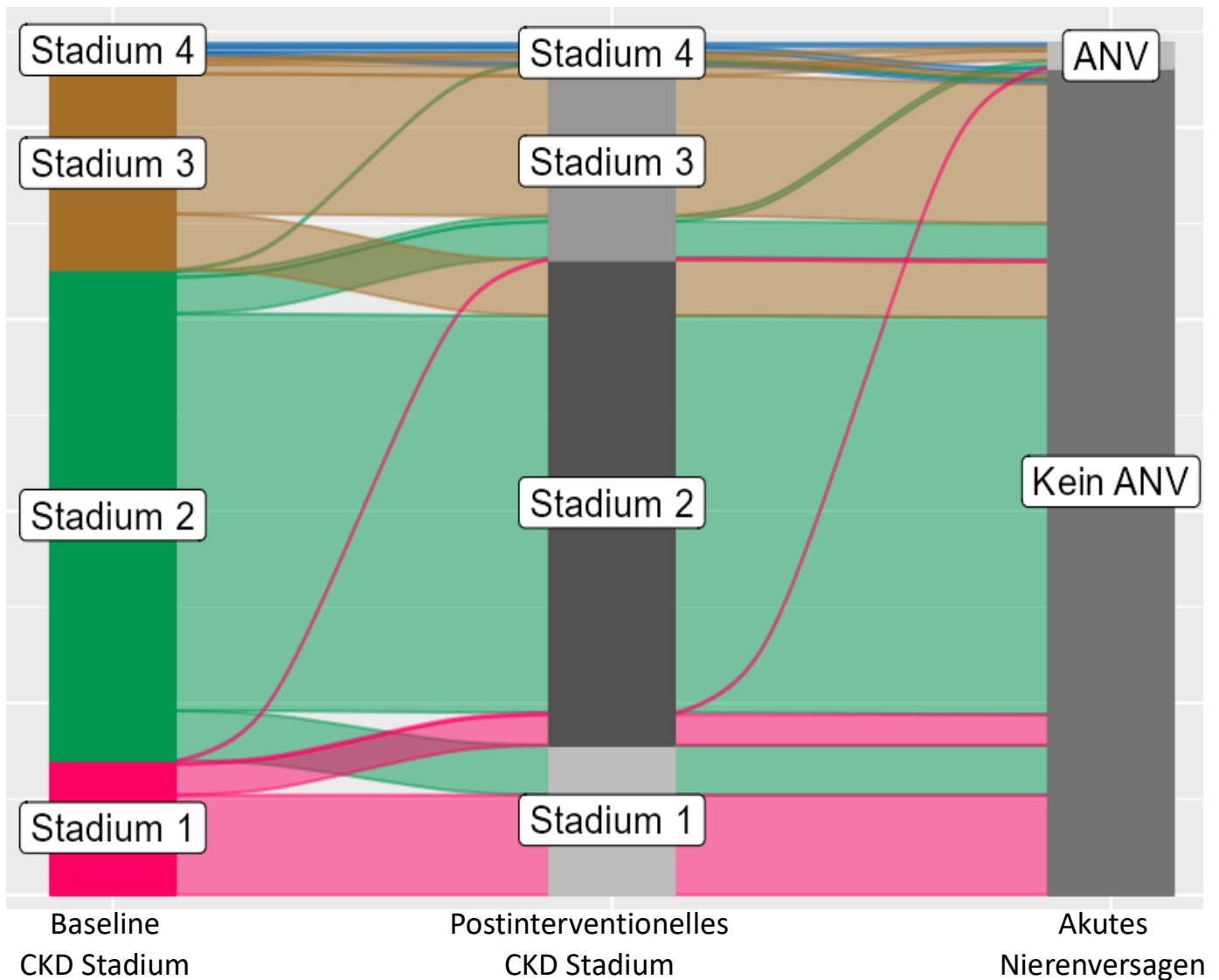


Abbildung 8: Auftreten von ANV 48 Stunden nach Kryoballoon-Ablation Die Balken in diesem alluvialen Diagramm repräsentieren die eGFR-KDIGO-Stadien zu Beginn (links im Diagramm) und nach 48 Stunden Nachbeobachtung (in der Mitte des Diagramms). Der rechte Balken zeigt das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz (AKI). Die Höhe der Balken stellt den Anteil der Patienten dar.

Die Säulen stellen die eGFR KDIGO Stadien vor (links) und nach (Mitte) der Katheterablation dar. Die rechte Säule zeigt den Anteil der Gruppe mit und ohne ANV. Hier wird erneut deutlich, dass der überwiegende Anteil der Patienten keine wesentliche Veränderung der eGFR nach der Intervention zeigt. ANV tritt nur bei einem geringen Teil der Patienten auf. Bei einigen wenigen Patienten kam es zu einer eGFR-Erhöhung, ohne dass die Kriterien des ANV formal erfüllt wurden.

Parameter	Kein ANV (n = 431)	ANV (n = 13)	p-Wert
Alter [Jahre]	66 ±10.5	70 ±10.8	0.082
Männliches Geschlecht	234 (54%)	9 (69%)	0.399
BMI [kg/m ²]	28 ±5	28 ±6	0.822
Typ des VHF (persistierend) [%]	201 (47%)	7 (54%)	0.779
Echocardiographie			
LA diameter [mm]	44 ±6	41 ±5	0.333
LVEF [%]	59 ±9	57 ±14	0.696
Komorbiditäten			
Art. Hypertonus	280 (65%)	12 (92%)	0.041
Diabetes mellitus	54 (13%)	8 (13%)	1.000
Herzinsuffizienz	42 (10%)	2 (15%)	0.375
Koronare Herzkrankheit	30 (1%)	3 (6%)	0.064
Schlaganfall, TIA	36 (8%)	2 (15%)	0.307
CHA₂DS₂-VASc score	2.4 ±1.5	3.15 ±1.5	0.483
HAS-BLED score	1.74 ±1	2.38 ±1	0.041
Nierenfunktion			
Basis Kreatinin	1.01 ±0.28	1.46 ±0.62	0.002
Ablationsdaten			
Preprozeduraler Rhythmus [VHF]	154 (36%)	9 (69%)	0.019
Prozedur-Dauer [Minuten]	94.56 ±35.1	97.08 ±46.36	0.968
Fluoroskopie-Dauer [Minuten]	19.27 ±8.1	23.54 ±10.07	0.098
Fluoroskopie-Dosis [cGy*cm]	2760 ±3404	3193 ± 2605	0.241
Kontrastmittel [ml]	126 ±41	132 ±54	0.472
Körpergewichtadaptiertes Kontrastmittelvolumen [ml/kg]	1.51 ±0.56	1.65 ±0.92	0.664

Tabelle 3: Vergleich der baseline demographischen und Prozedurdaten zwischen ANV und kein-ANV Gruppe.

Tabelle 3 zeigt den Vergleich der Baseline-Daten im Hinblick auf demographische und echokardiographische Werte, Komorbiditäten, Nierenfunktion und Ablationsdaten. Signifikante Unterschiede wurde bei den Parametern arterielle Hypertonie (ANV 92 %, nicht-ANV 65%, p = 0,041), HASBLED Skore (ANV 2.38 ±1, nicht-ANV 1.74 ±1, p =

0,041), Rhythmus vor der Ablation (ANV 69 %, nicht-ANV 36%, $p = 0,019$) und Kreatinin vor der Ablation (ANV 1.46 ± 0.62 , kein-ANV 1.01 ± 0.28 , $p = 0.002$) erkannt. Interessanterweise hatten die Mehrheit der Patienten mit ANV eine arterielle Hypertonie (12/13; 92%) und war im CKD-Stadium 3 (7/13; 54%).

Zuallerletzt wurde der direkte Zusammenhang zwischen Patienten- und Prozedurmerkmalen und das Auftreten von ANV anhand Regressionsanalysen untersucht. Mittels binärer logistischer Regression wurde der baseline eGFR als signifikanter Prädiktor des ANV identifiziert (Tabelle 4). Aufgrund der insgesamt sehr niedrigen Inzidenz des ANV in dieser Studie ist der Vergleich der Merkmale der kleinen ANV-Gruppe mit der Gruppe ohne ANV statistisch eingeschränkt.

Variable	Odds ratio (95% CI)	p-Wert
Alter	1.0220 (0.92766 - 1.13)	0.664
Männliches Geschlecht	4.4666 (0.83970 - 23.76)	0.726
Typ des VHF (persistierend) [%]	1.0235 (0.27907 - 3.75)	0.803
BMI	0.9519 (0.76400 - 1.19)	0.666
Herzinsuffizienz	0.7884 (0.10741 - 5.79)	0.817
Diabetes mellitus	6.0568 (0.44745 - 81.99)	0.121
Art. Hypertonus	0.2245 (0.02072 - 2.43)	0.170
HAS-BLED score	0.7309 (0.25794 - 2.07)	0.555
CHA₂DS₂-VASc score	0.9334 (0.40493 - 2.15)	0.872
Baseline eGFR	1.3659 (0.05107 - 36.53)	0.033
Kontrastmittel	1.0231 (0.97863 - 1.07)	0.309
Körpergewichtadaptiertes Kontrastmittelvolumen	0.1469 (0.00696 - 3.10)	0.231
Fluoroskopie-Dauer	0.9341 (0.86638 - 1.01)	0.087

Tabelle 4: Logistische Regression für ANV Prädiktorenanalyse

5. Diskussion

In dieser Studie wurde die Inzidenz sowie Charakteristika des ANV nach PVI mittels Kryoballon-Ablation in einer großen Patientenpopulation untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Die Inzidenz des ANV nach Kryoballon-Ablation ist sehr niedrig.
2. Vorbestehende Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie sind Risikofaktoren.
3. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelmenge und des Auftretens von ANV.

2.5.1 Kryoballonablation mit Verwendung von Kontrastmittel – Fluch oder Segen?

Zur Behandlung von VHF wird heute zunehmend eine kathetergestützte Ablation mithilfe des Kryoballons durchgeführt, welche in randomisierten Studien eine Gleichwertigkeit zur Radiofrequenzablation gezeigt hatte (Kuck et al. 2016). Als Nachteil der Kryoablation werden vor allem die längeren Fluoroskopiezeiten sowie die Notwendigkeit einer größeren Kontrastmittelmenge genannt. Bei der Kryoablation ermöglicht die Injektion von Kontrastmittel die Lagekontrolle des eingebrachten Kryoballons und die Bestätigung der Venenokklusion. Es ist bekannt, dass eine Kontrastmittelgabe im Rahmen von interventionellen Eingriffen zu schwerwiegenden Komplikationen wie das Auftreten eines ANV führen kann (Soma et al. 2002). In der Literatur wird jodhaltiger Kontrastmittel für 11% des erworbenen Nierenversagens während des Krankenhausaufenthalts verantwortlich gemacht (Nash et al. 2002). Die akute Nierenschädigung ist insofern eine ernstzunehmende Krankheitsentität, da bis zu 30 % der Patienten im Verlauf eine chronische Niereninsuffizienz entwickeln (Dangas et al. 2005). Als Folge dessen kommt es zu einer deutlichen Steigerung der Mortalität und der kardiovaskulären Morbidität. Allerdings war bislang ein Mangel an umfassenden Daten aus einem großen Patientenkollektiv hinsichtlich des Auftretens von ANV bei CB-PVI zu verzeichnen. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit des ANV sehr niedrig ist. In 13/444 (2,9%) Fällen ist ein ANV nach der Kryoballoon-Ablation aufgetreten.

Ähnliche Ergebnisse wurden von einigen rezenten Studien berichtet, die zeigen, dass die Häufigkeit des Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens in der klinischen Praxis tendenziell überschätzt wird. Hinson et al werteten in einer Studie über 60.000 Patienten aus, die eine CT-Untersuchung mit oder ohne Kontrastmittel erhielten und kamen zu dem Ergebnis, dass Kontrastmittelgabe nicht mit einer erhöhten Inzidenz

eines ANV vergesellschaftet war (Hinsion et al. 2017). Weitere Studien führen auf, dass neben der KM-Exposition auch andere klinische Interventionen zu einer Veränderung des Serumkreatinins führen können. Beispielsweise haben Newhouse et al. in einer Studie mit einem großen Patientenkollektiv (>30.000 hospitalisierte Patienten) das Serumkreatinin an 5 Tagen bestimmt und festgestellt, dass bei 22 % der Patienten innerhalb von 72 Stunden unabhängig von der Kontrastmittelgabe die diagnostischen Kriterien einer CIN erfüllt waren (Newhouse et al 2008). Diese Daten legen nahe, dass es keine ausreichende Evidenz gibt, die Kontrastmittelgabe aufgrund des Risikos der akuten Nierenschädigung kategorisch abzulehnen. Insbesondere hat unsere Studie keine erhöhte Inzidenz des ANV durch Kontrastmittel belegt, die eine Einschränkung des Einsatzes der Kryoablation aufgrund der Kontrastmittelinjektion rechtfertigen würde.

2.5.2 Identifikation von Risikofaktoren für die Entstehung des ANV

Trotz der niedrigen Inzidenz des ANV ist die Bewertung des individuellen Risikos bei prädisponierten Patienten essenziell, um rechtzeitig effektive Präventionsmaßnahmen einleiten zu können. Um die Charakteristika postprozeduralen ANV einordnen zu können, erfolgte die Analyse von klinischen Variablen wie beispielsweise demographische Daten (Alter, Geschlecht, BMI) und Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz, vorbestehende Niereninsuffizienz). Insgesamt ist die statistische Analyse der ANV-Gruppe aufgrund der geringen Größe erschwert. Mittels binärer logistischer Regression wurde die baseline eGFR als signifikanter Prädiktor des ANV identifiziert. Unsere Daten haben zudem gezeigt, dass Patienten mit vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz ein vierfach höheres Risiko für das Auftreten eines ANV haben. Das Risiko nimmt dabei mit dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung zu. Der Zusammenhang zwischen ANV und chronischer Niereninsuffizienz wurde in zahlreichen Studien untersucht (Fähling et al. 2017). Allerdings ist der genaue pathophysiologische Mechanismus nur unvollständig verstanden. Zum einen wird als mögliche Ursache die verminderte glomeruläre Filtrationsrate bei der chronischen Niereninsuffizienz aufgeführt, welche die Kontaktzeit des Kontrastmittels im Tubulus verlängert. Als Folge dessen kommt es zu einem erhöhten oxidativen Stress mit Vasokonstriktion und zu einer Prädisposition für eine akute Tubulusnekrose (Seeliger et al. 2014). Mehrere Studien haben zudem festgestellt, dass KM-induziertes ANV-Auslöser und Beschleuniger der chronischen Niereninsuffizienz sein kann. Der Zusammenhang

zwischen CKD und ANV kann auch durch indirekte Mechanismen erklärt werden. Chronische Niereninsuffizienz ist mit einer höheren Hospitalisationsrate verbunden, was zu einer erhöhten Exposition gegenüber nephrotoxischen Substanzen führt (Hsu et al. 2016). Diese Faktoren sind selbst Risikofaktoren für ein ANV. Weitere begünstigende Faktoren des postinterventionellen ANV sind zudem periinterventionelle Hypotension oder systemische Inflammation mit begleitender Freisetzung von Mediatoren. Während der Kryoablation kann es insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nephropathie durch vasovagale Reaktionen, Arrhythmien oder medikamentöse Einflüsse (z. B. Anästhetika) zu Blutdruckabfällen kommen. Eine Hypotension reduziert die renale Perfusion, was insbesondere in den medullären Bereichen der Niere eine Ischämie und Hypoxie verursacht. Dies kann zur Schädigung der Tubuluszellen und einer Beeinträchtigung der GFR führen (Shaw et al. 2022, Tok Cekmecelioglu et al. 2025). Die Kryoablation kann eine systemische Entzündungsreaktion auslösen, die durch die Freisetzung von Zytokinen und anderen inflammatorischen Mediatoren (z. B. Tumornekrosefaktor- α , Interleukine) die Nierenfunktion beeinträchtigt (Chen et al. 2024, Yang et al. 2024). Diese Reaktion kann zur Verschlechterung einer bereits vulnerablen Nierenfunktion führen

Darüber hinaus konnte in unserer Studie festgestellt werden, dass die arterielle Hypertonie sehr prävalent in der ANV-Gruppe. Diese Daten entsprechen dem aktuellen Stand der einschlägigen Literatur. Dylewska et al. haben beispielsweise 215 Patienten mit ANV in ihrer Studie untersucht und festgestellt bestätigt, dass die Prävalenz von arterieller Hypertonie sehr hoch ist (Dylewska et al. 2019). Arterielle Hypertonie ist durch mehrere Mechanismen eng mit der Entwicklung eines ANV assoziiert. Chronische Hypertonie führt zu einer Schädigung der glomerulären Strukturen und zu einem strukturellen Umbau der Nierengefäße. Hierdurch wird die autoregulatorische und Ausscheidungsfähigkeit der Nieren vermindert, womit die Anfälligkeit für ischämische Schäden und das Auftreten eines ANV steigt erhöht (Conen et al. 2006). Des Weiteren fördern Medikamente zur Blutdruckregulation (z.B. ACE-Hemmer) in hypovolämischen Zuständen das Risiko eines ANV, da sie den renalen Blutfluss zusätzlich beeinträchtigen können (Coca et al. 2013, Bailey et al. 2015). Diese Mechanismen verdeutlichen, dass arterielle Hypertonie nicht nur ein Risikofaktor für die Entwicklung eines ANV ist, sondern auch die Schwere und den Verlauf dieser Erkrankung beeinflussen kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Inzidenz von ANV nach der PVI mit dem Kryoballoon sehr gering ist. Die Notwendigkeit der Injektion einer größeren Kontrastmittelmenge ist bislang als Nachteil bei diesem Verfahren gesehen worden. Unsere umfassenden Daten aus einem großen Patientenkollektiv haben gezeigt, dass die Kryoablation der Radiofrequenzablation in dieser Hinsicht nicht unterlegen ist. Die Befürchtung um das Auftreten des ANV sollte nicht zu einer pauschalen Ablehnung des Verfahrens führen. Vielmehr sollte in einer individuellen Herangehensweise die Abwägung des Nutzens des Verfahrens und des Risikos des ANV bei Hochrisiko-Patienten erfolgen. Durch die Identifikation von Risikofaktoren wie Bluthochdruck oder chronische Niereninsuffizienz können behandelnde ÄrztInnen bei Hochrisiko-Patienten vorab präventive Maßnahmen wie periprozedurale Hydratationen mit Kochsalzlösungen treffen. Das Risiko kann zudem durch den Einsatz alternativer Verfahren, die eine Verifizierung des Verschlusses der Pulmonalvenen ohne Kontrastmittel ermöglichen, gesenkt werden. Zu diesen Verfahren gehören spezielle Verschluss-Software, auf Kochsalzinjektionen basierende Instrumente und die direkte Drucküberwachung (Sunaga et al. 2018, Cauti et al. 2020, Rottner et al. 2023)

Das Auftreten eines ANV sollte insofern verhindert werden, da es mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. Zum einen haben From et al belegt, dass ein ANV nach Kontrastmittelgabe mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert ist (From et al. 2008). Zum anderen konnten Yanagisawa et al in einer Studie mit 110 Patienten, die mittels Kryoablation behandelt wurden, einen direkten Zusammenhang zwischen einer Nierenfunktionseinschränkung und Rezidiven von VHF belegen. Insbesondere Patienten in CKD-Stadium 3 (eGFR 30–59.9 mL/min/1.73 m²) hatten eine deutlich schlechtere Prognose. VHF-Rezidive nach PVI erfordern mehrere Prozeduren, um den Sinusrhythmus aufrechtzuerhalten, und führen zu einer relevanten Beeinträchtigung des Langzeiterfolgs.

Limitation

In dieser Studie begegnen wir Limitationen, die aus der retrospektiven Analyse resultieren. Weder die Flüssigkeitszufuhr prä- und postprozedural noch die Einnahme nephrotoxischer Medikamente wurden durchgängig dokumentiert. Eine solche Dokumentation wäre wünschenswert gewesen, da eine ausreichende Hydratation das Risiko einer postkontrastmittelinduzierten ANV verringern kann bzw. einige Medikamente das Auftreten des ANV begünstigen können. Darüber hinaus ist aufgrund der niedrigen Inzidenz des ANV in unserer großen Studienpopulation die Durchführung einer umfassenden statistischen Prädiktorenanalyse nur eingeschränkt möglich. Dies spiegelt die inhärenten Herausforderungen wider, seltene Ereignisse retrospektiv zu untersuchen. Nichtsdestotrotz liefert unsere Analyse von 444 Patienten wertvolle vorläufige Erkenntnisse zum Risiko von ANV über verschiedene CKD-Stadien hinweg und legt die Grundlage für zukünftige groß angelegte Untersuchungen."

6. Zusammenfassung

3.1. Zusammenfassung in englischer Sprache

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia. An effective treatment of symptomatic AF is the second-generation cryoballoon (CB2) based pulmonary vein isolation (PVI). However, this technique is associated with a higher contrast media exposure, and little is known about postprocedural acute kidney injury (AKI). In this study, we included 444 patients with symptomatic, drug refractory paroxysmal AF (n=236 [53%]) or persistent AF (n=208) who underwent CB2-based PVI. The patients were divided into four groups based on the preprocedural estimated glomerular filtration rate (eGFR). Serum creatinine levels were measured immediately at 2–6 days, or within 3 months during the follow-up period. AKI was assessed using the KDIGO classification. The overall incidence of AKI was 2.9%; it was highest at 29% in the CKD 4 group, followed by CKD group 3 with 6%. The incidence was lowest at 1.4% and 1.2% in the CKD 1 and 2 group, respectively. Baseline eGFR was identified as independent predictors of AKI. Arterial hypertension and preexisting impaired kidney function were risk factors.

3.2. Zusammenfassung in deutscher Sprache

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste tachykarde Herzrhythmusstörung. Zur Behandlung wird heute unter anderem eine Katheterablation mittels Kryoballon durchgeführt. Als Nachteil der Kryoablation werden vor allem die längeren Fluoroskopiezeiten sowie die Notwendigkeit einer größeren Kontrastmittelmenge genannt. Allerdings ist die Inzidenz des ANV nach Kryoablation bislang nicht bekannt. In dieser Studie wurden 444 Patienten mit symptomatischem, medikamentös refraktärem, paroxysmalem (n=236 [53%]) oder persistierendem (n=208) VHF eingeschlossen, die eine PVI mit dem Kryoballon erhielten. Die ANV-Definition erfolgte nach den KDIGO-Kriterien. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Inzidenz von ANV sehr niedrig ist bei 2,9%. Am höchsten war sie bei Patienten im CKD-Stadium 4 (29%) und Stadium 3 (6%), am niedrigsten bei Patienten im Stadium 1 (1.4%) und Stadium 2 (1.2%). Mittels binärer logistischer Regression wurde baseline eGFR als signifikanter Prädiktor des ANV identifiziert. Eine vorbestehende Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie gelten als Risikofaktoren für das Auftreten eines ANV.

7. Literaturverzeichnis

Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014 Apr 25;114(9):1453-68.

Ahmad Y, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: concepts and controversies. *Curr Cardiol Rev*. 2012 Nov;8(4):290-301.

Arora PK, Hansen JC, Price AD, Koblish J, Avitall B. An Update on the Energy Sources and Catheter Technology for the Ablation of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2010;2(5):233.

Bainey KR, Rahim S, Etherington K, Rokoss ML, Natarajan MK, Velianou JL, Brons S, Mehta SR; CAPTAIN Investigators. Effects of withdrawing vs continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Results from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization (CAPTAIN) trial. *Am Heart J*. 2015 Jul;170(1):110-6.

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946-52.

Boersma L. New energy sources and technologies for atrial fibrillation catheter ablation. *Europace*. 2022 Jun 6;24(Suppl 2):ii44-ii51.

Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015 May;128(5):509-18.e2.

Borschel CS and Schnabel RB. The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases – myocardial infarction and heart failure – a cause for concern. *Int J Cardiol* 2019; 287: 162–173

Cauti FM, Rossi P, Polselli M, Iaia L, Giannitti CM, Bianchi S. Occlusion tool software for pulmonary vein occlusion verification in atrial fibrillation cryoballoon ablation to avoid the use of contrast injection. *HeartRhythm Case Rep.* 2020 May 23;6(8):516-519.

Camm AJ et al., Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung. 2010; 31:2369-2429.
Centurión OA, Shimizu A, Isomoto S, Konoe A. Mechanisms for the genesis of paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff Parkinson-White syndrome: intrinsic atrial muscle vulnerability vs. electrophysiological properties of the accessory pathway. *Europace.* 2008 Mar;10(3):294-302.

Chen JH, Zhang LW, Liang WJ, Lin WZ, Chen XF, Lin ZJ, Wang CX, Lin KY, Guo YS. The association between systemic inflammatory response index and contrast-associated acute kidney injury in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Ren Fail.* 2024 Dec;46(1):2330621.

Coca SG, Garg AX, Swaminathan M, Garwood S, Hong K, Thiessen-Philbrook H, Passik C, Koyner JL, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker use and acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Nov;28(11):2787-99.

Comas GM, Imren Y, Williams MR. An overview of energy sources in clinical use for the ablation of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Spring;19(1):16-24.

Conen D, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ, Mueller C. Hypertension is an independent risk factor for contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2006 Jun 16;110(2):237-41.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.

Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E et al.: Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13-19

Dylewska M, Chomicka I, Małyszko J. Hypertension in patients with acute kidney injury. *Wiad Lek.* 2019;72(11 cz 2):2199-2201.

Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, Cattarinussi A, D'Alfonso MG, Gradia C, Sgherzi B, Pracucci G, Piccardi B, Polizzi B, Inzitari D; National Research Program: Progetto FAI. La Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace.* 2019 Oct 1;21(10):1468-1475.

Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–14.

Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(2):307-16.

Fatkin D, Otway R, Vandenberg JL. Genes and atrial fibrillation: a new look at an old problem. *Circulation.* 2007 Aug 14;116(7):782-92.

Fähling M, Seeliger E, Patzak A, Persson PB. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Mar;13(3):169-180.

Fink T, Schluter M, Heeger CH, Lemes C, Maurer T, Reissmann B, et al. 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*. 2017;10(7)

Filgueiras-Rama D, Merino JL. The Future of Pulmonary Vein Isolation - Single-shot Devices, Remote Navigation or Improving Conventional Radiofrequency Delivery by Contact Monitoring and Lesion Characterisation? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2013 Apr;2(1):59-64.

Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. ACC/ AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation – Executive Summary. *Circulation* 2006; 114: 7007–52

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.

Gupta RK, Bang TJ. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Interventional Radiology Practice. *Semin Intervent Radiol*. 2010 Dec;27(4):348-59.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.

Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Köhrmann M, Wachter R, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013 ; 44 :3357–3364.

Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(9):743-51.

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7(12):1132-44.

Herrera Siklódy C, Arentz T, Minners J, Jesel L, Stratz C, Valina CM, Weber R, Kalusche D, Toti F, Morel O, Trenk D. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm*. 2012 Feb;9(2):189-96.

Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM et al.: Risk of acute kidney injury after intravenous contrast media administration. *Ann Emerg Med* 2017; 69: 577-586.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.

Hsu RK, Hsu CY. The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2016 Jul;36(4):283-92.

Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V, Khan T, Cheng JS, Asif A, Vachharajani TJ. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(1):1-9.

Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):204-16.

Jaïs P, Shah DC, Haïssaguerre M, Hocini M, Peng JT, Clémenty J. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Annu Rev Med*. 2000;51:431-41.

Jastrzebski M, Baciór B. Nawrotny częstoskurcz węzłowy wywołujący migotanie przedsionków--opis przypadku [Atrioventricular nodal reentrant tachycardia triggering atrial fibrillation--a case report]. *Kardiologia Polska*. 2007 Jul;65(7):846-50.

Kaakeh Y, Overholser BR, Lopshire JC, Tisdale JE. Drug-induced atrial fibrillation. *Drugs*. 2012 Aug 20;72(12):1617-30.

Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 16;82(8A):2N-9N.

Katritsis GD, Katritsis DG. Management of Complications in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017 Dec;6(4):167-178.

Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2803-17.

Kuck KH, Brugada J, Schlüter M, Braegelman KM, Kueffer FJ, Chun KRJ, Albenque JP, Tondo C, Calkins H; FIRE AND ICE Trial Investigators. The FIRE AND ICE Trial: What We Know, What We Can Still Learn, and What We Need to Address in the Future. *J Am Heart Assoc*. 2018 Dec 18;7(24): e010777.

Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305-1316.

Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, Malcolm-Lawes L, Whinnett ZI, Salukhe TV, Linton NW, Lefroy D, Mason A, Wright I, Peters NS, Kanagaratnam P, Davies DW. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart*. 2010 Sep;96(17):1379-84.

Kuck KH, Brugada J, Färnkrantz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2235-45.

Kühne M, Suter Y, Altmann D, Ammann P, Schaer B, Osswald S, Sticherling C. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm*. 2010 Dec;7(12):1770-6.

Lin J, Wu XY, Long DY, Jiang CX, Sang CH, Tang RB, Li SN, Wang W, Guo XY, Ning M, Sun ZQ, Yang N, Hao YC, Liu J, Liu J, Du X, Fonarow GC, Smith SC, Lip GYH, Zhao D, Dong JZ, Ma CS. Asymptomatic atrial fibrillation among hospitalized patients: clinical correlates and in-hospital outcomes in Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Atrial Fibrillation. *Europace*. 2023 Oct 5;25(10):euad272.

Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, Schrickel JW, Bitzen A, Andrié R, Yang A, Nickenig G, Lickfett L, Lewalter T. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Dec;20(12):1343-8.

Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263-72.

Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke* 2021;16:217–21.

Liu Y, Zheng Y, Tse G, Bazoukis G, Letsas K, Goudis C, Korantzopoulos P, Li G, Liu T. Association between sick sinus syndrome and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2023 Jun 15; 381:20-36.

Lopez CM, House-Fancher MA. Management of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Nurs.* 2005 Mar-Apr;20(2):133-40.

Melnyk P, Ehrlich JR, Pourrier M, Villeneuve L, Cha T-J, Nattel S. Comparison of ion channel distribution and expression in cardiomyocytes of canine pulmonary veins versus left atrium. *Cardiovasc Res.* 2005;65(1):104-116

Menke J, Lüthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010 Feb 15;105(4):502-10.

Mewis N, Böhm M, Neuberger HR. Vorhofflimmern. *Innere Medizin in Klinik und Praxis. DMW.* 2006; 131(50): 2843-2854.

Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959;58(1):59-70.

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Jan 26;133(4): e38-360.

Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936.

Nathan H, Eliakim M (1966) The junction between left atrium and the pulmonary veins: an anatomic study of human hearts. *Circulation* 34:412-422

Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):2335-45.

Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial Fibrillation (2023) in: StatPearls. Treasure Island (FL) [Online in Internet.] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526072/> [Stand: 14.09.2023, 20:30]

Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J: Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 376-382.

Ouyang F, Bansch D, Ernst S et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110(15):2090-6.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.

Parameswaran, R., Al-Kaisey, A.M. & Kalman, J.M. Catheter ablation for atrial fibrillation: current indications and evolving technologies. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):210-225.

Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come. *Int J Clin Pract*. 2011 Apr;65(4):446-57.

Prystowsky EN, Camm J, Lip GY, Allessie M, Bergmann JF, Breithardt G, et al. The impact of new and emerging clinical data on treatment strategies for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(8):946-58.

Rachoin JS, Wolfe Y, Patel S, Cerceo E. Contrast associated nephropathy after intravenous administration: what is the magnitude of the problem? *Ren Fail.* 2021 Dec;43(1):1311-1321.

Rizas KD, Freyer L, Sappeler N, von Stülpnagel L, Spielbichler P, Krasniqi A, Schreinlechner M, Wenner FN, Theurl F, Behroz A, Eiffener E, Klemm MP, Schneidewind A, Zens M, Dolejsi T, Mansmann U, Massberg S, Bauer A. Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. *Nat Med.* 2022 Sep;28(9):1823-1830.

Rottner L, Obergassel J, Borof K, My I, Moser F, Lemoine M, Wenzel JP, Kirchhof P, Ouyang F, Reissmann B, Metzner A, Rillig A. A novel saline-based occlusion tool allows for dye-less cryoballoon-based pulmonary vein isolation and fluoroscopy reduction. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Mar 24;10:1156500.

Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Bustamante A, Casadei B, Crijns HJGM, Doehner W, Engström G, Fauchier L, Friberg L, Gladstone DJ, Glotzer TV, Goto S, Hankey GJ, Harbison JA, Hobbs FDR, Johnson LSB, Kamel H, Kirchhof P, Korompoki E, Krieger DW, Lip GYH, Løchen ML, Mairesse GH, Montaner J, Neubeck L, Ntaios G, Piccini JP, Potpara TS, Quinn TJ, Reiffel JA, Ribeiro ALP, Rienstra M, Rosenqvist M, Themistoclakis S, Sinner MF, Svendsen JH, Van Gelder IC, Wachter R, Wijeratne T, Yan B. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation.* 2019 Nov 26;140(22):1834-1850.

Schnabel, R. B., Wilde, S., Wild, P. S., Munzel, T., & Blankenberg, S. (2012). Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Deutsches Arzteblatt international*, 109(16), 293–299.

Seeliger E, Lenhard DC, Persson PB (2014) Contrast media viscosity versus osmolality in kidney injury: lessons from animal studies. *Biomed Res Int* 2014:358136.

Sgreccia D, Manicardi M, Malavasi VL, Vitolo M, Valenti AC, Proietti M, Lip GYH, Boriani G. Comparing Outcomes in Asymptomatic and Symptomatic Atrial Fibrillation:

A Systematic Review and Meta-Analysis of 81,462 Patients. *J Clin Med*. 2021 Sep 2;10(17):3979.

Shah R, Le FK, Labroo A, Khan MR. Contrast-associated acute kidney injury. *Quant Imaging Med Surg*. 2020 Apr;10(4):891-894.

Shaw AD, Khanna AK, Smischney NJ, Shenoy AV, Boero IJ, Bershad M, Hwang S, Chen Q, Stapelfeldt WH. Intraoperative hypotension is associated with persistent acute kidney disease after noncardiac surgery: a multicentre cohort study. *Br J Anaesth*. 2022 Jul;129(1):13-21.

Soma VR, Cavusoglu E, Vidhun R, Frishman WH, Sharma SK. Contrast-associated nephropathy. *Heart Dis*. 2002;4(6):372-9.

Sunaga A, Masuda M, Asai M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Kanda T, Tsujimura T, Matsuda Y, Okuno S, Mano T. Pressure monitoring predicts pulmonary vein occlusion in cryoballoon ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018 Oct;53(1):115-121.

Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018 Apr 26;361:k1453.

Streuer M. Atrial Fibrillation Symptom Perception. *J Nurse Pract*. 2019 Jan;15(1):60-64.

Tilz RR, Heeger CH, Wick A, Saguner AM, Metzner A, Rillig A, et al. Ten-Year Clinical Outcome After Circumferential Pulmonary Vein Isolation Utilizing the Hamburg Approach in Patients With Symptomatic Drug-Refractory Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(2): e005250.

Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care*. 2008 Jun;35(2):329-44, vii.

Tok Cekmecelioglu B, Tire Y, Sertcakacilar G, Ekrami E, Pu X, Kopac O, Chu J, Roshanov PS, Argalious M, Ruetzler K, Turan A. Perioperative Hypotension in Chronic Kidney Disease Patients with Dialysis Undergoing Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2025 Jan 1;142(1):132-141.

Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1363-73.

Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019; 105(24):1860-1867.

Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, De Potter TJR, Dwight J, Guasti L, Hanke T, Jaarsma T, Lettino M, Løchen ML, Lumbers RT, Maesen B, Mølgaard I, Rosano GMC, Sanders P, Schnabel RB, Suwalski P, Svennberg E, Tamargo J, Tica O, Traykov V, Tzeis S, Kotecha D; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414.

Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Lüker J, Servatius H, Schäffer B, Moser J, Hoffmann BA, Steven D. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 22;66(24):2743-2752.

Verma A, Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, Novak P, Calzolari V, Guerra PG, Nair G, Torrecilla EG, Khaykin Y. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(11):1344-56.

Verma A , Jiang CY , Betts TR , Chen J , Deisenhofer I , Mantovan R et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:1812–22.

Wang TY, Svensson LG, Wen J, Vekstein A, Gerdisch M, Rao VU, et al. Apixaban or warfarin in patients with an on-X mechanical aortic valve. *NEJM Evid* 2023;2:EVIDoa2300067.

Wasserlauf J, Pelchovitz DJ, Rhyner J, Verma N, Bohn M, Li Z, Arora R, Chicos AB, Goldberger JJ, Kim SS, Lin AC, Knight BP, Passman RS. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015 Apr;38(4):483-9.

Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, Niebauer M, Makati K, Halperin B, Gauri A, Morales G, Shao M, Cerkenvenik J, Kaplon RE, Nissen SE; STOP AF First Trial Investigators. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021 Jan 28;384(4):316-324.

Weng LC, Preis SR, Hulme OL, Larson MG, Choi SH, Wang B, Trinquart L, McManus DD, Staerk L, Lin H, Lunetta KL, Ellinor PT, Benjamin EJ, Lubitz SA. Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018 Mar 6;137(10):1027-1038.

Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1715-23.

Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb;28(2):653-659.

Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2015 Jul 15;191:172-7.

Yang Z, Qiao Y, Wang D, Yan G, Tang C. Association Between Inflammatory Biomarkers and Contrast-induced Acute Kidney Injury in ACS Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Cross-sectional Study. *Angiology*. 2024 Oct;75(9):831-840.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACT	aktivierte Koagulationszeit
ACS	akutes Koronarsyndrom
ANV/AKI	akutes Nierenversagen (acute kidney injury)
AF	atriale Fibrillation
AV-Block	atrioventrikulärer Block
AV-Fistel	arteriovenöse Fistel
AVNRT	atrioventrikuläre nodale Reentry-Tachykardie
BAA	Bradyarrhythmia absoluta
BMI	Body-Mass-Index
CB	Kryoballon
CB2	Kryoballon der zweiten Generation
CFAE	komplexe, fraktionierte atriale Elektrogramm- Ablation („complex fractionated atrial electrogram“)
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CKD	chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung („chronic obstructive pulmonary disease“)
CPR	Herz-Lungen-Wiederbelebung (cardiopulmonary resuscitation)
CT	Computertomographie
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
HF _{rEF}	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
HF _{mrEF}	Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion (heart failure with mildly reduced ejection fraction),

HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ()
INR	International Normalized Ratio
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
KDIGO	gemeinnützige Organisation mit dem Ziel der Behandlung von Patienten mit Nierenkrankheiten weltweit (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
LA-Durchmesser	Durchmesser des linken Atriums
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NOAC	neue orale Antikoagulantien
N ₂ O	Distickstoffmonoxid
OAK	orale Antikoagulation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	Nervus Phrenicus Parese
PVI	Pulmonalvenenisolation
RF	Radiofrequenzablation
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
VHF	Vorhofflimmern

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<u>Abbildungen</u>	Seite	
Abb. 1	EHRA-Score	10
Abb. 2	CHA ₂ DS ₂ -VA- Score	11
Abb. 3	HAS-BLED- Score	12
Abb. 4	EKG eines normofrequenten VHF mit absoluter Arrhythmie	13
Abb. 5	Übersicht verwendeter Medikamente für die Frequenzkontrollen von VHF	17
Abb. 6	Vaughan-Williams-Klassifikation der Antiarrhythmika bei VHF	19
Abb. 7	<i>Lernkurven bei der Kryoballontherapie der zweiten Generation</i>	31
Abb. 8	Auftreten von ANV 48 Stunden nach Kryoballoon-Ablation	34

<u>Tabellen</u>		
Tab. 1	<i>Vergleich der Basiskriterien zwischen den Gruppen der verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CKD)</i>	29
Tab. 2	<i>Komplikationen im Rahmen des Eingriffes</i>	32
Tab. 3	Vergleich der baseline demographischen und Prozedurdaten zwischen ANV und Kein-ANV Gruppe.	35
Tab. 4	Logistische Regression für ANV Prädiktorenanalyse	36

10. Erklärung des Eigenanteils

Die Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Kardiologie des Universitären Herzzentrums Hamburg unter Betreuung von Prof. Andreas Metzner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie und Datenerhebung erfolgte durch in Kooperation mit der Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin des Krankenhaus AK St. George. Eine Promotionsskizze wurde zusammen mit Dr. Christine Lemes erstellt.

Die Erfassung der relevanten klinischen und prozeduralen Daten erfolgt durch Dr Lemes und mich. Die deskriptive und statistische Datenauswertung mittels Student's t-test, Mann-Whitney's U test und Fisher's exact test sowie Regressionsanalysen über die Software SPSS und erfolgte mit Unterstützung von Uwe J. Schacher und Dr. Peter Wohlmuth. Die Literaturrecherche, die graphische Darstellung der Ergebnisse und der zusammenfassende Erstentwurf des Manuskripts führte ich selbstständig durch. Die Abfassung der endgültigen Publikation erfolgte in Zusammenarbeit mit den Mitautoren.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

Unterschrift:

12. Danksagung

In erster Instanz gilt mein Dank Dr. Christine Lemes, die mich tatkräftig mit Ratschlägen unterstützt, stetig motiviert und das Beste aus mir herausgeholt hat. Eine bessere Betreuung hätte ich mir keineswegs wünschen können. Selbstverständlich möchte ich mich an dieser Stelle auch bei Prof. Dr. Andreas Metzner und Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof für das Ermöglichen der Arbeit und das stets offene Ohr bei Unklarheiten bedanken. Während der Datenerhebung hatte ich weiterhin das Vergnügen zusammen mit Uwe J. Schacher als Statistiker arbeiten zu dürfen, von dem ich viel gelernt habe und dem ich sehr dankbar bin. Ich danke außerdem meiner Familie, allen voran meinen Eltern, die mir die akademische Ausbildung ermöglicht haben und für mich da waren und weiterhin sind. Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Freundin Keisha Boakye bedanken für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.