

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der II. Medizinischen Abteilung/Kardiologie
der Asklepios Klinik St. Georg

Direktor: Prof. Dr. Stephan Willems

Katheterablation von Vorhofflimmern – Vergleich von erster und zweiter Generation des Kryoballonkatheters

Dissertation

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

vorgelegt von:

Christina Ostmeier, geb. Gienapp
aus Hamburg

Hamburg 2021

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 16.08.2022

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Raphael Twerenbold

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck

Inhaltsverzeichnis

1. Studienziel und Fragestellung	5
2. Einleitung	6
2.1 Bedeutung des Vorhofflimmerns	6
2.3 Ursachen und assoziierte Erkrankungen	7
2.4 Pathophysiologie.....	8
2.4.1 Arrhythmieinduktion	9
2.4.2 Das elektrophysiologische Substrat.....	10
2.4.3 Das pathologische EKG.....	11
2.5 Klinische Aspekte.....	12
2.5.1 Symptomatik.....	12
2.5.2 Diagnostik	12
2.6 Medikamentöse Therapie.....	13
2.6.1. Antithrombotische Therapie	13
2.6.2 Frequenzkontrolle versus antiarrhythmische Therapie	14
2.7 Nicht-medikamentöse Therapie	16
2.7.1 Elektrische Kardioversion	16
2.7.2 Operative Techniken.....	17
2.7.3 Katheterablation.....	17
2.8 Pulmonalvenenisolation	18
2.8.1 Anatomie der Pulmonalvenen.....	19
2.8.2 Energiequellen.....	20
2.8.3 Ablationsstrategien	23
3. Material und Methoden	25
3.1 Patientenkollektiv	25
3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	25
3.3 Prinzip der Kryoballon-Technologie	25
3.4 Der Kryoballon – erste und zweite Generation.....	27
3.5 Kryoballon-Ablation	30
3.5.1 Patientenvorbereitung.....	30
3.5.2 Durchführung der PVI	30
3.5.3 Ablationstechniken.....	32
3.6 Postprozedurales Vorgehen.....	33
3.6.1 Stationäre Nachbehandlung	33

3.6.2	Ambulante Nachkontrolle	34
3.6.3	Datenerhebung	34
3.7	Statistische Analyse	35
4.	Ergebnisse	36
4.1	Patientencharakteristika	36
4.2	Intraprozedurale Parameter	37
4.2.1	Anzahl der Applikationen	37
4.2.2	Prozedurdauer	39
4.2.3	Röntgendurchleuchtungszeit	39
4.2.4	Komplikationen	40
4.3	Nachbeobachtung	40
4.3.1	Rezidivfreiheit	40
4.3.2	Persistierendes Vorhofflimmern	41
4.3.3	Alter der Patienten	42
4.3.4	Dauer des Vorhofflimmerns	43
5.	Diskussion	44
5.1	Langzeiterfolg mit nicht signifikantem Unterschied zwischen Verwendung des Kryoballons der ersten oder zweiten Generation	44
5.2	Signifikant weniger Kälteapplikationen bei Verwendung des Kryoballons der zweiten Generation	45
5.3	Prozedurdauer und Fluoroskopiezeit signifikant kürzer bei Verwendung des Kryoballons der zweiten Generation	46
5.4	Komplikationsrate nicht erhöht bei Verwendung des Kryoballons der zweiten Generation	47
5.5	Kein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko nach Kryoballon-Ablation bei kurzzeitig persistierendem Vorhofflimmern	49
6.	Limitierungen der Arbeit	50
7.	Zusammenfassung	51
8.	Summary	52
9.	Abkürzungsverzeichnis	53
10.	Literaturverzeichnis	56
11.	Danksagung	67
12.	Lebenslauf	68
13.	Eidesstattliche Versicherung	69

1. Studienziel und Fragestellung

Die Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern (VHF) ist ein etabliertes Therapieverfahren. Der Stellenwert der Kryoballon-Ablation neben der Hochfrequenzstrom-Ablation wurde bereits in größeren Studien dargelegt (Kuck et al., 2016).

Das Ziel dieser Studie ist es, die Kryoballonkatheter der ersten und der zweiten Generation (Arctic Front™ bzw. Arctic Front Advance™) hinsichtlich ihrer Effektivität und Effizienz bei der Therapie des Vorhofflimmerns mittels Pulmonalvenenisolation anhand des primären Endpunktes Rezidivfreiheit zu vergleichen. Bezüglich der Effizienz werden verschiedene intraprozedurale Parameter verglichen. Weiterhin erfolgt ein Vergleich der Komplikationsraten und verschiedene Faktoren werden hinsichtlich ihrer prognostischen Aussage analysiert.

Im Detail werden folgende Fragen hinsichtlich des Vergleichs des Kryoballons der zweiten Generation (AFA) mit dem der ersten Generation (AF) bearbeitet:

1. Sind die Erfolgsraten (akut und langfristig) des Arctic Front Advance™ besser?
2. Gibt es eine Reduktion der Prozedurzeiten und/oder der Röntgenstrahlenbelastung?
3. Gibt es prädiktive Faktoren hinsichtlich der Erfolgsrate?
4. Besteht eine erhöhte Komplikationsrate bei der zweiten Generation des Kryoballons?

2. Einleitung

2.1 Bedeutung des Vorhofflimmerns

In Europa gibt es laut der *European Society of Cardiology* (ESC) über 6 Millionen Menschen, die an Vorhofflimmern erkrankt sind (Camm et al., 2010). Zwar schwanken die Zahlen zur Prävalenz in der Bevölkerung von 0,95% bis 2,9% in verschiedenen Studienergebnissen, unumstritten ist jedoch die bedeutende Rolle als die häufigste Herzrhythmusstörung des Erwachsenenalters (Friberg and Bergfeldt, 2013, Go et al., 2001).

Bei der Erkrankung besteht eine enge Korrelation zum Alter. So sind von den unter 55-Jährigen nur 0,1% betroffen, wohingegen 9% der über 80-Jährigen unter dieser Herzrhythmusstörung leiden. 45% der Erkrankten sind 75 Jahre oder älter (Go et al., 2001). Ein anderer Blickwinkel macht deutlich, dass eine von vier Personen im Alter von 40 Jahren damit zu rechnen hat, an Vorhofflimmern zu erkranken (= Lebenszeitrisko von 25%) (Lloyd-Jones et al., 2004). Zusätzlich zeigt sich ein häufigeres Vorkommen bei Männern als bei Frauen (Go et al., 2001). In Anbetracht des demographischen Wandels geht man einer amerikanischen Studie zufolge davon aus, dass sich bis zum Jahre 2050 die Prävalenz mindestens um das 2,5-fache gesteigert haben wird (Go et al., 2001). Dies begründet sich zum einen durch die steigende Inzidenz und zum anderen durch die sinkende Mortalität (Go et al., 2001, Miyasaka et al., 2006, Stefansdottir et al., 2011). Vergleichbare Studien mit Zukunftsaussichten für Europa gibt es zu diesem Zeitpunkt nicht.

Das Vorhofflimmern erlangt nicht nur aufgrund der epidemiologischen Daten eine große klinische Relevanz, sondern auch durch die tragende Rolle bei der Entstehung von thrombembolischen Ereignissen. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein 5-fach höheres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden als Kontrollpatienten (Savelieva et al., 2007). Es ist mit fast 50% die häufigste kardiale Ursache zerebraler Embolien (Mewis et al., 2006). Vorhofflimmern stellt nicht nur ein erhöhtes Risiko für das Eintreten eines Schlaganfalls dar, sondern verschlechtert auch die Prognose gegenüber Schlaganfallpatienten ohne Vorhofflimmern (Steger et al., 2004).

Zudem machen die volkswirtschaftliche Belastung durch vermehrte Krankenhausaufenthalte und die oftmals stark eingeschränkte Lebensqualität der Patienten das Vorhofflimmern weiterhin zu einem wichtigen und aktuellen Thema in der Erforschung verbesserter Therapiealgorithmen (Wattigney et al., 2003, Dorian et al., 2000, Thrall et al., 2006).

2.2 Nomenklatur und Klassifikation

Der Zugewinn an Bedeutung und Häufigkeit des Vorhofflimmerns im klinischen Alltag macht eine eindeutige Klassifikation der Erkrankung insbesondere für die Kommunikation unerlässlich. In der Vergangenheit gab es häufiger Überarbeitungen oder Überlappungen verschiedener Nomenklaturen. So hat sich

im praktischen Gebrauch die Klassifikation von Gallagher & Camm durchgesetzt, die auf dem zeitlichen Verlauf und einer prognostischen Aussage beruht (Gallagher and Camm, 1997). Die in dieser Arbeit verwendeten Termini beziehen sich auf die folgende Nomenklatur.

Erstes Vorhofflimmern:

erste diagnostizierte Flimmerepisode, ohne Information über den bisherigen zeitlichen Verlauf

Paroxysmales Vorhofflimmern (PAF):

wiederkehrende Vorhofflimmerepisoden, bis zu 7 Tage anhaltend im Wechsel mit Sinusrhythmus

Persistierendes Vorhofflimmern:

das Vorhofflimmern hält länger als 7 Tage an oder wird durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion terminiert

Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern:

das Vorhofflimmern persistiert länger als 1 Jahr

Permanentes Vorhofflimmern:

das Vorhofflimmern wird von Patient und Arzt akzeptiert

Die Differenzierung zwischen paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern kann ungenau sein. Es ist üblich, nach 24-48 Stunden des Vorhofflimmerns eine Kardioversion einzuleiten, doch eine spontane Konversion in den Sinusrhythmus nach dieser Zeitspanne ist nicht ungewöhnlich. Bei schwerwiegenden Symptomen oder extrem hoher Herzfrequenz kann eine sofortige Kardioversion notwendig sein und eine Aussage über das Auftreten einer spontanen Terminierung kann nicht mehr getroffen werden.

Die fließenden Übergänge und die Komplexität der Erkrankung sollten sich beim Gebrauch der Klassifikation bewusst gemacht werden (Gallagher and Camm, 1997).

2.3 Ursachen und assoziierte Erkrankungen

Vorhofflimmern kann durch akute Auslöser auftreten wie Alkoholkonsum („*holiday heart syndrome*“), entzündliche Herzerkrankungen, Lungenarterienembolie, chronische Lungenerkrankungen, als postoperative Komplikation nach Herz- und Thoraxoperationen oder bei Grunderkrankungen wie Hyperthyreose. Durch die Identifikation und die adäquate Therapie des akuten Auslösers bzw. der zu

Grunde liegenden Erkrankung, kann das Vorhofflimmern eliminiert werden (Fuster et al., 2001).

Häufig ist Vorhofflimmern assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonus, rheumatischen Herzklappenvitien, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und hypertrophe oder dilatative Kardiomyopathien (Fuster et al., 2006). Als Risikofaktoren sind weiterhin Adipositas und Diabetes mellitus bekannt (Benjamin et al., 1994, Wang et al., 2004).

Bei Abwesenheit von jeglicher kardiovaskulärer oder anderer assoziierter Erkrankung bezeichnete man das Vorhofflimmern bisher als „*lone atrial fibrillation*“, welches bei Patienten im Alter von 60 Jahren oder jünger auftritt (Potpara and Lip, 2011, Kozlowski et al., 2010). Es besteht jedoch wissenschaftliche Uneinigkeit darüber, wie „allein“ bzw. ohne erkennbare Ursache dieses Vorhofflimmern tatsächlich ist und auch über die Prognose dieser Patienten in Bezug auf ein thrombembolisches Geschehen und Mortalität besteht Uneinigkeit. Die neuen Leitlinien haben diese Begrifflichkeit aus der Terminologie gestrichen (Hindricks et al., 2021).

Weitere Einflussfaktoren wie familiäre Prädisposition, sozioökonomische Faktoren, sportliche Aktivität und biochemische Marker sind Gegenstand aktueller Forschung (Kopecky et al., 1987, Kozlowski et al., 2010, Potpara et al., 2012).

Ursächlich können auch andere Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflattern oder atriale Tachykardien sein, die zu Vorhofflimmern „degenerieren“ (Levy et al., 2003).

2.4 Pathophysiologie

Der Zusammenhang zwischen elektrischen Strömen und Muskelkontraktionen sowie deren Bedeutung für die Herzarbeit wurde schon vor dem 20. Jahrhundert erkannt (Moruzzi, 1996, Gensini et al., 2004). Mit der Entwicklung der Elektrokardiographie (EKG) im Jahre 1903 durch den holländischen Physiologen Willem Einthoven stand seither eine grundlegende Methode zur Erforschung dieses Themenfeldes zur Verfügung (Prystowsky, 2008). Wissenschaftler wie Sir Thomas Lewis, Garrey, Yater, Scherf und viele mehr leisteten die Grundlagenforschung zu den Mechanismen. (Prystowsky, 2008, Lewis, 1909, Yater, 1929, Scherf et al., 1948).

Pathophysiologisch ist es wichtig, zwischen der Entstehung und der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns zu unterscheiden. Als Auslöser sind sogenannte Trigger notwendig. Für den Unterhalt der Arrhythmie muss das elektrophysiologische Substrat vorhanden sein. Im Folgenden wird zunächst auf mögliche Trigger eingegangen, um daraufhin das elektrophysiologische Substrat zu erläutern.

2.4.1 Arrhythmieinduktion

Haïssaguerre et al. lokalisierten 1998 erstmals die Ursprünge von Erregungsimpulsen, die zur Initiierung von Vorhofflimmern führen können (Haïssaguerre et al., 1998). 94% dieser so genannten Trigger fanden sich in den Pulmonalvenen, doch auch im rechten Vorhof und an der Hinterwand des linken Vorhofes wurden Impulsquellen registriert (Haïssaguerre et al., 1998). Diese autonomen Stimuli äußern sich in Form von atrialen Extrasystolen. Es wurde beobachtet, dass die Häufigkeit der atrialen Extrasystolen unmittelbar vor dem Beginn der Vorhofflimmerepisoden stark zunimmt (Hnatkova et al., 1998). Ausschlaggebend für die Initiierung einer Episode ist jedoch das Kopplungsintervall der Extrasystolen. Die triggernden Extrasystolen weisen ein signifikant kürzeres Kopplungsintervall auf als die Extrasystolen, auf die keine Vorhofflimmerepisode folgt (Jensen et al., 2004).

In 64% der Fälle fanden Haïssaguerre et al. Einzelherde als Ursache für die repetitiven Entladungen. Bei anderen Patienten waren bis zu vier verschiedene ektopische Herde in den Pulmonalvenen für die Stimuli verantwortlich (Haïssaguerre et al., 1998).

Histologisch konnte in den Pulmonalvenen myokardiales Gewebe nachgewiesen werden, das aus dem linken Atrium in die Venen hineinzieht. Hinsichtlich der Distanz der hineinziehenden Fasern gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Vorhofflimmern und einer Kontrollgruppe (Saito et al., 2000). Doch weisen die Myozyten in den Pulmonalvenen von Vorhofflimmerpatienten eine größere morphologische Variabilität auf und sind ausgeprägter von fibrosiertem Gewebe umgeben (Tagawa et al., 2001, Roux et al., 2004). Zusätzlich wurde bei ihnen eine Verkürzung der atrialen effektiven Refraktärperiode (AERP) detektiert. Betrachtet man das Verhältnis der AERPs in den Pulmonalvenen zu den AERPs im linken Atrium, bestehen auch hier signifikante Unterschiede. Bei Patienten mit Vorhofflimmern sind die AERPs der Pulmonalvenen, insbesondere der proximalen Abschnitte, kürzer als die des linken Atriums. Bei Kontrollpatienten ohne Vorhofflimmern ist dieses Verhältnis umgekehrt (Jais et al., 2002).

Die Rolle des vegetativen Nervensystems bei der Induktion von paroxysmalem Vorhofflimmern wurde noch nicht entschlüsselt. Coumel unterschied als erster zwischen dem vagal induzierten und dem adrenerg induzierten Typ. Vagal induzierte Vorhofflimmerepisoden treten häufiger bei jüngeren Patienten ohne offensichtlich kardiale Vorerkrankung und meist in der Nacht auf, folgend auf eine Episode von Bradykardie. Im Gegensatz dazu wurde die adrenerge Induktion in Zusammenhang mit Stresssituationen und am Tage auftretend beschrieben. Ferner besteht eine stärkere Assoziation zu höherem Alter und anderen kardialen Grunderkrankungen (Coumel, 1996). Der genaue Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus ist noch ungeklärt, doch wird die These unterstützt, die Balance bzw. Imbalance der beiden Gegenspieler sei von tragender Bedeutung und nicht die alleinige Aktivierung einer einzelnen Komponente (Fioranelli et al., 1999).

2.4.2 Das elektrophysiologische Substrat

Das elektrophysiologische Substrat bildet die Grundlage für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns. Lange sah man in ektopten Herden, die unkontrolliert Impulse abfeuern, eine ausreichende Erklärung für den Pathomechanismus des Vorhofflimmerns. Diese Hypothese wurde jedoch bereits 1914 durch Garrey angezweifelt, dessen Experimente ergaben, dass für den Erhalt des Vorhofflimmerns eine kritische Masse an Gewebe vorhanden sein muss (Garrey, 1914). Nach Auslösung eines irregulären Rhythmus durch elektrische Stimulation stellte er fest, dass das Vorhofflimmern verebbte, wenn das atriale Gewebe eine zu geringe Masse besaß. Daraus zogen die Forscher die Schlussfolgerung, dass dem Vorhofflimmern ein komplexerer Mechanismus zu Grunde liegen muss (Prystowsky, 2008, Garrey, 1914).

Ende der 50er Jahre veröffentlichten Moe et al. ihre wichtige „*multiple wavelet*“-Hypothese (Moe and Abildskov, 1959). Diese geht von der Existenz multipler Erregungswellen aus, die den Vorhof durchlaufen. Diese Wellen können nur existieren, wenn sie kontinuierlich auf erregbares Myokardgewebe treffen. Die Erregungsfronten können in einander laufen, sich teilen oder gegenseitig blockieren und somit auslöschen.

Für das Fortbestehen der Erregungskreise ist die Wellenlänge maßgeblich. Diese ist das Produkt aus Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärzeit des Gewebes.

$$(\text{Wellenlänge} = \text{Leitungsgeschwindigkeit} \times \text{Refraktärzeit})$$

Ist das Produkt klein genug, können die Erregungswellen im Vorhof kreisen, ohne auf refraktäres Gewebe zu treffen. Dadurch bleibt das Vorhofflimmern bestehen. Hieraus schlossen die Autoren, dass eine Verkürzung der absoluten Refraktärzeit und/oder die Verminderung der intraatrialen Leitungsgeschwindigkeit das Auftreten und die Aufrechterhaltung der Arrhythmie begünstigen (Moe and Abildskov, 1959).

Ein weiterer Mechanismus des Vorhofflimmerns ist das elektrische *Remodeling*. Durch das Vorhofflimmern wird ein elektrophysiologischer Anpassungsprozess des Vorhofmyokards hervorgerufen. Es konnte nachgewiesen werden, dass das Vorhofflimmern eine Verkürzung der AERP bewirkt. Die verkürzte AERP begünstigt das Fortbestehen des Vorhofflimmerns („*AF begets AF*“) (Wijffels et al., 1995). Grundlage für diese elektrophysiologische Anpassung ist der veränderte Calciumhaushalt der Myozyten. Durch eine hochfrequente Depolarisation während der Arrhythmie findet eine Calciumüberladung der Zelle statt. Diese wird durch einen verminderten Calciumeinstrom ausgeglichen. Dadurch verkürzen sich das Aktionspotential und die Refraktärzeit (Van Wagoner et al., 1999).

Bedeutungsvoll sind auch die Beobachtungen von Wijffels et al., dass sich die AERP bei höheren Frequenzen weniger verkürzt als bei niederen Herzfrequenzen. Die physiologische Anpassungsfähigkeit der Refraktärzeit an die Herzfrequenz ist

somit aufgehoben (Wijffels et al., 1995, Wijffels et al., 1997).

Das elektrische *Remodeling* geht gleichzeitig mit einem strukturellen *Remodeling* einher. Der verminderte Calciumstrom bewirkt eine Einschränkung der atrialen Kontraktionskraft. Dadurch wird die Compliance des flimmernden Atriums erhöht, das Gewebe gibt nach und der Vorhof dilatiert (Schotten et al., 2003). Histologisch sind hypertrophierte Myozyten, der Verlust von Sarkomeren (Myolyse) und fibrosiertes Gewebe nachweisbar (Allessie et al., 2002, Frustaci et al., 1997). Die strukturellen Veränderungen sorgen für ein Herabsetzen der Leitfähigkeit des Myokards und begünstigen somit den Erhalt und die Progression des Vorhofflimmerns. Diese Beobachtung liefert eine Erklärung für die klinische Erfahrung, dass lange bestehendes PAF oft in persistierendes Vorhofflimmern übergeht und es mit zunehmender Dauer der Arrhythmie immer schwieriger wird, in einen Sinusrhythmus zu konvertieren (Godtfredsen, 1975).

Das elektrische und strukturelle *Remodeling* ist in der Regel reversibel. Konvertiert das Herz in einen anhaltenden Sinusrhythmus, kann sich das Gewebe elektrophysiologisch und strukturell wieder vollständig erholen. Das Ausmaß der Regenerationszeit ist von der vorbestehenden Erkrankungsdauer abhängig und kann zwischen wenigen Tagen und einigen Wochen variieren (Yu et al., 1999, Hobbs et al., 2000, Manning et al., 1995).

2.4.3 Das pathologische EKG

Definitionsgemäß handelt es sich bei Vorhofflimmern um eine supraventrikuläre Tachykardie. Aufgrund der ungeordneten und schnellen Erregungen der Vorhöfe spricht man auch von einer „Tachyarrhythmia absoluta“. Die Vorhöfe kontrahieren mit einer Frequenz von 350-600 Schlägen pro Minute. Bei intaktem Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) werden nur einige der Erregungen unregelmäßig auf die Kammern übergeleitet, wodurch ventrikuläre Frequenzen von 90-170 Schlägen pro Minute erreicht werden (Camm et al., 2010). Im EKG äußert sich dies durch ein Fehlen der P-Wellen, die ersetzt sind durch Flimmerwellen (undulierende Grundlinie). Diese weisen Schwankungen in Amplitude, Morphologie und Frequenz auf. Es besteht eine Unregelmäßigkeit der RR-Intervalle:



Abbildung 1: Vorhofflimmern im EKG: unregelmäßige RR-Intervalle, keine P-Welle abgrenzbar, undulierende Grundlinie.

<https://mein.sanofi.de/therapiegebiete/vorhofflimmern/definition>; Stand 08.07.2021

2.5 Klinische Aspekte

2.5.1 Symptomatik

Auch wenn bei manchen Patienten fast 70% der Vorhofflimmerepisoden asymptomatisch ablaufen, stellt das Vorhofflimmern bei einer Vielzahl von Patienten eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität dar (Fetsch et al., 2004, Page et al., 1994). Neben Palpitationen, Schwindel, Thoraxschmerz und Dyspnoe klagen Patienten über eine allgemein verminderte Leistungsfähigkeit (Rho and Page, 2005).

Angelehnt an die Klassifikation der *New York Heart Association* (NYHA) bei Herzinsuffizienz gibt die *European Heart Rhythm Association* (EHRA) eine Einteilung der Symptome bei Vorhofflimmern in vier Stadien vor. Diese Einteilung, und somit das Ausmaß der Symptome, hat Einfluss auf die Wahl der Therapie.

EHRA I	- keine Symptome
EHRA IIa	- leichte Symptome (normale Alltagstätigkeiten nicht beeinträchtigt)
EHRA IIb	- mittelschwere Symptome (normale Alltagstätigkeiten nicht beeinträchtigt, aber Patient ist durch die Symptome beunruhigt)
EHRA III	- schwere Symptome (normale Alltagstätigkeiten beeinträchtigt)
EHRA IV	- invalidisierende Symptome (normale Alltagstätigkeiten eingestellt)

2.5.2 Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese, die körperliche Untersuchung einschliesslich des Pulsstatus und die Auskultation des Thorax sind unverzichtbare Bestandteile der initialen Diagnostik bei Verdacht auf Vorhofflimmern.

Das wichtigste Verfahren der Vorhofflimmerdiagnostik ist das EKG. Für die Diagnosesicherung ist ein während der Flimmerepisode abgeleitetes EKG ausreichend. Dazu kommen entweder ein 12-Kanal-EKG, ein Langzeit-EKG oder ein *Event-Recording* zum Einsatz. Gleichwohl kann ein EKG, insbesondere bei paroxysmalem Vorhofflimmern mit selten auftretenden Flimmerepisoden, auch unauffällig sein.

Im Bedarfsfall sollte deswegen eine angepasste Differentialdiagnostik erfolgen:

- Labor: Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Schilddrüsenparameter
- Blutdruckmessung
- transthorakale und/oder transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss von Herzerkrankungen (z.B. Klappenvitien)
- Belastungs-EKG oder Stress-Echokardiographie zum Ausschluss von Herzdurchblutungsstörungen
- Herzkatheteruntersuchung zur Beurteilung des vaskulären Status

2.6 Medikamentöse Therapie

2.6.1. Antithrombotische Therapie

Nach der Diagnosestellung sollte möglichst schnell über die Notwendigkeit zur antithrombotischen Therapie entschieden werden. Durch die asynchrone Erregung und die asynchronen Kontraktionen der Vorhöfe kommt es lokal zu einer verminderten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Hierdurch ist die Entstehung von Thromben begünstigt, die thrombembolische Ereignisse wie Schlaganfälle auslösen können (Savelieva et al., 2007).

Das Schlaganfall-Risiko wird mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score berechnet. Die enthaltenen Parameter sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

Tabelle 1: Parameter und Punkteverteilung beim CHA₂DS₂-VASc-Score

Risiko		Score
C	Chronische Herzinsuffizienz	1
H	(arterieller) Hypertonus	1
A ₂	Alter ≥ 75	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall/TIA	2
V	Vaskuläre Erkrankung (KHK, pAVK, etc.)	1
A	Alter 65-74	1
Sc	Sex – weibliches Geschlecht	1

TIA= transitorisch ischämische Attacke, KHK= koronare Herzkrankheit, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit

Nach Leitlinien der ESC sollte wie folgt gehandelt werden (Hindricks et al., 2021):

Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 bei Männern und 1 bei Frauen wird eine antithrombotische Therapie als nicht erforderlich erachtet. Bei diesen Patienten sollte nach 4-6 Monaten eine klinische Wiedervorstellung mit Reevaluation des Schlaganfall-Risikos erfolgen. Ältere Leitlinien sahen bei dieser Patientengruppe noch Acetylsalicylsäure (ASS) als Therapiemöglichkeit vor, doch aufgrund von geringer Effektivität bei bedeutendem Blutungsrisiko unter Einnahme von ASS wurde hiervon Abstand genommen (Sjalander et al., 2013).

Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥1 bei Männern und ≥ 2 bei Frauen sollte eine orale Antikoagulation (OAK) erwogen werden. Dies geschieht unter Einschätzung des Blutungsrisikos (siehe HAS-BLED-Score) und Einbezug des Patientenwunsches.

Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 bei Männern oder ≥ 3 bei Frauen wird eine OAK empfohlen. Hierzu sollten die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK; z.B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) gegenüber Vitamin K Antagonisten (z.B. Phenprocoumon, Warfarin) bevorzugt verwendet werden. Bei Patienten mit VHF und mechanischer Herzklappe oder mittelschwerer bis schwerer Mitralklappenstenose werden Vitamin K Antagonisten empfohlen (Hindricks et al., 2021).

Zusätzlich zum Schlaganfallrisiko sollte beim Erwägen einer antithrombotischen Therapie auch das individuelle Blutungsrisiko ermittelt werden. Dies kann mit dem HAS-BLED-Score geschehen.

Tabelle 2: Parameter und Punkteverteilung beim HAS-BLED-Score

Parameter		Score
H	Unkontrollierter arterieller Hypertonus (>160 mmHg systolisch)	1
A	Abnormale Nieren- oder Leberfunktion	1 oder 2
S	Ischämischer oder haemorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese	1
B	Blutung (stattgefundene größere Blutung, Anämie oder schwere Thrombozytopenie)	1
L	Labile INRs	1
E	<i>Elderly</i> (Alter > 65)	1
D	Drogen oder Alkohol	1 oder 2

INR= international normalized ratio

Der Score soll helfen, das Risiko-Nutzen-Verhältnis besser einschätzen zu können. Ab einem Score von 3 besteht ein hohes Blutungsrisiko, was Anlass zur Vorsicht und zum engmaschigen Monitoring gibt (Lane and Lip, 2012, Hindricks et al., 2021).

2.6.2 Frequenzkontrolle versus antiarrhythmische Therapie

Bei der Wahl der medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns gibt es zwei Prinzipien, auf denen man die Therapie aufbauen kann. Entweder man entscheidet sich für eine Frequenzkontrolle oder für eine Rhythmuskontrolle. Die Wahl der Strategie ist abhängig von verschiedenen Faktoren und ist jedem Patienten individuell anzupassen. Zu den ausschlaggebenden Faktoren gehören

unter anderem die Art des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend oder langanhaltend persistierend), das Vorhandensein von strukturellen Herzerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz, Symptomatik, Alter und Wunsch des Patienten (Gillis et al., 2011, Levy, 2001). Als Überblick dient Tabelle 3.

Tabelle 3: entscheidende Faktoren für die Wahl der Therapiestrategie, herausgegeben von der *Canadian Cardiovascular Society* (Gillis et al., 2011)

Bevorzugt Frequenzkontrolle	Bevorzugt Rhythmuskontrolle
Persistierendes VHF	Paroxysmales VHF
	Neu diagnostiziertes VHF
Wenig symptomatisch	Stärker symptomatisch
Alter \geq 65 Jahre	Alter $<$ 65 Jahre
Arterieller Hypertonus	Kein arterieller Hypertonus
Keine Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte	Exazerbation der Herzinsuffizienz durch das VHF
Therapiemisserfolg mit vorheriger AAD	Kein Therapiemisserfolg mit AAD
Patientenwunsch	Patientenwunsch

Die Tachyarrhythmie ist ursächlich für die meisten Symptome bei Vorhofflimmern. Aufgrund ineffizienter Pumpleistung sinkt das Herzminutenvolumen, was Dyspnoe, Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit und Synkopen hervorrufen kann.

Bei der Frequenzkontrolle wird keine Kardioversion in den Sinusrhythmus, sondern das Erlangen einer möglichst physiologischen Herzfrequenz angestrebt. Hierfür kommen negativ chronotrop wirkende Pharmaka zum Einsatz, zu denen die Substanzen der antiarrhythmischen Medikamente (*antiarrhythmic drugs*, AAD) Klasse II (Betarezeptorenblocker; z.B. Metoprolol) und Klasse IV (Calciumkanalblocker; z.B. Verapamil) sowie Digitalispräparate gehören (Gillis et al., 2011, Camm et al., 2010).

Die Rhythmuskontrolle hingegen strebt die Wiederherstellung eines anhaltenden Sinusrhythmus an. Insbesondere AADs der Klasse Ic (Natriumkanalblocker; z.B. Propafenon, Flecainid) und Klasse III (Kaliumkanalblocker; z.B. Amiodaron, Sotalol) gelten hierfür als Mittel der Wahl (Camm et al., 2010).

Die Frage nach der besseren Therapieform kann pauschal nicht beantwortet werden. Bezüglich einer Verbesserung der Symptome unterscheiden sich die Berichte der Patienten nicht (Hohnloser et al., 2000).

Die AFFIRM – Studie (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management*) zeigte sowohl für die Behandlungsstrategie der Frequenzkontrolle als auch für die Rhythmuskontrolle ein gehäuftes Auftreten von Krankenhausaufenthalten aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (*cardiovasculare hospitalization* = CVH), vermehrt allerdings unter der Verwendung von kardiovertierenden Medikamenten (AADs Klasse Ic und Klasse III). Mortalität, intensivmedizinische Betreuung und nicht-kardiovaskulärbedingter Tod traten gehäuft unter Amiodaron (AAD Klasse III) auf (Saksena et al., 2011). Der Frequenzkontrolle konnte in verschiedenen Studien eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Rhythmuskontrolle nachgewiesen werden und zeigte zudem eine Überlegenheit bezüglich der Hospitalisierung und dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (Crijns, 2005, Wijffels and Crijns, 2004, Wyse et al., 2002).

Das angestrebte Ziel eines dauerhaften Sinusrhythmus scheint mit den momentan verfügbaren Medikamenten schwer erreichbar oder nur unter Inkaufnahme von starken Nebenwirkungen verbunden zu sein. Neben der Etablierung von nebenwirkungsärmeren Medikamenten kann man Erwartungen in die nicht-medikamentösen Therapieoptionen legen.

2.7 Nicht-medikamentöse Therapie

Neben der medikamentösen Therapie stehen heutzutage eine Vielzahl weiterer Therapieoptionen zur Verfügung. Im Folgenden werden diese kurz erläutert, um nachfolgend den Schwerpunkt auf die Katheterablation zu legen.

2.7.1 Elektrische Kardioversion

Als nicht-medikamentöse Therapie kann bei Vorhofflimmern eine elektrische Kardioversion durchgeführt werden. Mittels zweier Elektroden, die auf den Thorax des sedierten Patienten geklebt werden, wird die externe elektrische Kardioversion EKG-synchronisiert vorgenommen. Hierbei wird der Stromimpuls R-Zacken-getriggert appliziert, um das Induzieren eines Kammerflimmerns zu verhindern. Dies bedeutet, dass bei Registrierung der R-Zacke durch das Gerät in einem zeitlichen Abstand von ca. 10-30 ms ein Stromstoß abgegeben wird. Durch den Stromimpuls findet eine gleichzeitige Depolarisation und Synchronisation der Myokardzellen statt. So kann eine geordnete Erregungsbildung wiederhergestellt werden.

Zwar ist die elektrische Kardioversion in den allermeisten Fällen erfolgreich (70-94%), doch aufgrund einer hohen Rezidivrate wird häufig anschliessend eine medikamentöse Rezidivprophylaxe durchgeführt (Blich and Edoute, 2006, Van Gelder et al., 1991).

2.7.2 Operative Techniken

Unter den zur Verfügung stehenden operativen Therapieformen des Vorhofflimmerns stellt heute noch die MAZE-Prozedur den Goldstandard dar. Dieses chirurgische Verfahren wurde 1987 von Cox et al. entwickelt und legte den Grundbaustein für weitere interventionelle Therapien bei Vorhofflimmern. Während der MAZE-Prozedur werden von dem Chirurgen Inzisionen nach einem bestimmten Muster in den rechten und linken Vorhof gesetzt. Durch diese Schnittsetzung ist die elektrische Ausbreitung nur entlang eines festgelegten Weges vom Sinusknoten zum AV-Knoten möglich. Ähnlich eines Labyrinths (englisch: „*maze*“), enden die anderen Wege in „Sackgassen“, in denen die elektrischen Erregungen verebben. Auf diese Weise wird das gesamte Vorhofmyokard zwar erregt, doch können keine kreisenden Wellenfronten entstehen. So kann der *Reentry*-Mechanismus des Vorhofflimmerns unterbunden werden. Das rechte und linke Vorhofohr sowie die Pulmonalvenen werden komplett von den Vorhöfen elektrisch isoliert, wodurch Areale mit Triggerpotentialen abgeschottet werden und die kritische myokardiale Masse verringert wird (Cox et al., 1991).

In einem 8,5 Jahres-Follow-Up zeigten sich 93% der Patienten rezidivfrei. Bei den übrigen 7% konnte mit zusätzlichen Antiarrhythmika ein dauerhafter Sinusrhythmus erreicht werden (Cox et al., 1996).

Diese Operationstechnik ist jedoch sehr invasiv und anspruchsvoll, weswegen sie nur an wenigen kardiologischen Zentren von Herzchirurgen durchgeführt wird.

2.7.3 Katheterablation

Neben invasiven Operationstechniken stellt die Katheter-basierte Ablation ein weiteres Verfahren der nicht-medikamentösen Therapie von Vorhofflimmern dar. In verschiedenen Studien zeigte sich für die Katheterablation eine Überlegenheit gegenüber der medikamentösen Therapie hinsichtlich eines dauerhaften Sinusrhythmus, Verbesserung der Symptome, der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten (Jais et al., 2008, Pappone et al., 2006, Wilber et al., 2010).

In der Regel wird die Katheterablation bei Patienten empfohlen, bei denen trotz medikamentöser antiarrhythmischer Therapie symptomatisches Vorhofflimmern auftritt. Den Leitlinien der ESC folgend wird das Verfahren in erfahrenen Zentren sogar als Therapieoption der ersten Wahl bei ausgewählten Patienten eingesetzt, die keine oder minimale Herzerkrankungen vorweisen und bei niedrigem Risiko für prozedurassoziierte Komplikationen unter symptomatischem paroxysmalen Vorhofflimmern leiden (Members et al., 2012).

2.7.3.1 AV-Knotenablation

Eine anfängliche interventionelle Strategie zur Erlangung der Symptombefreiung ist die AV-Knotenablation. Bei Patienten mit therapierefraktärem Vorhofflimmern kann nach ESC-Leitlinie auch heute noch als palliative Maßnahme eine AV-Knotenablation stattfinden. Nachfolgend sind stets die Implantation eines Herzschrittmachers und auch eine permanente Antikoagulation notwendig, da das Vorhofflimmern auf Vorhofebene bestehen bleibt (Kirchhof et al., 2017).

2.7.3.2 Weiterentwicklung der Katheterablation

Da sich die chirurgische MAZE-Technik als sehr effektiv aber aufgrund des invasiven Vorgehens auch als risikobehaftet und nicht für jeden Patienten geeignet erwiesen hatte, versuchte man in den 80er und 90er Jahren per Katheterverfahren die Schnittsetzungen durch Verödungslinien nachzuahmen. Man wollte mittels eines Ablationskatheters gezielt Myokardgewebe der Vorhöfe veröden und so dessen elektrische Leitfähigkeit strukturiert limitieren.

1994 gelang Haissaguerre et al. die erste erfolgreiche Durchführung an einem Patienten (Haissaguerre et al., 1994). Jedoch erwies sich diese Technik als technisch schwer umsetzbar und erzielte nur niedrige Erfolgsraten (Ernst et al., 1999, Haissaguerre et al., 1996).

Nach der wegweisenden Entdeckung der ektopen Foki in den Pulmonalvenen als Trigger des Vorhofflimmerns, ging man dazu über, direkt die Foki innerhalb der Pulmonalvenen zu abladieren. Die Ablation des pulmonalvenösen Gewebes war jedoch mit einer hohen Komplikationsrate verbunden, insbesondere mit postinterventionellen Pulmonalvenenstenosen (Chen et al., 1999, Robbins et al., 1998, Holmes et al., 2009). Auch durch die individuelle Anatomie jeder Pulmonalvene und die damit verbundenen technischen Schwierigkeiten und das Auftreten von multifokaler Ektopie blieben die erhofften Therapieerfolge aus (Gerstenfeld et al., 2001).

Deshalb wurde das Prinzip des Verfahrens dahingehend verändert, dass nicht direkt innerhalb der Pulmonalvene sondern am Übergang der Pulmonalvene zum linken Vorhof entlang des antralen Gewebes abladiert wurde.

Dieses Grundprinzip wurde in verschiedenen Ablationskonzepten realisiert, die im folgenden Abschnitt erläutert werden.

2.8 Pulmonalvenenisolation

Die Pulmonalvenenisolation (PVI) stellt mittlerweile eine effektive und fest etablierte Methode bei der Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern dar. Beim persistierenden Vorhofflimmern hat jedoch über einen längeren Zeitraum ein Remodeling des Vorhofmyokards stattgefunden, wodurch zusätzlich eine

Substratmodifikation in Form von Myokardverödungen notwendig sein kann (Chen et al., 2012, Matsuo et al., 2012). Auf dieses Vorgehen wird in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht näher eingegangen, sondern der Schwerpunkt auf die PVI mittels Kryoballon gelegt.

2.8.1 Anatomie der Pulmonalvenen

Die Einmündungen der Pulmonalvenen (PV) in den linken Vorhof sind interindividuell sehr variabel ausgeprägt. Sie können sowohl transversal, schräg und vertikal auf den Vorhof treffen als auch sich bereits vor der Einmündung zu einem gemeinsamen Ostium vereinigen. Konfluierende superiore und inferiore Venen wurden linksseitig häufiger beobachtet als septal (Moubarak et al., 2000).

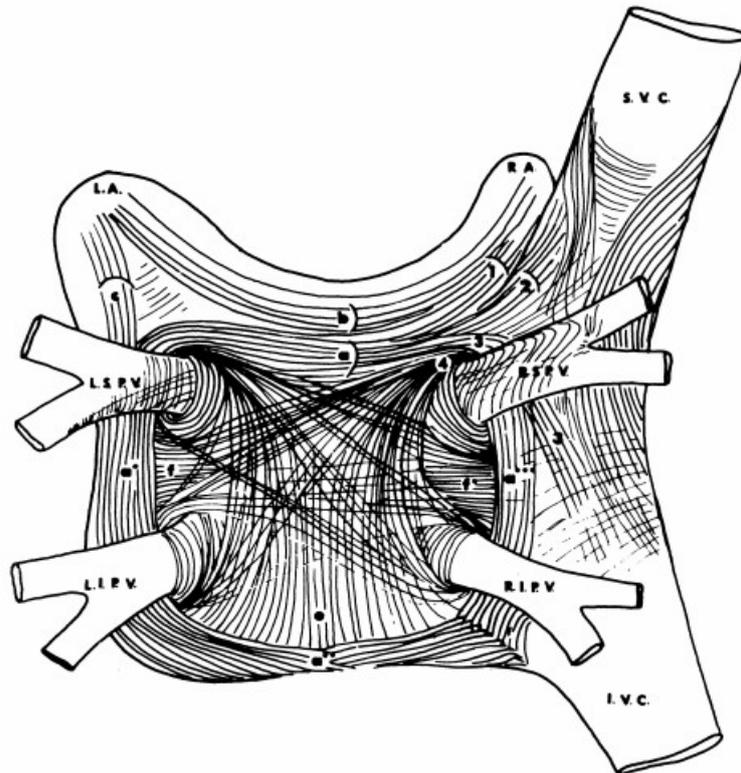
Diese komplexe Anatomie kann bei vielen Katheterverfahren eine vorherige Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig machen. Beim Kryoballonkatheter-Verfahren kann präprozedural oft auf eine zusätzliche Bildgebung verzichtet werden.

Beim Übergang vom Atrium zu den Pulmonalvenen sind für die elektrophysiologische Untersuchung auch die Verläufe der Myokardfasern von Bedeutung. Zwar bestehen individuelle Abweichungen, doch lässt sich ein allgemeines Muster erkennen. Dieses besteht aus einem Faszikel, der um alle vier PV-Ostien verläuft. Abzweigend aus dem großen zirkulären Faszikel, ziehen Stränge zu den einzelnen Ostien und bilden sphinkterähnliche Strukturen. Desweiteren kreuzen sich mehrere unterschiedlich verlaufende Stränge an der Hinterwand des Atriums (siehe Abbildung 2).

Vom Atrium strahlen longitudinal Muskelfasern in die PV ein (Nathan and Eliakim, 1966).

Vergleicht man die vier PV bezüglich der Reichweite der einstrahlenden Fasern, finden sich in den oberen Venen durchschnittlich längere Fasern als in den unteren. Die rechte inferiore Pulmonalvene weist durchschnittlich die kürzesten Muskelfasern auf. Weder die Länge der einstrahlenden Fasern noch ihr paralleler bzw. nicht-paralleler Verlauf innerhalb der Gefäße erlauben eine Aussage über Arrhythmogenität (Saito et al., 2000). Innerhalb der Venen sind die Fasern Adventitia angelagert und durch eine fettreiche Bindegewebsschicht von der Media getrennt (Saito et al., 2000, Steiner et al., 2006). Sie verlaufen nicht nur longitudinal, sondern auch zirkulär und schräg (Nathan and Eliakim, 1966).

Das Wissen über die anatomischen und elektrophysiologischen Gegebenheiten ist essentiell für das Verfahren der PVI. Auf dem Gebiet der kathetergeführten PVI gibt es mehrere Konzepte, die sich sowohl in der Wahl der Energiequelle als auch in ihrer Ablationsstrategie unterscheiden.



*Abbildung 2:
Allgemeines Muster der oberflächlichen Verläufe der myokardialen Fasern entlang der Hinterwand des linken Vorhofs (Nathan and Eliakim, 1966)*

2.8.2 Energiequellen

2.8.2.1 Hochfrequenzstrom-Ablation

Der Hochfrequenzstrom (=Radiofrequenz, RF) ist die am längsten etablierte und am meisten untersuchte Energiequelle der Katheterablation (Huang, 1991, Manolis et al., 1994).

Bei der RF-Ablation wird hochfrequenter Wechselstrom über die Katheterspitze auf das anliegende Gewebe appliziert. Abhängig vom praktizierenden Untersucher bzw. dem Standard des elektrophysiologischen Labors wird der Strom mit einer Frequenz zwischen 300kHz - 1MHz und einer Leistung zwischen 15 – 50W erzeugt. Auch der Zeitraum wird von verschiedenen Laboren mit unterschiedlicher Maximaldauer (30s – 120 s) begrenzt (Manolis et al., 1994, Haissaguerre et al., 2000, Mansour et al., 2004, Kuck et al., 2012).

Ab einer Gewebetemperatur von ca. 55°C denaturieren die Proteine und es resultiert eine Koagulationsnekrose des ablatierten Gewebes. Die Läsion ist gekennzeichnet durch einen hämorrhagischen Randsaum und eine makroskopisch erkennbare weißlich-gelbe Verfärbung (Deneke et al., 2005). Histologisch fallen Fett- und Knorpelablagerungen auf, sowie das Vorhandensein von chronischen Entzündungszellen. Im zeitlichen Verlauf entwickelt sich dadurch

eine inhomogene Narbe, die eine elektrische Leitfähigkeit des Gewebes verhindert (Huang et al., 1987).

2.8.2.2 Kryoenergie

Die Entstehung von Gewebeläsionen durch Kryoenergie („*kryos*“ altgriechisch: Frost, Eis) kann man grundsätzlich in zwei Phasen unterteilen. Diese gliedern sich in die Sofortreaktion während des Gefrier- und Aufwärmvorgangs und die Spätreaktion, bei der es aufgrund des Zusammenbruchs der Mikrozirkulation zu progressiven Schäden kommt (Gage and Baust, 1998).

Schon das Abfallen der Temperatur bewirkt eine Beeinträchtigung der Zellfunktion und stört zunehmend die Zellstruktur und den -stoffwechsel. Belässt man es bei der Nutzung des Kryoballons bei gemäßigteren Temperaturen von $>23^{\circ}\text{C}$, sind die Zelleffekte reversibel (Getman et al., 2019). Auf dieser Tatsache beruht das Prinzip des *ice mappings*. Hierbei kann der Untersucher die Funktionalität potentieller Ablationsziele testen, bevor er das Gewebe permanent verödet (Skanes et al., 2002).

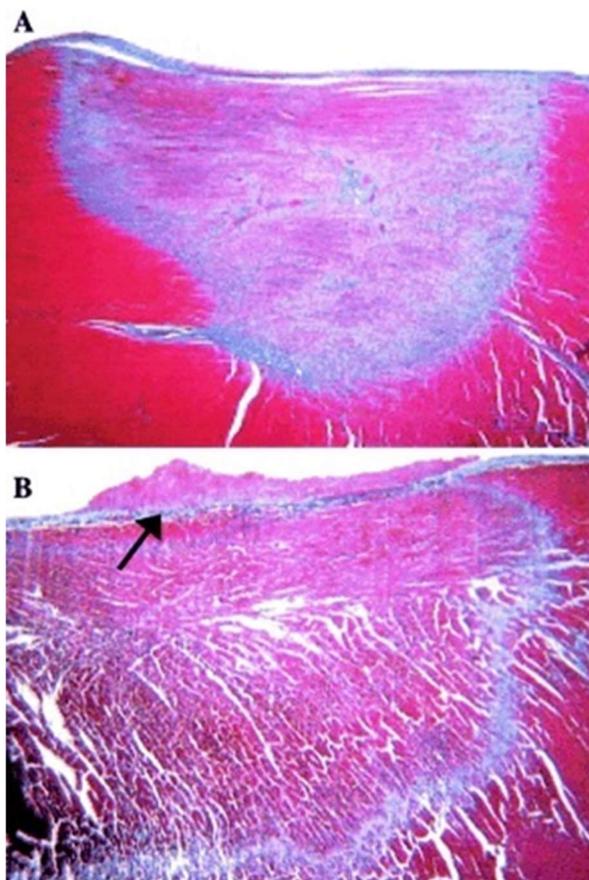
Fällt die Temperatur in den Gefrierbereich, kommt es zu extrazellulärer Eiskristallbildung. Diese zieht ein hyperosmolares extrazelluläres Milieu nach sich, wodurch es zum Wasserentzug aus der Zelle kommt. Die Zelle schrumpft, Membranen und Zellbestandteile werden beschädigt (Gage and Baust, 1998). Diesem Mechanismus schreibt man die größte Bedeutung für die Letalität der Zelle zu und die Auswirkungen sind umso größer, je rapider die Temperatur abfällt (Whittaker, 1984, Skanes et al., 2002, Gage and Baust, 1998).

Als *solution effect* bezeichnet man die ansteigende intrazelluläre Elektrolytkonzentration, welche die Enzymfunktion beeinträchtigt und somit zum Zelltod beiträgt (Lovelock, 1953). Dieses Phänomen tritt bei Temperaturen um -20°C auf. Zeitgleich bildet sich auf der Oberfläche des Katheters eine Eisschicht aus, die am Endokard festfriert (Chun et al., 2009).

In der frühen Aufwärmphase fusionieren die Eiskristalle zu noch größeren Formationen und verursachen weiteren Schaden (Skanes et al., 2002). Während das Eis schmilzt, wird der Extrazellulärraum hypoosmolar, wodurch Wasser in die beschädigte Zelle einströmt und sie letztlich lysiert (Gage and Baust, 1998).

Für die Spätreaktion ist der Einfluss der Kryoenergie auf die Mikrozirkulation verantwortlich. Sie bewirkt eine lokale Vasokonstriktion bis hin zum Stillstand des Blutflusses innerhalb des gefrorenen Gewebes. Mit wieder ansteigender Temperatur entwickelt sich eine hyperämische Vasodilatation, verbunden mit lokaler Ödembildung, die bis zu 24 Stunden lang fortschreitet (Gage and Baust, 1998). Durch die Endothelschädigung innerhalb des gefrorenen Areals kommt es zur Entstehung von Mikrothromben, die kleine Gefäße okkludieren. Es resultiert ein Arrest der Mikrozirkulation, der eine lokale Ischämie und Gewebsnekrosen verursacht (Skanes et al., 2002, Gage and Baust, 1998). Die entstehenden Läsionen sind gekennzeichnet durch ein homogenes Erscheinungsbild, bestehend

aus fibrosiertem Gewebe, welches gut abgrenzbar vom umliegenden vitalen Gewebe ist (Skanes et al., 2002). Im Gegensatz zu den Läsionen nach RF-Ablation weisen kryoabladierte Areale keine chronischen Entzündungszeichen auf. Die Endothelschäden sind geringer und auch das Gewebe unmittelbar unter der Ablationsläsion wird geschont (Rodriguez et al., 1998, Skanes et al., 2002, Avital et al., 2003). Diese Charakteristika sind Grund für die geringere Thrombogenität der Kryoablation (Khairy et al., 2003).



A) eine Woche nach Kryoablation

B) eine Woche nach RF-Ablation

Man beachte die homogenere Läsion in Abbildung A mit einer scharfen Begrenzung zum umliegenden Gewebe.

In Abbildung B markiert der Pfeil eine Thrombusbildung.

*Abbildung 3:
Histologische Präparate von Ablationsläsionen nach RF- und nach Kryoablation
(Khairy et al., 2003)*

2.8.2.3 Weitere Energiequellen

Vor einigen Jahren wurde das Verfahren der endoskopisch geführten Laser-Katheterablation (*visually-guided laser ablation, VGLA*) entwickelt. Weltweit, vor allem in Deutschland, wird diese Technik bereits in erfahrenen Zentren praktiziert

(Reddy et al., 2009, Dukkipati et al., 2013). Mittels eines Ballonkatheters, der mit einem Endoskop ausgestattet ist, kann unter Sicht eine Punkt-für-Punkt-Ablation der Pulmonalvenen stattfinden. Als Energiequelle wird ein Laser verwendet. Eine hohe akute Erfolgsrate von 95% und eine Rezidivfreiheit von 62% der Patienten nach 12 Monaten kommen den Ergebnissen der schon lange etablierten RF-Ablation gleich (Dukkipati et al., 2012).

2.8.3 Ablationsstrategien

Neben verschiedenen Energiequellen finden auch unterschiedliche Ablationsstrategien bei der PVI Einsatz.

2.8.3.1 Segmentale PVI

Die segmentale PVI wurde erstmals von der Arbeitsgruppe um Haïssaguerre beschrieben (Haïssaguerre et al., 1998, Haïssaguerre et al., 2000). Bei dieser Strategie sind sogenannte *breakthroughs* die Zielstrukturen der Ablation. Dies sind Übergangsstellen von myokardialen Fasern aus der Pulmonalvene in den Vorhof. Bei ostiennaher elektrophysiologischer Ableitung der Pulmonalvenenpotentiale (PVP) zeigen sich diese als früheste Aktivierung. Die gezielte Ablation dieser speziellen Strukturen kann die Venen vom Vorhof isolieren (Haïssaguerre et al., 2000). Für dieses Verfahren sind Langzeitserfolgsraten zwischen 52% und 81% publiziert. Trotz Berücksichtigung einer möglichst ostiennahen Ablation treten laut einiger Studien bei bis zu 17% der Patienten schwere Komplikationen in Form von relevanten Pulmonalvenenstenosen auf (Scanavacca et al., 2000, Yu et al., 2001, Purerfellner et al., 2006, Oral et al., 2002, Deisenhofer et al., 2003).

2.8.3.2 Zirkumferentielle PVI

Im Jahre 2000 publizierten Pappone et al. mit der zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation (CPVI) eine neue Ablationsstrategie (Pappone et al., 2000). Hierbei werden vom Untersucher kontinuierliche Ablationslinien mit einem Abstand von ≥ 5 mm um die Pulmonalvenen-Öffnungen erzeugt. Gestützt ist dieses Verfahren auf den Einsatz eines 3D -Mappingsystems, das eine exakte Applizierung aneinanderliegender fokaler Läsionen zur Entstehung einer kontinuierlichen Linie ermöglicht. Bei paroxysmalem Vorhofflimmern wurden mit dieser Methode in frühen Studien langfristige Erfolgsraten von über 85% erreicht (Pappone et al., 2001, Oral et al., 2003).

Während die Erstbeschreiber alle vier Ostien separat umkreisten, werden bei der heute angewandten modifizierten Technik jeweils die beiden ipsilateralen Pulmonalvenen mit 1-2 cm Abstand zu den Ostien gemeinsam zirkulär isoliert. Arentz et al. konnten zeigen, dass dadurch die Röntgendurchleuchtungszeit reduziert und die Rezidivfreiheit erhöht wird (Khaykin et al., 2009, Arentz et al., 2007).

2.8.3.3 Ballonkatheterverfahren

Als Alternative zu der Punkt-für-Punkt-Ablation steht bei der Wahl des Katheters ein Kryoballonkatheter zur Verfügung. Dieser kann als einziges Instrument mit nur einer Applikation pro Vene eine zirkuläre Läsion im antralen Bereich erzeugen (Chun et al., 2009). Das genaue Verfahren der Kryoballon-Ablation und deren Vor- und Nachteile werden in den folgenden Kapiteln der vorliegenden Arbeit detailliert erläutert.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von April 2011 bis Januar 2013 wurden insgesamt 100 aufeinanderfolgende Patienten im Elektrophysiologischen Untersuchungs (EPU) – Labor in der Asklepios Klinik St. Georg/Hamburg) mittels Kryoballon behandelt. Um die unterschiedlichen Ballonkatheter zu vergleichen, wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, mit deren Auswertung sich die vorliegende Arbeit befasst.

Auf Grund der unterschiedlichen Generationen der verwendeten Kryoballonkatheter ergeben sich zwei Patientengruppen.

Gruppe 1: erste Generation Kryoballon (Arctic Front™)
50 Patienten im Zeitraum von April 2011 bis November 2012

Gruppe 2: zweite Generation Kryoballon (Arctic Front Advance™)
50 Patienten im Zeitraum von Juli 2012 bis Januar 2013

3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden konsekutive Patienten mit symptomatischem, medikamentenrefraktärem paroxysmalen Vorhofflimmern oder kurzzeitig persistierendem Vorhofflimmern (<3 Monate) eingeschlossen.

Da Thromben im linken Herzen ein erhebliches Risiko für systemische Embolien, insbesondere für einen Schlaganfall, darstellen, wurden bei jedem Patienten intrakardiale Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) ausgeschlossen. Zusätzlich wurde bei diesem bildgebenden Verfahren die Größe des linken Vorhofs bestimmt und die Herzklappen beurteilt.

Ausschlusskriterien waren bereits durchgeführte linksatriale (LA) Ablationen, LA-Diameter von >55mm, schwere Herzklappenvitien und Kontraindikationen zur postinterventionellen oralen Antikoagulation.

3.3 Prinzip der Kryoballon-Technologie

Schon seit den 70er Jahren findet die Kryoenergie Anwendung bei der Verödung von kardialem Gewebe zur Therapie von supraventrikulären Tachykardien (Harrison et al., 1977). Dieser ursprünglich chirurgische Eingriff entwickelte sich weiter zu einer katheterbasierten Technik, bei der zunächst das fokale Applizieren der Kryoenergie beibehalten wurde.

Die Entwicklung des Kryoballons zur elektrischen Isolation der Pulmonalvenen galt als bahnbrechende Technologie, die eine PVI mittels einer einzigen Applikation pro Vene theoretisch möglich macht. Neben dem Punkt-für-Punkt-Prinzip der RF-Ablation stellt der Kryoballon eine effiziente und moderne Option dar (Sorgente et al., 2010).

Das Kryoballon-System besteht aus der Kryokonsole, einer steuerbaren Schleuse, die das Vorschieben des Kryoballonkatheters ermöglicht, und dem Kryoballonkatheter selbst. Weitere Instrumente wie ein Diagnostikkatheter, transeptale Schleusen, ein Führungsdraht und ein spiraler Mappingkatheter sind für die Prozedur notwendig.

Der Katheter besitzt an seiner Spitze einen doppelwandigen Ballon der deflektierbar ist (siehe Abbildung 4).

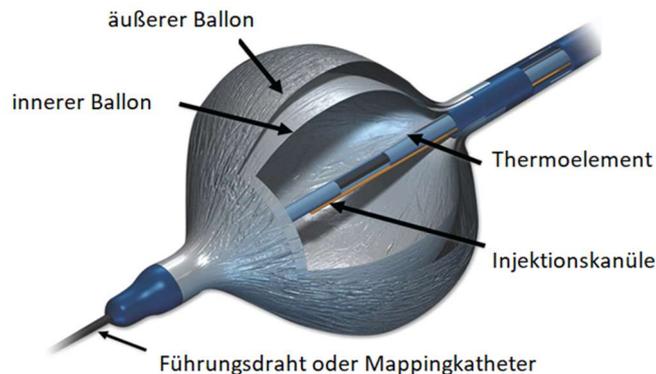


Abbildung 4 : Aufbau des Kryoballonkatheters

Der Ballon wird über einen Führungsdraht oder einen spiralen Mappingkatheter in die Pulmonalvene eingeführt. Das Kühlmittel wird in den inneren Ballon über die Injektionskanüle injiziert. Der äußere Ballon bietet Schutz, falls Schäden am inneren Ballon entstehen sollten. Über das Thermoelement kann die Temperatur registriert werden. Modifizierte Abbildung (Georgiopoulou et al., 2017)

Aus der Kryokonsole gelangt ein flüssiges Kühlmittel (Distickstoffmonoxid; N_2O) über eine Injektionskanüle in das Innere des Ballons. Dort erfährt es aufgrund von Druckveränderungen einen Phasenwechsel vom flüssigen in den gasförmigen Zustand, wodurch eine innere Ballontemperatur von ca. $-80^{\circ}C$ entsteht. Während das Kühlmittel verdampft, entzieht es dem umliegenden Gewebe Wärme und verursacht so die thermalen Läsionen.

Der Kryoballon ist mit einem zentralen Lumen ausgestattet, welches das Einführen eines Führungsdrahtes oder das Injizieren von Kontrastmittel distal des Ballons möglich macht. Über die Kontrastmitteldarstellung kann der lückenlose Kontakt des Ballons zum ostialen bzw. antralen Gewebe sichergestellt werden (siehe Abbildung 5). Ein Zurückfließen des Kontrastmittels ins Atrium würde eine Repositionierung zur Optimierung des Ballon-Gewebe-Kontaktes erfordern.



Abbildung 5:

Der Kryoballon in einer linken oberen Pulmonalvene während der Injektion von Kontrastmittel. Vollständige Okklusion des Ostiums durch den Kryoballon; das Kontrastmittel verbleibt distal des Ballons. (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN)

Bei der Navigation des Ballons zum gewünschten Zielort ist sowohl eine steuerbare Schleuse als auch die Lenkbarkeit des Ballons selbst über den Griff des Katheters von Wichtigkeit. Ist die exakte Position des inflatierten Ballons erreicht, kann über die Kryokonsole die Applikation des Kühlmittels durchgeführt werden. Anschließend wird das erwärmte Kühlmittel über ein Vakuum wieder zurück in die Konsole transportiert und über das Gasableitungssystem des Krankenhauses entfernt.

Die Konsole gibt sowohl in numerischer als auch in grafischer Form Auskunft über den Systemstatus, die Ablationszeit und Kathetertemperaturen und speichert die Daten des Patienten und der Prozedur. Diese eingriffsbezogenen Informationen können zur externen Datenspeicherung übertragen werden.

3.4 Der Kryoballon – erste und zweite Generation

Bereits im Jahre 2007 kam der Kryoballon der ersten Generation (Arctic Front™, Medtronic Inc.) erstmals zur klinischen Anwendung (Van Belle et al., 2007). Seit 2012 ist die zweite Generation (Arctic Front Advance™, Medtronic Inc.) im klinischen Einsatz, welche sich unter anderem durch ein modifiziertes System der Injektionsdüsen auszeichnet (Bordignon et al., 2012). Während die erste Generation nur 4 Düsen zur Injektion des Kühlmittels aufweist, besitzt der neue Ballon 8 Düsen. Durch die erhöhte Anzahl der Injektionsdüsen können diese dichter zueinander angeordnet werden. Eine Illustration hierzu zeigt Abbildung 6.

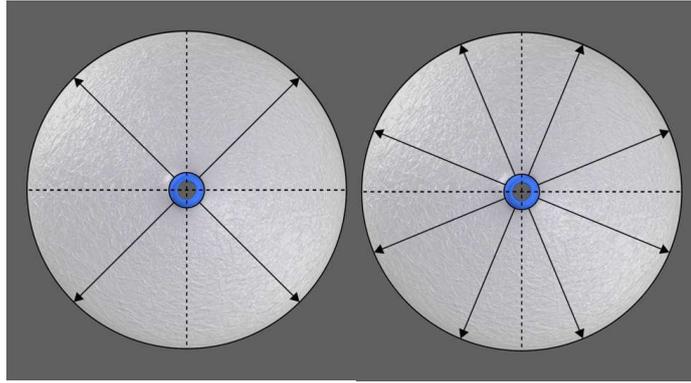


Abbildung 6:

Der Kryoballon unterschiedlicher Generationen im Horizontalschnitt mit skizzenhafter Darstellung der Anordnung der Injektionsdüsen.

links: Arctic Front™ mit 4 Injektionsdüsen; rechts: Arctic Front Advance™ mit 8 Injektionsdüsen (Coulombe et al., 2013)

Durch dichter angeordnete Düsen wird eine homogenere Kühlung und dadurch eine gesteigerte Effizienz erwartet.

Zusätzlich ist eine distale Kühlung des Ballons gewährleistet, da die Position der Injektionskanüle verändert wurde. Beim Arctic Front™ war die Injektionskanüle proximal der röntgendichten Markierung mit einem Abstand von 7mm zum distalen Pol positioniert. Beim Arctic Front Advance™ wurden die Positionen getauscht, wodurch sich eine Reduktion des Abstandes der Injektionskanüle vom Pol auf 2,5mm ergibt (siehe Abbildung 7).

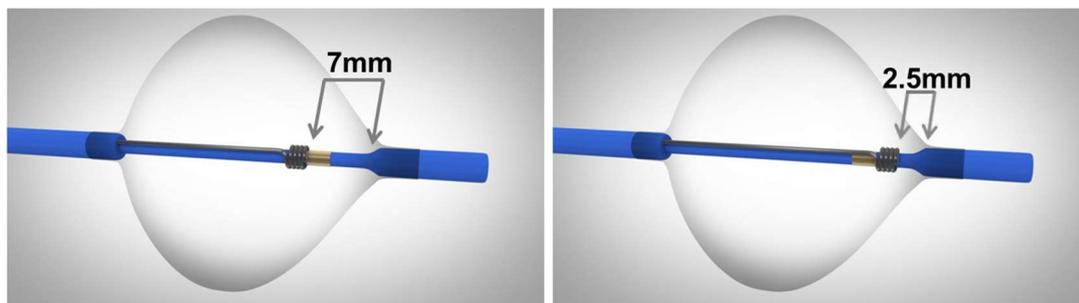


Abbildung 7: *Skizzenhafte Darstellung der Kryoballons unterschiedlicher Generationen*

links: Arctic Front™; rechts: Arctic Front Advance™

Man beachte die unterschiedliche Anordnung der Injektionskanüle und der röntgendichten Markierung. Hierdurch wird der Abstand der Injektionskanüle zum distalen Ende des Ballons beim Arctic Front Advance™ auf 2,5 mm verkürzt (Casado-Arroyo et al., 2013).

Dieses überarbeitete System ermöglicht eine homogenere Kühlung der kompletten distalen Ballon-Hemisphäre (siehe Abbildung 8).

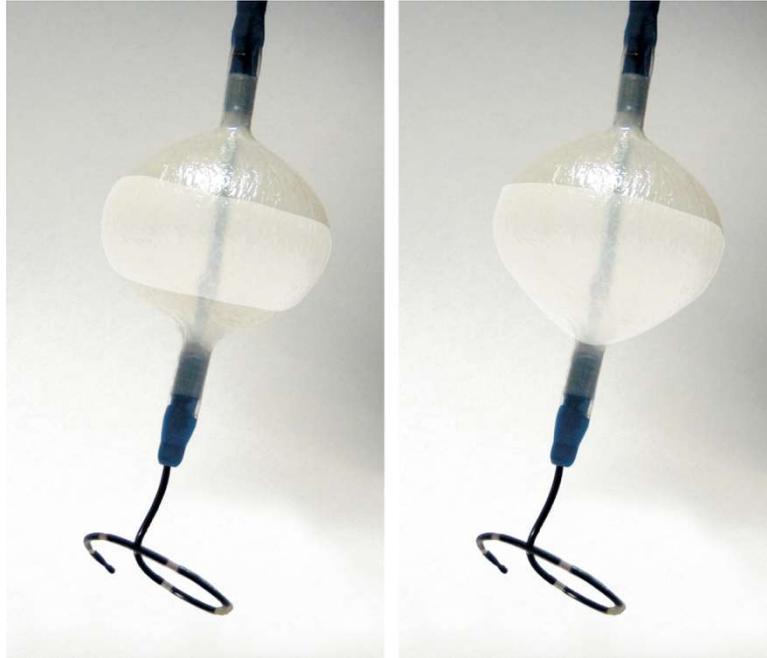


Abbildung 8:

Illustriert ist der gekühlte Bereich der unterschiedlichen Ballongenerationen bei Durchführung eines Kühlvorgangs.

links: Arctic Front™, keine Kühlung des distalen Pols

rechts: Arctic Front Advance™, durch die distalere Position der Injektionskanüle wird die gesamte distale Hemisphäre gekühlt (Metzner et al., 2013).

Beide Generationen stehen mit einem Ballondurchmesser von 23mm und 28mm im inflatierten Zustand zur Verfügung. In den Prozeduren dieser Studie verwendeten die Untersucher unabhängig vom Pulmonalvenen-Durchmesser ausschließlich den 28mm-Ballon.

Je kleiner der Ballondurchmesser ist, desto distalere Positionen innerhalb der Pulmonalvenen können erreicht werden. Dies führt zum einen zu einer engeren Lagebeziehung zu angrenzenden Strukturen wie dem Nervus phrenicus und dadurch zu einem erhöhten Komplikationsrisiko (z.B. Phrenicusparesie, PNP) (Andrade et al., 2011, Martins et al., 2014). Zum anderen konnten mehrere Studien belegen, dass eine proximalere Ablation im Bereich des Antrums langfristig eine erfolgreichere Isolation bewirkt als weiter distal gelegene Narbenareale (Arora et al., 2003, Verma et al., 2004, Kojodjojo et al., 2010).

Aufgrund der gesteigerten Effizienz des Kühlvorgangs und des möglicherweise erhöhten Komplikationsrisikos durch niedrigere Temperaturen (z.B. thermale Ösophagusläsionen, ETL), wurde bei der zweiten Generation der Kühl-Zyklus von 300s auf 240s pro Applikation verkürzt (Metzner et al., 2013). Dies ist die einzige generationsspezifische Unterscheidung im Ablationsprotokoll.

3.5 Kryoballon-Ablation

3.5.1 Patientenvorbereitung

Erfolgte im Vorfeld eine Antikoagulation mit Phenprocoumon wurde diese präinterventionell abgesetzt und eine INR von <2 zum Zeitpunkt der Intervention angestrebt. Die AAD-Therapie nicht unterbrochen.

Mindestens einen Tag vor der geplanten Intervention wurden die Patienten stationär aufgenommen.

Zum Ausschluss intrakardialer Thromben, zur Bestimmung der Vorhofgröße und der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie zur Beurteilung der Herzklappen erhielt jeder Patient einen Tag vor der Ablation eine TEE. Weitere bildgebende Verfahren zur Darstellung der Pulmonalvenen oder der Vorhöfe wurden nicht durchgeführt.

Mindestens 24 Stunden vor der Prozedur Intervention wurden die Patienten aufgeklärt und ein schriftliches Einverständnis wurde von ihnen eingeholt.

Die Patienten mussten ab dem Vorabend der Intervention nüchtern bleiben.

3.5.2 Durchführung der PVI

Während der gesamten Prozedur wurden die Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur) überwacht. Alle Eingriffe fanden unter tiefer Sedierung mittels Bolusapplikation von Midazolam und Sufentanil i.v. sowie unter kontinuierlicher Infusion von Propofol 1% (10mg/1ml) mit einer Laufrate von 10-45 ml/h statt.

Über die Vena femoralis wurden Zugänge für zwei Diagnostikkatheter geschaffen. Ein 7F Katheter (Webster, Biosense Webster, Inc, Diamond Bar, CA) wurde im Koronarvenensinus (CS) positioniert und ein 6F Katheter (Webster, Biosense Webster, Inc) entlang der His-Bündel-Region. Ein Zugang über die Vena subclavia wurde nur gewählt, wenn es nicht möglich war, den CS-Katheter über die Vena femoralis zu positionieren.

Daraufhin führte man unter fluoroskopischer Überwachung und mithilfe der modifizierten Brockenbrough-Technik eine doppelte oder singuläre (je nach verwendetem Mapping-Katheter) transseptale Punktion durch. Danach wurden zwei respektive eine 8,5 F transseptale Schleuse (SL1, St. Jude Medical, Inc, St. Paul, MN) im linken Vorhof positioniert.

Nach erfolgreicher transseptaler Punktion wurde ein Bolus Heparin 100 IE/kg i.v. verabreicht und die Antikoagulation mit einer angestrebten aktivierten Gerinnungszeit (*activated clotting time*, ACT) von > 300 s fortgeführt.

Die SL1-Schleuse wurde durch eine 12 F steuerbare transseptale Schleuse (FlexCath®, Medtronic, Inc, Minneapolis, MN) ersetzt und im linken Vorhof positioniert. War noch der Mapping-Katheter Lasso™ (Biosense Webster, Inc.) im Einsatz, wurde eine zweite transseptale Schleuse zur Positionierung in die

Pulmonalvene genutzt. Seit Markteinführung des Achieve Mapping-Katheters™ (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN), der zusätzlich die Funktion des Führungsdrahtes erfüllt und über das interne Lumen des Ballonkatheters eingeführt werden kann, ist die zweite transseptale Punktion nicht mehr notwendig.

Die transseptalen Schleusen wurden stetig mit heparinisierter Kochsalz (NaCl)-Lösung (500 IE/ 50 ml) (8,5 F: 10 ml/h und 12 F: 20 ml/h) gespült, um der Bildung von Thromben und Luftembolien vorzubeugen.

Mittels selektiver Angiographie in zwei Ebenen (*right anterior oblique*= RAO 30° und *left anterior oblique*= LAO 40°) wurden die einzelnen Pulmonalvenen dargestellt.

Unter Einsatz der steuerbaren 12 F-Schleuse und eines Führungsdrahts (Amplatz Stiff Wire™) oder des Achieve Mapping- Katheters™ (15 oder 20 mm Diameter), wurde der Kryoballon *over-the-wire* in das Pulmonalvenenostium eingeführt.

Innerhalb des Vorhofes wurde der Ballon inflatiert und entlang des Antrums der gewählten Pulmonalvene positioniert. Der Ballon-Gewebe-Kontakt wurde mittels Kontrastmittelgabe (Iomeprol, Imeron®, Verhältnis 1:1 mit 0,9% NaCl-Lösung) verifiziert. Nach Start des Kühlvorgangs wurden die lokalen Temperaturen stets über einen Sensor im Ballon registriert.

Nach elektrischer Isolation der Pulmonalvene, verifiziert durch den spiralen Mappingkatheter, wurde in dieser Studie in beiden Gruppen ein zusätzlicher Kühlzyklus (*bonus-freeze*) appliziert.

Bei Applikationen an den rechten Pulmonalvenen (RPV) fand eine kontinuierliche Stimulation (12 mA, 2,9 ms) des rechten Nervus phrenicus (PN) über einen weiteren Katheter in der oberen Hohlvene (SVC) statt. Die Reizbeantwortung in Form einer Zwerchfellkontraktion wurde durch den Untersucher in taktile Form überprüft. Der Kühlvorgang wurde sofort unterbrochen, sobald die Reizbeantwortung ausblieb. Beim Auftreten einer Phrenicusparese wurde entlang der septalen Pulmonalvenen keine weitere Kryoenergie appliziert.

Sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Generation wurde über eine transorale Temperatursonde (SensiTherm , St. Jude Medical, Inc) kontinuierlich die ösophageale Temperatur überwacht. Die Sonde wurde auf gleicher Höhe und in möglichst kurzer Distanz zum Ballon positioniert und je nach Bedarf mithilfe der Fluoroskopie rejustiert. Aufgrund der niedrigeren Temperaturen, die vom Ballon der zweiten Generation erwartet wurden, wurde in der zweiten Gruppe ein Cut-off-Wert der ösophagealen Temperatur mit +10°C festgelegt, um das Auftreten von thermalen Ösophagusläsionen (ETL) zu verhindern (Metzner et al., 2013). Für jede Pulmonalvene wurde jeweils die niedrigste ösophageale Temperatur dokumentiert.

Im Anschluss an die Isolation aller Pulmonalvenen erfolgte eine 30-minütige Wartezeit, an deren Ende die elektrische Isolation erneut überprüft wurde. Der Endpunkt der Kryoablation war erreicht, wenn alle Pulmonalvenen dauerhaft isoliert waren.

3.5.3 Ablationstechniken

Für verschiedene anatomische Gegebenheiten der Pulmonalvenen wurden spezielle Ablationstechniken entwickelt. Die im Folgenden beschriebenen Techniken fanden in den Prozeduren der Studie Anwendung.

3.5.3.1 *Hockey stick*- Technik

Diese Strategie wurde bei Patienten angewandt, bei denen der direkte Zugang zur linken unteren Pulmonalvene nicht zu einer kompletten Okklusion führte. Hierbei wird der Führungsdraht im inferioren Ast der linken inferioren Pulmonalvene platziert. Daraufhin wird die Schleuse in superior-posteriorer Ausrichtung innerhalb des linken Vorhofs mit maximaler Krümmung vorgeschoben. Dieses Vorgehen resultiert in einer Hockeyschläger-Konfiguration der steuerbaren Schleuse und führt zu einer kompletten Okklusion der Pulmonalvene (siehe Abbildung 9).

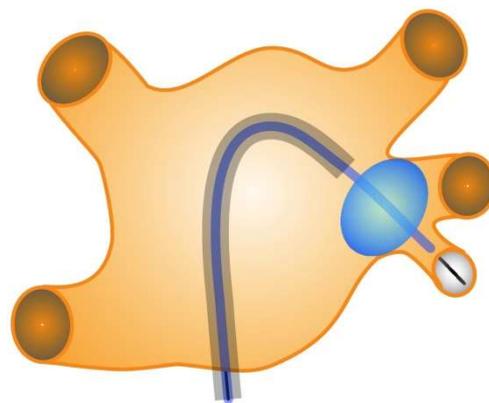


Abbildung 9: Ablationsmanöver „hockey stick“.

Der Führungsdraht wird in dem unteren Ast der linken inferioren Pulmonalvene platziert und der Ballon aus superior-posteriorer Ausrichtung positioniert. Dadurch kann eine vollständige Okklusion der linken inferioren Pulmonalvene erreicht werden (Chun et al., 2009).

3.5.3.2 *Pull-down*-Technik

Bei der *pull-down*-Technik wird der Ballon parallel zum Ostium positioniert, sodass der Kontakt zum superioren Anteil der Pulmonalvene gegeben ist. Trotz bestehender Lücke zum inferioren Teil des Ostiums wird die Kryoapplikation gestartet. Nach 60 Sekunden Kryoapplikationsdauer und optimalem superioren Ballon-Gewebe-Kontakt werden Schleuse und Ballon als Einheit zurückgezogen, um die inferiore Lücke zu schließen und die vollständige Okklusion des Ostiums zu erzielen (siehe Abbildung 10).

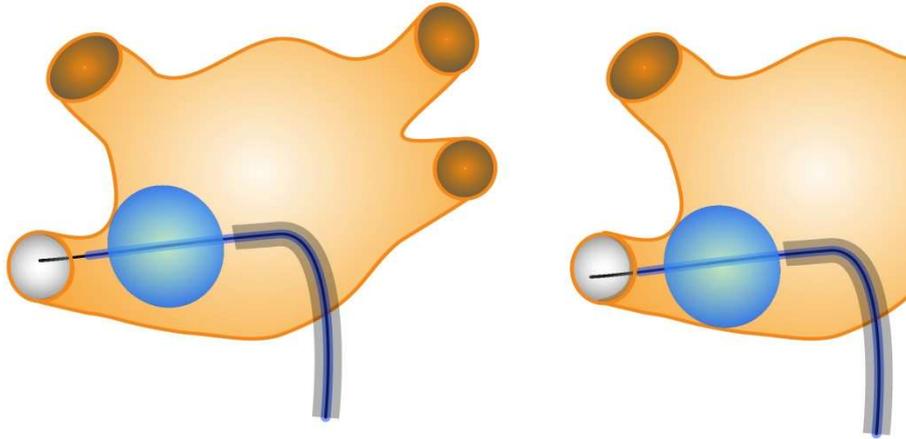


Abbildung 10: Pull down-Manöver.

links: inferiore Lücke zwischen Ballon und Ostium bei Beginn der Kryoapplikation.
rechts: nach Festfrieren des Ballons am superioren Bereich der Pulmonalvene wird der Ballon nach unten gezogen und dadurch die inferiore Lücke geschlossen (Chun et al., 2009).

3.5.3.3 Crosstalk-Technik

Für die linksseitigen Pulmonalvenen steht die *crosstalk*-Technik zur Verfügung. Die Isolation mittels Kryoballon wird zunächst in der oberen linken Pulmonalvene (LSPV) begonnen. Nach der Applikation wird mittels Mappingkatheter die vollständige Isolation überprüft. Können trotz Ablation weiterhin Pulmonalvenenpotentiale im inferioren Anteil der LSPV abgeleitet werden, kann alternativ, statt Abgabe einer erneuten Kälteapplikation entlang der LSPV, der Kryoballon in die untere linke Pulmonalvene (LIPV) platziert werden. Während der Kälteapplikation entlang der LIPV kann durch die enge Lagebeziehung der beiden linksseitigen Pulmonalvenen oftmals die simultane Isolation beider Venen beobachtet werden. Die PVI wird mittels Mappingkatheter in beiden Venen verifiziert und bei erfolgreicher Isolation eine zusätzliche Applikation pro Vene abgegeben.

3.6 Postprozedurales Vorgehen

3.6.1 Stationäre Nachbehandlung

Im direkten Anschluss an die Prozedur wurde eine transthorakale Echokardiographie (TTE) zum Ausschluss eines Perikardergusses durchgeführt. Die Patienten bekamen für 24h einen Druckverband der inguinalen Punktionsstellen und Bettruhe verschrieben.

Zur Überbrückung der Antikoagulation wurde 6 Stunden postprozedural die halbe gewichtsadaptierte, therapeutische Dosis niedermolekularen Heparins (NMH)

verabreicht. Am Folgetag bekamen die Patienten morgens die volle gewichtsadaptierte und abends die halbe gewichtsadaptierte Dosis NMH. Anschließend konnte die Phenprocoumon-Therapie mit einer Ziel-INR von 2-3 wieder aufgenommen und für 3 Monate fortgesetzt werden. Im Anschluss daran sollte nach dem individuellen CHA₂DS₂-VASc-Score über das Absetzen oder Fortführen neu entschieden werden.

Des Weiteren erhielten die Patienten am Folgetag eine weitere TTE zum Ausschluss eines Perikardergusses. Bei Punktion der Vena subclavia wurde zusätzlich postprozedural eine Röntgenuntersuchung des Thorax zum Ausschluss eines Pneumothorax durchgeführt. Frührezidive wurden durch ein 24h-EKG ausgeschlossen.

Die vorangegangene AAD-Therapie wurde für weitere 3 Monate fortgeführt. Die Patienten erhielten einen Protonen-Pumpen-Inhibitor (PPI), dessen Einnahme für 6 Wochen poststationär fortgesetzt wurde.

3.6.2 Ambulante Nachkontrolle

Die ambulante Nachkontrolle beinhaltete jeweils nach 3, 6 und 12 Monaten ein 12-Kanal- und ein Langzeit-EKG.

3.6.3 Datenerhebung

Über die klinikinterne Unternehmenssoftware SAP wurden Arztbriefe und Befunddokumentationen verschiedener Untersuchungen (z.B. TEE, EPU) erfasst, um Basischarakteristika und intraprozedurale Parameter darzustellen.

Zur Erhebung der Langzeiterfolgsrate wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Sie wurden zu Rezidiven, Reablationen, antiarrhythmischer Medikation und nach EKGs durch den Haus- oder Facharzt befragt. Diese wurden telefonisch beim jeweiligen Arzt angefordert und per Fax erhalten. Ausgewertet wurden sie von Ärzten des EPU-Labors AK St. Georg. Ein Rezidiv wurde definiert als symptomatische oder dokumentierte tachyarrhythmische Episode von länger als 30 Sekunden. Eine sogenannte *blanking period* von 3 Monaten wurde festgelegt. In diesem postablativen Zeitraum treten häufiger transiente Rhythmusstörungen auf, die als frühe Rezidive atrialer Tachyarrhythmien (*early recurrence of atrial tachyarrhythmias*, ERAT) bezeichnet werden. Da diese nur eine fragliche Aussagekraft über spätere Rezidive besitzen, wird dieser Zeitraum bei der Bewertung der Langzeiterfolgsrate oftmals ausgespart.

Die Basischarakteristika und intraprozeduralen Parameter der Gruppe 2 wurden unmittelbar mit der Prozedur oder periprozedural durch Einsehen der Krankenakte erhoben. Zur Erfassung der langfristigen Erfolgsrate wurde wie in Gruppe 1 verfahren.

3.7 Statistische Analyse

Die Daten wurden folgendermaßen zusammengefasst:

Stetige Werte wurden mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Kategorielle Daten wurden mit Anteilen und Häufigkeiten dargestellt.

Unterschiede in Prozedur- und Durchleuchtungszeit zwischen den Gruppen wurden mit dem Welch-Zwei-Stichproben t-Test auf logarithmisch transformierten Daten geprüft. Die Daten wurden mit Boxplots grafisch dargestellt.

Die Rezidivfreiheit wurde mit Kaplan-Meier Kurven präsentiert. Unterschiede in der Rezidivfreiheit nach Alter, Gruppe und AF-Typ wurden mit einem Cox Proportional Hazards Modell geprüft. Effekte auf die Rezidivfreiheit wurden mit Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Analysen wurden mit R (R Core Team 2020) durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Gruppe 1

Mit dem Kryoballon der ersten Generation wurden 50 Patienten, darunter 25 Männer (50%), behandelt. Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 63 (± 11) Jahre. 34/50 (68%) Patienten wurden aufgrund von paroxysmalem und 14/50 (28%) Patienten aufgrund von kurzzeitig persistierendem Vorhofflimmern ablatiert. Ein Patient wies ein PAF mit Vorhofflattern und ein Patient eine atriale Tachykardie auf.

Die erstmalige Symptomatik des Vorhofflimmerns konnte nicht bei allen Patienten anamnestiziert werden, doch bestand die Herzrhythmusstörung im Durchschnitt seit 60 (± 53) Monaten.

Von den 50 Patienten bestand bei 35 Personen (70%) ein arterieller Hypertonus. 7/50 (14%) Patienten wiesen eine strukturelle Herzerkrankung (*structural heart disease*, SHD) auf.

Ein Diabetes mellitus Typ 2 war bei 9/50 (18%) Patienten bekannt.

Durch die präprozedurale TEE wurde ein durchschnittlicher Durchmesser des linken Vorhofs von 43,6 mm ($\pm 7,1$ mm) ermittelt. Nur Patienten mit einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion wurden für die Ablation zugelassen.

Gruppe 2

Das Patientenkollektiv in Gruppe 2 bestand aus 50 Patienten, davon 32 Männer (64%) und 18 Frauen (36%). Das Durchschnittsalter bei Durchführung der Ablation betrug 61 (± 11) Jahre. 36/50 (72%) Patienten litten unter paroxysmalem Vorhofflimmern und 14/50 (18%) unter kurzzeitig persistierendem Vorhofflimmern. Im Durchschnitt bestand das Vorhofflimmern seit 34 (± 38) Monaten.

Ein arterieller Hypertonus lag bei 37/50 (74%) Patienten vor. Bei 7/50 (14%) Patienten wurde eine SHD und bei 8/50 (16%) ein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert. Die durchschnittliche linke Vorhofgröße betrug 43,3 ($\pm 5,1$) mm. Eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Patientencharakteristika aus Gruppe 1 und 2.

	Gruppe 1(n=50)	Gruppe 2(n=50)
Männliches Geschlecht (n)	25 (50%)	32 (64%)
Alter (Jahre)	63 ± 11	61 ± 11
PAF (n)	34 (68 %)	36 (72 %)
Dauer des VHF (Monate)	60 ± 53	34 ± 38
Arterieller Hypertonus (n)	35 (70 %)	37 (74 %)
SHD (n)	7 (14 %)	7 (14 %)
Diabetes mellitus Typ 2 (n)	9 (18 %)	8 (16 %)
Vorhofgröße (mm)	43,6 ± 7,1	43,3 ± 5,1

4.2 Intraprozedurale Parameter

4.2.1 Anzahl der Applikationen

Die Untersucher protokollierten bei jeder Prozedur die Anzahl der Applikationen bis zur Isolation pro Vene (siehe Tabelle 5).

In Gruppe 2 war bei 62 % der Patienten nur jeweils eine Applikation pro Vene notwendig, um eine elektrische Isolation zu erreichen. In Gruppe 1 war dies bei nur 24 % der Fall.

Betrachtet man alle identifizierten Venen, so wurden in Gruppe 1 130/184 (71%) der Venen mit der ersten Applikation isoliert und in Gruppe 2 169/191 (88%).

Insgesamt wurden in Gruppe 2 mit einem p-Wert von < 0,001 signifikant weniger Applikationen bis zur Isolation benötigt als in Gruppe 1. Dieser Unterschied bezieht sich auf die Gesamtheit der unterschiedlichen Venen (LSPV, LIPV, LCPV, RSPV, RIPV). Ein signifikanter Unterschied für die einzelnen Venen und die beiden Patientengruppen konnte statistisch nicht ermittelt werden.

Tabelle 5: Anzahl der Applikationen pro Vene bis zur Isolation

Anzahl an Applikationen	Gruppe 1	Gruppe 2
LSPV		
1	32 (76 %)	37 (88 %)
2	8 (19 %)	5 (12 %)
4	1 (2 %)	
5	1 (2 %)	
LIPV		
1	30 (71 %)	42 (100%)
2	9 (21 %)	
3	3 (7 %)	
LCPV		
1	3 (50 %)	4 (50 %)
2	1 (17 %)	4 (50 %)
4	1 (17%)	
5	1 (17 %)	
RSPV		
1	37 (77 %)	46 (92 %)
2	7 (15 %)	3 (6 %)
3	3 (6 %)	0
4	1 (2 %)	1 (2 %)
RIPV		
1	28 (61 %)	40 (82 %)
2	14 (30 %)	5 (10 %)
3	3 (7 %)	4 (8 %)
4	1 (2 %)	0

4.2.2 Prozedurdauer

Die Dauer der Prozedur ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Einführen und dem Entfernen der Schleusen. Diese beinhaltet eine 30-minütige Wartezeit am Ende jeder PVI. In Gruppe 1 betrug die Prozedurdauer durchschnittlich 174 ± 44 min. In Gruppe 2 waren es im Durchschnitt 140 ± 28 min.

Mit einem p-Wert von $<0,001$ waren die Prozeduren in Gruppe 2 signifikant kürzer. Eine logarithmische Darstellung zeigt Abbildung 11.

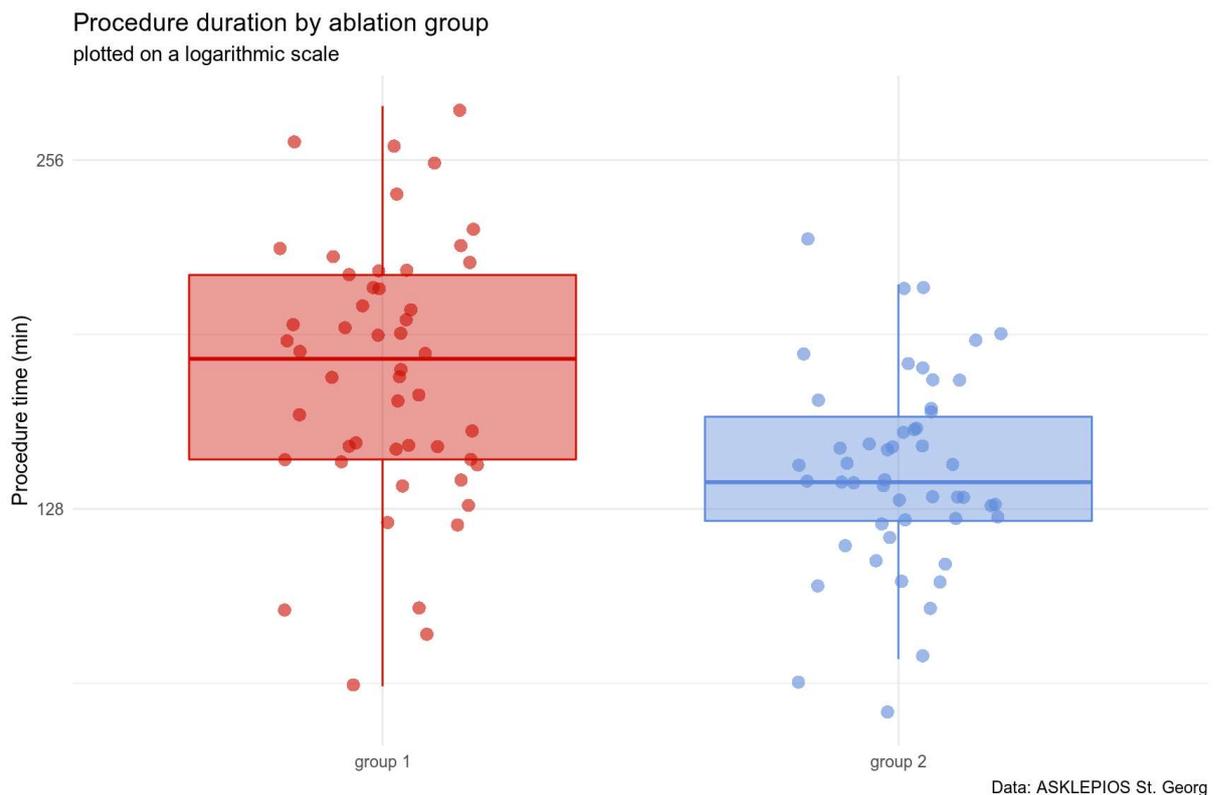


Abbildung 11:
Logarithmische Darstellung der Prozedurdauer bei Verwendung der unterschiedlichen Kryoballonkatheter. Group 1 = Kryoballon erste Generation; Group 2 = Kryoballon zweite Generation

4.2.3 Röntgendurchleuchtungszeit

In den Prozeduren der Gruppe 1 betrug die durchschnittliche Durchleuchtungszeit 30 ± 10 min. In Gruppe 2 kam die Fluoroskopie durchschnittlich 25 ± 8 Minuten pro Prozedur zum Einsatz. Die Röntgendurchleuchtungszeit war in Gruppe 2 mit einem p-Wert von 0,007 signifikant kürzer als in Gruppe 1. Eine logarithmische Darstellung zeigt Abbildung 12.

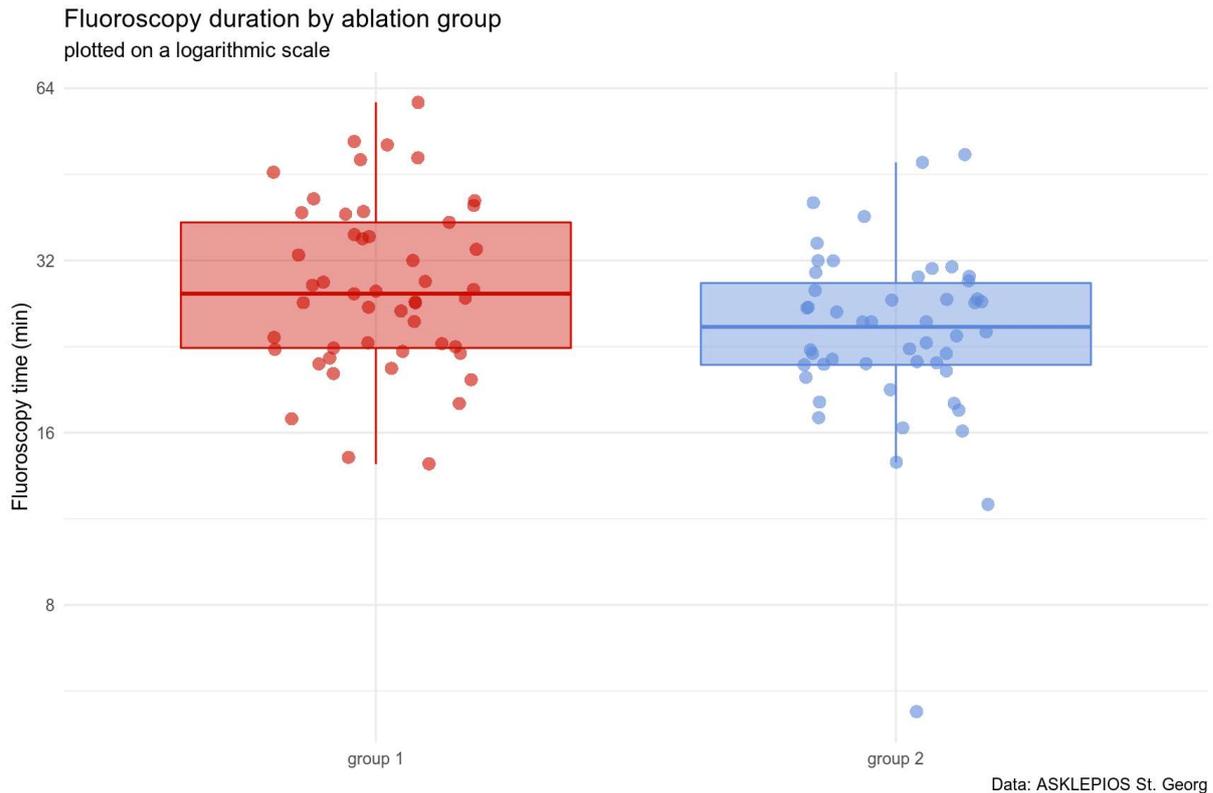


Abbildung 12:
*Logarithmische Darstellung der Fluoroskopiezeiten während der Prozeduren.
Group 1: Kryoballon erste Generation; Group 2: Kryoballon zweite Generation.*

4.2.4 Komplikationen

Bei der Ablation mit dem Ballon der ersten Generation traten insgesamt bei 3/50 (6%) der Patienten Komplikationen auf. Bei allen handelte es sich um eine bronchopulmonale Blutung.

Symptomatische Pulmonalvenenstenosen, zerebrale Embolien oder eine PNP traten nicht auf.

Die Komplikationsrate bei Ablation mit der zweiten Generation des Kryoballons betrug 1/50 (2%). Ein Patient erlitt bei Applikation der RSPV eine PNP.

4.3 Nachbeobachtung

4.3.1 Rezidivfreiheit

In Gruppe 1 konnte eine Nachbeobachtung bei 48/50 Patienten durchgeführt werden.

Nach 12 Monaten waren 33/48 (69 %) Patienten rezidivfrei.

In Gruppe 2 konnte eine Nachbeobachtung von 49/50 Patienten eingeholt werden. Nach 12 Monaten waren in dieser Gruppe 40/49 (82 %) Patienten ohne Rezidiv. Bei der Analyse hinsichtlich der rezidivfreien Nachbeobachtungszeit wurde sowohl das Auftreten, als auch die Zeit bis zum Rezidiv betrachtet. Hieraus wurde eine kombinierte Größe ermittelt, da das Auftreten eines Rezidivs zeitabhängig ist. Dies ist in Abbildung 13 dargestellt.

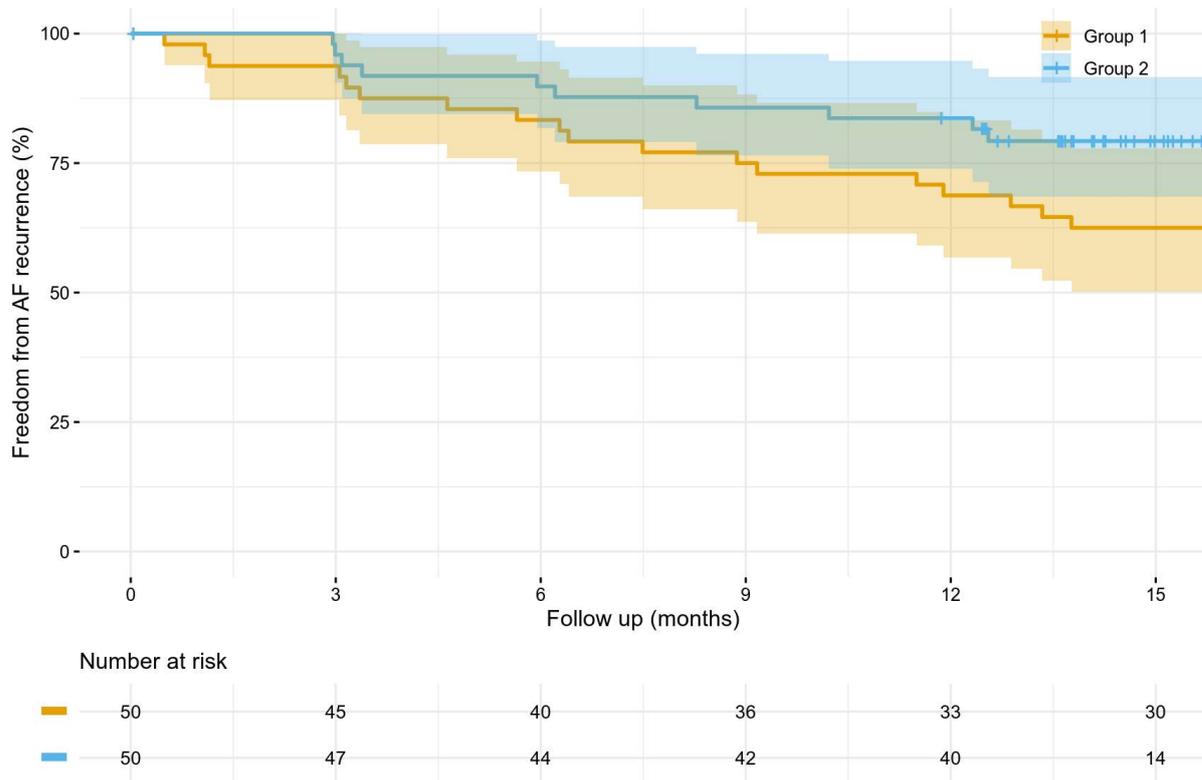


Abbildung 13:
Gruppenvergleich bezüglich der Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Zeit (Rezidive während der Blankingperiode miteingeschlossen). Group 1 = Kryoballon erste Generation; Group 2 = Kryoballon zweite Generation

Es zeigt sich ein Trend zugunsten der zweiten Gruppe, der statistisch jedoch nicht signifikant war ($p = 0,077$). Mit einer Hazard Ratio von 0,5 ergab sich für Gruppe 2 ein Trend zu einer 50%igen Reduktion eines Arrhythmierrezidivs im Vergleich zu Gruppe 1 ($p = 0,077$).

4.3.2 Persistierendes Vorhofflimmern

Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 litten 14/50 Patienten an kurzzeitig persistierendem Vorhofflimmern (VHF). In Gruppe 1 gab es zudem einen Patienten mit PAF mit zusätzlichem Vorhofflattern und einen Patienten mit atrialer

Tachykardie. Betrachtet man die Rezidivfreiheit bei den Patienten mit kurzzeitig persistierendem VHF im Vergleich zu der Rezidivfreiheit bei anderen Typen des VHF, vornehmlich PAF, konnte in dieser Arbeit keine signifikant erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit für die Patienten mit kurzzeitig persistierendem VHF nachgewiesen werden. Der Vergleich ist gruppenübergreifend und somit unabhängig von der Kryoballongeneration. Dies ist in Abbildung 14 dargestellt.

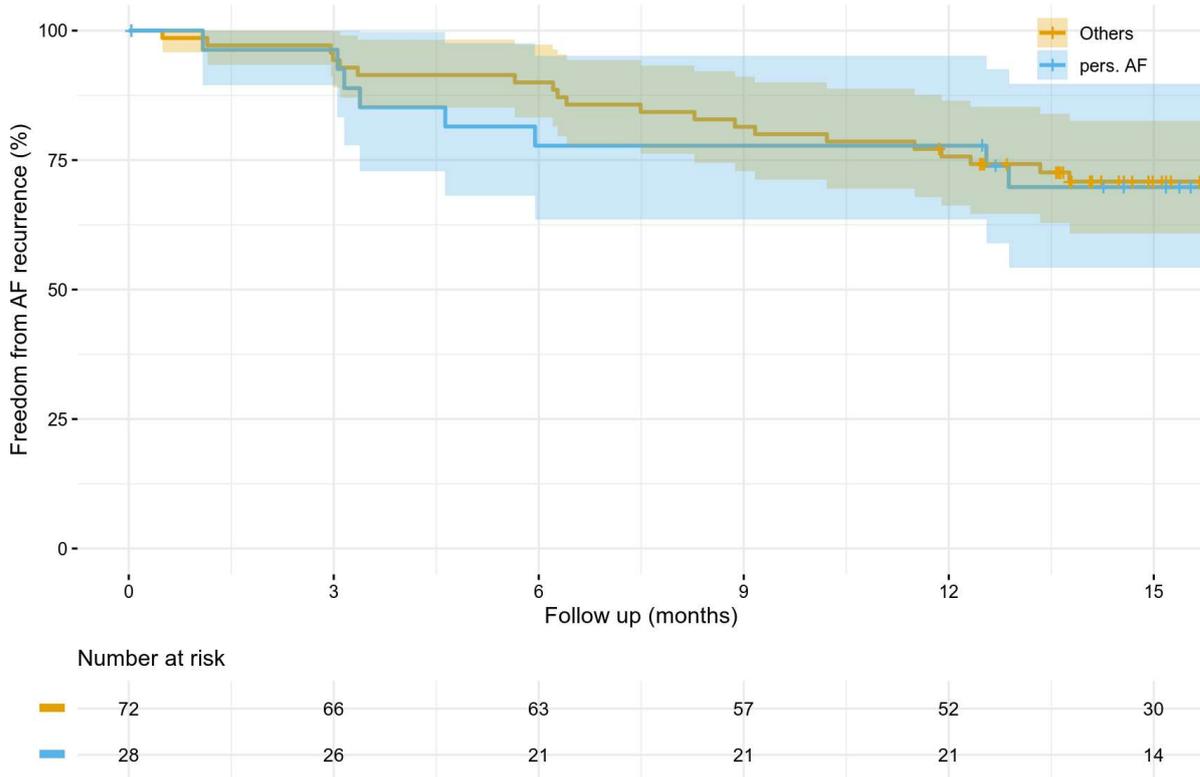


Abbildung 14:
Gruppenübergreifender Vergleich zwischen kurzzeitig persistierendem VHF und PAF (bzw. PAF mit Vorhofflattern oder atriale Tachykardie) bezüglich der Rezidivfreiheit nach Kryoballon-Ablation.

4.3.3 Alter der Patienten

Betrachtet man das Alter aller Patienten aus Gruppe 1 und 2, so zeigte sich, dass mit jedem Lebensjahr die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv um 2,6 % anstieg. Diese Beobachtung war jedoch statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,461).

4.3.4 Dauer des Vorhofflimmerns

Zwischen der Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Ablation und der Rezidivwahrscheinlichkeit konnte kein Zusammenhang dargestellt werden. Mit einem p-Wert von 0,418 und einer Hazard Ratio von 1,004 hat die Dauer des Vorhofflimmerns keinen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidiv gezeigt. Diese gruppenübergreifende Analyse ist unabhängig von der Kryoballongeneration.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass

1. sich die beiden Patientengruppen, die mit dem Kryoballon der ersten bzw. der zweiten Generation behandelt wurden, hinsichtlich der Rezidivfreiheit statistisch nicht signifikant unterscheiden.
2. signifikant weniger Kälteapplikationen zum Erreichen einer vollständigen elektrischen Isolation der Pulmonalvene in Gruppe 2 notwendig waren.
3. die Prozedurdauer und die Röntgendurchleuchtungszeit in Gruppe 2 signifikant kürzer waren.
4. keine erhöhte Komplikationsrate bei Verwendung der zweiten Generation des Kryoballons bestand.
5. kurzzeitig persistierendes Vorhofflimmern kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Rezidiv nach Intervention darstellte.

5.1 Langzeiterfolg mit nicht signifikantem Unterschied zwischen Verwendung des Kryoballons der ersten oder zweiten Generation

Primärer Endpunkt dieser Arbeit war das rezidivfreie Überleben der Patienten nach interventioneller PVI, um einen Vergleich des Kryoballons der zweiten Generation mit dem der ersten Generation durchzuführen. Die Nachbeobachtung zeigt in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied ($p=0,077$) zugunsten der Patientengruppe, die mit der 2. Generation des Kryoballons behandelt wurde. Es wurde nach 12 Monaten eine Rezidivfreiheit von 69% für die Gruppe 1 und 82% für die Gruppe 2 erhoben. Gründe für die fehlende Signifikanz könnten unter anderem die geringe Fallzahl der Studie und das Vorhandensein von nicht kontrollierten Größen (u.a. die zufällige Zuordnung zu den Gruppen) sein. Die Langzeitergebnisse in der Literatur bezüglich der Rezidivfreiheit rangieren um ähnliche Werte von 63-66% für den Kryoballon der ersten Generation und 78-84% für den Kryoballon der zweiten Generation und erlangten in anderen Arbeiten zudem auch statistische Signifikanz (Di Giovanni et al., 2014, Chierchia et al., 2014, Irfan et al., 2016). Maßgeblich für die dauerhafte PVI scheint der bessere Ballon-Gewebe-Kontakt zu sein, bzw. die homogenere Kühlung des Ballons und die damit verbundene effektivere Verödung des Gewebes (Aryana et al., 2016). Parameter wie Dauer der Auftauphase und minimale Ballontemperaturen könnten weiteren Aufschluss über die Mechanismen bringen, die der Überlegenheit des Ballons der zweiten Generation zugrunde liegen. Ein weiterer prädiktiver Faktor für die Rezidivfreiheit nach Intervention, die Zeit bis zur Isolation (*Time to isolation, TTI*), ist Gegenstand von aktuellen Untersuchungen bezüglich der Langzeiterfolgsrate, Effizienz und Reduktion der Komplikationsrate (Rottner et al., 2018, Heeger et al., 2019).

5.2 Signifikant weniger Kälteapplikationen bei Verwendung des Kryoballons der zweiten Generation

In Gruppe 2 wurden signifikant weniger Applikationen bis zur vollständigen elektrischen Isolation der Pulmonalvenen benötigt als in Gruppe 1.

In Gruppe 1 wurden 71% und in Gruppe 2 88% aller Pulmonalvenen während der initialen Applikation isoliert.

Diese Ergebnisse werden durch die Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen bestätigt.

Fürnkranz et al. publizierten für den Ballon der zweiten Generation ebenfalls einen Wert von 89 %, doch fiel das Ergebnis für die erste Generation mit 53% niedriger aus (Fürnkranz et al., 2014). Martins et al. hingegen erzielten mit beiden Ballongenerationen bessere Ergebnisse, insbesondere mit dem Ballon der ersten Generation. Mit dessen Anwendung konnten 81,3% der Pulmonalvenen während der ersten Applikation isoliert werden. Beim Einsatz der zweiten Ballongeneration waren es 90,3% (Martins et al., 2014). Unterschiedliche Basischarakteristika der Patienten, eine variable Pulmonalvenenanatomie oder ein unterschiedliches Erfahrungsniveau der Untersucher könnten mögliche Einflussfaktoren für die unterschiedliche Erfolgsrate beim Einsatz des Kryoballons der ersten Generation sein.

Festzuhalten bleibt, dass in allen Arbeitsgruppen unter Einsatz des Ballons der zweiten Generation 9%-36% mehr Pulmonalvenen während der initialen Applikation isoliert wurden als mit der ersten Generation.

Die Steigerung der Effektivität und der Effizienz kann durch die Modifizierung der Injektionsdüsen und –kanüle des Kryoballons der zweiten Generation erklärt werden (siehe „Material und Methoden“). Die zuvor eher ringförmig-äquatoriale Ausbreitung der Eisschicht mit Aussparung des distalen Pols des Ballons der ersten Generation erfordert eine sehr exakte Positionierung, um einen guten Kontakt zwischen Gewebe und Eisschicht zu gewährleisten. Dadurch war es schwieriger, eine optimale Ballonposition zu erreichen und häufigere Repositionierungen waren notwendig. Durch die breite, den distalen Pol umschließende Eisschicht des modifizierten Ballons ist eine höhere Flexibilität bei komplexer Anatomie und variablen Pulmonalvenen-Diametern gegeben. Das Erlangen eines guten Ballon-Gewebe-Kontaktes wird erleichtert und die Effizienz steigt.

So können Venen verschiedenster Größe effektiv behandelt werden und aufwändigere Ablationsmanöver kommen selten oder gar nicht zur Anwendung (Metzner et al., 2013). Die Vereinfachung der Prozedur könnte gerade für weniger erfahrene Behandler einen erheblichen Vorteil darstellen.(Abbildung 15)

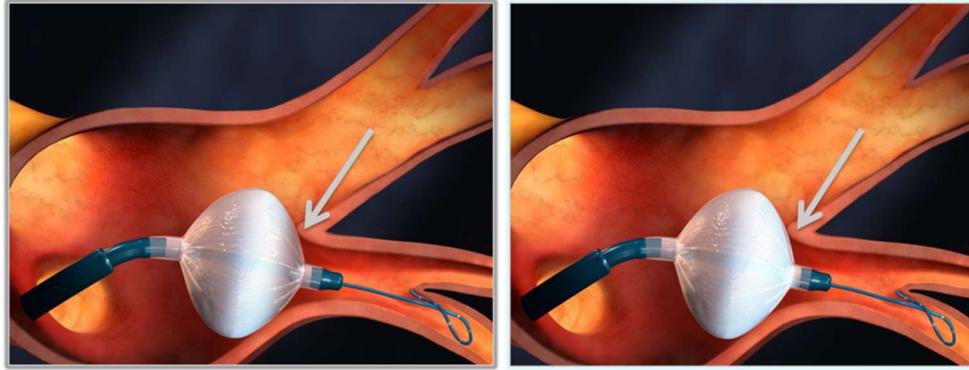


Abbildung 15:

links: Arctic Front™; rechts: Arctic Front Advance™.

Ausbreitung der Eisschicht beim Kryoballon unterschiedlicher Generationen. Da auch der distale Pol des Ballons der zweiten Generation von einer Eisschicht überzogen ist, kann bei variablem Pulmonalvenen-Durchmesser eine erfolgreiche Ablation mittels 28mm-Ballon durchgeführt werden. Quelle: Medtronic, Inc, Minneapolis, MN

5.3 Prozedurdauer und Fluoroskopiezeit signifikant kürzer bei Verwendung des Kryoballons der zweiten Generation

Die allgemeine Prozedurdauer und die Fluoroskopiedauer sind zwei wichtige Parameter, die nicht nur die allgemeine Effizienz des Verfahrens beschreiben, sondern darüber hinaus Einfluss auf das periprozedurale Risiko für den Patienten haben. Durch die Verwendung des Kryoballons der zweiten Generation konnten sowohl die Dauer der Prozedur als auch die Fluoroskopiezeiten statistisch signifikant verkürzt werden.

Das leichtere und somit schnellere Erreichen eines guten Ballon-Gewebe-Kontaktes ist ein maßgeblicher Einflussfaktor dafür. Der Ballon musste seltener repositioniert werden, wodurch auch die fluoroskopische Positionsüberprüfung seltener zum Einsatz kam.

Eine Reduktion beider Parameter um 25% stellt eine erhebliche Verbesserung dar. Nicht nur in Hinsicht auf ökonomische Faktoren, sondern auch in Anbetracht der geringeren Strahlenbelastung sowohl des medizinischen Personals als auch des Patienten. Lickfett et al. stellten Untersuchungen zur genauen Strahlenbelastung bei Katheterablation von Vorhofflimmern an, bei denen die Patienten eine mit einem Dosimeter versehene Weste während der Prozedur trugen (Lickfett et al., 2004). Verglichen mit Ablationen von Vorhofflattern oder AV-Knoten-Reentry-Tachykardien (AVNRT) ist die Strahlenbelastung dieser Patienten deutlich höher und geht laut ihrer Studie mit einem erhöhten Lebenszeit-Risiko an einem Malignom zu erkranken von 0,15-0,21% einher. Somit gilt jegliche Minimierung von prozedurbegleitender Fluoroskopie als sehr erstrebenswert (Koenig et al., 2001, Wagner et al., 1994, Vano et al., 1998). Unter diesem Aspekt ist eine Reduktion von durchschnittlich 33 (±13) auf 25 (±8) Minuten Röntgendurchleuchtungszeit pro Prozedur ein wertvoller Fortschritt.

Beim Vergleich mit anderen Autoren fällt auf, dass die Prozedurzeiten unserer Studie erheblich länger ausfallen. Zwar konnte die Dauer mit dem neuen Ballon von durchschnittlich 187 auf 140 Minuten verringert werden, doch sowohl die Ergebnisse von Fürnkranz et al. als auch von Di Giovanni et al. liegen mit durchschnittlich 137 und 115 Minuten für die Interventionen unter Verwendung der ersten Generation des Kryoballons sowie 94 und 90 Minuten unter Verwendung der zweiten Generation deutlich darunter (Di Giovanni et al., 2014, Fürnkranz et al., 2014). Laut der Autoren beeinhaltet diese Zeiten ebenso die 30-minütige Wartezeit am Ende jeder Prozedur wie in der vorliegenden Arbeit. Auch die Applikationsdauer von 300 bzw. 240 s bei der ersten bzw. zweiten Ballongeneration ist nicht abweichend. Ebenso wurde das Prinzip des *bonus-freeze* verfolgt, bei dem bei erfolgreicher Isolation einer Vene eine zusätzliche Applikation durchgeführt wird. Diese Faktoren können die unterschiedliche Dauer der Prozeduren in den verschiedenen Zentren also nicht erklären. Betrachtet man die durchschnittliche Anzahl an benötigten Applikationen, fallen bei den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Fürnkranz keine bedeutenden Unterschiede auf. Unsere Arbeitsgruppe benötigte durchschnittlich sogar weniger Applikationen pro Patient. Auffällig ist auch die deutlich kürzere Fluoroskopiezeit, die Fürnkranz et al. trotz der durchschnittlich höheren Anzahl an Applikationen verzeichneten. Diese Diskrepanz kann anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Noch kürzer fallen die Prozedurdauer und die Fluoroskopiezeiten bei der Arbeitsgruppe um Di Giovanni aus (Di Giovanni et al., 2014). Hier sind allerdings auch durchschnittlich weniger Applikationen pro Vene benötigt worden. Eine Interpretation der Ergebnisse ist insgesamt schwierig. Auch eine durchschnittlich geringere Anzahl an Applikationen pro Vene kann eine um 35% kürzere Prozedurdauer als in dieser Studie nicht schlüssig erklären.

5.4 Komplikationsrate nicht erhöht bei Verwendung des Kryoballons der zweiten Generation

Da die PVI mit dem Ballon der ersten Generation bereits ein sehr effektives Verfahren darstellt, sind eine gesteigerte Effizienz und eine geringere Komplikationsrate bei Verwendung des Ballons der zweiten Generation sehr wichtige Faktoren bei der Weiterentwicklung des Verfahrens.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Komplikationsrate bei Verwendung der zweiten Generation des Kryoballons nicht höher ausfällt als bei der ersten Generation.

Insgesamt ereignete sich in Gruppe 2 mit einer PNP nur eine Komplikation. Aufgrund der engen Lagebeziehung zwischen den rechten Pulmonalvenen und dem rechten Nervus phrenicus, ist die PNP eine charakteristische Komplikation der Kryoballon-Ablation. In der Literatur wird das Auftreten einer prozedurassoziierten PNP häufiger für die Verwendung der zweiten Generation als für die der ersten Generation beschrieben (Casado-Arroyo et al., 2013, Di Giovanni et al., 2014, Martins et al., 2014, Fürnkranz et al., 2013). Der verbesserte Ballon-Gewebe-Kontakt, niedrigere Temperaturen und die damit vermeintlich tieferen bzw. homogeneren Läsionen können ein erhöhtes Risiko für

Komplikationen mit sich führen.

In den Prozeduren unserer Arbeitsgruppe wurde daher bei Verwendung der zweiten Ballongeneration von Anfang an auf eine sehr proximale, sprich antrale Position des Ballons geachtet. Eine komplette Okklusion der Vene vor der Kälteapplikation scheint nicht immer notwendig zu sein, da der Ballon in den ersten Sekunden der Energiezufuhr eine Größenzunahme von 26,5 mm auf 28 mm erfährt, wie Fürnkranz und Metzner et al. publizierten (Metzner et al., 2014, Fürnkranz et al., 2013). So wurde ein Applikationszyklus auch begonnen, obwohl in der fluoroskopischen Kontrolle die Okklusion nicht komplett gewährleistet zu sein schien, welche erst mit Größenzunahme des Ballons während der Applikation erfolgte. Diese Prozedurtaktik ermöglicht proximalere Ballonpositionen und somit eine geringere Komplikationsrate. Da dieses Vorgehen als vorteilhaft einzuschätzen ist und bei Anwendung der ersten Generation noch nicht etabliert war, könnte dies ein Grund für die unerwartet niedrige Komplikationsrate in Gruppe 2 sein.

Die Fallzahl der vorliegenden Studie ist aber zu gering, um genauere Aussagen über die Risikozunahme für das Entstehen einer PNP bei Verwendung der zweiten Ballongeneration zu treffen. Die Datenlage erlaubt aber die Einschätzung, dass es sich hier um eine seltene Komplikation handelt, deren Auftreten durch Einhaltung verschiedener Sicherheitsmaßnahmen zusätzlich vermindert werden kann. Neben der taktilen Überwachung der Zwerchfellkontraktion stehen zusätzliche apparative Methoden zur Verfügung. Über die Elektromyographie lässt sich eine verminderte Reizantwort nach Stimulation des Nervus phrenicus objektivieren. Hierzu gibt es zum einen die Möglichkeit, über extrakorporal angebrachte Elektroden das summierte Muskelaktionspotential (*Compound Motor Action Potential*, CMAP) des Zwerchfells zu erfassen. Zum anderen gibt es zur noch genaueren Erfassung auch die Möglichkeit, einen weiteren Diagnostikkatheter in eine Lebervene einzubringen, der die Muskelaktionspotentiale des Zwerchfells misst. Bei diesen Methoden gilt ein Cut-off-Wert von 30% Verringerung des CMAP als Indikation zur Unterbrechung der Kälteapplikation (Franceschi et al., 2011b, Franceschi et al., 2011a, Franceschi et al., 2013).

Als mögliche Komplikationsursache wird auch der *bonus freeze* diskutiert. Eine Studie von Rottner et al. konnte 2018 jedoch keine Unterschiede bezüglich der Komplikationsrate zwischen einem Ablationsprotokoll mit oder ohne *bonus-freeze* nachweisen (Rottner et al., 2018).

Eine signifikante Reduktion der Komplikationsrate konnte in der selben Arbeit jedoch durch Reduktion der *time to isolation* erreicht werden. Durch weniger Applikationen und kürzere Applikationszeiten sinkt auch das Risiko für Komplikationen. In der vorliegenden Arbeit wurde der *bonus-freeze* bei Einsatz beider Generationen des Kryoballons appliziert.

Eine weitere typische Komplikation bei Kryoballon-Ablation ist die Entstehung von thermalen Ösophagusläsionen. Hierzu publizierte die Arbeitsgruppe um Metzner et al. eine Inzidenz von 12% (Metzner et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit

erfolgte keine endoskopische Nachuntersuchung. Bei keinem Patienten wurde eine klinische Symptomatik dieser möglichen Komplikation beobachtet.

Eine vermehrte Komplikationsrate bei Verwendung des Kryoballons der zweiten Generation ist anhand der von uns erhobenen Daten aufgrund der geringen Fallzahl aber nicht auszuschließen. Nach aktueller Datenlage sollten oben genannte Monitoringverfahren und Sicherheitsmaßnahmen eingehalten werden.

5.5 Kein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko nach Kryoballon-Ablation bei kurzzeitig persistierendem Vorhofflimmern

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Rezidivfreiheit von Patienten mit kurzzeitig persistierendem Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit PAF bzw. PAF und Vorhofflattern/atriale Tachykardie.

Hierbei zeigte sich kein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko für Patienten mit kurzzeitig persistierendem Vorhofflimmern. Es ist für diese Patienten zwar ein Trend zu einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit von 63,7% über einen Beobachtungszeitraum von 15 Monaten zu verzeichnen, doch erlangte dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz.

Für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern publizierten andere Arbeitsgruppen ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko nach Kryoballon-Ablation der zweiten Generation im Vergleich zu Patienten mit PAF und kurzzeitig persistierendem Vorhofflimmern (Irfan et al., 2016, Sawhney et al., 2020). Diese Beobachtung könnte sich damit begründen lassen, dass persistierendes Vorhofflimmern mit einer Substratveränderung des Vorhofmyokards einhergeht, welche die Aufrechthaltung des Vorhofflimmerns begünstigt und die anhaltende Konversion in einen Sinusrhythmus mit zunehmender Erkrankungsdauer erschwert (siehe „Das elektrophysiologische Substrat“).

Persistierendes Vorhofflimmern, das länger als drei Monate besteht, galt in dieser Arbeit als Ausschlusskriterium. In dem Zeitraum von drei Monaten scheint die Veränderung des elektrophysiologischen Substrates noch nicht weit genug fortgeschritten zu sein, um eine erfolgreiche Konversion in einen stabilen Sinusrhythmus zu verhindern. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die Kryoballon-Ablation als erfolgversprechendes Verfahren auch für Patienten mit kurzzeitig persistierendem Vorhofflimmern.

6. Limitierungen der Arbeit

Aufgrund des Studiendesigns als retrospektive, nicht-randomisierte *single center* Studie weist die vorliegende Arbeit in ihrem Aufbau im Vergleich zu einer prospektiven, randomisierten Studie Limitierungen auf.

Verschiedene Faktoren, die das Outcome beeinflussen könnten, sind in den Patientengruppen unterschiedlich verteilt. Dies gilt vor allem für die Dauer zwischen Erstdiagnose der Rhythmusstörungen und der Intervention. Ein Matching der Patienten konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht erfolgen. Die recht geringe Fallzahl von insgesamt 100 Patienten ist für sich genommen eine Schwäche der Arbeit. Da in weiteren Studien vergleichbare Ergebnisse erzielt wurden, ist die vorliegende Studie dennoch als aussagekräftig zu werten.

Desweiteren ging der Behandlungszeitraum mit Einsatz des Kryoballons der ersten Generation dem der zweiten Generation voraus. Daher ist es möglich, dass während des Studienzeitraums aufgetretene Verbesserungen des Behandlungsablaufes, beispielsweise ein Lerneffekt der Behandler, die Ergebnisse beeinflusst haben. Die Durchführung einer prospektiven randomisierten Studie wäre zum jetzigen Zeitpunkt aus wissenschaftlichen und ethischen Gründen allerdings nicht gerechtfertigt, da bereits eine gute Evidenz für die Überlegenheit des Kryoballons der zweiten Generation besteht. Trotzdem ist es mit der vorliegenden Arbeit gelungen, die Evidenz des Therapieverfahrens weiter zu verbessern.

Bezüglich der Komplikationsrate der unterschiedlichen Ballongenerationen könnten subklinische Komplikationen vorgelegen haben, die unerkannt blieben. Systematische postinterventionelle Endoskopien zur Erfassung von thermalen Ösophagusläsionen könnten hier einen interessanten Ansatz für zukünftige Studien bieten.

Der mittlerweile als bedeutsam angesehene Parameter der TTI wurde in der vorliegenden Arbeit nicht erhoben.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich anhand einer retrospektiven, nicht-randomisierten *single center* Studie mit dem Vergleich der Effektivität und Effizienz der Kryoballonkatheter der ersten (Arctic Front™) und der zweiten Generation (Arctic Front Advance™) bei der Therapie des Vorhofflimmerns mittels Pulmonalvenenisolation. Sie zeigt, dass ein Jahr nach Intervention weniger Rezidive von atrialen Rhythmusstörungen nach Ablation unter Verwendung der zweiten Generation des Kryoballons zu verzeichnen waren. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Bedeutsame und statistisch signifikante Ergebnisse liefert die Arbeit bezüglich der Effizienz des Verfahrens. Es waren bei Verwendung der zweiten Ballongeneration signifikant weniger Kälteapplikationen notwendig, um eine vollständige elektrische Isolation der Pulmonalvene zu erreichen und die Prozedurzeiten waren signifikant kürzer. Damit einhergehend wurde auch eine Reduktion der Fluoroskopiezeit erzielt. Hinweise auf ein erhöhtes Komplikationsrisiko bei Verwendung des Ballons der zweiten Generation ergaben sich in dieser Studie nicht.

Da Vorhofflimmern die häufigste Herzrhythmusstörung des Erwachsenenalters darstellt, ist dessen effektive, effiziente und sichere Behandlung von großer Bedeutung für den klinischen Alltag. Gemeinsam mit weiteren Studien liefert die vorliegende Arbeit gute Erkenntnisse zur Weiterentwicklung der Kryoballon-Ablation.

8. Summary

In this retrospective, non-randomized single-center study we analyzed differences in outcome and efficiency during pulmonary vein isolation using the 1. and 2. generation cryoballoon for the treatment of atrial fibrillation. We found, that patients treated with the 2. generation cryoballoon experienced a lower rate of arrhythmia recurrence during the first 12 months following the ablation procedure . However, this finding was not statistically significant. Using the 2. generation balloon, the number of cryoapplications required for acute electrical pulmonary vein isolation and the total procedure duration were statistically significant lower than for patients treated with the 1. generation cryoballoon. Fluoroscopy time was also lower in the group treated with the 2. generation cryoballoon. Complication rates did not increase using the newer generation balloon. In summary, use of the 2. generation cryoballoon for the treatment of atrial fibrillation is safe and effective and compared favorably to the 1. generation model.

9. Abkürzungsverzeichnis

AAD	antiarrhythmische Medikation (<i>antiarrhythmic drug</i>)
ACT	aktivierte Gerinnungszeit (<i>activated clotting time</i>)
AERP	atriale effektive Refraktärperiode
AF	Vorhofflimmern (<i>atrial fibrillation</i>) Arctic Front™
AFA	Arctic Front Advance™
AFFIRM	<i>Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	Atrioventrikular
AVNRT	AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (<i>AV-nodale reentry tachykardia</i>)
CMAP	summiertes Muskelaktionspotential (<i>compound motor action potential</i>)
CPVI	zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation
CS	Koronarvenensinus (<i>coronary sinus</i>)
CT	Computertomographie
CVH	kardiovaskuläre Hospitalisierung (<i>cardiovasculare hospitalization</i>)
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm/Elektrokardiographie
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ERAT	frühe Rezidive atrialer Tachyarrhythmie (<i>early recurrence of atrial tachyarrhythmias</i>)
ESC	European Society of Cardiology
ETL	ösophageale thermale Läsion (<i>esophageal thermal lesion</i>)
F	French (1F = 0,33 mm)
HIFU	hochintensiver fokussierter Ultraschall
IE	Internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linker Vorhof (links atrial)

LAO	left anterior oblique
LCPV	linke gemeinsame Pulmonalvene (<i>left common pulmonary vein</i>)
LIPV	linke untere Pulmonalvene (<i>left inferior pulmonary vein</i>)
LSPV	linke obere Pulmonalvene (<i>left superior pulmonary vein</i>)
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalz)
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAK	orale Antikoagulation
PAF	paroxysmales Vorhofflimmern (<i>paroxysmal atrial fibrillation</i>)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PN	Nervus phrenicus
PNP	Nervus phrenicus Parese
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitor
PV	Pulmonalvenen
PVAI	Pulmonalvenenantrumisolation
PVI	Pulmonalvenenisolation
PVP	Pulmonalvenenpotentiale
RAO	<i>right anterior oblique</i>
RF	Radiofrequenz
RIPV	rechte untere Pulmonalvene (<i>right inferior pulmonary vein</i>)
RMPV	rechte mittlere Pulmonalvene
RPV	rechte Pulmonalvenen
RSPV	rechte obere Pulmonalvene (<i>right superior pulmonary vein</i>)
SHD	strukturelle Herzerkrankung (<i>structural heart disease</i>)
SVC	obere Hohlvene (<i>superior Vena Cava</i>)
TEE	transösophageale Echokardiographie (<i>transesophageal echocardiography</i>)
TIA	transiente ischämische Attacke

TTE	transthorakale Echokardiographie;
TTI	Zeit bis zur elektrischen Isolation (<i>time to isolation</i>)
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VGLA	visuell gesteuerte Laser-Ablation (<i>visually-guided laser ablation</i>)
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist

10. Literaturverzeichnis

- ALLESSIE, M., AUSMA, J. & SCHOTTEN, U. 2002. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 54, 230-46.
- ANDRADE, J. G., KHAIRY, P., GUERRA, P. G., DEYELL, M. W., RIVARD, L., MACLE, L., THIBAUT, B., TALAJIC, M., ROY, D. & DUBUC, M. 2011. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm*, 8, 1444-51.
- ARENTZ, T., WEBER, R., BURKLE, G., HERRERA, C., BLUM, T., STOCKINGER, J., MINNERS, J., NEUMANN, F. J. & KALUSCHE, D. 2007. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation*, 115, 3057-63.
- ARORA, R., VERHEULE, S., SCOTT, L., NAVARRETE, A., KATARI, V., WILSON, E., VAZ, D. & OLGIN, J. E. 2003. Arrhythmogenic Substrate of the Pulmonary Veins Assessed by High-Resolution Optical Mapping. *Circulation*, 107, 1816-1821.
- ARYANA, A., MUGNAI, G., SINGH, S. M., PUJARA, D. K., DE ASMUNDIS, C., SINGH, S. K., BOWERS, M. R., BRUGADA, P., D'AVILA, A., O'NEILL, P. G. & CHIERCHIA, G. B. 2016. Procedural and biophysical indicators of durable pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 13, 424-32.
- AVITALL, B., URBONIENE, D., ROZMUS, G., LAFONTAINE, D., HELMS, R. & URBONAS, A. 2003. New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, 281-6.
- BENJAMIN, E. J., LEVY, D., VAZIRI, S. M., D'AGOSTINO, R. B., BELANGER, A. J. & WOLF, P. A. 1994. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 271, 840-4.
- BLICH, M. & EDOUTE, Y. 2006. Electrical cardioversion for persistent or chronic atrial fibrillation: Outcome and clinical factors predicting short and long term success rate. *International Journal of Cardiology*, 107, 389-394.
- BORDIGNON, S., FÜRNKRANZ, A., SCHMIDT, B. & CHUN, K. J. 2012. Remaining Ice Cap on Second-Generation Cryoballoon After Deflation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5, e98-e99.
- CAMM, A. J., KIRCHHOF, P., LIP, G. Y., SCHOTTEN, U., SAVELIEVA, I., ERNST, S., VAN GELDER, I. C., AL-ATTAR, N., HINDRICKS, G., PRENDERGAST, B., HEIDBUCHEL, H., ALFIERI, O., ANGELINI, A., ATAR, D., COLONNA, P., DE CATERINA, R., DE SUTTER, J., GOETTE, A., GORENEK, B., HELDAL, M., HOHLOSER, S. H., KOLH, P., LE HEUZEY, J. Y., PONIKOWSKI, P. & RUTTEN, F. H. 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31, 2369-429.
- CASADO-ARROYO, R., CHIERCHIA, G. B., CONTE, G., LEVINSTEIN, M., SIEIRA, J., RODRIGUEZ-MANERO, M., DI GIOVANNI, G., BALTOGIANNIS, Y., WAUTERS, K., DE ASMUNDIS, C., SARKOZY, A. & BRUGADA, P. 2013. Phrenic nerve paralysis during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a comparison between the first- and second-generation balloon. *Heart Rhythm*, 10, 1318-24.
- CHEN, H. S., WEN, J. M., WU, S. N. & LIU, J. P. 2012. Catheter ablation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD007101.
- CHEN, S. A., HSIEH, M. H., TAI, C. T., TSAI, C. F., PRAKASH, V. S., YU, W. C., HSU, T. L., DING, Y. A. & CHANG, M. S. 1999. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, 100, 1879-86.
- CHIERCHIA, G.-B., DI GIOVANNI, G., CICONTE, G., DE ASMUNDIS, C., CONTE, G., SIEIRA-MORET, J., RODRIGUEZ-MAÑERO, M., CASADO, R., BALTOGIANNIS, G., NAMDAR, M., SAITOH, Y.,

- PAPARELLA, G., MUGNAI, G. & BRUGADA, P. 2014. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up. *Europace*.
- CHUN, K. R., SCHMIDT, B., METZNER, A., TILZ, R., ZERM, T., KOSTER, I., FURNKRANZ, A., KOEKTUERK, B., KONSTANTINIDOU, M., ANTZ, M., OUYANG, F. & KUCK, K. H. 2009. The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J*, 30, 699-709.
- COULOMBE, N., PAULIN, J. & SU, W. 2013. Improved in vivo performance of second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 24, 919-25.
- COUMEL, P. 1996. Autonomic Influences in Atrial Tachyarrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 7, 999-1007.
- COX, J. L., BOINEAU, J. P., SCHUESSLER, R. B. & ET AL. 1991. Successful surgical treatment of atrial fibrillation: Review and clinical update. *JAMA*, 266, 1976-1980.
- COX, J. L., SCHUESSLER, R. B., LAPPAS, D. G. & BOINEAU, J. P. 1996. An 8½-Year Clinical Experience with Surgery for Atrial Fibrillation. *Annals of Surgery*, 224, 267-275.
- CRIJNS, H. J. 2005. Rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation: what the trials really say. *Drugs*, 65, 1651-67.
- DEISENHOFER, I., SCHNEIDER, M. A., BOHLEN-KNAUF, M., ZRENNER, B., NDREPEPA, G., SCHMIEDER, S., WEBER, S., SCHREIECK, J. J., WEYERBROCK, S. & SCHMITT, C. 2003. Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 91, 159-63.
- DENEKE, T., KHARGI, K., MULLER, K. M., LEMKE, B., MUGGE, A., LACZKOVICS, A., BECKER, A. E. & GREWE, P. H. 2005. Histopathology of intraoperatively induced linear radiofrequency ablation lesions in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 26, 1797-803.
- DI GIOVANNI, G., WAUTERS, K., CHERCHIA, G.-B., SIEIRA, J., LEVINSTEIN, M., CONTE, G., DE ASMUNDIS, C., BALTOGIANNIS, G., SAITOH, Y., CICONTE, G., JULIA, J., MUGNAI, G., IRFAN, G. & BRUGADA, P. 2014. One-Year Follow-Up after Single Procedure Cryoballoon Ablation: A Comparison between the First and Second Generation Balloon. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, n/a-n/a.
- DORIAN, P., JUNG, W., NEWMAN, D., PAQUETTE, M., WOOD, K., AYERS, G. M., CAMM, J., AKHTAR, M. & LUDERITZ, B. 2000. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 36, 1303-1309.
- DUKKIPATI, S. R., KUCK, K. H., NEUZIL, P., WOOLLETT, I., KAUTZNER, J., MCELDERRY, H. T., SCHMIDT, B., GERSTENFELD, E. P., DOSHI, S. K., HORTON, R., METZNER, A., D'AVILA, A., RUSKIN, J. N., NATALE, A. & REDDY, V. Y. 2013. Pulmonary vein isolation using a visually guided laser balloon catheter: the first 200-patient multicenter clinical experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6, 467-72.
- DUKKIPATI, S. R., NEUZIL, P., KAUTZNER, J., PETRU, J., WICHTERLE, D., SKODA, J., CIHAK, R., PEICHL, P., DELLO RUSSO, A., PELARGONIO, G., TONDO, C., NATALE, A. & REDDY, V. Y. 2012. The durability of pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon catheter: multicenter results of pulmonary vein remapping studies. *Heart Rhythm*, 9, 919-25.
- ERNST, S., SCHLUTER, M., OUYANG, F., KHANEDANI, A., CAPPATO, R., HEBE, J., VOLKMER, M., ANTZ, M. & KUCK, K. H. 1999. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation*, 100, 2085-92.
- FETSCH, T., BAUER, P., ENGBERDING, R., KOCH, H. P., LUKL, J., MEINERTZ, T., OEFF, M., SEIPEL, L., TRAPPE, H. J., TREESE, N. & BREITHARDT, G. 2004. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*, 25, 1385-94.

- FIORANELLI, M., PICCOLI, M., MILETO, G. M., SGRECCIA, F., AZZOLINI, P., RISA, M. P., FRANCARDELLI, R. L., VENTURINI, E. & PUGLISI, A. 1999. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 22, 743-9.
- FRANCESCHI, F., DUBUC, M., GUERRA, P. G., DELISLE, S., ROMEO, P., LANDRY, E., KOUTBI, L., RIVARD, L., MACLE, L., THIBAUT, B., TALAJIC, M., ROY, D. & KHAIRY, P. 2011a. Diaphragmatic electromyography during cryoballoon ablation: a novel concept in the prevention of phrenic nerve palsy. *Heart Rhythm*, 8, 885-91.
- FRANCESCHI, F., DUBUC, M., GUERRA, P. G. & KHAIRY, P. 2011b. Phrenic nerve monitoring with diaphragmatic electromyography during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: the first human application. *Heart Rhythm*, 8, 1068-71.
- FRANCESCHI, F., KOUTBI, L., MANCINI, J., ATTARIAN, S., PREVOT, S. & DEHARO, J. C. 2013. Novel electromyographic monitoring technique for prevention of right phrenic nerve palsy during cryoballoon ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6, 1109-14.
- FRIBERG, L. & BERGFELDT, L. 2013. Atrial fibrillation prevalence revisited. *J Intern Med*.
- FRUSTACI, A., CHIMENTI, C., BELLOCCI, F., MORGANTE, E., RUSSO, M. A. & MASERI, A. 1997. Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients With Lone Atrial Fibrillation. *Circulation*, 96, 1180-1184.
- FÜRNRANZ, A., BORDIGNON, S., DUGO, D., PEROTTA, L., GUNAWARDENE, M., SCHULTE-HAHN, B., NOWAK, B., SCHMIDT, B. & CHUN, J. K. R. 2014. Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25, 840-844.
- FÜRNRANZ, A., BORDIGNON, S., SCHMIDT, B., GUNAWARDENE, M., SCHULTE-HAHN, B., URBAN, V., BODE, F., NOWAK, B. & CHUN, J. K. 2013. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 24, 492-7.
- FUSTER, V., RYDÉN, L. E., ASINGER, R. W., CANNOM, D. S., CRIJNS, H. J., FRYE, R. L., HALPERIN, J. L., KAY, G. N., KLEIN, W. W., LÉVY, S., MCNAMARA, R. L., PRYSTOWSKY, E. N., WANN, L. S., WYSE, D. G., GIBBONS, R. J., ANTMAN, E. M., ALPERT, J. S., FAXON, D. P., FUSTER, V., GREGORATOS, G., HIRATZKA, L. F., JACOBS, A. K., RUSSELL, R. O., SMITH JR, S. C., KLEIN, W. W., ALONSO-GARCIA, A., BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, C., DE BACKER, G., FLATHER, M., HRADEC, J., OTO, A., PARKHOMENKO, A., SILBER, S. & TORBICKI, A. 2001. 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 38, 1231-1265.
- FUSTER, V., RYDEN, L. E., CANNOM, D. S., CRIJNS, H. J., CURTIS, A. B., ELLENBOGEN, K. A., HALPERIN, J. L., LE HEUZEY, J. Y., KAY, G. N., LOWE, J. E., OLSSON, S. B., PRYSTOWSKY, E. N., TAMARGO, J. L., WANN, S., SMITH, S. C., JR., JACOBS, A. K., ADAMS, C. D., ANDERSON, J. L., ANTMAN, E. M., HALPERIN, J. L., HUNT, S. A., NISHIMURA, R., ORNATO, J. P., PAGE, R. L., RIEGEL, B., PRIORI, S. G., BLANC, J. J., BUDAJ, A., CAMM, A. J., DEAN, V., DECKERS, J. W., DESPRES, C., DICKSTEIN, K., LEKAKIS, J., MCGREGOR, K., METRA, M., MORAIS, J., OSTERPEY, A., TAMARGO, J. L. & ZAMORANO, J. L. 2006. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: 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 (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation):

- developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 114, e257-354.
- GAGE, A. A. & BAUST, J. 1998. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*, 37, 171-86.
- GALLAGHER, M. M. & CAMM, A. J. 1997. Classification of Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 20, 1603-1605.
- GARREY, W. E. 1914. The nature of fibrillary contraction of the heart - Its relation to tissue mass and form. *AM J Physiol*, 33, 397-414.
- GENSINI, G. F., CONTI, A. A., LIPPI, D. & CONTI, A. 2004. [The historical bases of a super-specialty: electrocardiography]. *Med Secoli*, 16, 595-602.
- GEORGIOPOULOS, G., TSIACHRIS, D. & MANOLIS, A. S. 2017. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation: a practical and effective approach. *Clin Cardiol*, 40, 333-342.
- GERSTENFELD, E. P., GUERRA, P., SPARKS, P. B., HATTORI, K. & LESH, M. D. 2001. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 12, 900-8.
- GETMAN, M. K., WISSNER, E., RANJAN, R. & LALONDE, J. P. 2019. Relationship between time-to-isolation and freeze duration: Computational modeling of dosing for Arctic Front Advance and Arctic Front Advance Pro cryoballoons. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 30, 2274-2282.
- GILLIS, A. M., VERMA, A., TALAJIC, M., NATTEL, S. & DORIAN, P. 2011. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. *Can J Cardiol*, 27, 47-59.
- GO, A. S., HYLEK, E. M., PHILLIPS, K. A., CHANG, Y., HENAULT, L. E., SELBY, J. V. & SINGER, D. E. 2001. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 285, 2370-5.
- GODTFREDSSEN, J. 1975. *Atrial fibrillation, etiology, course, and prognosis a follow-up study of 1212 cases* [Online]. Copenhagen: [s.n.]. Available: <http://catalog.hathitrust.org/api/volumes/oclc/14897743.html> [Accessed].
- HAISSAGUERRE, M., GENCEL, L., FISCHER, B., LE METAYER, P., POQUET, F., MARCUS, F. I. & CLEMENTY, J. 1994. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 5, 1045-52.
- HAISSAGUERRE, M., JAIS, P., SHAH, D. C., GENCEL, L., PRADEAU, V., GARRIGUES, S., CHOUAIRI, S., HOCINI, M., LE METAYER, P., ROUDAUT, R. & CLEMENTY, J. 1996. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 7, 1132-44.
- HAISSAGUERRE, M., JAIS, P., SHAH, D. C., TAKAHASHI, A., HOCINI, M., QUINIQU, G., GARRIGUE, S., LE MOUROUX, A., LE METAYER, P. & CLEMENTY, J. 1998. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339, 659-66.
- HAISSAGUERRE, M., SHAH, D. C., JAIS, P., HOCINI, M., YAMANE, T., DEISENHOFER, I., CHAUVIN, M., GARRIGUE, S. & CLEMENTY, J. 2000. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*, 102, 2463-5.
- HARRISON, L., GALLAGHER, J. J., KASELL, J., ANDERSON, R. H., MIKAT, E., HACKEL, D. B. & WALLACE, A. G. 1977. Cryosurgical ablation of the A-V node-His bundle: a new method for producing A-V block. *Circulation*, 55, 463-70.
- HEEGER, C.-H., SCHUETTE, C., SEITELBERGER, V., WISSNER, E., RILLIG, A., MATHEW, S., REISSMANN, B., LEMES, C., MAURER, T., FINK, T., INABA, O., HASHIGUCHI, N., SANTORO, F., OUYANG, F., KUCK, K.-H. & METZNER, A. 2019. Time-to-effect guided pulmonary vein isolation utilizing the third-generation versus second generation cryoballoon: One year clinical success. *Cardiology Journal*, 26, 368-374.
- HINDRICKS, G., POTPARA, T., DAGRES, N., ARBELO, E., BAX, J. J., BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, C., BORIANI, G., CASTELLA, M., DAN, G. A., DILAVERIS, P. E., FAUCHIER, L., FILIPPATOS, G.,

- KALMAN, J. M., LA MEIR, M., LANE, D. A., LEBEAU, J. P., LETTINO, M., LIP, G. Y. H., PINTO, F. J., THOMAS, G. N., VALGIMIGLI, M., VAN GELDER, I. C., VAN PUTTE, B. P. & WATKINS, C. L. 2021. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 42, 373-498.
- HNATKOVA, K., WAKTARE, J. E., MURGATROYD, F. D., GUO, X., BAIYAN, X., CAMM, A. J. & MALIK, M. 1998. Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J*, 135, 1010-9.
- HOBBS, W. J. C., FYNN, S., TODD, D. M., WOLFSON, P., GALLOWAY, M. & GARRATT, C. J. 2000. Reversal of Atrial Electrical Remodeling After Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation in Humans. *Circulation*, 101, 1145-1151.
- HOHNLOSER, S. H., KUCK, K. H. & LILIENTHAL, J. 2000. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*, 356, 1789-94.
- HOLMES, D. R., JR., MONAHAN, K. H. & PACKER, D. 2009. Pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation: clinical spectrum and interventional considerations. *JACC Cardiovasc Interv*, 2, 267-76.
- HUANG, S. K. 1991. Advances in applications of radiofrequency current to catheter ablation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 14, 28-42.
- HUANG, S. K., BHARATI, S., LEV, M. & MARCUS, F. I. 1987. Electrophysiologic and histologic observations of chronic atrioventricular block induced by closed-chest catheter desiccation with radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 10, 805-16.
- IRFAN, G., DE ASMUNDIS, C., MUGNAI, G., POELAERT, J., VERBORGH, C., UMBRAIN, V., BECKERS, S., HACIOGLU, E., HUNUK, B., VELAGIC, V., STROKER, E., BRUGADA, P. & CHERCHIA, G. B. 2016. One-year follow-up after second-generation cryoballoon ablation for atrial fibrillation in a large cohort of patients: a single-centre experience. *Europace*, 18, 987-93.
- JÁĚS, P., CAUCHEMEZ, B., MACLE, L., DAOUD, E., KHAIRY, P., SUBBIAH, R., HOCINI, M., EXTRAMIANA, F., SACHER, F., BORDACHAR, P., KLEIN, G., WEERASOORIYA, R., CLÉMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2008. Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation: The A4 Study. *Circulation*, 118, 2498-2505.
- JAIS, P., HOCINI, M., MACLE, L., CHOI, K. J., DEISENHOFER, I., WEERASOORIYA, R., SHAH, D. C., GARRIGUE, S., RAYBAUD, F., SCAVEE, C., LE METAYER, P., CLEMENTY, J. & HAÏSSAGUERRE, M. 2002. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 106, 2479-85.
- JENSEN, T. J., HAARBO, J., PEHRSON, S. M. & THOMSEN, B. 2004. Impact of premature atrial contractions in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27, 447-52.
- KHAIRY, P., CHAUVET, P., LEHMANN, J., LAMBERT, J., MACLE, L., TANGUAY, J. F., SIROIS, M. G., SANTOIANNI, D. & DUBUC, M. 2003. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*, 107, 2045-50.
- KHAYKIN, Y., SKANES, A., CHAMPAGNE, J., THEMISTOCLAKIS, S., GULA, L., ROSSILLO, A., BONSO, A., RAVIELE, A., MORILLO, C. A., VERMA, A., WULFFHART, Z., MARTIN, D. O. & NATALE, A. 2009. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of electroanatomic circumferential pulmonary vein ablation supplemented by ablation of complex fractionated atrial electrograms versus potential-guided pulmonary vein antrum isolation guided by intracardiac ultrasound. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2, 481-7.
- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H. C., HEIDBUHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J., ALEXANDRU POPESCU, B., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B. & VARDAS, P. 2017. 2016 ESC

- Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 70, 50.
- KOENIG, T. R., METTLER, F. A. & WAGNER, L. K. 2001. Skin Injuries from Fluoroscopically Guided Procedures. *American Journal of Roentgenology*, 177, 13-20.
- KOJODJOJO, P., O'NEILL, M. D., LIM, P. B., MALCOLM-LAWES, L., WHINNETT, Z. I., SALUKHE, T. V., LINTON, N. W., LEFROY, D., MASON, A., WRIGHT, I., PETERS, N. S., KANAGARATNAM, P. & DAVIES, D. W. 2010. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart*, 96, 1379-84.
- KOPECKY, S. L., GERSH, B. J., MCGOON, M. D., WHISNANT, J. P., HOLMES, D. R., JR., ILSTRUP, D. M. & FRYE, R. L. 1987. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med*, 317, 669-74.
- KOZLOWSKI, D., BUDREJKO, S., LIP, G. Y., RYSZ, J., MIKHAILIDIS, D. P., RACZAK, G. & BANACH, M. 2010. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart*, 96, 498-503.
- KUCK, K.-H., BRUGADA, J., FÜRNKRANZ, A., METZNER, A., OUYANG, F., CHUN, K. R. J., ELVAN, A., ARENTZ, T., BESTEHORN, K., POCOCCO, S. J., ALBENQUE, J.-P. & TONDO, C. 2016. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 374, 2235-2245.
- KUCK, K. H., REDDY, V. Y., SCHMIDT, B., NATALE, A., NEUZIL, P., SAOUDI, N., KAUTZNER, J., HERRERA, C., HINDRICKS, G., JAIS, P., NAKAGAWA, H., LAMBERT, H. & SHAH, D. C. 2012. A novel radiofrequency ablation catheter using contact force sensing: Toccata study. *Heart Rhythm*, 9, 18-23.
- LANE, D. A. & LIP, G. Y. H. 2012. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, 126, 860-865.
- LEVY, S. 2001. Pharmacologic management of atrial fibrillation: current therapeutic strategies. *Am Heart J*, 141, S15-21.
- LEVY, S., CAMM, A. J., SAKSENA, S., ALIOT, E., BREITHARDT, G., CRIJNS, H. J., DAVIES, D. W., KAY, G. N., PRYSTOWSKY, E. N., SUTTON, R., WALDO, A. L. & WYSE, D. G. 2003. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation: A collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group of Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, 443-5.
- LEWIS, T. 1909. REPORT CXIX. AURICULAR FIBRILLATION: A COMMON CLINICAL CONDITION. *BMJ*, 2, 1528-1528.
- LICKFETT, L., MAHESH, M., VASAMREDDY, C., BRADLEY, D., JAYAM, V., ELDADAH, Z., DICKFELD, T., KEARNEY, D., DALAL, D., LUDERITZ, B., BERGER, R. & CALKINS, H. 2004. Radiation exposure during catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 110, 3003-10.
- LLOYD-JONES, D. M., WANG, T. J., LEIP, E. P., LARSON, M. G., LEVY, D., VASAN, R. S., D'AGOSTINO, R. B., MASSARO, J. M., BEISER, A., WOLF, P. A. & BENJAMIN, E. J. 2004. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 110, 1042-1046.
- LOVELOCK, J. E. 1953. The haemolysis of human red blood-cells by freezing and thawing. *Biochimica et Biophysica Acta*, 10, 414-426.
- MANNING, W. J., SILVERMAN, D. I., KATZ, S. E., RILEY, M. F., DOHERTY, R. M., MUNSON, J. T. & DOUGLAS, P. S. 1995. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *The American Journal of Cardiology*, 75, 624-626.
- MANOLIS, A. S., WANG, P. J. & ESTES, N. A., 3RD 1994. Radiofrequency catheter ablation for cardiac tachyarrhythmias. *Ann Intern Med*, 121, 452-61.

- MANSOUR, M., RUSKIN, J. & KEANE, D. 2004. Efficacy and safety of segmental ostial versus circumferential extra-ostial pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15, 532-7.
- MARTINS, R. P., HAMON, D., CESARI, O., BEHAGHEL, A., BEHAR, N., SELLAL, J. M., DAUBERT, J. C., MABO, P. & PAVIN, D. 2014. Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*.
- MATSUO, S., YAMANE, T., DATE, T., TOKUTAKE, K., HIOKI, M., NARUI, R., ITO, K., TANIGAWA, S., YAMASHITA, S., TOKUDA, M., INADA, K., ARASE, S., YAGI, H., SUGIMOTO, K. & YOSHIMURA, M. 2012. Substrate modification by pulmonary vein isolation and left atrial linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation: its impact on complex-fractionated atrial electrograms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23, 962-70.
- MEMBERS, A. T. F., CAMM, A. J., LIP, G. Y. H., DE CATERINA, R., SVELIEVA, I., ATAR, D., HOHNLOSER, S. H., HINDRICKS, G., KIRCHHOF, P., GUIDELINES, E. C. F. P., BAX, J. J., BAUMGARTNER, H., CECONI, C., DEAN, V., DEATON, C., FAGARD, R., FUNCK-BRENTANO, C., HASDAI, D., HOES, A., KIRCHHOF, P., KNUUTI, J., KOLH, P., MCDONAGH, T., MOULIN, C., POPESCU, B. A., REINER, Ž., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., TENDERA, M., TORBICKI, A., VAHANIAN, A., WINDECKER, S., REVIEWERS, D., VARDAS, P., AL-ATTAR, N., ALFIERI, O., ANGELINI, A., BLÖMSTROM-LUNDQVIST, C., COLONNA, P., DE SUTTER, J., ERNST, S., GOETTE, A., GORENEK, B., HATALA, R., HEIDBÜCHEL, H., HELDAL, M., KRISTENSEN, S. D., KOLH, P., LE HEUZEY, J.-Y., MAVRAKIS, H., MONT, L., FILARDI, P. P., PONIKOWSKI, P., PRENDERGAST, B., RUTTEN, F. H., SCHOTTEN, U., VAN GELDER, I. C. & VERHEUGT, F. W. A. 2012. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*.
- METZNER, A., BURCHARD, A., WOHLMUTH, P., RAUSCH, P., BARDYSZEWSKI, A., GIENAPP, C., TILZ, R. R., RILLIG, A., MATHEW, S., DEISS, S., MAKIMOTO, H., OUYANG, F., KUCK, K. H. & WISSNER, E. 2013. Increased incidence of esophageal thermal lesions using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6, 769-75.
- METZNER, A., RAUSCH, P., LEMES, C., REISSMANN, B., BARDYSZEWSKI, A., TILZ, R., RILLIG, A., MATHEW, S., DEISS, S., KAMIOKA, M., TOENNIS, T., LIN, T., OUYANG, F., KUCK, K. H. & WISSNER, E. 2014. The Incidence of Phrenic Nerve Injury During Pulmonary Vein Isolation Using the Second-Generation 28 mm Cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*.
- MEWIS, C., RIESSEN, R. & SPYRIDOPOULOS, I. 2006. *Kardiologie compact*, Thieme.
- MIYASAKA, Y., BARNES, M. E., GERSH, B. J., CHA, S. S., BAILEY, K. R., ABHAYARATNA, W. P., SEWARD, J. B. & TSANG, T. S. M. 2006. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation*, 114, 119-125.
- MOE, G. K. & ABILDSKOV, J. A. 1959. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 58, 59-70.
- MORUZZI, G. 1996. The electrophysiological work of Carlo Matteucci. 1964. *Brain Res Bull*, 40, 69-91.
- MOUBARAK, J. B., ROZWADOWSKI, J. V., STRZALKA, C. T., BUCK, W. R., TAN, W. S., KISH, G. F., KISIEL, T., FRONC, H. C. & MALONEY, J. D. 2000. Pulmonary veins-left atrial junction: anatomic and histological study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 23, 1836-8.
- NATHAN, H. & ELIAKIM, M. 1966. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*, 34, 412-22.
- ORAL, H., KNIGHT, B. P., OZAYDIN, M., CHUGH, A., LAI, S. W., SCHARF, C., HASSAN, S., GREENSTEIN, R., HAN, J. D., PELOSI, F., JR., STRICKBERGER, S. A. & MORADY, F. 2002. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation*, 106, 1256-62.

- ORAL, H., SCHARF, C., CHUGH, A., HALL, B., CHEUNG, P., GOOD, E., VEERAREDDY, S., PELOSI, F., JR. & MORADY, F. 2003. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*, 108, 2355-60.
- PAGE, R. L., WILKINSON, W. E., CLAIR, W. K., MCCARTHY, E. A. & PRITCHETT, E. L. 1994. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*, 89, 224-7.
- PAPPONE, C., AUGELLO, G., SALA, S., GUGLIOTTA, F., VICEDOMINI, G., GULLETTA, S., PAGLINO, G., MAZZONE, P., SORA, N., GREISS, I., SANTAGOSTINO, A., LIVOLSI, L., PAPPONE, N., RADINOVIC, A., MANGUSO, F. & SANTINELLI, V. 2006. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*, 48, 2340-7.
- PAPPONE, C., ORETO, G., ROSANIO, S., VICEDOMINI, G., TOCCHI, M., GUGLIOTTA, F., SALVATI, A., DICANDIA, C., CALABRO, M. P., MAZZONE, P., FICARRA, E., DI GIOIA, C., GULLETTA, S., NARDI, S., SANTINELLI, V., BENUSSI, S. & ALFIERI, O. 2001. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 104, 2539-44.
- PAPPONE, C., ROSANIO, S., ORETO, G., TOCCHI, M., GUGLIOTTA, F., VICEDOMINI, G., SALVATI, A., DICANDIA, C., MAZZONE, P., SANTINELLI, V., GULLETTA, S. & CHIERCHIA, S. 2000. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 102, 2619-28.
- POTPARA, T. S. & LIP, G. Y. 2011. Lone atrial fibrillation: where are we now? *Hosp Pract (1995)*, 39, 17-31.
- POTPARA, T. S., POLOVINA, M. M., LICINA, M. M., MARINKOVIC, J. M., PROSTRAN, M. S. & LIP, G. Y. H. 2012. Reliable Identification of "Truly Low" Thromboembolic Risk in Patients Initially Diagnosed With "Lone" Atrial Fibrillation: The Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5, 319-326.
- PRYSTOWSKY, E. N. 2008. The history of atrial fibrillation: the last 100 years. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19, 575-82.
- PURERFELLNER, H., AICHINGER, J., MARTINEK, M., NESSER, H. J. & JANSSEN, J. 2006. Short- and long-term experience in pulmonary vein segmental ostial ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 6, 6-16.
- REDDY, V. Y., NEUZIL, P., THEMISTOCLAKIS, S., DANIK, S. B., BONSO, A., ROSSILLO, A., RAVIELE, A., SCHWEIKERT, R., ERNST, S., KUCK, K.-H. & NATALE, A. 2009. Visually-Guided Balloon Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Experimental Feasibility and First-in-Human Multicenter Clinical Outcome. *Circulation*, 120, 12-20.
- RHO, R. W. & PAGE, R. L. 2005. Asymptomatic atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*, 48, 79-87.
- ROBBINS, I. M., COLVIN, E. V., DOYLE, T. P., KEMP, W. E., LOYD, J. E., MCMAHON, W. S. & KAY, G. N. 1998. Pulmonary Vein Stenosis After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 98, 1769-1775.
- RODRIGUEZ, L. M., LEUNISSEN, J., HOEKSTRA, A., KORTELING, B. J., SMEETS, J. L., TIMMERMANS, C., VOS, M., DAEMEN, M. & WELLENS, H. J. 1998. Transvenous cold mapping and cryoablation of the AV node in dogs: observations of chronic lesions and comparison to those obtained using radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 9, 1055-61.
- ROTTNER, L., FINK, T., HEEGER, C. H., SCHLUTER, M., GOLDMANN, B., LEMES, C., MAURER, T., REISSMANN, B., REXHA, E., RIEDL, J., SANTORO, F., WOHLMUTH, P., MATHEW, S., SOHNS, C., OUYANG, F., KUCK, K. H. & METZNER, A. 2018. Is less more? Impact of different ablation protocols on periprocedural complications in second-generation cryoballoon based pulmonary vein isolation. *Europace*, 20, 1459-1467.
- ROUX, N., HAVET, E. & MERTL, P. 2004. The myocardial sleeves of the pulmonary veins: potential implications for atrial fibrillation. *Surg Radiol Anat*, 26, 285-9.

- SAITO, T., WAKI, K. & BECKER, A. E. 2000. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 11, 888-94.
- SAKSENA, S., SLEE, A., WALDO, A. L., FREEMANTLE, N., REYNOLDS, M., ROSENBERG, Y., RATHOD, S., GRANT, S., THOMAS, E. & WYSE, D. G. 2011. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM Trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses. *J Am Coll Cardiol*, 58, 1975-85.
- SAVELIEVA, I., BAJPAI, A. & CAMM, A. J. 2007. Stroke in atrial fibrillation: Update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Annals of Medicine*, 39, 371-391.
- SAWHNEY, V., SCHILLING, R. J., PROVIDENCIA, R., CADD, M., PERERA, D., CHATHA, S., MERCER, B., FINLAY, M., HALIMI, F., PAVIN, D., ANSELME, F., CEBRON, J. P., CHUN, J., SCHMIDT, B., DEFAYE, P., DHILLON, G., BOVEDA, S., ALBENQUE, J. P., TAYEBJEE, M., DE ASMUNDIS, C., CHERCHIA, G. & HUNTER, R. J. 2020. Cryoablation for persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: results from a multicentre European registry. *Europace*, 22, 375-381.
- SCANAVACCA, M. I., KAJITA, L. J., VIEIRA, M. & SOSA, E. A. 2000. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 11, 677-81.
- SCHERF, D., ROMANO, F. J. & TERRANOVA, R. 1948. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J*, 36, 241-51.
- SCHOTTEN, U., NEUBERGER, H. R. & ALLESSIE, M. A. 2003. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*, 82, 151-62.
- SJALANDER, S., SJALANDER, A., SVENSSON, P. J. & FRIBERG, L. 2013. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*.
- SKANES, A. C., YEE, R., KRAHN, A. D. & KLEIN, G. J. 2002. Cryoablation of atrial arrhythmias. *Card Electrophysiol Rev*, 6, 383-8.
- SORGENTE, A., CHERCHIA, G. B., DE ASMUNDIS, C., CAPULZINI, L., SARKOZY, A. & BRUGADA, P. 2010. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation: state of the art 10 years after its invention. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 5, 177-83.
- STEFANSDOTTIR, H., ASPELUND, T., GUDNASON, V. & ARNAR, D. O. 2011. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*, 13, 1110-1117.
- STEGER, C., PRATTER, A., MARTINEK-BREGEL, M., AVANZINI, M., VALENTIN, A., SLANY, J. & STOLLBERGER, C. 2004. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J*, 25, 1734-40.
- STEINER, I., HAJKOVA, P., KVASNICKA, J. & KHOLOVA, I. 2006. Myocardial sleeves of pulmonary veins and atrial fibrillation: a postmortem histopathological study of 100 subjects. *Virchows Arch*, 449, 88-95.
- TAGAWA, M., HIGUCHI, K., CHINUSHI, M., WASHIZUKA, T., USHIKI, T., ISHIHARA, N. & AIZAWA, Y. 2001. Myocardium extending from the left atrium onto the pulmonary veins: a comparison between subjects with and without atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 24, 1459-63.
- THRALL, G., LANE, D., CARROLL, D. & LIP, G. Y. 2006. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*, 119, 448 e1-19.
- VAN BELLE, Y., JANSE, P., RIVERO-AYERZA, M. J., THORNTON, A. S., JESSURUN, E. R., THEUNS, D. & JORDAENS, L. 2007. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J*, 28, 2231-7.

- VAN GELDER, I. C., CRIJNS, H. J., VAN GILST, W. H., VERWER, R. & LIE, K. I. 1991. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *The American Journal of Cardiology*, 68, 41-46.
- VAN WAGONER, D. R., POND, A. L., LAMORGESE, M., ROSSIE, S. S., MCCARTHY, P. M. & NERBONNE, J. M. 1999. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*, 85, 428-36.
- VANO, E., ARRANZ, L., SASTRE, J. M., MORO, C., LEDO, A., GARATE, M. T. & MINGUEZ, I. 1998. Dosimetric and radiation protection considerations based on some cases of patient skin injuries in interventional cardiology. *Br J Radiol*, 71, 510-6.
- VERMA, A., MARROUCHE, N. F. & NATALE, A. 2004. Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15, 1335-40.
- WAGNER, L. K., EIFEL, P. J. & GEISE, R. A. 1994. Potential biological effects following high X-ray dose interventional procedures. *J Vasc Interv Radiol*, 5, 71-84.
- WANG, T. J., PARISE, H., LEVY, D., D'AGOSTINO, R. B., SR., WOLF, P. A., VASAN, R. S. & BENJAMIN, E. J. 2004. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*, 292, 2471-7.
- WATTIGNEY, W. A., MENSAH, G. A. & CROFT, J. B. 2003. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*, 108, 711-6.
- WHITTAKER, D. K. 1984. Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery. *Ann R Coll Surg Engl*, 66, 313-8.
- WIJFFELS, M. C. & CRIJNS, H. J. 2004. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation. *Cardiol Clin*, 22, 63-9.
- WIJFFELS, M. C., KIRCHHOF, C. J., DORLAND, R. & ALLESSIE, M. A. 1995. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92, 1954-68.
- WIJFFELS, M. C., KIRCHHOF, C. J., DORLAND, R., POWER, J. & ALLESSIE, M. A. 1997. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation*, 96, 3710-20.
- WILBER, D. J., PAPPONE, C., NEUZIL, P., DE PAOLA, A., MARCHLINSKI, F., NATALE, A., MACLE, L., DAOUD, E. G., CALKINS, H., HALL, B., REDDY, V., AUGELLO, G., REYNOLDS, M. R., VINEKAR, C., LIU, C. Y., BERRY, S. M. & BERRY, D. A. 2010. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303, 333-40.
- WYSE, D. G., WALDO, A. L., DIMARCO, J. P., DOMANSKI, M. J., ROSENBERG, Y., SCHRON, E. B., KELLEN, J. C., GREENE, H. L., MICKEL, M. C., DALQUIST, J. E. & CORLEY, S. D. 2002. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347, 1825-33.
- YATER, W. M. 1929. Pathologic changes in auricular fibrillation and in allied arrhythmias. *Archives of Internal Medicine*, 43, 808-834.
- YU, W.-C., LEE, S.-H., TAI, C.-T., TSAI, C.-F., HSIEH, M.-H., CHEN, C.-C., DING, Y.-A., CHANG, M.-S. & CHEN, S.-A. 1999. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovascular Research*, 42, 470-476.
- YU, W. C., HSU, T. L., TAI, C. T., TSAI, C. F., HSIEH, M. H., LIN, W. S., LIN, Y. K., TSAO, H. M., DING, Y. A., CHANG, M. S. & CHEN, S. A. 2001. Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 12, 887-92.

11. Danksagung

Für die langjährige Betreuung und Unterstützung möchte ich der gesamten Forschungsgruppe um Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck ganz herzlich danken. Mein ganz besonderer Dank gilt PD Dr. Erik Wißner, auf dessen sofortige Hilfe ich auch aus der Ferne immer zählen konnte. Ebenso danke ich ganz besonders Herrn Dr. Peter Wohlmuth für seinen fachkundigen Rat und seine unermüdliche Unterstützung. Ein großer Dank geht auch an PD Dr. Andreas Metzner, der mir sowohl beim Beginn, als auch auf der Zielgeraden der Promotion sehr geholfen hat.

12. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13. 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: