

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Asklepios Klinikum Harburg / Hamburg

Sektionsleiter: PD Dr. med. Andreas Metzner

Asklepios Klinik St. Georg / Hamburg

Leiter: Prof. Dr. med. Karl-Heinz Kuck

Abteilungen für Kardiologie

Arctic Front Advance oder Arctic Front Advance Pro? Vergleich zweier Cryoballongenerationen hinsichtlich Effektivität und Sicherheit

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Laura Charlotte Maria Warneke
aus Hamburg

Hamburg 2019

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

am: 13.11.2019

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:

PD Dr. Andreas Metzner

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:

PD Dr. Christoph Sinning

Für meine geliebte Oma, in dankbarer Erinnerung

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Epidemiologie des Vorhofflimmerns.....	6
1.2	Pathophysiologie und Klassifikation des Vorhofflimmerns.....	6
1.3	Symptome des Vorhofflimmerns	9
1.4	Komplikationen bei Vorhofflimmern	10
1.5	Diagnostik des Vorhofflimmerns	11
1.6	Therapie des Vorhofflimmerns.....	12
1.6.1	Frequenzkontrolle	12
1.6.2	Rhythmuskontrolle	13
1.6.3	Interventionelle Ablation	15
1.6.4	Thromboembolieprophylaxe	16
1.6.5	Chirurgische Therapie	18
2	Fragestellung	19
3	Material und Methoden.....	20
3.1	Aufbau des Cryoballons.....	21
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
3.3	Präinterventionelle Diagnostik.....	22
3.4	Durchführung der Ablation	23
3.5	Postinterventionelle Behandlung.....	24
3.6	Periinterventionelle Komplikationen	25

3.7	Follow-up.....	27
3.8	Endpunkte	27
3.9	Statistische Auswertung.....	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Patientencharakteristika.....	28
4.2	Prozedurdaten	30
4.2.1	Interventions- und Durchleuchtungsdauer	33
4.4	Periinterventionelle Komplikationen	34
5	Diskussion.....	34
6	Limitationen	39
7	Zusammenfassung	40
8	Literaturverzeichnis.....	41
9	Abkürzungsverzeichnis.....	55
10	Tabellenverzeichnis	57
11	Abbildungsverzeichnis	57
12	Danksagung.....	58
13	Lebenslauf.....	59
14	Eidesstattliche Versicherung	61

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

In den letzten Jahren sind Inzidenz und Prävalenz des Vorhofflimmerns (atrial fibrillation = AF) weltweit angestiegen, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (1, 2). In Deutschland liegt die Prävalenz derzeit bei 2,3% (3). Dies hat erwartungsgemäß bedeutsame Effekte auf Morbidität und Mortalität der Betroffenen. Die Ursachen dieser Entwicklung sind noch weitreichend unbekannt, allerdings scheinen die Alterung der globalen Population, sowie die steigenden Zahlen für Gefäßerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Arteriosklerose und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren eine führende Rolle zu spielen (1). Die Prävalenz des AF steigt mit erhöhtem Alter (2); sie ist in der Gruppe der 75-79 Jährigen fünfmal so hoch wie bei den 55-59 Jährigen (1). Dies führt gleichwohl zu anwachsenden Hospitalisationsraten, einerseits wegen des Krankheitsmanagements an sich, aber auch durch nachfolgende Herzinsuffizienz und andere AF-assoziierte Komplikationen (4). Es wird vermutet, dass die Zahl der Patienten mit AF bis zum Jahr 2060 auf 14-17 Mio. in Europa ansteigen wird, was weitreichende Auswirkungen auf das Gesundheitssystem nach sich ziehen würde (3).

1.2 Pathophysiologie und Klassifikation des Vorhofflimmerns

AF ist eine Mikro-Reentry-Störung, die zu ca. 15% bei strukturell gesunden Herzen (s.g. lone AF), viel häufiger jedoch bei durch verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen vorgeschädigtem Gewebe vorkommt (sekundäres AF). Kardiale Ursachen wie Mitralklappenkrankheiten, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder koronare Herzkrankheit (KHK), aber auch extrakardiale Krankheiten wie arterielle Hypertonie, Hyperthyreose und Alkoholabusus können prädisponierend wirken (5).

AF an sich kann zu einem strukturellen Remodeling der Herzwand führen und sich so selbst induzieren (6).

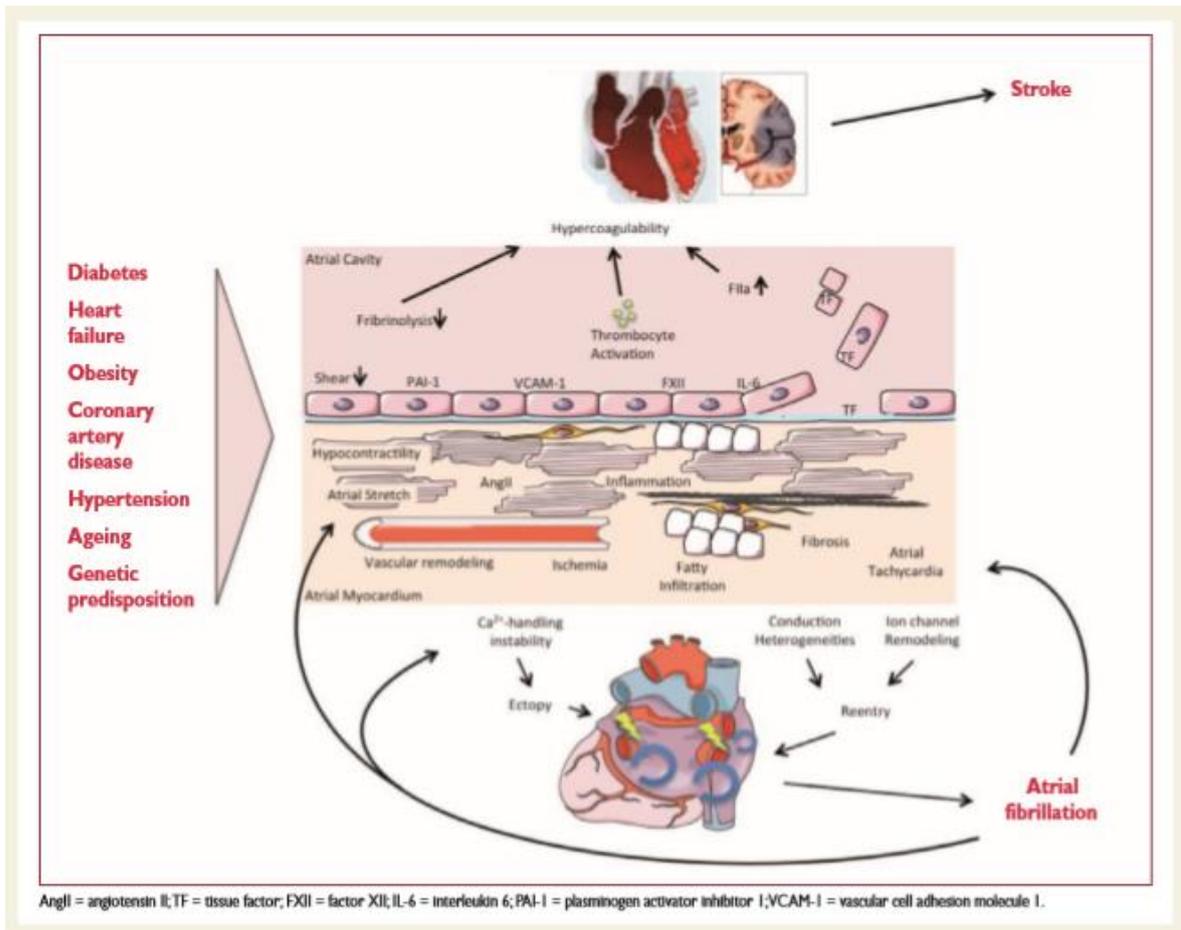


Abb. 1: Ätiologische Faktoren, die zum strukturellen Remodeling führen können
Quelle: ESC Leitlinie 2016 (6)

Abb. 1 aus der Leitlinie der *European Society of Cardiology (ESC)* von 2016 zeigt schematisch, wie Entzündungsreaktionen und Fibrose zu einer Gewebeumwandlung führen, und so die Grundlage für die Rhythmusstörung schaffen können.

Nach den Erkenntnissen von Haïssaguerre et al. (7) liegt der auslösende Trigger des AF überwiegend in den Pulmonalvenen (PV). Andere Foki stellen die

Hinterwand des linken Vorhofs (LA), Teile des rechten Vorhofs (RA), die Vena cava superior oder der Koronarvenensinus (CS) dar (8). Eine Erklärung für die verkürzte Refraktärzeit, die für die Aufrechterhaltung der Flimmerwellen nötig ist, kann die hohe Dichte an einwärts gleichrichtenden Kaliumkanälen (K_{IR}) in der LA-Hinterwand sein (9). So treffen die elektrischen Wellen immer wieder auf erregbares Gewebe.

Die bei 350-600/min liegende Vorhoffrequenz wird durch den filternden AV-Knoten gebremst, führt jedoch durch die hämodynamisch unwirksame Pumpfunktion des Vorhofs und durch die in der Folge unregelmäßig stattfindende Kammerkontraktion zu einem verminderten Herzzeitvolumen (5).

Nach der neuen Leitlinie der ESC von 2016 (6) werden fünf Typen des AF unterschieden:

1. Erstmals diagnostiziertes AF

Vorher nie diagnostiziertes AF, unabhängig von Dauer der Arrhythmie oder Auftreten bzw. Schwere der assoziierten Symptomatik.

2. Paroxysmales AF

Meist innerhalb von 48 Stunden selbstlimitierendes, aber auch möglicherweise bis zu sieben Tage anhaltendes AF. Hierzu zählen auch solche Episoden, die innerhalb von sieben Tagen kardiovertiert werden.

3. Persistierendes AF

AF-Sequenz, die länger als sieben Tage – aber maximal ein Jahr – anhält, einschließlich solcher Episoden, die nach mehr als sieben Tagen medikamentös oder elektrisch kardiovertiert werden.

4. Langanhaltend persistierendes AF

Bei Therapieentscheidung über ein Jahr anhaltendes AF.

5. Permanentes AF

Kontinuierlich bestehendes AF, eine Rhythmuskontrolle wird nicht verfolgt. Andernfalls wird das AF als langanhaltend persistierend klassifiziert.

In wenigen Patienten bleibt das AF über Jahrzehnte paroxysmal, überwiegend kommt es jedoch zu einem progressiven Krankheitsverlauf mit anhaltenden Formen der Rhythmusstörung (6).

1.3 Symptome des Vorhofflimmerns

Patienten mit AF können einen über weite Strecken asymptomatischen Verlauf zeigen (10), was sich erschwerend auf die Diagnosestellung auswirkt. Die Meinungen darüber, ob dies einen negativen Effekt auf das Mortalitätsrisiko hat, gehen jedoch auseinander (10, 11). Mögliche Symptome des AF sind Palpitationen, Dyspnoe, Thoraxschmerz, Ermüdung, Schlafstörungen oder Schwindel (6, 12), wobei Frauen häufiger symptomatisch zu sein scheinen (10, 13).

Die Lebensqualität (QoL) ist bei Patienten mit AF signifikant reduziert verglichen mit gesunden Kontrollgruppen (6, 14, 15). Interessanterweise scheint die QoL in Patienten mit paroxysmale AF (PAF) geringer zu sein, als bei Patienten mit permanentem AF, was mit regelmäßiger Therapiekontrolle und damit einhergehenden stabileren Herzfrequenzwerten verbunden sein könnte (16).

Modified EHRA score	Symptoms	Description
1	None	AF does not cause any symptoms
2a	Mild	Normal daily activity not affected by symptoms related to AF ^a
2b	Moderate	Normal daily activity not affected by symptoms related to AF, but patient troubled by symptoms ^a
3	Severe	Normal daily activity affected by symptoms related to AF
4	Disabling	Normal daily activity discontinued

Abb. 2: Modifizierte European Heart Rhythm Association (EHRA) Symptom Skala
Quelle: ESC Leitlinie 2016 (6)

Abb. 2 zeigt den EHRA Score, der die Einordnung von Symptomen nach Schwere und Veränderungen erleichtern, und als Entscheidungshilfe bei der Frage nach Rhythmus- oder Frequenzkontrolle dienen soll.

1.4 Komplikationen bei Vorhofflimmern

Die wohl schwerwiegendste Komplikation stellt das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen dar. Etwa 20% aller Insulte sind auf AF zurückzuführen (5). Dabei steigt das Risiko bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Alter, KHK und arterieller Hypertonie weiter an (17, 18). Zur Einschätzung eben dieses Risikos und um die Therapieentscheidung zu erleichtern, wurde der CHA₂DS₂-VASc-Score erstmals 2010 in die ESC Leitlinie (19) aufgenommen. Das Vorkommen von Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter >75 Jahre, Diabetes mellitus, Insult oder Transitorische Ischämische Attacke (TIA), vaskuläre Erkrankungen,

Alter zwischen 65-74 Jahre und Geschlecht ergeben einen Punktwert, mit dem das jährliche Thromboembolierisiko jedes Patienten mit AF bestimmt werden kann.

Viele Patienten mit AF leiden auch unter einer Herzinsuffizienz. Da AF und Herzinsuffizienz ähnliche Risikofaktoren und pathophysiologische Mechanismen gemeinsam haben (20), können sich beide Krankheiten sowohl bedingen, als auch gegenseitig exazerbieren (6). Die Mortalität steigt signifikant bei AF-Patienten mit Herzinsuffizienz und konsekutiv erniedrigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) (21, 22).

Nachgewiesen ist auch eine erhöhte Hospitalisationsrate bei Patienten mit AF und vorbestehender Herzinsuffizienz, da letztere öfter einen Grund für eine kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufnahme bietet. Auch bei AF-Patienten ohne Herzinsuffizienz liegt sie bei über 30% pro Jahr (4). Unabhängige Prädiktoren sind ein hoher EHRA-Score, eine antiarrhythmische Therapie oder – als Zeichen eines chronischen AF – eine linksatriale Hypertrophie (4).

1.5 Diagnostik des Vorhofflimmerns

Die Diagnostik beinhaltet zum einen die Palpation eines arrhythmischen Pulses, eines Pulsdefizites, sowie die Durchführung eines Elektrokardiogramms (EKG). Im EKG entspricht eine >30s andauernde Episode mit unregelmäßigen RR-Intervallen und nicht abgrenzbaren P-Wellen der Definition für AF (6). Größtenteils sind die Kammerkomplexe schmal, können sich jedoch bei Leitungsblöcken auch verbreitert zeigen. Frequenzen >100/min entsprechen einer Tachyarrhythmia absoluta, wobei eine Frequenz von <50-60/min eine Bradyarrhythmia absoluta darstellt (5). Bei Patienten mit PAF ist es dennoch schwierig genau diese Episoden zu detektieren. Daher bietet sich bei Verdacht ein Langzeit-EKG oder der Einsatz eines Eventrecorders an.

Ältere Patienten und solche mit Risikofaktoren haben häufig ein noch nicht diagnostiziertes AF (s.g. silent AF) (23), dies kann schwere Folgen wie

Schlaganfälle nach sich ziehen. Ein Screening mittels Pulspalpation und EKG erscheint in diesen Fällen hilfreich und kann in ca. 3% der Patienten >65 Jahre ein PAF herausfiltern (24). Eine Kosteneffektivität ist ein zusätzlicher Nutzen, der durch dieses Verfahren erreicht wird (25).

Fundamental ist zudem das Screening von Patienten nach Schlaganfall auf eventuell vorhandenes, klinisch stummes AF. Hierfür sollten alle Schlaganfall-Überlebenden elektrokardiografisch untersucht werden (6).

1.6 Therapie des Vorhofflimmerns

1.6.1 Frequenzkontrolle

Vor einer akuten Frequenzkontrolle, sollten andere Ursachen einer erhöhten Herzfrequenz (HF) (z.B. Anämie, Infektionen, endokrine Gründe) ausgeschlossen werden (6). Zur langfristigen Frequenzkontrolle wird in erster Linie eine Monotherapie mit Beta-Blockern (Metoprolol, Bisoprolol) genutzt. Bei Patienten mit AF scheinen Beta-Blocker jedoch ihren – in der Behandlung von Herzinsuffizienz erwiesenen – prognoseverbessernden Effekt zu verlieren (26). Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ können anstelle von Beta-Blockern oder in Kombination mit Digitalisglykosiden als erste Eskalationsstufe verabreicht werden. Sie eignen sich jedoch nicht bei Patienten mit reduzierter LV-Funktion (EF <40%), da sie negativ inotrope Effekte aufweisen (27). Digitalisglykoside können mit Beta-Blockern kombiniert werden, ihr Einsatz hat sich allerdings in den letzten Jahren aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils verringert (28). Amiodaron hat ebenfalls frequenzregulierende Effekte, sollte aber nur in letzter Instanz und nur bei Patienten, die ebenfalls rhythmuskontrolliert werden, eingesetzt werden (6).

In Bezug auf die zu erreichende HF hat die RACE (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) II Studie die moderate (HF < 110/min) mit der strikten (HF < 80/min) Frequenzkontrolle verglichen. Beide Gruppen zeigten keine

Unterschiede hinsichtlich Komplikationen oder Hospitalisationsraten. Eine strikte Frequenzkontrolle kann jedoch medikamentenassoziierte Nebenwirkungen wie Bradykardien, Synkopen und die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation nach sich ziehen (29).

Versagt die medikamentöse Frequenzkontrolle bezüglich HF- und Symptommanagement, kann als ultima ratio die Ablation des AV-Knotens und eine damit verbundene Schrittmacherimplantation Abhilfe schaffen. Da diese „ablate and pace“ Methode jedoch maligne ventrikuläre Arrhythmien zur Folge haben kann (30) und eine lebenslange Schrittmacherabhängigkeit bedeutet, sollte die Indikation zurückhaltend gestellt werden und vor allem älteren Patienten und solchen mit schwerer Symptomatik und medikamentösem Therapieversagen vorbehalten bleiben (31).

1.6.2 Rhythmuskontrolle

Bei der Rhythmuskontrolle unterscheidet man zwischen akutem und langfristigem Management. Die elektrische Kardioversion (CV) ist das Mittel der Wahl bei hämodynamisch instabilen Patienten (32) und findet unter Sedierung (z.B. mit Midazolam und Propofol) und bei kontinuierlicher Monitorüberwachung statt (33). Dabei haben sich biphasische Schocks (34) mittels antero-posterior positionierten Elektroden (35) während der transthorakalen Kardioversion als effektiv herausgestellt. Um den erreichten Sinusrhythmus (SR) zu erhalten, bietet sich eine vierwöchige Therapie mit Antiarrhythmika (AAR) im Anschluss an (36, 37), die ggfs. schon drei Wochen vor der Intervention begonnen werden sollte (37-39). Durch s.g. „atrial stunning“ birgt eine CV aber vor allem im ersten Jahr nach der Intervention das Risiko von thromboembolischen Komplikationen (40, 41). Laut Leitlinien besteht die Indikation zur Antikoagulation bei allen Patienten, deren AF länger als 48 Stunden besteht, drei Wochen vor und 4 Wochen nach Durchführung der CV, bzw. nach individuellem CHA₂DS₂VASc-Score (37).

Zusätzlich wird präinterventionell eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Ausschluss von evtl. vorhandenen Vorhofthromben durchgeführt (37).

Eine weitere Möglichkeit zur akuten Rhythmuskontrolle bietet die medikamentöse Kardioversion, die SR in etwa 50% der Fälle wiederherstellen kann (42). Die folgenden Medikamente sind für diesen Fall einsetzbar: Amiodaron (Klasse III) wirkt sich wie oben beschrieben zusätzlich zu seiner rhythmusmodulierenden Wirkung ebenfalls auf die Frequenz aus und kann auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder KHK eingesetzt werden (43). Die Klasse Ic-AAR Propafenon und Flecainid können bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen herangezogen werden, der Kaliumkanal-Blocker Vernakalant eignet sich hingegen bei Herzinsuffizienten bis New York Heart Association (NYHA) Stadium II (6). Bei Patienten mit PAF, die nur selten eine AF-Episode erleiden, kann über eine „pill in the pocket“ Therapie nachgedacht werden, bei der sich der Patient mit einer Einzelgabe Propafenon oder Flecainid selbst therapiert (44).

Klasse Ic-AAR (Flecainid, Propafenon) und Klasse III-AAR (Amiodaron, Dronedaron, Sotalol) eignen sich zur langfristigen Rhythmuskontrolle, wobei hier immer auch das proarrhythmogene Potential dieser Medikamentengruppen im Hinterkopf behalten werden sollte (5). Vor allem bei einer Therapie mit Amiodaron sind regelmäßige EKG-Kontrollen angezeigt, da hier zusätzlich das Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung und Torsades de pointes-Tachykardien besteht (45, 46). Dronedaron wirkt sowohl als Rezidivprophylaxe, als auch frequenzmodulierend bei AF (47).

Vergleicht man die Rhythmus- mit der Frequenzkontrolle bezüglich Effektivität und Sicherheit, so fällt erstere meist hinter der Frequenzkontrolle zurück. Rhythmuskontrollierte Patientengruppen haben häufiger Klinikaufenthalte (48) und therapieassoziierte Komplikationen (49). Wenn es um die Verbesserung der QoL bei Patienten mit PeAF geht, scheinen sich beide Gruppen jedoch nicht zu unterscheiden (12, 14). Daher sollte eine Rhythmuskontrolle eher bei symptomatischen Patienten angezeigt sein (49). Eine individuelle Bewertung des Risikoprofils, sowie die Berücksichtigung der Präferenz des Patienten sind bei der Entscheidung zwischen beiden Therapieformen essentiell.

1.6.3 Interventionelle Ablation

Die Pulmonalvenenisolation (PVI) ist eine rhythmuskontrollierende Therapiemethode, die sich seit der Entdeckung der PV als Trigger des AF (7) etabliert hat. Dabei haben sich in den letzten Jahren insbesondere zwei Ablationsstrategien als Goldstandard durchgesetzt. Die Ablation mittels Hochfrequenzstrom (RF) basiert auf einer „Punkt-für-Punkt“ Technik mittels eines manuell geführten Katheters, mit dem Ziel die ipsilateralen PV durch zirkumferentielle Ablationslinien elektrisch zu isolieren. Unterstützt durch ein 3D-Mappingsystem (z.B. CARTO von Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) erfolgt die dreidimensionale Darstellung des linken Vorhofs, wodurch die Orientierung erleichtert und die Durchleuchtungszeit verkürzt wird (50, 51). Die RF-Ablation erfordert eine lange Lernkurve (52) und sollte somit in erfahrenen Ablationszentren durchgeführt werden (53). Die PVI mit dem Cryoballon (CB) bietet durch seine „single-shot“ Technik eine vereinfachte Ablationsstrategie und bekam durch die FIRE AND ICE Studie (54) die Nichtunterlegenheit bezüglich Effektivität und Sicherheit gegenüber der RF-Ablation bei Patienten mit PAF attestiert. Seit Oktober 2018 ist die vierte Generation des Cryoballons verfügbar und wird in vielen europäischen Ablationszentren eingesetzt.

Der Vergleich beider Therapiemethoden ergibt eine signifikant geringere Interventionszeit (55, 56), sowie längere Durchleuchtungszeiten (54, 55) für den CB im Vergleich zur RF-Ablation. Das Vorkommen von elektrisch rekonnectierten PV ist bei der Ablation durch den CB seltener als bei der Behandlung mit RF (57), wobei sich die QoL der Patienten postinterventionell – unabhängig durch welches Verfahren – verbessert (58-60). Die sekundären Endpunkte der FIRE AND ICE Studie belegten ebenfalls eine geringere Zahl an Re-Ablationen, Rehospitalisationen und elektrischen Kardioversionen in der CB-Gruppe (59).

Mit einer Ablation durch Hochfrequenzstrom können ca. 98% der PV akut isoliert werden (54, 61). Ein Jahr nach einmaliger Behandlung durch RF-Ablation befinden sich 62,7% (61) bis 72,5% (60) der PAF-Patienten im SR. Die akute Erfolgsrate nach einer CB2-Intervention liegt bei 99% (62, 63). 12 Monate nach einer Einzelprozedur sind über 80% der PAF-Patienten frei von AF-Rezidiven (62-64). Beim CB1 lag dieser Wert nur bei knapp über 60% (64, 65) und stieg nach

multiplen Prozeduren auf 76,9% (66). Die Komplikationsrate liegt bei der Hochfrequenzablation je nach Studie zwischen 4-12 % (52, 54, 56, 67-73) und beim CB zwischen 1,5-8,3% (54, 56, 63, 73-78).

1.6.4 Thromboembolieprophylaxe

Die Thromboembolieprophylaxe ist ein wichtiger Baustein der AF-Therapie, da sie nachweislich das Schlaganfallrisiko senkt (79). Wie schon oben erwähnt, wurde der CHA₂DS₂VASc-Score als Entscheidungshilfe entwickelt, wobei Männer mit ≥ 1 Punkt und Frauen mit ≥ 2 Punkten antikoaguliert werden sollten (6). Abb. 3 bietet hierfür schematisch eine Orientierung.

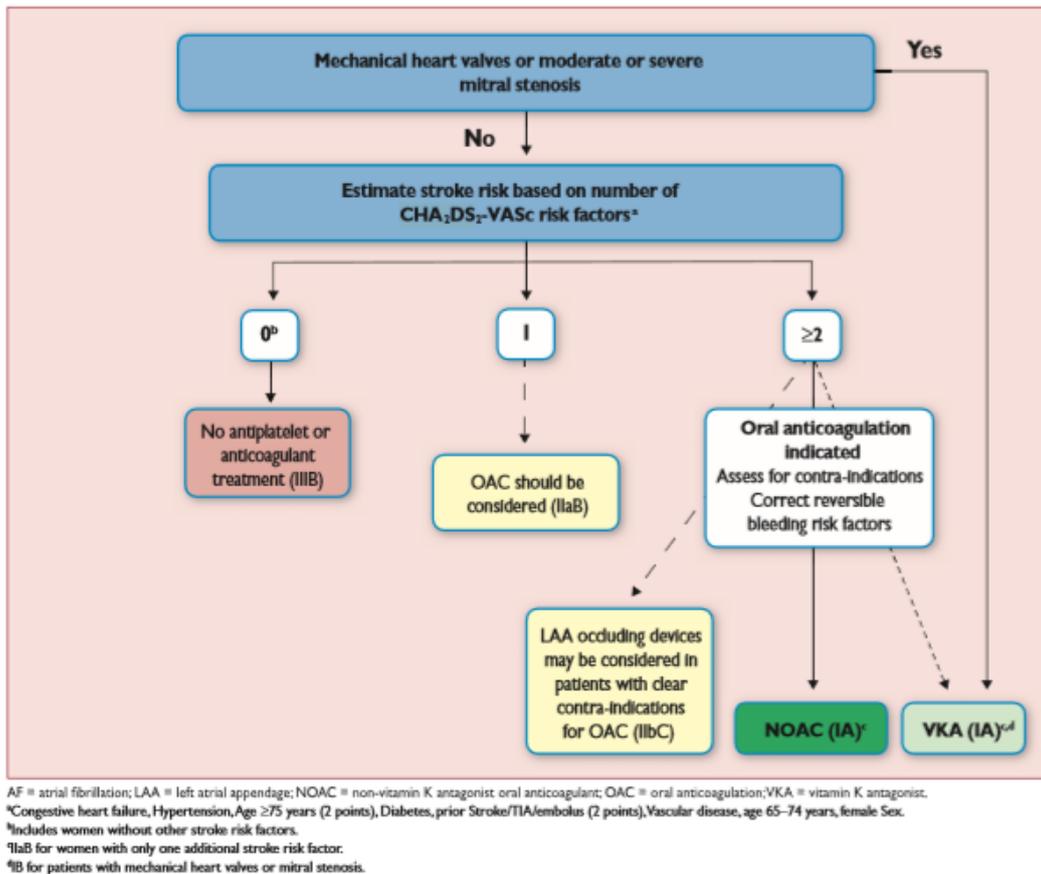


Abb. 3: Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

Quelle: ESC Leitlinie 2016 (6)

Die orale Antikoagulation (OAK) kann mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) durchgeführt werden, wobei diese zunehmend von den neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) abgelöst werden (80). Eine VKA-Therapie (z.B. mit Phenprocoumon) sollte mit der Unterstützung durch eine initiale parenterale Heparin-Therapie eingeleitet werden, und eine International Normalized Ratio (INR) zwischen 2-3 anstreben. Das Schlaganfallrisiko wird durch VKA um 60% reduziert (79). Diese Therapieform verlangt eine engmaschige oft zweiwöchentliche INR-Kontrolle beim Hausarzt, ist aber derzeit die einzige zugelassene OAK bei Patienten mit valvulärem AF (d.h. Klappenprothesen oder rheumatischen Mitralvitien) (81). Die NOAK umfassen die direkten Faktor Xa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban), sowie den direkten Thrombin-Inhibitor Dabigatran. Durch eine stabilere Pharmakokinetik benötigen sie keine

Therapiekontrolle (82), sind allerdings bei valvulärem AF (81) und bei niedriger GFR (Dabigatran $<30\text{ml/min}$ pro $1,73\text{m}^2$, Faktor Xa-Inhibitoren $<15\text{ml/min}$ pro $1,72\text{m}^2$) kontraindiziert (83). Verglichen mit VKA reduzieren die NOAK die Mortalität und das intrakranielle Blutungsrisiko, erhöhen jedoch teilweise die Zahl an gastrointestinalen Blutungen (84). Eine doppelte Plättchenhemmung (z.B. mit Clopidogrel plus Aspirin) ist bei AF-Patienten der OAK deutlich unterlegen (85) und kann daher auch nach aktueller Leitlinie nicht empfohlen werden (6).

Unter einer Antikoagulationstherapie besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko, das mit dem HAS-BLED-Score objektiviert werden kann. Dieser vergibt Punkte bei Vorkommen von Hypertonie, eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Schlaganfall, Blutungsneigung, labilen INR-Werten, Alter >65 Jahre und Drogenabusus. Ein Wert von >2 Punkten entspricht einem erhöhten Blutungsrisiko. Dies sollte einer Antikoagulation bei AF jedoch nicht im Weg stehen, erfordert allerdings besondere Sorgfalt des Therapeuten und ggfs. die Korrektur von behandelbaren Risikofaktoren (6).

Eine Alternative für Patienten, bei denen eine OAK kontraindiziert ist oder die unter Antikoagulation einen Insult erlitten haben, bietet der Vorhofohrverschluss (6, 86). Im linken Vorhofohr (LAA) entsteht bei Patienten mit nicht-rheumatischem AF die überwiegende Mehrheit aller Thromben (87). Der LAA-Verschluss scheint einer VKA-Therapie nicht unterlegen zu sein (88), bietet allerdings eine höhere interventionsassoziierte Komplikationsrate (89, 90) und kann bei einem inkompletten Verschluss oder einem Restfluss im LAA weiterhin ein erhöhtes Schlaganfallrisiko nach sich ziehen (91).

1.6.5 Chirurgische Therapie

Die Cox Maze III Operation (CMIII) wird auch „cut-and-sew“ Maze Operation genannt und stellt die chirurgische Therapie des AF dar. Sie findet im Rahmen einer Operation am offenen Herzen statt, z.B. bei einem Eingriff an der Mitralklappe oder einer Bypass-OP (92, 93). Diese Operation wird seit 1992

durchgeführt und erzeugt durch multiple Inzisionen im rechten und linken Vorhof ein Labyrinth, durch welches die reguläre Erregung vom Sinusknoten zum AV-Knoten findet, eine Fortleitung von Flimmerwellen jedoch verhindert wird (6, 93). Die CMIII senkt das Vorkommen von AF bei PeAF und langanhaltend persistierendem AF, macht allerdings auch signifikant häufiger einen Herzschrittmacher notwendig (92).

Die Cox Maze IV Operation (CMIV) ist seit 2002 die minimalinvasive Weiterentwicklung der offenen Technik und beinhaltet eine thorakoskopisch durchgeführte PVI, ein rechts- sowie linksatriales Läsionsset und die Übernähung des linken Vorhofohrs (94, 95). Verglichen mit der CMIII, bietet die CMIV weniger Major Komplikationen, geringere Mortalitätsraten, kürzere Intensivaufenthalte und ein ähnliches 1-2 Jahres Outcome (96).

2 Fragestellung

Die PVI mittels CB steigt stetig in ihrer Relevanz bei der Behandlung des AF und dieser Trend wird durch die aktuelle positive Studienlage weiter vorangetrieben. Sowohl in der FIRE AND ICE Studie (54) als auch in zahlreichen weiteren Untersuchungen hat der CB bereits das in dieser Technik liegende Potential bewiesen. Auch in der bisher zurückhaltend genutzten Anwendung der Cryoisolation nach bereits vorangegangener PVI, scheinen die Operateure die Möglichkeit dieses Verfahrens bei der Reablation zunehmend in Betracht zu ziehen. Neuere Erhebungen bezüglich elektrischer Rekonnektionsrate bzw. Rezidiv des AF nach „Redo“ Prozedur mittels Cryoballon bestätigen diese Entwicklung (97, 98).

Gleichwohl besteht ein kontinuierlicher Weiterentwicklungsbedarf dieser Technik. Die relativ lange Spitze der frühen CB Generationen wies eine gewisse Limitierung bezüglich der Echtzeit-Darstellung abzuleitender PV-Signale auf. Dies kann damit erklärt werden, dass der Achieve-Katheter mit seinen Elektroden häufig distal der muskulären Fasern, die vom linken Atrium in die PV laufen, zu liegen kommt (99-

101). Die um 40% verkürzte Spitze des CB der vierten Generation ermöglicht eine proximalere Positionierung des Achieve-Katheters und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit, elektrische Signale aus der jeweiligen PV ableiten zu können. Damit können moderne „time-to-effect“ (TTI) basierte Ablationsprotokolle noch effektiver angewendet werden.

Im Fokus dieser Arbeit steht daher die Beantwortung der Frage, ob die verkürzte distale Spitze des CB4 zu einer erhöhten Inzidenz der Ableitbarkeit von Echtzeitsignalen aus der jeweiligen PV führt und damit ein TTI-basiertes Ablationsprotokoll noch effektiver angewendet werden kann. Zu klären ist ferner, ob letzteres zu einer kürzeren Durchleuchtungszeit führt, da die leichter abzuleitenden PV-Signale dem Operateur die Positionierung des Ballons erleichtern und entsprechend mehrmalige Umpositionierungen des Cryoballons verhindern werden können.

Zusätzlich soll der Akuterfolg nach einem einzelnen Kühlzyklus mittels des neuen CB dargestellt und die allgemeinen Prozedurdaten beider Generationen verglichen werden.

3 Material und Methoden

Die Literaturrecherche erfolgte ohne Datumsgrenzen durch die wissenschaftliche Datenbank Pubmed im Zeitraum zwischen September 2018 und Mai 2019, sowie des Weiteren durch Quellenangaben im Anhang der ausgewählten Artikel.

3.1 Aufbau des Cryoballoons

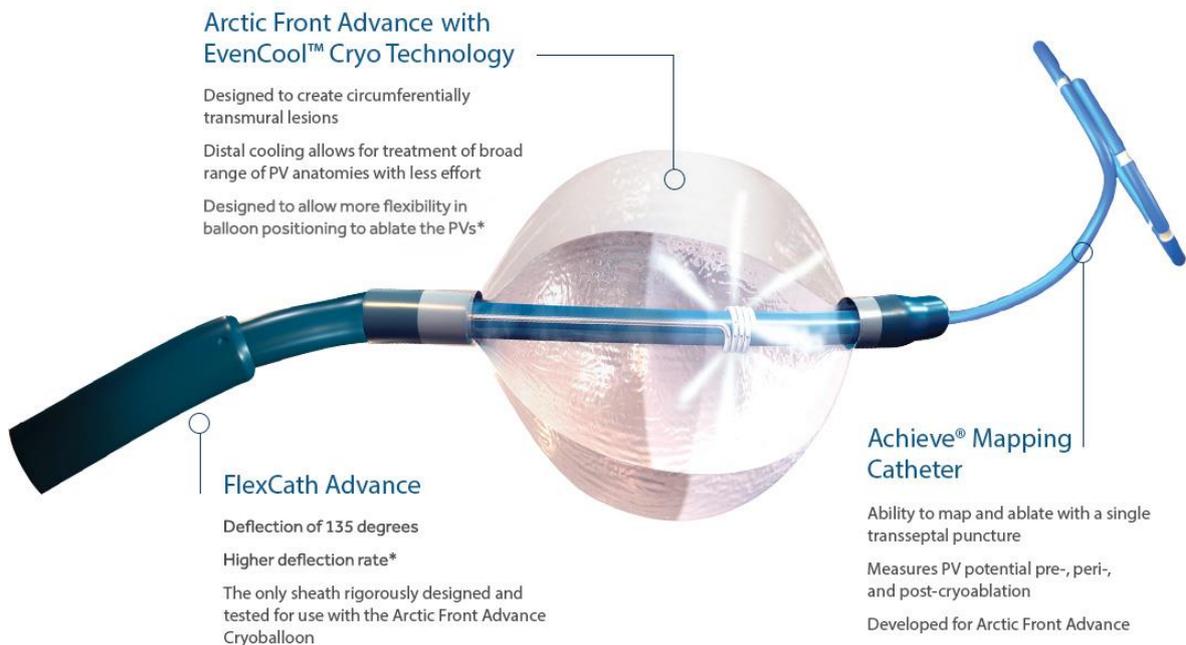


Abb. 4: Arctic Front Advance, Medtronic
Quelle: www.medtronic.com

Die Abb. 4 zeigt den CB der zweiten Generation von der Firma Medtronic, der seit 2012 auf dem Markt ist. Er besteht aus einem doppelschichtigen Ballon (verfügbar in 23mm und 28mm Durchmesser), welchem über den Katheter Lachgas (N_2O) zugeführt wird. Das Gas verdampft im Balloninneren und führt beim CB der ersten Generation zur Kühlung entlang des Ballonäquators. Im Gegensatz zu der seit 2006 verfügbaren ersten Generation (Arctic Front), bewirkt der Arctic Front Advance eine homogenere Kühlung der gesamten distalen CB-Hemisphäre durch jetzt acht (statt vorher vier) Injektionsjets in distalerer Position. So erreicht der Ballon typischerweise eine Temperatur zwischen -40 bis $-55^\circ C$ (53). Eine homogenere Kühlung des CB ermöglicht effektivere und kürzere Kälteapplikationszeiten und könnte somit Kälteschäden an umliegendem Gewebe, wie z.B. Ösophagus oder Nervus phrenicus, reduzieren (102).

Über den Achieve Mapping Katheter (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA), der in einer spiralen Form mit 8 Elektroden ausgestattet ist, können die elektrischen PV-Potentiale abgeleitet werden. Dies ermöglicht eine Potentialdarstellung in Echtzeit und somit die Detektierung der Echtzeitisolation (TTI) während des Kühlzyklus. Um die Entfernung zwischen distaler Ballonspitze und Achieve Mapping Katheter zu verkürzen - und damit potentiell häufiger PV-Signale ableiten zu können - wurde der Arctic Front Advance Pro (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) entwickelt. Dieser ist seit Oktober 2018 auf dem Markt und verfügt über eine um 40% kürzere Spitze.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum von Oktober 2018 bis Februar 2019 in der Asklepios Klinik St. Georg, sowie dem Asklepios Klinikum Harburg aufgrund eines symptomatischen PAF oder PeAF mittels CB4 behandeln ließen. Als Vergleichsgruppe diente eine Patientenkohorte, bestehend aus 100 Patienten, die in der Asklepios Klinik St. Georg mit CB2 behandelt wurden. Einschlusskriterien waren ein Patientenalter zwischen 18 und 85 Jahre und ein linksatrialer Diameter ≤ 55 mm. Höhergradige Klappenvitien, Kontraindikationen gegen postinterventionelle Antikoagulation und vorherige linksatriale Ablationen waren Ausschlusskriterien.

3.3 Präinterventionelle Diagnostik

Im Aufnahmelaor, das alle Patienten vor der Prozedur bekamen, sollte der INR bei Patienten unter VKA-Therapie zwischen 2 und 3 liegen. NOAK wurden am Interventionstag pausiert, VKA sollten weitergeführt werden (103). Zudem wurde präinterventionell eine TEE durchgeführt, um intrakardiale Thromben bzw. höhergradige Klappenvitien auszuschließen und um die LV-Funktion, sowie den

linksatrialen Diameter zu bestimmen. Es erfolgte keine weitere präinterventionelle Bilddiagnostik.

3.4 Durchführung der Ablation

Die Prozeduren erfolgten unter tiefer Sedierung, die durch Bolusgaben von Midazolam und Fentanyl, sowie einer kontinuierlichen Propofol-Infusion aufrechterhalten wurde. Während der gesamten Intervention fand eine konstante Monitorüberwachung von Sauerstoffsättigung, Puls und einer im 3-minütigen Intervall stattfindenden nicht-invasiven Blutdruckmessung statt. Eine Temperatursonde (Sensitherm, St. Jude Medical, Inc.) maß die intraösophageale Temperatur auf Höhe des CB (die intraluminale Grenztemperatur wurde auf 15°C gesetzt (104)).

Zwei Zugänge über die rechte Vena femoralis ermöglichten die Einführung eines diagnostischen Katheters (7F, Webster TM, Biosense Webster, Inc.), der im CS platziert wurde, und einer 8,5F transseptalen Schleuse (SL1, St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) mit der eine transseptale Punktion unter stetiger Röntgendurchleuchtung entsprechend einer modifizierten Brockenbrough Technik durchgeführt werden konnte. Im Anschluss wurde ein gewichtsadaptierter Heparin-Bolus verabreicht. Die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) sollte >300s betragen und wurde alle 30 Minuten bestimmt.

Zur Identifikation der individuellen PV-Anatomie wurden mittels eines Multipurpose-Katheters selektive PV-Angiografien durchgeführt. Die transseptale Schleuse wurde anschließend über einen Führungsdraht durch eine 12F unidirektional steuerbare Schleuse (Flexcath Advance, Medtronic) ersetzt. Hierrüber wurde der 28mm durchmessende CB (Arctic Front Advance bzw. Arctic Front Advance Pro, Medtronic) unter Führung eines spiralförmigen Mappingkatheters (20mm Durchmesser, AchieveTM, Medtronic) in den linken Vorhof und an die jeweilige PV vorgeführt. Proximal des jeweiligen PV-Ostiums wurde der Ballon inflatiert, gegen die jeweilige PV gedrückt und durch das zentrale

Lumen Kontrastmittel injiziert, um eine komplette Okklusion der PV nachzuweisen. Kein Kontrastmittelübertritt in den linken Vorhof sicherte die komplette PV-Okklusion und die Cryoablation wurde gestartet. Nach dokumentierter PVI wurde die Applikationszeit um weitere 120 Sekunden verlängert. Konnte eine Echtzeit-Isolation, beispielsweise durch auftretende Artefakte oder eine zu distale Positionierung des Spiralkatheters nicht verifiziert werden, wurde ein Kühlzyklus von 180s Länge durchgeführt. Im Falle einer ausbleibenden Isolation erfolgten weitere Applikationen.

Erreichte der CB eine Temperatur von -60°C wurde die Ablation vorzeitig gestoppt.

Über einen in der V. cava superior platzierten diagnostischen Katheter (7F, Webster TM, Biosense Webster, Inc.) fand eine kontinuierliche Stimulation des N. phrenicus während der Cryoablation der rechten PV statt. Die Stimulation wurde mit einer Amplitude von 12mA und einer Impulsbreite von 2,9ms, sowie einer Zyklusdauer von 1200ms durchgeführt. Die Zwerchfellaktivität wurde mittels manueller Kontraktionsüberwachung bzw. radiologisch erfasst. Zusätzlich wurde während der Ablation der septalen PV ein CMAP (compound motor action potential) dargestellt. Bei einer 30%igen Reduktion der hierbei aufgezeichneten Amplitude erfolgte der umgehende vorzeitige Abbruch des Kühlzyklus (105).

3.5 Postinterventionelle Behandlung

Zum Ausschluss eines Perikardergusses, erfolgte bei allen Patienten im direkten Anschluss an die Prozedur eine Echokardiografie, welche am ersten postinterventionellen Tag wiederholt wurde. Bis zur Entlassung wurde zusätzlich ein 12-Kanal-EKG, sowie ein 24-Stunden-EKG durchgeführt, um evtl. Frührezidive zu detektieren. Alle Patienten bekamen postinterventionell eine über 6 Wochen anhaltende Protonenpumpeninhibitor-Therapie (40mg, einmal täglich). Patienten mit vorangegangener VKA-Therapie und einer INR von $<2,0$, erhielten niedermolekulares Heparin bis ein therapeutischer INR von 2-3 erreicht war; NOAK wurden 6 Stunden nach der Prozedur wieder angesetzt. Eine

Weiterführung der Antikoagulationstherapie fand für mindestens 3 Monate statt und wurde entsprechend des individuellen CHA₂DS₂VASc-Scores ggfs. weitergeführt. Die Behandlung mit vormals ineffektiven Antiarrhythmika erfolgte für weitere 3 Monate.

3.6 Periinterventionelle Komplikationen

Bei der PVI mittels Cryoballon stellt die Nervus Phrenikus-Lähmung (phrenic nerve palsy (PNP)) die häufigste Komplikation dar (55), wobei der Großteil bereits zum Ende der Prozedur bzw. bei Entlassung des Patienten nicht mehr nachzuweisen ist (so genannte transiente PNP) (106). Da der rechte N. phrenicus am Pericardium fibrosum entlang zieht, ergibt sich eine anatomische Nähe zu den rechten PV (insbesondere der RSPV), sowie der V. cava superior (107). Die PNP-Rate liegt variabel zwischen 1,7 und 19% (62, 64, 66, 76-78, 108) und sinkt mit steigender Erfahrung des Operateurs (108). Diese Komplikation kommt beim CB häufiger vor als bei der Ablation mittels Hochfrequenzstrom (55, 73, 76, 109) und kann sich durch Dyspnoe bemerkbar machen oder asymptomatisch sein (110). Die PNP tritt vor allem dann auf, wenn eine Ballonkerntemperatur von unter -50°C erreicht wird (78, 111).

Ein weiteres Risiko der Katheterablation ist das Auftreten einer PV-Stenose. Die Ausprägung der Symptome ist abhängig vom Ausmaß der Stenose und kann Ruhe- sowie Belastungsdyspnoe, Husten, Hämoptysen, Pleuraschmerzen, aber auch grippeähnliche Symptome oder atypische Pneumonien und neu aufgetretene pulmonale Hypertension beinhalten (106, 112). Diese Komplikation kann vermieden werden, wenn die Anatomie der PV-Ostien klar definiert ist und die Ablation so antral wie möglich stattfindet (61, 112). Somit kommt es in erfahrenen Zentren und dementsprechend erfahrenen Operateuren selten zu dieser Komplikation (62, 74, 77, 78, 113-115), wobei die Zahl der asymptomatischen PV-Stenosen unklar ist (106). Bei Verdacht, wird in der TEE die PV-Flussgeschwindigkeit gemessen. Ist diese erhöht, erfolgt zur weiteren Diagnostik eine Computertomographie (CT).

Der Apoplex ist eine seltene Komplikation bei der Cryoablation mit einer Rate zwischen 0 und 2,2% (74, 77, 113-117). Thromboembolische Ereignisse treten am häufigsten 24 Stunden nach der Prozedur auf, wobei Patienten mit PeAF, großem linken Vorhof und höherem CHA₂DS₂VASc-Score ein größeres Risiko haben, diese Komplikation zu erleiden (106). Ein präinterventionelles TEE dient dem Ausschluss linksatrialer Thromben.

Atrioösophageale Fisteln (AEF) sind sehr seltene aber bei ihrem Vorkommen lebensbedrohliche Komplikationen der Ablation. Das Vorkommen nach PVI mittels Cryoballon beläuft sich auf weniger als 1 Fall in 10.000 Patienten und ist wahrscheinlich überwiegend mit der Ablation der linken unteren PV assoziiert (118). Symptome wie retrosternale Schmerzen, Fieber oder milde Leukozytose, neurologische und/oder gastrointestinale Symptome treten meist 2-4 Wochen nach der Prozedur auf und können sich bei später Diagnosestellung in Sepsis, Hämatemesis und cerebralen septischen Embolien manifestieren. Bei Verdacht muss die Diagnose durch ein CT mit oralem Kontrastmittel ausgeschlossen bzw. gesichert werden. Um die Wahrscheinlichkeit thermaler Verletzungen des Ösophagus zu reduzieren, wird die ösophageale Temperatur während des Kühlzyklus stetig überwacht und die Applikation bei intraluminalen Temperaturen $\leq 15^{\circ}\text{C}$ sofort gestoppt (104). Eine hohe postinterventionelle Protonenpumpeninhibitor-Dosis soll das Auftreten eines aggravierenden Reflux verhindern (106).

Die Komplikationsrate der Perikardtamponade bei der PVI durch den CB liegt bei bis zu 1,05% und ist geringer als bei der Ablation mittels Hochfrequenzstrom (54, 55, 76, 109). Ein Perikarderguss tritt laut Chierchia et al. mit 11% relativ häufig postinterventionell auf und ist vermutlich Ausdruck einer leichten Perikarditis, die während der Cryoablation verursacht wird (119).

Als häufigste rhythmologische Komplikation der Katheterablation kommt die atriale Tachykardie (AT) in etwa 31% der Fälle vor (120). Sie ist häufig symptomatischer als das AF an sich. Ursache können beispielsweise elektrische Trigger aus den Ostien der rekonnektierten PV sein. AT's können frequenzkontrolliert oder kardiovertiert werden, springen aber auch in bis zu einem Drittel der Fälle spontan in SR zurück (112).

3.7 Follow-up

Wie schon oben erwähnt wurden alle Patienten noch während des stationären Aufenthalts durch Rhythmusmonitoring auf ggfs. auftretende Frührezidive untersucht, da diese ein Marker für Spätrezidive sein können (121, 122). Die in dieser Studie behandelten Patienten wurden 3,6 bzw. 12 Monate nach der Prozedur mittels klinischer Untersuchung, 12-Kanal-EKG und 24-Stunden-EKG untersucht. Bei AF-typischer Symptomatik wurde kurzfristig ebenfalls die Durchführung von 12-Kanal-EKG und Langzeit-EKG initiiert, um ein potentielles Arrhythmie-Rezidiv zu objektivieren.

3.8 Endpunkte

Vorrangige Endpunkte dieser Studie waren die Inzidenz elektrischer Signale in Echtzeit und die damit verbundene elektrische Isolation der PV. Beides wurde über den Achieve Mapping Katheter verifiziert.

Sekundäre Endpunkte stellten die Prozedurdaten sowie die Erhebung der interventionsassoziierten Major-Komplikationen dar. Als Major-Komplikationen wurde das Auftreten von transienter PNP, TIA, Schlaganfall, PV-Stenose oder Perikardtamponade gewertet und ebenso die Notwendigkeit einer Bluttransfusion bei schwerer Blutung während oder nach der Intervention einerseits und ein einen chirurgischen Eingriff erforderndes postinterventionelles Hämatom an der Einstichstelle andererseits.

3.9 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden als Mittelwert und zugehörige Standardabweichung beschrieben, sofern sie normal verteilt waren. Bei nicht normal verteilten Variablen

erfolgte die Darstellung mittels Median und den entsprechenden Quartilen (25. und 75. Perzentile).

Als Daten der Patientencharakteristika wurden Geschlecht, Alter, AF Typ, linksatrialer Durchmesser und linksventrikuläre Ejektionsfraktion, sowie Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, TIA, Schlaganfall und Myokardinfarkt erfasst und als normale Zahl bzw. Prozentangabe präsentiert.

Die Berechnung der Unterschiede zwischen Prozedurzeit, Durchleuchtungszeit und Kontrastmittelmenge in beiden Gruppen erfolgte mittels Wilcoxon-Mann Whitney Test.

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $< 0,05$ festgelegt. Die Auswertung der Ergebnisse geschah mittels der statistischen Analyse Software R (R Core Team, 2019), sowie Microsoft Excel 2010.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Die Daten der untersuchten Patientencharakteristika sind in Tab. 1 dargestellt. Für die vorliegende vergleichende Studie wurden insgesamt 200 Patienten durch PVI mittels CB behandelt, davon $n=100$ mit CB2 und noch einmal $n=100$ mit CB4.

In der CB4 Gruppe lag das mittlere Patientenalter bei 55,5 [57;73] Jahren, wobei 40% der Patienten weiblich waren. In der Kontrollgruppe, die mit dem CB2 behandelt wurden, waren die Patienten durchschnittlich 55,5 [57;72] Jahre alt, 33% waren weiblich.

62% der CB4 und 72% der CB2 Patienten litten unter PAF, dementsprechend wurden 38% der CB4 und 28% der CB2 Gruppe wegen PeAF behandelt. Die präinterventionell durchgeführte TEE ergab einen mittleren linksatrialen

Durchmesser von $44,7 \pm 6$ mm und eine LVEF von $58,8 \pm 6\%$ bei den CB4 bzw. $43,4 \pm 5$ mm und $58,8 \pm 2\%$ bei den CB2 Patienten.

Begleitende Erkrankungen zeigten sich wie folgt: Herzinsuffizienz (7% vs. 1%), arterielle Hypertonie (65% vs. 49%), Diabetes mellitus (14% vs. 7%) und Schlaganfall/TIA (5% vs. 3%) oder Myokardinfarkt (6% vs. 11%) in der Vorgeschichte.

88% der Patienten in der CB4 und 63% der Patienten in der CB2 Gruppe wurden mit Beta-Blockern behandelt, wobei die Rate der Patienten unter antiarrhythmischer Therapie mit Klasse Ic- und Klasse III-AAR bei 15% bzw. 32% und 12% bzw. 10% lag. Der CHA₂DS₂VASc-Score hatte einen mittleren Wert von $2,3 \pm 1,5$ bei den mit CB4 behandelten Patienten und $1,7 \pm 1,3$ in der Vergleichsgruppe.

Tab. 1: Patientencharakteristika

Variable	CB 2	CB 4
Patients, n	100	100
Age (years)	55,5 [57;72]	55,5 [57;73]
Female gender, n (%)	33 (33%)	40 (40%)
Paroxysmal AF, n (%)	72 (72%)	62 (62%)
Short persistent AF, n (%)	28 (28%)	38 (38%)
LA-size (mm)	$43,4 \pm 5$	$44,7 \pm 6$
LVEF (%)	$58,8 \pm 2$	$58,8 \pm 6$
Congestive heart failure, n (%)	1 (1%)	7 (7%)
Arterial hypertension, n (%)	49 (49%)	65 (65%)
Diabetes mellitus, n (%)	7 (7%)	14 (14%)
History of stroke/TIA, n (%)	3 (3%)	5 (5%)
History of myocardial infarction, n (%)	11 (11%)	6 (6%)
Antiarrhythmic drugs at baseline		
• B-Blocker, n (%)	63 (63%)	88 (88%)
• Class Ic, n (%)	32 (32%)	15 (15%)
• Class III, n (%)	10 (10%)	12 (12%)

CHA₂DS₂-VASc-Score (mean)	1,7 ± 1,3	2,3 ± 1,5
0	17 (17)	17 (17)
1	20 (20)	17 (17)
2	30 (30)	26 (26)
3	19 (19)	22 (22)
4	12 (12)	14 (14)
5	2 (2)	3 (3)
6	-	1 (1)

4.2 Prozedurdaten

Tab. 2 fasst die allgemeinen Prozedurdaten zusammen, in Tab. 3 finden sich die Daten entsprechend der individuellen PV.

Insgesamt wurden bei den an dieser Studie teilnehmenden 200 Patienten 793 PV erfasst, die sich in 200 RIPV, 200 RSPV, 193 LSPV, 193 LIPV und 7 linke gemeinsame Pulmonalvenen (LCPV) differenzieren ließen. Alle PV konnten im Laufe der Intervention erfolgreich elektrisch isoliert werden (100%).

Während des Ablationszyklus lag die tiefste erreichte Temperatur des Ballons in der CB4 Gruppe im Mittel bei $-46,1 \pm 6^{\circ}\text{C}$, wobei die Temperatur in der Vergleichsgruppe einen Wert von $-46 \pm 5,9^{\circ}\text{C}$ erlangte. Ein daraus hervorgehender p-Wert von 0,84 beweist somit keinen statistisch signifikanten Unterschied beider Gruppen in dieser Kategorie. Die mittlere minimale Ösophagustemperatur lag bei allen Patienten bei $25 \pm 9^{\circ}\text{C}$. In keinem Fall musste der Ablationszyklus aufgrund einer auf unter 15°C sinkenden Temperatur im luminalen Ösophagus abgebrochen werden.

Einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) bot die Dauer eines Kühlungszyklus. In der CB4 Gruppe war dieser Wert mit im Mittel $165,5 \pm 29\text{s}$ kürzer als in der Kontrollgruppe ($183,2 \pm 38\text{s}$).

Im Einzelnen konnten folgende mittlere Cryo-Applikationszeiten für die individuellen PV ermittelt werden: $162,9 \pm 35,3$ s für die RSPV, $171,8 \pm 34,8$ s für die RIPV, $166,1 \pm 20,6$ s für die LSPV, $160,6 \pm 26,3$ s für die LIPV und $176,4 \pm 27,9$ s für die LCPV in der CB4 Gruppe. In der CB2 Gruppe ergaben sich $183,9 \pm 37$ s für die RSPV, $189,8 \pm 38,9$ s für die RIPV, $183,5 \pm 34,4$ s für die LSPV, $176,5 \pm 41,1$ s für die LIPV und 160 s für die LCPV. Entsprechend betragen die mittleren minimal erreichten Temperaturen für RSPV, RIPV, LSPV, LIPV und LCPV bei den mit CB4 behandelten Patienten $-47,1 \pm 5,9^\circ\text{C}$, $-45,7 \pm 6,1^\circ\text{C}$, $-48 \pm 6^\circ\text{C}$, $-43,2 \pm 5,6^\circ\text{C}$. und $-52,4 \pm 6,2^\circ\text{C}$. Währenddessen befand sich die mittlere minimale Temperatur in der Kontrollgruppe bei $-48,1 \pm 5,6^\circ\text{C}$, $-44,8 \pm 6,5^\circ\text{C}$, $-46,7 \pm 5,4^\circ\text{C}$, $-44,5 \pm 5,4^\circ\text{C}$ und -45°C für RSPV, RIPV, LSPV, LIPV und LCPV.

Die Zeit vom Beginn des Ablationszyklus bis zur Isolierung der PV (TTI) lag bei den CB4 Patienten im Mittel bei $33 [23;50]$ s, währenddessen konnte eine durchschnittliche Temperatur zum Zeitpunkt der TTI von $-28,3 \pm 9,6^\circ\text{C}$ ermittelt werden. Im Vergleich ergab die TTI in der Kontrollgruppe insgesamt einen mittleren Wert von $40 [26;60]$ s, während gleichzeitig eine mittlere Ballontemperatur zum Isolationszeitpunkt von $-32,2 \pm 8,8^\circ\text{C}$ gemessen wurde. Damit ergibt sich eine statistisch signifikant kürzere TTI ($p < 0,01$) bei der Nutzung des Arctic Front Advance Pro verglichen mit dem CB2. Dahingegen unterscheidet sich die zum Zeitpunkt der TTI erreichte Temperatur in beiden Gruppen nicht ($p = 0,18$).

Für die individuellen mit CB4 isolierten PV wurden die folgenden mittleren Werte gemessen (Isolationszeit und Isolationstemperatur): RSPV $28,5$ s [$20;49,75$] bei $26,4 \pm 10,9^\circ\text{C}$, RIPV 42 s [$23,5;57,25$] bei $-29,9 \pm 8,2^\circ\text{C}$, LSPV 35 s [$29;50$] bei $-31,7 \pm 8,4$, LIPV 29 s [$20;45$] bei $-25,4 \pm 9,2^\circ\text{C}$ und LCPV 38 ± 12 s bei $-38 \pm 4,5^\circ\text{C}$.

In der Vergleichsgruppe wurden folgende Einzelwerte ermittelt: RSPV 41 s [$25;74$] und $-34,4 \pm 8,4^\circ\text{C}$, RIPV 50 s [$25;60$] und $-33,5 \pm 6,9^\circ\text{C}$, LSPV 47 s [$35;60$] und $-35,4 \pm 6,9^\circ\text{C}$, LIPV 30 s [$20;42$] und $-25,3 \pm 8,7^\circ\text{C}$. Die LCPV wurde nach 40 s isoliert, wobei hier keine Temperatur notiert wurde.

Verglichen mit der Kontrollgruppe ergab sich bei der Arbeit mit dem CB4 eine Tendenz zu einer häufigeren Ableitung von elektrischen PV-Signalen ($77,9\%$ vs. $71,4\%$) während der Intervention. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine

statistische Signifikanz ($p = 0,09$). Insgesamt konnten für die RIPV signifikant seltener TTI-Werte aufgezeichnet werden als für alle anderen PV ($p < 0,001$). Zwischen beiden Gruppen gab es jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf die Häufigkeit der aufgezeichneten TTI pro PV ($p = 0,56$).

Tab. 2: Prozedurdaten

Variable	CB 2	CB 4	P-Wert
Number of PVs, n	399	394	
Number of isolated PVs, n (%)	399	394	
Mean overall minimal temp. (C°)	-46 ± 5,9	-46,1 ± 6	$p = 0,84$
Mean overall time to PVI (TTI), sec.	40 [26;60]	33 [23;50]	$p < 0,01$
Mean overall temp at TTI, (C°)	-32,2 ± 8,8	-28,2 ± 9,6	$p = 0,18$
Mean duration of total freezing time, sec.	183,2 ± 38	165,5 ± 29	$p < 0,01$
Total procedure time, min.	82,5 [65;105]	65 [55;82,5]	$p < 0,01$
Total fluoroscopy time, min.	14,2 [12;20]	14,2 [11,8;20,2]	$p = 0,99$
Total dose area product, cGy*cm ²	970 [563;1869]	822 [450;1350]	$p = 0,27$
Contrast medium (ml)	117 ± 33	122 ± 30	$p = 0,56$

Tab. 3: Prozedurdaten der individuellen PV

Variable	CB 2	CB 4
<i>RSPV</i>		
Mean minimal temp., (C°)	-48,08 ± 5,6	-47,1 ± 5,9
Duration of total freezing time, sec.	183,9 ± 37	162,9 ± 35,3
Time to PVI, sec.	41 [25;74]	28,5 [20;49,75]
Mean temp at TTI, (C°)	-34,4 ± 8,4	-26,4 ± 10,9
<i>RIPV</i>		
Mean minimal temp., (C°)	-44,8 ± 6,5	-45,7 ± 6,1
Duration of total freezing time, sec.	189 ± 38,9	171,8 ± 34,8
Time to PVI, sec.	50 [25;60]	42 [23,5;57,25]
Mean temp at TTI, (C°)	-33,5 ± 6,9	-29,9 ± 8,2

LSPV		
Mean minimal temp., (C°)	-46,7 ± 5,4	-48 ± 6
Duration of total freezing time, sec.	183,5 ± 34,4	166,1 ± 20,6
Time to PVI, sec.	47 [35;60]	35 [29;50]
Mean temp at TTI, (C°)	-35,4 ± 6,9	-31,7 ± 8,4
LIPV		
Mean minimal temp., (C°)	-44,5 ± 5,4	-43,2 ± 5,6
Duration of total freezing time, sec.	176,5 ± 41,1	160,6 ± 26,3
Time to PVI, sec.	30 [20;42]	29 [20;45]
Mean temp at TTI, (C°)	-25,3 ± 8,7	-25,4 ± 9,2
LCPV		
Mean minimal temp., (C°)	-45	-52,4 ± 6,2
Duration of total freezing time, sec.	160	176,4 ± 27,9
Time to PVI, sec.	40	38 ± 12
Temp at TTI, (C°)	-	-38 ± 4,5

4.2.1 Interventions- und Durchleuchtungsdauer

Die Prozedurdauer lag in der CB4 Gruppe im Mittel bei 65 [55;82,5] Minuten. Verglichen mit der CB2 Gruppe (82,5 [65;105] Minuten) ergab sich ein p-Wert von <0,01 und somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der neuen Cryoballongeneration.

Die Durchleuchtungszeit betrug 14,2 [11,8;20,2] Minuten vs. 14,2 [12;20] Minuten in der Kontrollgruppe und unterschied sich dementsprechend ($p = 0,99$) nicht voneinander. Ebenso ähnlich ($p = 0,27$) stellte sich der Vergleich beim Flächendosisprodukt (CB4: 822 [450;1350] cGy*cm² vs. CB2: 970 [563;1869] cGy*cm²) dar.

Die Menge des genutzten Kontrastmittels lag in der CB4 Gruppe bei 122 ± 30 ml und in der Vergleichsgruppe bei 117 ± 33 ml. Mit einem p-Wert von 0,56 waren beide Gruppen in diesem Aspekt folglich komparabel.

4.4 Periinterventionelle Komplikationen

Von den 100 CB4 Patienten entwickelten insgesamt 3 (3%) Patienten während der Ablation der RSPV eine PNP. Nachdem der Kühlzyklus sofort gestoppt wurde, erholten sich alle Patienten noch während der Prozedur von der verminderten N. phrenicus-Aktivität. In dieser Kohorte entwickelte keiner der Patienten im Laufe der Intervention oder während der Dauer des Klinikaufenthalts einen Perikarderguss, eine Perikardtampnade oder neurologische Störungen wie TIA oder Schlaganfall. Ebenfalls bestand keinerlei Indikation für eine Bluttransfusion oder einen chirurgischen Eingriff während des stationären Aufenthalts aufgrund von Zugangskomplikationen.

In der Vergleichsgruppe erlitt 1/100 (1%) Patienten eine PNP. Auch hier kam es zu keinen weiteren Major-Komplikationen während oder nach der Intervention.

Mit einem p-Wert von 0,62 ergab sich somit kein signifikanter Unterschied beider Gruppen bezüglich der Komplikationsrate.

5 Diskussion

Bei der PVI ist die RF-Ablation - kombiniert mit einem 3D-Mapping Verfahren - weltweit immer noch die Standardbehandlung in der AF-Therapie (123). Durch die hierbei verwendete Punkt-für-Punkt basierte Vorgehensweise eignet sich diese Technik für verschiedenste Ablationsstrategien und unabhängig von bisher erfolgten Interventionen. Nichtsdestotrotz ist dieses Verfahren auch mit dem Ziel der reinen PVI sehr zeitaufwendig und birgt eine lange Lernkurve für die Operateure (113). Die Komplikationsrate ist in den letzten Jahren zwar weiter gesunken (52), trotzdem stellen Komplikationen wie Perikardtampnade oder AEF lebensbedrohliche Notfälle dar, die vorrangig bei der Behandlung mittels fokalem RF auftreten (73).

Die ballonbasierte Ablationstechnik, bei der sich bislang vor allem das Cryoverfahren durchgesetzt hat, bietet dagegen eine standardisierte und leichter erlernbare Methode, indem es durch das single-shot Prinzip zirkuläre Gewebeläsionen um die jeweilige PV erzeugt (123). Wegen limitierter Kühlungseigenschaften des CB der ersten Generation kam es vermehrt zu Rekonnektierungen und dementsprechend zu häufigerem postprozeduralem Wiederauftreten von AF (64, 124). Durch die technischen Veränderungen zwischen CB1 und CB2 in Form von Verdopplung und Repositionierung der Injektionsjets innerhalb des Ballons, konnte sowohl die Effektivität als auch die Inzidenz der Echtzeit-Registrierung einer erfolgreichen PVI verbessert werden (62, 64).

THE EVOLUTION OF THE ARCTIC FRONT FAMILY OF CRYOBALLOONS



Arctic Front was the first anatomical balloon technology using cryo energy on the market. The balloon featured four jets.



Arctic Front Advance™ features improved temperature uniformity with EvenCool™ cryo technology (8 jets), enabling more contiguous lesions.*



Built on the proven Arctic Front platform, **Arctic Front Advance Pro™** is the newest product in the cryoballoon portfolio. It features a 40% shorter tip and is designed to enable improved visualization of time to isolation (TTI).*

Abb. 5: Entwicklung der CB Generationen

Quelle: www.medtronic.com

Abb. 5 zeigt die Optimierungen über die verschiedenen CB Generationen hinweg, wobei der CB3 (Arctic Front Advance ST) hier nicht dargestellt ist.

In der letzten Zeit geht der Trend zunehmend weg von Ablationsprotokollen mit zusätzlichem „bonus freeze“ und hin zu TTI-gesteuerten Strategien. Die Erfolgs- und Komplikationsraten sind bei beiden Vorgehensweisen mindestens vergleichbar (125) bzw. beim TTI-gesteuerten Protokoll potentiell vorteilhafter (74); Prozedur- und Durchleuchtungszeit werden bei Unterlassung des „bonus freeze“ verständlicherweise erheblich kürzer (74, 125). Auch in dieser Untersuchung wurde nach erfolgreicher Isolation der PV nur eine zusätzliche Kühlzeit von 120s und kein empirischer „bonus freeze“ hinzugefügt. Für ein TTI-gesteuertes Protokoll ist die Echtzeit-Darstellung von PV-Signalen essenziell, um die erfolgreiche PVI verifizieren zu können. Durch die lange Spitze des CB2 ergab sich häufig eine relativ distale Lage des Mappingkatheters, womit die Wahrscheinlichkeit, PV-Signale aus der jeweiligen PV abzuleiten, limitiert wurde. Dies begrenzte das oben genannte Ablationsprotokoll dementsprechend. Der im Herbst 2018 auf den Markt gekommene CB4 wurde mit einer um 40% kürzeren Spitze konstruiert, um eine proximalere Positionierung des Mapping Katheters zu ermöglichen und damit dieses Problem vermehrt in den Hintergrund zu rücken. Schon der CB der dritten Generation wurde mit diesem Ziel entwickelt und ermöglichte verglichen mit dem CB2 häufiger Echtzeit-Signale (126-129). Allerdings erreichte der CB3 in multiplen Untersuchungen gegenüber dem CB2 keine adäquaten Tiefsttemperaturen (126, 128, 130) und wurde daher vom Markt genommen. Zusätzlich berichteten Untersucher von einer durch die kürzere Spitze bedingten Instabilität des Ballons und daher vermehrt auftretenden Dislokationen, z.B. während des Hockeystick-Manövers zur Behandlung der LIPV (126); anderen begegnete dieses Problem jedoch nicht (127, 129, 130).

Die hier vorliegende Untersuchung bewies einen signifikant kürzeren Kühlzyklus in der Patientengruppe, die mit dem neuen CB4 behandelt wurde ($165,5 \pm 29s$ vs. $183,2 \pm 38s$). Gleichzeitig wurden in dieser Kohorte auch häufiger elektrische PV-Signale registriert (77,9% vs. 71,4%), allerdings reichte dieser Unterschied nicht aus, um eine statistische Signifikanz zu erlangen. Eine Erklärung dafür, warum in der RIPV weniger Signale abgeleitet werden konnten als in allen anderen PV, kann die Notwendigkeit sein, den Achieve Katheter über die distalen Grenzen der

Muskelfasern, die in die PV hineinragen, hinaus vorzuschieben, um eine gewisse Stabilität in der RIPV zu erhalten.

Trotz alledem konnte eine statistisch signifikant kürzere TTI in der CB4 Gruppe erzielt werden (33 [23;50]s vs. 40 [26;60]s, $p < 0,01$). Kürzlich durchgeführt und publizierte Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Moltrasio et al., die jeweils 50 Patienten miteinander verglichen, erreichten Echtzeit TTI-Darstellungen von 74,7% in der CB4 Gruppe gegenüber 33,3% in der CB2 Gruppe und erzielten damit einen enormen Fortschritt (131). Die Elektrophysiologen um Straube et al. konnten sogar in 84,8% der mit dem CB4 behandelten Patienten die TTI dokumentieren und erreichten eine mittlere TTI von $45,3 \pm 26,4$ s (132).

Neben dem TTI-gesteuerten Ablationsprotokoll gibt es auch die Möglichkeit, sich in seiner PVI-Strategie nach der Temperatur im Balloninneren zu richten. Das Ziel hierbei ist z.B. das Erreichen von -40°C innerhalb der ersten 60 Sekunden des Kühlzyklus. Im Vergleich mit einer TTI-gesteuerten Kohorte erzielten Iacopino et al. mit diesem Protokoll die PVI in 99% der Fälle (vs. 100%) und eine AF-Freiheit nach 12 Monaten in 85% (vs. 88%) ihrer PAF-Patienten und damit vergleichbare Ergebnisse beider Vorgehensweisen (133). In Bezug auf die minimale Ballontemperatur gab es in unserer Studie keinen Unterschied beider Gruppen ($-46,1 \pm 6^{\circ}\text{C}$ vs. $-46 \pm 5,9^{\circ}\text{C}$, $p = 0,84$). Moltrasio et al. berichteten derweil von niedrigeren Temperaturen in der CB4 Gruppe hinsichtlich der linken PV (LSPV: $-49,8 \pm 5,6$ vs. $-45,6 \pm 6,7^{\circ}\text{C}$, $p = 0,01$; LIPV: $-47,7 \pm 5,2$ vs. $-43,2 \pm 5,6^{\circ}\text{C}$, $p = 0,002$) (131). Die 76 von Straube et al. mittels CB4 behandelten Patienten wiesen eine minimale Ballontemperatur von durchschnittlich $-44,8 \pm 6,6^{\circ}\text{C}$ auf. Hier beschrieben die Untersucher auch eine Dislokation des Ballons bei der Behandlung von 3/617 PV (0,5%) (132). Unsere Erfahrung mit dem CB4 konnte diesbezüglich keine Instabilität aufzeigen.

Die Gesamtdurchleuchtungszeit ist bei der Ablation mittels CB in vielen Studien länger als bei der Anwendung von RF, da bei letzterem ein elektroanatomisches Mappingsystem zur Orientierung im LA verwendet wird (54). Um eine adäquate Okklusion der jeweiligen PV zu verifizieren, werden PV-Angiographien durchgeführt, die zu einer längeren Gesamtdurchleuchtungszeit und dementsprechend zu höherer Strahlenbelastung führen (54). In der hier durchgeführten Analyse unterschied sich die Durchleuchtungszeit beider Gruppen

nicht (14,2 [11,8;20,2] Minuten vs. 14,2 [12;20] Minuten, $p = 0,99$) und lag im Bereich publizierter Cryoballon-fokussierter Publikationen. Die Prozedurdauer konnte durch die Arbeit mit dem CB4 im Vergleich zum CB2 aber signifikant verkürzt werden (65 [55;82,5] Minuten vs. 82,5 [65;105] Minuten, $p < 0,01$). Dies könnte aber auch an der über die Jahre gestiegenen Lernkurve der Untersucher liegen. Moltrasio et al. erreichten keine erhebliche Änderung in Bezug auf die Prozedurdauer ($58,3 \pm 15,7$ Minuten vs. $65,3 \pm 21$ Minuten, $p = 0,13$), gleichwohl aber eine signifikant kürzere Durchleuchtungszeit ($14,8 \pm 5,5$ Minuten vs. $18,0 \pm 6,5$ Minuten, $p = 0,04$) (131). Mit einer durchschnittlichen Durchleuchtungszeit von $14,6 \pm 5,6$ Minuten kamen Straube et al. zu vergleichbaren CB4 Ergebnissen (132).

Das hier verwendete Kälteapplikationsschema von individueller TTI plus empirisch 120 Sekunden könnte aufgrund der im Vergleich zu Ablationsprotokollen mit fixen Applikationsdauern insgesamt kürzeren Applikationszeiten möglicherweise zu weniger periprozeduralen Komplikationen führen, da die gefährdeten extrakardialen Strukturen wie Ösophagus und N. phrenicus in der Summe weniger Energietransfer ausgesetzt sind. Wir haben jedoch in unserer Untersuchung keine Vergleichsgruppe mit einer fixen Applikationszeit von z.B. 180 Sekunden oder 240 Sekunden. Die Komplikationsrate unterschied sich in beiden hier verglichenen Gruppen nicht statistisch signifikant (3% vs. 1%, $p = 0,62$), sie war aber unter den mit dem CB4 behandelten Patienten numerisch höher. Bei Moltrasio et al. gab es ebenfalls keine Differenz (131), Straube et al. meldeten das Vorkommen einer transienten PNP (0,76%) bei der Arbeit mit dem CB4 (132). Größere Patientenkohorten und prospektiv, sowie randomisiert durchgeführte Vergleichsstudien werden notwendig sein, um die Sicherheit des hier verwendeten Ablationsprotokolls im Vergleich zu anderen Protokollen mit z.B. fixen Cryoapplikationen zu evaluieren. In Bezug auf peri- und postinterventionelle Komplikationen wie beispielsweise die PV-Stenose bedarf es ebenfalls langfristig angelegten Untersuchungen.

Zukünftig durchgeführte Studien sollten sich der Frage widmen, ob und in wieweit sich der CB4 vom CB2 bezüglich der AF-Freiheit nach einem Jahr bzw. nach mehreren Jahren unterscheidet. Vergleiche zwischen zweiter und dritter Generation des CB konnten diesbezüglich keine Unterschiede feststellen (127,

129). Die 1-Jahres-Erfolgsrate ist bei der Verwendung des CB2 bei PAF bis über 80% (62, 64, 134) und bei PeAF bis über 60% beschrieben (135). Da der CB3 nur kurz auf dem Markt verfügbar war, stehen hier weniger langfristige Daten zur Verfügung. Heeger et al. dokumentierten eine Erfolgsrate von 73,6% (PAF und PeAF) nach 12 Monaten und Aryana et al. von 81,8% (PAF) und 79,9% (PeAF) nach 10 Monaten Follow-up (127, 129).

Bei einer sehr proximalen Positionierung des Mappingskatheters nahe an der Oberfläche des Cryoballons, können die Elektroden während des Kühlzyklus in die wachsende Eisformation inkludiert werden. Damit können auf den jeweiligen Elektroden nur noch Kälteartefakte abgeleitet werden, die eine Bestimmung der Isolation der jeweiligen PV ggf. erschweren können. Unterschiede in der Inzidenz dieser Kälteartefakte zwischen dem CB der 2. und dem der 4. Generation herauszuarbeiten, ist ebenfalls von wissenschaftlichem und praktischem Interesse und sollte weiter untersucht werden. Beim Vergleich zwischen CB2 und CB3 fanden Heeger et al. hier in einer kleinen Patientenkohorte keine signifikanten Unterschiede (128). Eine weitere Dimension ist ein direkter Vergleich bezüglich periprozeduraler Eigenschaften der Effektivität sowie des Sicherheitsprofils zwischen CB4 und anderen Ballon-basierten Ablationsverfahren wie dem Laserballon (HeartLight Endoscopic Ablation System, CardioFocus, Inc., Marlborough, Massachusetts, USA) oder dem in Japan entwickelten HotBalloon (Torey Industries, Inc., Tokyo, Japan), bzw. den in naher Zukunft erwarteten Hochfrequenzstrom-basierten Ballonverfahren.

6 Limitationen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Analyse mit einer relativ geringen Anzahl an teilnehmenden Patienten. Zudem wurde diese Untersuchung konsekutiv durchgeführt, indem erst alle CB2 Patienten und anschließend alle CB4 Patienten behandelt wurden, sodass eine zunehmende Lernkurve der Operateure im zeitlichen Verlauf nicht

ausgeschlossen werden kann. Das klinische Follow-up der behandelten Patienten befindet sich noch in der Durchführung und kann somit hier nicht thematisiert werden.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit konnte erstmalig den direkten Vergleich der Pulmonalvenenisolation mittels des Cryoballons der 4. Generation gegenüber dem Cryoballon der 2. Generation bei Patienten mit paroxysmalem bzw. persistierendem Vorhofflimmern führen. Es konnte demonstriert werden, dass unter Verwendung der neuesten Generation des Cryoballons die mittlere Kühlzeit bis zur Isolation der PV und die Gesamtkühlzeit im Rahmen des hier verwendeten Ablationsprotokolls signifikant kürzer waren. Zudem war die mittlere Gesamtprozedurzeit signifikant kürzer. Bezüglich der Visualisierung der Pulmonalvenensignale in Echtzeit als auch angesichts der mittleren Fluoroskopiezeit und des Sicherheitsprofils ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Regarding pulmonary vein isolation this analysis is to the best of our knowledge the first direct comparison between the fourth and second generation of cryoballoons treating patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. With the newest cryoballoon generation we achieved a significant shorter mean overall time to effect (TTI) as well as a significant shorter mean duration of freeze cycle. According to this the total procedure time was also significantly shorter. The visualisation of real-time recordings of pulmonary vein potentials, the mean fluoroscopy time and the safety profile did not differ between both cryoballoon generations.

8 Literaturverzeichnis

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
2. Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(16):293-9.
3. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20.
4. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;167(5):735-42 e2.
5. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; Unter Berücksichtigung Des Gegenstandskataloges Für Die Ärztliche Prüfung; Mit ICD 10-Schlüssel Im Text Und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2015.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50.
7. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
8. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(7 Pt 2):1631-5.
9. Caballero R, de la Fuente MG, Gomez R, Barana A, Amoros I, Dolz-Gaiton P, et al. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2346-54.
10. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015;128(5):509-18.e2.

11. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005;149(4):657-63.
12. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T, Jr., Lader E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005;149(1):112-20.
13. 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;191:172-7.
14. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J.* 2003;24(15):1430-6.
15. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1303-9.
16. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2006;119(5):448 e1-19.
17. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1996;27(10):1765-9.
18. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
19. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12(10):1360-420.
20. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J.* 2015;36(46):3250-7.
21. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol.* 2016;203:660-6.

22. Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, Schotten U, van Gelder IC, Allesie MA, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28(21):2568-77.
23. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*. 2012;14(11):1553-9.
24. Arribas F, Arribas F, Roldan I, Luis Merino J, Roldan V, Arenal Y, et al. Comments on the 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):2-8.
25. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2005;9(40):iii-iv, ix-x, 1-74.
26. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
28. Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. *JAMA internal medicine*. 2014;174(1):151-4.
29. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363-73.
30. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(2 Pt 1):343-8.
31. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnold L, Moulden K, Bulsara M, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace*. 2007;9(7):498-505.

32. Li H, Easley A, Barrington W, Windle J. Evaluation and management of atrial fibrillation in the emergency department. *Emergency medicine clinics of North America*. 1998;16(2):389-403.
33. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart*. 2015;101(19):1526-30.
34. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*. 2000;101(11):1282-7.
35. Alp NJ, Rahman S, Bell JA, Shahi M. Randomised comparison of antero-lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2000;75(2-3):211-6.
36. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380(9838):238-46.
37. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 2001;104(17):2118-50.
38. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1861-72.
39. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):429s-56s.
40. Melduni RM, Malouf JF, Chandrasekaran K, Bruce CJ, White RD, Law KK, et al. New insights into the predictors of left atrial stunning after successful direct-current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(7):848-54.

41. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace*. 2015;17(1):18-23.
42. Michael JA, Stiell IG, Agarwal S, Mandavia DP. Cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in the emergency department. *Annals of emergency medicine*. 1999;33(4):379-87.
43. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet*. 1997;350(9089):1417-24.
44. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2384-91.
45. Torres V, Tepper D, Flowers D, Wynn J, Lam S, Keefe D, et al. QT prolongation and the antiarrhythmic efficacy of amiodarone. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(1):142-7.
46. Shenthur J, Rachaiah JM, Pillai V, Chakali SS, Balasubramanian V, Chollenhalli Nanjappa M. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. *Indian Heart J*. 2017;69(6):707-13.
47. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357(10):987-99.
48. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2667-77.
49. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-40.
50. Stabile G, Scaglione M, del Greco M, De Ponti R, Bongiorno MG, Zoppo F, et al. Reduced fluoroscopy exposure during ablation of atrial fibrillation using a novel electroanatomical navigation system: a multicentre experience. *Europace*. 2012;14(1):60-5.

51. Blockhaus C, Schmidt J, Kurt M, Clasen L, Brinkmeyer C, Katsianos E, et al. Reduction of Fluoroscopic Exposure Using a New Fluoroscopy Integrating Technology in a 3D-Mapping System During Pulmonary Vein Isolation With a Circular Multipolar Irrigated Catheter. *International heart journal*. 2016;57(3):299-303.
52. Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K, Alhumaid F, Needleman M, Edwards D, et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm*. 2011;8(12):1869-74.
53. Fink T, Metzner A. Die interventionelle Vorhofflimmertherapie. *Medtropole*. 2018;50.
54. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235-45.
55. Ma H, Sun D, Luan H, Feng W, Zhou Y, Wu J, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation versus radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2017;13(3):240-9.
56. Squara F, Zhao A, Marijon E, Latcu DG, Providencia R, Di Giovanni G, et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace*. 2015;17(5):718-24.
57. Ciconte G, Velagic V, Mugnai G, Saitoh Y, Irfan G, Hunuk B, et al. Electrophysiological findings following pulmonary vein isolation using radiofrequency catheter guided by contact-force and second-generation cryoballoon: lessons from repeat ablation procedures. *Europace*. 2016;18(1):71-7.
58. Boveda S, Metzner A, Nguyen DQ, Chun KRJ, Goehl K, Noelker G, et al. Single-Procedure Outcomes and Quality-of-Life Improvement 12 Months Post-Cryoballoon Ablation in Persistent Atrial Fibrillation: Results From the Multicenter CRYO4PERSISTENT AF Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(11):1440-7.
59. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schluter M, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2858-65.
60. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, et al. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of

the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):647-56.

61. Metzner A, Wissner E, Schmidt B, Chun J, Hindricks G, Piorkowski C, et al. Acute and long-term clinical outcome after endoscopic pulmonary vein isolation: results from the first prospective, multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(1):7-13.

62. Metzner A, Reissmann B, Rausch P, Mathew S, Wohlmuth P, Tilz R, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):288-92.

63. Su W, Orme GJ, Hoyt R, Baker J, Compton S, Fellows C, et al. Retrospective review of Arctic Front Advance Cryoballoon Ablation: a multicenter examination of second-generation cryoballoon (RADICOOOL trial). *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;51(3):199-204.

64. Furnkranz A, Bordignon S, Dugo D, Perotta L, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, et al. Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(8):840-4.

65. Neumann T, Wojcik M, Berkowitsch A, Erkapic D, Zaltsberg S, Greiss H, et al. Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. *Europace*. 2013;15(8):1143-9.

66. Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean B, Horstkotte D, Nolker G. Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: results from a prospective study in 605 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1707-12.

67. Oza SR, Hunter TD, Biviano AB, Dandamudi G, Herweg B, Patel AM, et al. Acute safety of an open-irrigated ablation catheter with 56-hole porous tip for radiofrequency ablation of paroxysmal atrial fibrillation: analysis from 2 observational registry studies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(8):852-8.

68. Vasamreddy CR, Dalal D, Eldadah Z, Dickfeld T, Jayam VK, Henrickson C, et al. Safety and efficacy of circumferential pulmonary vein catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005;2(1):42-8.

69. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, Schreieck J, Ndrepepa G, Dong J, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation*. 2005;111(22):2875-80.

70. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(2):143-9.
71. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32-8.
72. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111(9):1100-5.
73. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck K, Kuniss M, et al. German ablation registry: Cryoballoon vs. radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation--One-year outcome data. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):836-44.
74. Rottner L, Fink T, Heeger CH, Schluter M, Goldmann B, Lemes C, et al. Is less more? Impact of different ablation protocols on periprocedural complications in second-generation cryoballoon based pulmonary vein isolation. *Europace*. 2018;20(9):1459-67.
75. Miyazaki S, Hachiya H, Nakamura H, Taniguchi H, Takagi T, Hirao K, et al. Pulmonary Vein Isolation Using a Second-Generation Cryoballoon in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: One-Year Outcome Using a Single Big-Balloon 3-Minute Freeze Technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(12):1375-80.
76. Buiatti A, von Olshausen G, Barthel P, Schneider S, Luik A, Kaess B, et al. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies. *Europace*. 2017;19(3):378-84.
77. Metzner A, Heeger CH, Wohlmuth P, Reissmann B, Rillig A, Tilz RR, et al. Two-year outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon: lessons from the bonus freeze protocol. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(1):72-8.
78. Mugnai G, de Asmundis C, Ciconte G, Irfan G, Saitoh Y, Velagic V, et al. Incidence and characteristics of complications in the setting of second-generation cryoballoon ablation: A large single-center study of 500 consecutive patients. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1476-82.

79. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
80. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace.* 2015;17(2):187-93.
81. 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(13):1206-14.
82. Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(17):287-94.
83. Schlieper G, Schwenger V, Remppis A, Keller T, Dechend R, Massberg S, et al. [Anticoagulation in patients with chronic kidney disease : Recommendations from the working group "Heart-Kidney" of the German Cardiac Society and the German Society of Nephrology]. *Der Internist.* 2017;58(5):512-21.
84. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
85. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9526):1903-12.
86. Mischke K. [Anticoagulation and new therapeutic options in atrial fibrillation]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016;141(22):1618-23.
87. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):755-9.
88. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Jama.* 2014;312(19):1988-98.
89. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular

atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(3):296-304.

90. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, Hoosien M, et al. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):42-8.

91. Aryana A, Singh SK, Singh SM, O'Neill PG, Bowers MR, Allen SL, et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1431-7.

92. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ, Jr., Moskowitz AJ, Voisine P, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1399-409.

93. Gillinov MA. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2008;1(1):19.

94. Saint LL, Bailey MS, Prasad S, Guthrie TJ, Bell J, Moon MR, et al. Cox-Maze IV results for patients with lone atrial fibrillation versus concomitant mitral disease. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(3):789-94; discussion 94-5.

95. Saint LL, Lawrance CP, Leidenfrost JE, Robertson JO, Damiano RJ, Jr. How I do it: minimally invasive Cox-Maze IV procedure. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3(1):117-9.

96. Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Maniar HS, et al. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(3):955-61; discussion 62-2.

97. Glowniak A, Tarkowski A, Fic P, Wojewoda K, Wojcik J, Wysokinski A. Second-generation cryoballoon ablation for recurrent atrial fibrillation after an index procedure with radiofrequency versus cryo: Different pulmonary vein reconnection patterns but similar long-term outcome-Results of a multicenter analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019.

98. De Regibus V, Iacopino S, Abugattas JP, Mugnai G, Moran D, Stroker E, et al. Repeat procedures using the second-generation cryoballoon for recurrence of atrial fibrillation after initial ablation with conventional radiofrequency. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49(2):119-25.

99. Chierchia GB, Mugnai G, Stroker E, Velagic V, Hunuk B, Moran D, et al. Incidence of real-time recordings of pulmonary vein potentials using the third-generation short-tip cryoballoon. *Europace*. 2016;18(8):1158-63.
100. Ho SY. Pulmonary vein ablation in atrial fibrillation: does anatomy matter? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(2):156-7.
101. De Sensi F, Berruezo A. Pulmonary vein potentials during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. If you don't see them, look forward...and make a good lesion! *Int J Cardiol*. 2018;272:223-4.
102. Su W, Kowal R, Kowalski M, Metzner A, Svinarich JT, Wheelan K, et al. Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation: The compilation experience of more than 3000 procedures. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1658-66.
103. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129(25):2638-44.
104. Furnkranz A, Bordignon S, Bohmig M, Konstantinou A, Dugo D, Perrotta L, et al. Reduced incidence of esophageal lesions by luminal esophageal temperature-guided second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):268-74.
105. Franceschi F, Koutbi L, Mancini J, Attarian S, Prevot S, Deharo JC. Novel electromyographic monitoring technique for prevention of right phrenic nerve palsy during cryoballoon ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(6):1109-14.
106. Scanavacca MI. How to prevent, recognize and manage complications of AF ablation? *Rev Port Cardiol*. 2017;36 Suppl 1:43-9.
107. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, Weiglein A, Ho SY. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionalists. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(3):309-13.
108. Metzner A, Wissner E, Ouyang F, Kuck KH. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a step forward? *Europace*. 2014;16(5):621-2.
109. Jiang J, Li J, Zhong G, Jiang J. Efficacy and safety of the second-generation cryoballoons versus radiofrequency ablation for the treatment of

paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;48(1):69-79.

110. Miyazaki S, Usui E, Kusa S, Taniguchi H, Ichihara N, Takagi T, et al. Prevalence and clinical outcome of phrenic nerve injury during superior vena cava isolation and circumferential pulmonary vein antrum isolation using radiofrequency energy. *Am Heart J.* 2014;168(6):846-53.

111. Meissner A, Maagh P, Christoph A, Oernek A, Plehn G. ECG-Guided Surveillance Technique in Cryoballoon Ablation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: A Strategy to Prevent From Phrenic Nerve Palsy. *Int J Med Sci.* 2016;13(6):403-11.

112. Bhat T, Baydoun H, Asti D, Rijal J, Teli S, Tantray M, et al. Major complications of cryoballoon catheter ablation for atrial fibrillation and their management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(9):1111-8.

113. Jackson N, Barlow M, Leitch J, Attia J. Treating atrial fibrillation: pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique. *Heart Lung Circ.* 2012;21(8):427-32.

114. Scholz E, Lugenbiel P, Schweizer PA, Xynogalos P, Seyler C, Zitron E, et al. Efficacy, High Procedural Safety And Rapid Optimization Of Cryoballoon Atrial Fibrillation Ablation In The Hands Of A New Operator. *J Atr Fibrillation.* 2016;8(5):1341.

115. Reissmann B, Wissner E, Deiss S, Heeger C, Schlueter M, Wohlmuth P, et al. First insights into cryoballoon-based pulmonary vein isolation taking the individual time-to-isolation into account. *Europace.* 2017;19(10):1676-80.

116. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1713-23.

117. Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, et al. Five-year outcome and predictors of success after second-generation cryoballoon ablation for treatment of symptomatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018;266:106-11.

118. John RM, Kapur S, Ellenbogen KA, Koneru JN. Atrioesophageal fistula formation with cryoballoon ablation is most commonly related to the left inferior pulmonary vein. *Heart Rhythm.* 2017;14(2):184-9.

119. Chierchia GB, Capulzini L, Droogmans S, Sorgente A, Sarkozy A, Muller-Burri A, et al. Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace*. 2010;12(3):337-41.
120. Deisenhofer I, Estner H, Zrenner B, Schreieck J, Weyerbrock S, Hessling G, et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: incidence, electrophysiological characteristics, and results of radiofrequency ablation. *Europace*. 2006;8(8):573-82.
121. Cai L, Yin Y, Ling Z, Su L, Liu Z, Wu J, et al. Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2013;164(1):82-7.
122. Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, Bonso A, Rossillo A, Bader G, et al. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm*. 2008;5(5):679-85.
123. Kardos A, Kis Z, Som Z, Nagy Z, Foldesi C. Two-Year Follow-Up after Contact Force Sensing Radiofrequency Catheter and Second-Generation Cryoballoon Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Comparative Single Centre Study. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6495753.
124. Furnkranz A, Chun KR, Nuyens D, Metzner A, Koster I, Schmidt B, et al. Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the "single big cryoballoon" technique. *Heart Rhythm*. 2010;7(2):184-90.
125. Heeger CH, Wissner E, Wohlmuth P, Mathew S, Hayashi K, Sohns C, et al. Bonus-freeze: benefit or risk? Two-year outcome and procedural comparison of a "bonus-freeze" and "no bonus-freeze" protocol using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(9):774-82.
126. Furnkranz A, Bologna F, Bordignon S, Perrotta L, Dugo D, Schmidt B, et al. Procedural characteristics of pulmonary vein isolation using the novel third-generation cryoballoon. *Europace*. 2016;18(12):1795-800.
127. Heeger CH, Schuette C, Seitelberger V, Wissner E, Rillig A, Mathew S, et al. Time-to-effect guided pulmonary vein isolation utilizing the third-generation versus second generation cryoballoon: One year clinical success. *Cardiol J*. 2018.
128. Heeger CH, Wissner E, Mathew S, Hayashi K, Sohns C, Reissmann B, et al. Short tip-big difference? First-in-man experience and procedural efficacy of

- pulmonary vein isolation using the third-generation cryoballoon. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(6):482-8.
129. Aryana A, Kowalski M, O'Neill PG, Koo CH, Lim HW, Khan A, et al. Catheter ablation using the third-generation cryoballoon provides an enhanced ability to assess time to pulmonary vein isolation facilitating the ablation strategy: Short- and long-term results of a multicenter study. *Heart Rhythm.* 2016;13(12):2306-13.
130. Sciarra L, Iacopino S, Palama Z, De Ruvo E, Filannino P, Borrelli A, et al. Impact of the third generation cryoballoon on atrial fibrillation ablation: An useful tool? *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2018;18(4):127-32.
131. Moltrasio M, Sicuso R, Fassini GM, Riva SI, Tundo F, Dello Russo A, et al. Acute outcome after a single cryoballoon ablation: Comparison between Arctic Front Advance and Arctic Front Advance PRO. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019.
132. Straube F, Dorwarth U, Pongratz J, Bruck B, Wankerl M, Hartl S, et al. The fourth cryoballoon generation with a shorter tip to facilitate real-time pulmonary vein potential recording: Feasibility and safety results. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019.
133. Iacopino S, Mugnai G, Takarada K, Paparella G, Stroker E, De Regibus V, et al. Second-generation cryoballoon ablation without the use of real-time recordings: A novel strategy based on a temperature-guided approach to ablation. *Heart Rhythm.* 2017;14(3):322-8.
134. Giovanni GD, Wauters K, Chierchia GB, Sieira J, Levinstein M, Conte G, et al. One-year follow-up after single procedure Cryoballoon ablation: a comparison between the first and second generation balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(8):834-9.
135. Wissner E, Heeger CH, Grahn H, Reissmann B, Wohlmuth P, Lemes C, et al. One-year clinical success of a 'no-bonus' freeze protocol using the second-generation 28 mm cryoballoon for pulmonary vein isolation. *Europace.* 2015;17(8):1236-40.

9 Abkürzungsverzeichnis

AAR	Antiarrhythmika
AF	atrial fibrillation = Vorhofflimmern
AEF	Atrioösophageale Fistel
AT	Atriale Tachykardie
CB	Cryoballon
CB1-4	Cryoballon jeweiliger Generation
CMIII	Cox Maze III Operation
CMIV	Cox Maze IV Operation
CMAP	compound motor action potential
CS	Koronarvenensinus
CT	Computertomogramm
CV	elektrische Kardioversion
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F	French
HF	Herzfrequenz
INR	International Normalized Ratio
IQR	interquartile range
LA	linker Vorhof
LAA	linkes Vorhofohr
LCPV	linke gemeinsame Pulmonalvene

LIPV	linke untere Pulmonalvene
LSPV	linke obere Pulmonalvene
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
OAK	Orale Antikoagulation
PAF	paroxysmales Vorhofflimmern
PeAF	persistierendes Vorhofflimmern
PNP	phrenic nerve palsy
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
QoL	Lebensqualität
RA	rechter Vorhof
RF	Hochfrequenzstrom
RIPV	rechte untere Pulmonalvene
RSPV	Rechte obere Pulmonalvene
SR	Sinusrhythmus
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TTI	time to effect
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

10 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1 Patientencharakteristika
- Tab. 2 Prozedurdaten
- Tab. 3 Prozedurdaten der individuellen PV

11 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Ätiologische Faktoren, die zum strukturellen remodelling führen können, S. 2902 (6)
- Abb. 2 Modifizierte European Heart Rhythm Association (EHRA) Symptom Skala, S. 2906 (6)
- Abb. 3 Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern, S. 2916 (6)
- Abb. 4 Arctic Front Advance, Medtronic
<http://www.medtronic.eu/AFS/af-advance/pvi/index.htm>, 18.11.2018
- Abb. 5 Entwicklung der CB Generationen, Medtronic
<https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/ablation-atrial-fibrillation/arctic-front-cardiac-cryoablation-catheter.html>, 09.05.2019

12 Danksagung

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Andreas Metzner, dessen Freude und Elan für sein Fachgebiet in der Zeit unserer Zusammenarbeit auf mich übergesprungen sind. Die Mitarbeit in der Elektrophysiologie während der Datenerfassung werde ich immer in bester Erinnerung behalten. Die ausnahmslos hervorragende Betreuung ist keine Selbstverständlichkeit und soll hier besonders betont werden. Auch während der Verfassung dieser Schrift war er mir mit wertvollen Denkanstößen und hilfreicher Kritik immer eine große Hilfe.

Ebenfalls danken möchte ich Dr. med. Laura Rottner für die gute Zusammenarbeit, sowie Dr. Peter Wohlmuth für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen.

Meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für ihre immerwährende liebevolle Unterstützung, die mich stets auf meinem Weg begleitet und ohne die mein Studium und auch diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.

13 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

14 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe 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.

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

Unterschrift: