

**Therapie des symptomatischen Vorhofflimmerns: Eine Analyse des initialen
Temperaturabfalls bei Pulmonalvenenisolationen in Kryoballontechnik**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Hopp, Tim, geb. Van Gerwen
aus Duisburg

Gießen 2022

**Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
und ihres Fachbereiches Medizin**

Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Neumann

Gutachterin: Prof. Dr. med. Birgit Aßmus

Tag der Disputation: 19. Juli 2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition und Symptomatik	3
1.2	Ätiologie und Einteilung	4
1.3	Pathophysiologie	6
1.4	Diagnostik.....	8
1.5	Medikamentöse Therapie	9
1.5.1	Antikoagulation.....	9
1.5.2	Rhythmus- und Frequenzkontrolle	11
1.5.3	Komorbiditäten	12
1.6	Interventionell-chirurgische Therapieoptionen	12
1.6.1	Elektrische Kardioversion.....	12
1.6.2	Chirurgische Verfahren.....	13
1.6.3	Radiofrequenzablation	13
1.6.4	Kryo-Pulmonalvenenisolation	14
1.6.5	Komplikationen der Ablationstherapie	15
1.6.6	AV-Knoten Ablation und Schrittmacher-Implantation	16
2	Zielsetzung der Arbeit	17
3	Material & Methoden	19
3.1	Studienzentrum	19
3.2	Patientenkollektiv	19
3.3	Patientenaufklärung	20
3.4	Kryo-Pulmonalvenenisolation	20
3.4.1	Material	20
3.4.2	Patientenvorbereitung	22
3.4.3	Durchführung	22
3.5	Patientennachsorge	26
3.6	Datenerfassung	26
3.7	Statistik	26
3.8	Parameter	27
4	Ergebnisse	30
4.1	Patientenkollektiv	30

4.2 Prozedurdaten	31
4.3 Slope-Wert.....	33
4.4 Slope _{MAX}	34
4.5 Okklusionsgüte	36
4.6 Tiefsttemperatur.....	38
4.7 Applikationsdauer.....	41
4.8 Vergleich 2 nd Gen. CB vs. 3 rd Gen. CB	42
4.9 Komplikationen	44
5 Diskussion	47
5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	47
5.2 Patientenkollektiv und Prozedurdaten	47
5.3 Komplikationen	48
5.4 Slope als Prädiktor für akute Isolation	49
5.5 Korrelation zwischen Slope _{MAX} und Isolationserfolg	52
5.6 Tiefsttemperatur als Prädiktor für akute Isolation.....	54
5.7 Unterschiede in Bezug auf die erzielte Okklusionsgüte.....	55
5.8 Unterschiede in Bezug auf die Pulmonalvenen und das Kathetermodell.....	55
5.9 Limitationen und Ausblick	57
6 Zusammenfassung	58
7 Summary	59
8 Abkürzungsverzeichnis	60
9 Abbildungsverzeichnis	61
10 Tabellenverzeichnis.....	62
11 Literaturverzeichnis.....	63
12 Ehrenwörtliche Erklärung	68
13 Danksagung	69

1 Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und stellt unser Gesundheitssystem auf Grund der mit zunehmendem Lebensalter stark ansteigenden Prävalenz vor wachsende sozioökonomische Herausforderungen. Während die Prävalenz in der Altersgruppe der 55- bis 59-jährigen bei 0,7% liegt, steigt sie bei den 70- bis 74-jährigen bereits auf 6,0% und bei den ≥ 85 -jährigen sogar auf 17,8% (Heeringa et al. 2006). Die Autoren der ATRIA-Studie in den USA prognostizieren auf Grund des demographischen Wandels und der zunehmenden Lebenserwartung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen einen Anstieg der Prävalenz von Vorhofflimmern um den Faktor 2,5 bis zum Jahr 2050 (Go et al. 2001). Weiterhin werden laut den aktuellen ESC Leitlinien für die Behandlung von Vorhofflimmern jedes Jahr 10 – 40% aller Patienten mit der Diagnose Vorhofflimmern mindestens einmal stationär behandelt (Hindricks et al. 2021). Dies verdeutlicht eindrucksvoll die ökonomische Bedeutung von Vorhofflimmern für unser Gesundheitssystem.

Neben einer Einschränkung der Lebensqualität ist Vorhofflimmern auch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Dieser Zusammenhang ergibt sich vor allem aus dem erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz oder einen Schlaganfall. 20 - 30% der Schlaganfälle sind durch Vorhofflimmern im Sinne einer kardio-embolischen Genese bedingt. Weiterhin weisen 20 - 30% der Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion im Sinne einer Herzinsuffizienz auf, wodurch Einschränkungen in der alltäglichen Belastbarkeit weiter verstärkt werden (Hindricks et al. 2021).

Viele Patienten können heutzutage jedoch mit medikamentösen Therapieansätzen gut behandelt werden. Diese bestehen einerseits aus einer suffizienten Antikoagulation und andererseits aus frequenzregulierenden oder rhythmusstabilisierenden Therapieansätzen. Das frequenzregulierende und das rhythmusstabilisierende Therapieregime werden dabei aktuell als gleichwertig hinsichtlich Prognose und Mortalität angesehen. So konnte beispielsweise die Arbeitsgruppe von Wyse et al. in der multizentrischen AFFIRM-Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Therapieregimen hinsichtlich der Prognose und Mortalität nachweisen (Wyse et al. 2002). Folglich ist die Wahl des Therapieregimes von den Beschwerden, Risikofaktoren und Komorbiditäten des Patienten abhängig. Führen diese Maßnahmen nicht zum gewünschten Erfolg, oder

werden auf Grund von Nebenwirkungen nicht gewünscht, und besteht weiterhin ein deutlicher Leidensdruck des Patienten, so besteht die Möglichkeit den Sinusrhythmus durch interventionelle oder chirurgische Maßnahmen wiederherzustellen. Hierzu zählen vor allem die interventionelle oder chirurgische Pulmonalvenenisolation. Eine Maze-Operation wäre in selteneren Fällen ebenfalls denkbar, jedoch wird diese, nicht zuletzt dank der Fortschritte interventioneller Therapieverfahren, mittlerweile deutlich seltener durchgeführt.

Die erste Pulmonalvenenisolation, welche das grundlegende Verfahren der vorliegenden Arbeit darstellt, wurde 1998 durch den französischen Kardiologen Michel Haïssaguerre beschrieben. Nachdem seine Arbeitsgruppe herausgefunden hatte, dass rund 94% der Trigger-Foci für die Entstehung von Vorhofflimmern aus den Pulmonalvenen stammen, entstand der Therapieansatz, diese elektrisch vom linken Vorhof zu isolieren, um so die Überleitung und somit die Entstehung von Vorhofflimmern zu unterbinden (Haïssaguerre et al. 1998). Dies wurde zunächst als Ablation mit Radiofrequenzenergie (kurz: RF-Ablation) durchgeführt. Die RF-Ablation erfordert jedoch eine hohe Expertise und viel Erfahrung, um einen anhaltenden Therapieerfolg zu erreichen.

In den folgenden Jahren wurde daher nach alternativen Verfahren zur Erzielung einer stabilen zirkulären Läsion geforscht, welche die Grundlage für eine anhaltende elektrische Isolation der Pulmonalvenen darstellt. Dabei ist das Verfahren der Ablation mittels eines Kryoballkatheters entstanden, welches 2004 erstmalig angewendet und seither mehrfach weiterentwickelt wurde. Zum einen wurde die Ablationstechnik stetig weiterentwickelt, um Komplikationen zu minimieren und möglichst gleichmäßige Ablationsergebnisse zu produzieren. Zum anderen wurde der Ablationskatheter technisch weiterentwickelt, sodass seit 2012 die zweite Generation des Katheters auf dem Markt verfügbar ist. Spätestens mit der 2016 im New England Journal of Medicine publizierten multizentrischen „Fire and Ice“ Studie konnte die Gleichwertigkeit der Kryo-Pulmonalvenenisolation (kurz: Kryoisolation) objektiviert werden (Kuck et al. 2016). Auf Grund der deutlich leichter zu erlernenden Interventionstechnik und der geringeren Prozedurdauer entwickelte sich die Kryoisolation in den letzten Jahren zum Standardverfahren in der interventionellen Therapie des Vorhofflimmerns.

1.1 Definition und Symptomatik

Die Diagnose Vorhofflimmern wird mittels Ableitung eines Oberflächen-EKG gestellt. Hierbei sichern das Fehlen von P-Wellen, unregelmäßige RR-Intervalle sowie das Auftreten von Flimmerwellen die Diagnose. Die QRS-Komplexe sind dabei in der Regel schmal (Hindricks et al. 2021).

Beim Vorhofflimmern auftretende repetitive, spontane Entladungen von Zellen (sog. Trigger) im Bereich der pulmonalvenösen Ostien führen zu multiplen, ungeordnet kreisenden Erregungsfronten im Bereich des linken Vorhofs mit Vorhoffrequenzen von 350-600 Schlägen/min. Die Vorhofkontraktionen werden aufgrund der Filterfunktion des AV-Knotens nur zum Teil auf die Ventrikel übertragen und führen zu unregelmäßigen Erregungen des Ventrikelmyokards. Liegt die Frequenz der Ventrikelkontraktionen über 110 Schlägen/min., spricht man von einer Tachyarrhythmia absoluta (TAA), bei Frequenzen unter 60 Schlägen/min. von einer Bradyarrhythmia absoluta (BAA). Hämodynamisch gesehen findet durch das „Flimmern“ der Vorhöfe keine wirksame Auswurfleistung der Atrien mehr statt, woraus eine Reduktion des Herzzeitvolumens resultieren kann, insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender Linksherzinsuffizienz. Die unregelmäßige Erregungsüberleitung auf die Ventrikel führt zu Schwankungen der diastolischen Füllungsdauer und folglich zu stark schwankenden Schlagvolumina mit Pulsdefiziten. Das Herzzeitvolumen sinkt dabei vor allem mit zunehmender Tachykardie (Gopinathannair et al. 2015).

Die häufigsten Beschwerden von Patienten mit Vorhofflimmern lassen sich oftmals aus den hämodynamischen Veränderungen ableiten. Hierzu zählen eine Minderung der Belastbarkeit im Alltag und subjektive Dyspnoe sowie gelegentlich Palpitationen und Schwindelgefühl bis hin zu Synkopen. Gleichwohl verläuft die Erkrankung häufig asymptomatisch, sodass die Patienten ihre Herzrhythmusstörung gar nicht bemerken. Die Diagnose wird dann meist erst als Zufallsbefund oder bei Auftreten von Komplikationen, wie z.B. einem Schlaganfall, gestellt (Hindricks et al. 2021).

Die nach der European Heart Rhythm Association benannten EHRA-Stadien ermöglichen die Klassifikation der Beschwerden der Patienten und der Einschränkung in ihrer alltäglichen Aktivität.

Tabelle 1: EHRA-Klassifikation (modifiziert nach Kirchhof et al. 2016)

EHRA-Stadium	Beschwerden	Alltagseinschränkung
EHRA I	Keine Beschwerden	Die normale tägliche Aktivität ist nicht eingeschränkt
EHRA IIa	Milde Beschwerden	Die normale tägliche Aktivität ist nicht eingeschränkt
EHRA IIb	Mittelschwere Beschwerden	Die normale tägliche Aktivität ist nicht eingeschränkt, jedoch sind die Pat. bzgl. der Symptome beunruhigt
EHRA III	Schwere Beschwerden	Die normale tägliche Aktivität ist eingeschränkt
EHRA IV	Massiv behindernde Beschwerden	Die normale tägliche Aktivität ist unmöglich

Mazurek et al. berichten auf Basis von Daten des „Gloria-AF“ Registers aus den Jahren 2011-2014, dass 32% der Patienten in Bezug auf das Vorhofflimmern keine Symptome aufwiesen (EHRA I), weitere 39,8% waren oligosymptomatisch (EHRA II). Lediglich 28,2% der Patienten wiesen eine symptomatische Verlaufsform auf (EHRA III / IV) (Mazurek et al. 2017).

1.2 Ätiologie und Einteilung

Vorhofflimmern tritt in seltenen Fällen idiopathisch bei ansonsten gesunden Patienten auf. Dies wird auch als primäres Vorhofflimmern bezeichnet und macht einen Anteil von etwa 3 – 15% der Fälle aus. Hiervon wird das Auftreten von Vorhofflimmern auf Grund sekundärer Ursachen unterschieden, die sowohl kardial als auch nicht-kardial bedingt sein können. Zu den kardialen Grunderkrankungen zählen beispielsweise die koronare Herzerkrankung, die Herzinsuffizienz, Mitralvitien und Voroperationen am Herzen. Nicht-kardiale Grunderkrankungen beinhalten u.a. die arterielle Hypertonie, die Lungenembolie, die Hyperthyreose sowie medikamentös-toxische Ursachen (Wyse et al. 2014).

Patienten mit einer Mitralklappenstenose oder nach mechanischem Herzklappenersatz weisen bei Auftreten von Vorhofflimmern ein erhöhtes Thrombembolie-Risiko und geringere Chancen für eine dauerhafte Konversion in den Sinusrhythmus auf. Hieraus resultierte die heute eher historische Bezeichnung der Sonderform des sog. valvulären Vorhofflimmerns, während alle anderen Formen folglich als nicht-valvuläres

Vorhofflimmern klassifiziert wurden. Diese Einteilung wird in den aktuellen Leitlinien nicht mehr verwendet, jedoch ist bei dieser Patientengruppe eine Antikoagulation weiterhin mit Cumarin-Derivaten notwendig, da die sog. Neuen Oraln Antikoagulanzen (kurz: NOAK) hierfür bis dato nicht zugelassen sind (Kirchhof et al. 2016).

In Bezug auf den zeitlichen Verlauf der Erkrankung werden gemäß der ESC-Leitlinie zum Management von Vorhofflimmern aus dem Jahr 2016 fünf Verlaufsformen des Vorhofflimmerns unterschieden (Kirchhof et al. 2016). Die exakten Definitionen dieser Verlaufsformen werden in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Tabelle 2: Verlaufsformen (modifiziert nach Kirchhof et al. 2016)

Verlaufsform	Definition
Erstmalig diagnostiziertes VHF	<ul style="list-style-type: none"> ➤ VHF, das bisher noch nicht diagnostiziert wurde, unabhängig von der Dauer der Rhythmusstörung
Paroxysmales VHF	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Episodendauer ≤ 7 Tage, i.d.R. Termination binnen 48 Stunden ➤ Termination der Episode mittels elektrischer Kardioversion innerhalb der ersten 7 Tage
Persistierendes VHF	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Episodendauer > 7 Tage ➤ Termination mittels elektrischer Kardioversion nach > 7 Tagen
Langanhaltend persistierendes VHF	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Episodendauer > 1 Jahr, mit anschließender Entscheidung zur rhythmuserhaltenden Therapie
Permanentes VHF	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Das VHF wird von Arzt und Patient akzeptiert ➤ Definitionsgemäß werden keine rhythmuserhaltenden Maßnahmen mehr durchgeführt ➤ Sollte eine rhythmuserhaltende Maßnahme erfolgen, würde das VHF neu als „langanhaltend-persistierend“ klassifiziert

Klassischerweise beginnt die Erkrankung mit kurzen Vorhofflimmerepisoden im Sinne einer paroxysmalen Verlaufsform. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle schreitet die Erkrankung jedoch zu einer persistierenden bzw. permanenten Verlaufsform fort. Lediglich 2-3% der Patienten weisen ohne Intervention dauerhaft eine paroxysmale Verlaufsform auf (Kirchhof et al. 2016).

1.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ist komplex und bis heute noch nicht vollumfänglich verstanden. Konsens herrscht weitestgehend darüber, dass bei der Entstehung der Rhythmusstörung hochfrequente, elektrische Spontanentladungen von Zellen (sog. Trigger) eine entscheidende Rolle spielen. Studien der Arbeitsgruppe Haissaguerre et al. ergaben, dass diese Trigger in 94% der Fälle in den Pulmonalvenen lokalisiert sind. Sie beschrieben jedoch auch seltene Lokalisationen im Bereich der Hinterwand des linken Vorhofs sowie im rechten Vorhof (siehe nachfolgende Abbildung; Haissaguerre et al. 1998).

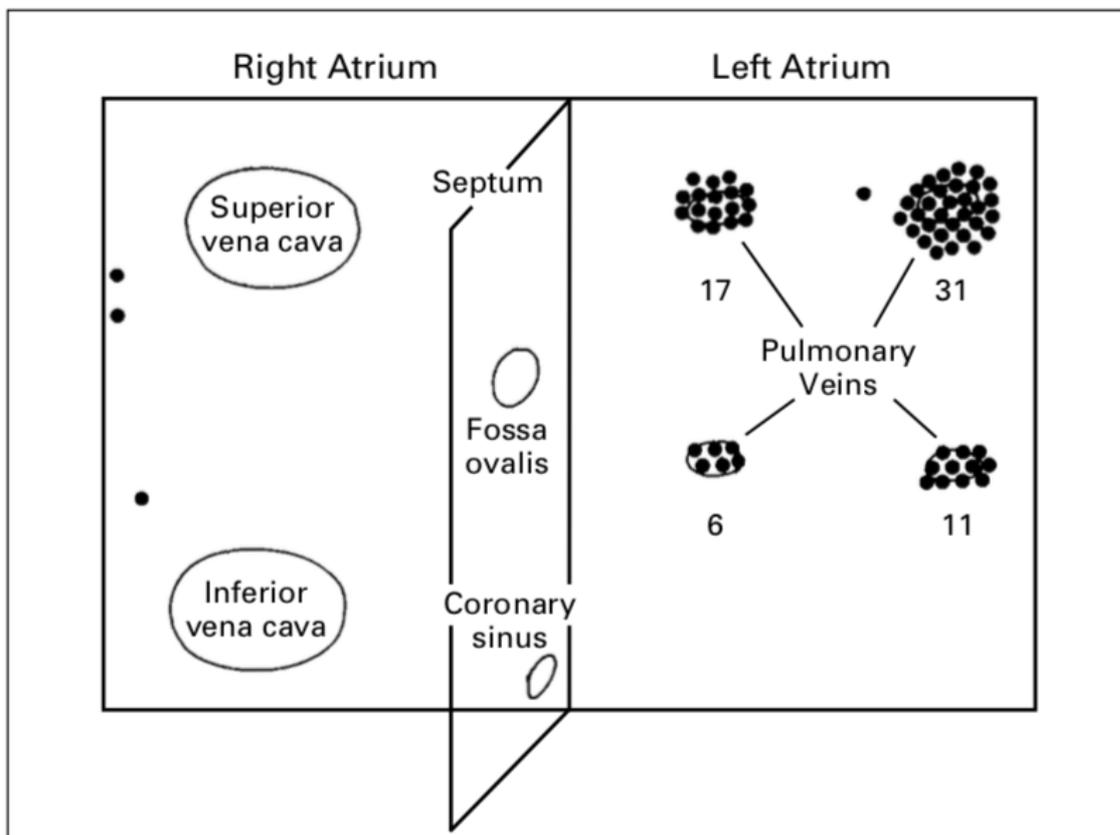


Abbildung 1: Lokalisationen der Trigger zur Entstehung von Vorhofflimmern (Haissaguerre et al. 1998)

Die Arbeitsgruppe Saito et al. wies als mögliches anatomisches Korrelat für die Häufung pulmonalvenöser Trigger-Lokalisationen Ausläufer myokardialen Gewebes im Bereich der pulmonalvenösen Ostien nach. Diese Myokard-Ausläufer ragten wenige Zentimeter in die Pulmonalvenen hinein (Saito, Waki, and Becker 2000).

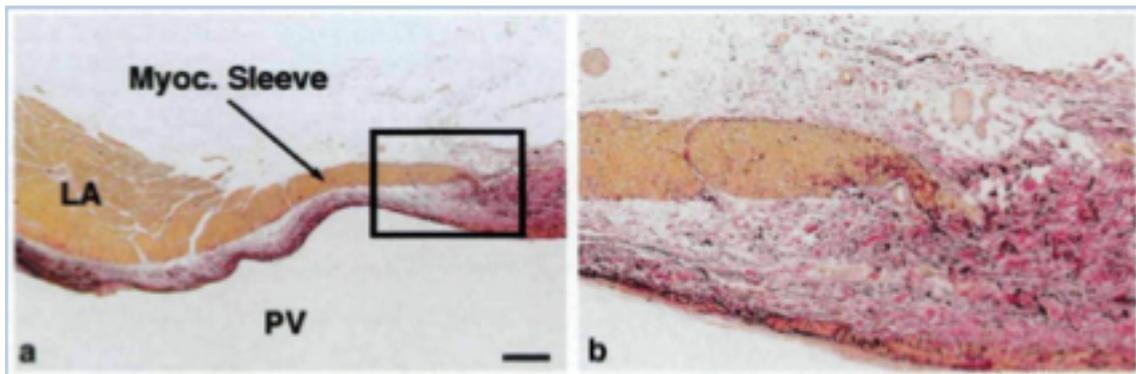


Abbildung 2: Myokardialer Ausläufer am Übergang des linken Atriums (LA) in die Pulmonalvene (PV); (Saito, Waki, and Becker 2000)

Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern besteht die Rhythmusstörung ununterbrochen für Monate oder gar Jahre. Der Pathomechanismus dieser langfristigen Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns ist bisher nicht abschließend geklärt. Moe und Abildskov konnten 1959 in Tierversuchen nachweisen, dass die zuvor geordnete Erregungsausbreitung im Vorhof ab einer bestimmten Stimulationsfrequenz in eine ungeordnete Erregungsausbreitung zerfällt. Aus diesen Erkenntnissen formulierten sie die „Multiple-Wavelet-Hypothese“, wonach das pathophysiologische Korrelat der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns aus mehreren voneinander unabhängigen und sich ungeordnet ausbreitenden Erregungswellen im Vorhof besteht. Diese ungeordneten Erregungswellen persistierten selbst unter Wegnahme des Stimulus, sodass hier von einem, von der Entstehung der Rhythmusstörung, unabhängigen Mechanismus auszugehen ist (Moe and Abildskov 1959).

Die Multiple-Wavelet-Hypothese entwickelte die Arbeitsgruppe Go et al. im Jahr 2001 zum sog. Rotoren-Modell weiter, wonach sich das Vorhofflimmern über einen oder wenige stabil kreisende Rotoren im linken Vorhof aufrecht erhält (Go et al. 2001). Diese Hypothese stellt auf Grund ihrer Stabilität einen Angriffspunkt für Ablationsstrategien dar.

Weiterhin begünstigen verschiedene Erkrankungen sowohl die Entstehung als auch die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern durch atriale Umbauprozesse (sog. „Remodeling“). Dabei wird ein strukturelles von einem elektrischen Remodeling unterschieden. Strukturelles Remodeling bezeichnet u.a. fibrotische Umbauprozesse und die Größenzunahme des linken Atriums, bedingt durch beispielsweise strukturelle Herzerkrankungen, art. Hypertonie, Herzinsuffizienz oder auch Vorhofflimmern selbst. Dies führt u.a. zu einer inhomogenen Erregbarkeit des atrialen Myokards (Weirich 2001;

Thijssen et al. 2000). Elektrisches Remodeling hingegen scheint im Wesentlichen auf einer Kalzium-Überladung der Kardiomyozyten während der Vorhofflimmer-Episoden als Folge einer erhöhten Aktionspotentialfrequenz zu basieren. Dies führt u.a. zu einer Herabregulierung von Kalzium- und Kalium-Kanälen, was wiederum in einer verkürzten Aktionspotentialdauer und einer verkürzten Refraktärzeit resultiert (Van Wagoner et al. 1997; Thijssen et al. 2000).

Die Folge dieser Umbauprozesse ist eine Stabilisierung der Rhythmusstörung, denn eine verlangsamte Erregungsausbreitung, eine kurze Refraktärperiode und eine inhomogene myokardiale Erregbarkeit begünstigen vermutlich allesamt die Aufrechterhaltung von Reentry-Kreisläufen und führen somit zu einem Progress des Vorhofflimmerns hin zu einer persistierenden oder permanenten Verlaufsform („atrial fibrillation begets atrial fibrillation“) (Wijffels et al. 1995; Wijffels et al. 1997).

1.4 Diagnostik

Wie bereits im Kapitel 1.1 „Definition und Symptomatik“ beschrieben, ist für die Diagnose eines Vorhofflimmerns der Nachweis der Rhythmusstörung im Oberflächen-EKG erforderlich. Die EKG-Kriterien für die Diagnose Vorhofflimmern sind am einfachsten in einem Ruhe-EKG zu erkennen. Jedoch gestaltet sich der Nachweis der Rhythmusstörung, insbesondere der paroxysmalen Verlaufsform, rein mit Hilfe eines Ruhe-EKGs manchmal schwierig, da im Frühstadium der Erkrankung das Vorhofflimmern oftmals nur für einige Minuten anhält und dann spontan wieder in einen Sinusrhythmus konvertiert. Folglich lässt das einmalige Ableiten eines Sinusrhythmus im Ruhe-EKG keinen Ausschluss der Diagnose Vorhofflimmern zu.

Eine höhere Aussagekraft bietet hier die Ableitung eines Langzeit-EKGs. Hierbei wird ein EKG meist über 24 Stunden abgeleitet. Auch eine Aufzeichnung über mehrere Tage hinweg ist möglich. Parallel dazu sollten die Patienten ein Beschwerdeprotokoll führen, indem sie ihre Symptome beschreiben und unter Angabe von Datum und Uhrzeit dokumentieren. Während der EKG-Auswertung können so die Beschwerden der Patienten mit dem zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Herzrhythmus korreliert werden. Dies erleichtert die Unterscheidung eines symptomatischen Vorhofflimmerns von einer asymptomatischen Verlaufsform, was einen wichtigen Aspekt für die Wahl einer geeigneten Therapie darstellt.

Zur Therapieplanung ist das Screening auf Erkrankungen, die mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergehen (z.B. art. Hypertonie, Diabetes mellitus, vaskuläre Erkrankungen wie KHK und pAVK), auf Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert sind (z.B. Leber- und Nierenfunktionsstörungen) sowie auf Erkrankungen, die den Progress des Vorhofflimmerns negativ beeinflussen, sinnvoll. Hierzu zählen u.a. Herzklappenvitien, die Herzinsuffizienz sowie die KHK.

Herzklappenstatus, linksventrikuläre Pumpfunktion und linksatrialer Durchmesser lassen sich sowohl mittels transthorakaler als auch mittels transösophagealer Echokardiographie beurteilen. Ein Vorteil der transösophagealen Echokardiographie besteht in der deutlich höheren Aussagekraft hinsichtlich eventueller intrakardialer Thromben, insbesondere im Bereich des sog. linken Vorhofohrs (LAA), da hier die Distanz zur Ultraschallsonde deutlich geringer ist als bei der transthorakalen Echokardiographie. Dem steht jedoch die Invasivität der Untersuchung und die dafür notwendige Sedierung als Nachteil gegenüber.

1.5 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie des Vorhofflimmerns basiert im Wesentlichen auf drei Säulen (sog. „ABC pathway“). Dies beinhaltet erstens die orale Antikoagulation zur Prophylaxe kardio-embolischer Ereignisse, zweitens die symptomatische Therapie mit Hilfe von frequenzregulierenden oder rhythmusstabilisierenden Wirkstoffen und drittens die optimale Einstellung bzw. Behandlung der mit Vorhofflimmern assoziierten Komorbiditäten (Hindricks et al. 2021).

1.5.1 Antikoagulation

Die Indikation zur oralen Antikoagulation wird anhand des CHA₂DS₂-VASC-Scores gestellt (vgl. Tabelle 3), mit dessen Hilfe man das Risiko kardio-embolischer Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern abschätzen kann. Dabei ist es unerheblich, welche Verlaufsform des Vorhofflimmerns vorliegt. Ab einem CHA₂DS₂-VASC-Score von einem Punkt ist eine orale Antikoagulation zu erwägen, ab zwei Punkten ist eine Antikoagulation gemäß den aktuellen Leitlinien indiziert. Ist das weibliche Geschlecht allerdings der einzige Risikofaktor, so ist bei diesen Patientinnen keine Antikoagulation zu empfehlen (Hindricks et al. 2021).

Tabelle 3: CHA₂DS₂-VASC-Score
(modifiziert nach Lip et al. 2010)

CHA₂DS₂-VASC-Score (max. 9 Punkte)	
Herzinsuffizienz	1
art. Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall, TIA oder Thrombembolie	2
Gefäßerkrankung	1
Alter 65 - 74 Jahre	1
weibliches Geschlecht	1

Tabelle 4: Schlaganfall-Rate ohne Antikoagulation in Abhängigkeit des CHA₂DS₂-VASC-Scores (modifiziert nach Lip et al. 2010)

Risiko für thrombembolische Ereignisse	
Score	Ereignis-Rate pro Jahr
0	0%
1	1.3%
2	2.2%
3	3.2%
4	4.0%
5	6.7%
6	9.8%
7	9.6%
8	6.7%
9	15.2%

Bei der Indikation zur Antikoagulation muss letztendlich das Risiko kardio-embolischer Ereignisse gegen das Risiko von therapieassoziierten Blutungskomplikationen abgewogen werden. Diese lassen sich mit Hilfe des HAS-BLED-Scores abschätzen. Von einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen wird im Allgemeinen ab einem HAS-BLED-Score von mindestens drei Punkten ausgegangen (Hindricks et al. 2021).

Tabelle 5: HAS-BLED-Score
(modifiziert nach Pisters et al. 2010)

HAS-BLED-Score (max. 9 Punkte)	
arterielle Hypertonie	1
Abnormale Nieren- oder Leberfunktion (je 1 Punkt)	1 oder 2
Schlaganfall	1
Blutung	1
Labile INRs	1
Alter > 65 Jahre	1
Drogen oder Alkohol (je 1 Punkt)	1 oder 2

Tabelle 6: Blutungsrisiko unter effektiver Antikoagulation gemäß HAS-BLED-Score (modifiziert nach Pisters et al. 2010)

Blutungsrisiko	
Score	Blutungen pro 100 Patientenjahren
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.50

Die Indikation zur oralen Antikoagulation ist bei entsprechendem CHA₂DS₂-VASC-Score unabhängig von der Vorhofflimmer-Last, der klinischen Symptomatik und eventueller ablativer Therapieerfolge lebenslang indiziert. Langfristig stehen hierzu die beiden Substanzklassen der Cumarin-Derivate und der NOAKs zur Verfügung.

Cumarin-Derivate (z.B. Phenprocoumon) hemmen die Vitamin-K abhängige γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X und die Synthese der Proteine S und C in der Leber. Cumarine werden hepatisch über Cytochrom P450-Isoenzyme metabolisiert und weisen daher zahlreiche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sowie mit diversen Lebensmitteln auf. Die Dosierung muss demzufolge individuell angepasst und die Blutgerinnung regelmäßig kontrolliert werden. Dies erfolgt über die Bestimmung der „International Normalized Ratio“ (INR) mit einem Zielbereich zwischen 2,0 und 3,0. Zu Beginn einer Therapie mit Cumarin-Derivaten ist die Gabe von Heparin (sog. Bridging) notwendig, da die Inhibition der Proteine S und C schneller eintritt als die Hemmung der Gerinnungsfaktoren, was zunächst zu einer erhöhten Gerinnungsneigung führt. Folglich muss die zusätzliche Heparin-Therapie erfolgen bis die Blutgerinnung, gemessen am INR, im therapeutischen Bereich liegt (Hindricks et al. 2021).

Bei der Gruppe der NOAKs sind diese Interaktionen nicht bekannt, weshalb sie in einer festen Dosierung verabreicht werden. Auf Grund der teilweise renalen Elimination muss bei einigen Präparaten die Dosierung jedoch bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz angepasst werden. Die Kontrolle der Blutgerinnung ist standardmäßig nicht notwendig. Ein weiterer Vorteil der NOAKs besteht darin, dass zu Beginn der Therapie das sog. Bridging mit Heparin nicht notwendig ist. Diese Vorteile der NOAKs gegenüber den Cumarin-Derivaten führten in der aktualisierten ESC-Leitlinie zum Management von Vorhofflimmern aus dem Jahr 2020 zur Empfehlung der Bevorzugung der NOAKs zur Antikoagulation bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (Hindricks et al. 2021).

1.5.2 Rhythmus- und Frequenzkontrolle

In der medikamentösen Therapie der Rhythmusstörung werden zwei Therapieregime unterschieden, die sich jedoch hinsichtlich ihrer Prognose nicht unterscheiden (Wyse et al. 2002).

Bei einer frequenzregulierenden Therapie wird das Fortbestehen des Vorhofflimmerns akzeptiert. Das Ziel der Therapie besteht vielmehr darin, die Herzfrequenz im

normofrequenten Bereich zu stabilisieren und tachyarrhythmische Entgleisungen zu verhindern. Hierzu eignen sich vor allem kardioselektive β -Blocker wie z.B. die Wirkstoffe Metoprolol oder Bisoprolol (Antiarrhythmika der Klasse II). Dieses Therapieregime ist vor allem für Patienten mit asymptomatischem Vorhofflimmern geeignet.

Das Ziel des rhythmusstabilisierenden Therapieregimes hingegen besteht in der Wiederherstellung und langfristigen Stabilisierung des Sinusrhythmus und somit der Terminierung der Rhythmusstörung. Diese eignet sich entsprechend vor allem für Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern und ist besonders in frühen Erkrankungsstadien erfolgsversprechend. Der Sinusrhythmus kann mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion wiederhergestellt werden und wird anschließend durch eine Dauermedikation stabilisiert. Hierzu eignen sich vor allem Antiarrhythmika der Klasse Ia (bspw. Propafenon), der Klasse Ic (bspw. Flecainid) oder der Klasse III (bspw. Amiodaron), wobei auf die entsprechenden substanzspezifischen Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu achten ist.

1.5.3 Komorbiditäten

Von entscheidender prognostischer Bedeutung ist ebenfalls die optimale Behandlung bzw. Einstellung relevanter, kardiovaskulärer Risikofaktoren. Hierzu zählen vor allem strukturelle Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, art. Hypertonie und Diabetes mellitus.

1.6 Interventionell-chirurgische Therapieoptionen

Neben den medikamentösen Therapieoptionen existieren diverse interventionelle und chirurgische Therapieverfahren. Die häufigsten Verfahren werden im Folgenden vorgestellt.

1.6.1 Elektrische Kardioversion

Die elektrische Kardioversion ist ein einfaches und komplikationsarmes Verfahren, um das Vorhofflimmern kurzfristig zu beenden. Bei diesem Verfahren wird in tiefer Analgosedierung ein elektrischer Stromstoß appliziert, um das Vorhofflimmern zu durchbrechen. Im Gegensatz zur Defibrillation wird dieser Stromstoß EKG-synchronisiert appliziert, um eine Applikation zum Zeitpunkt der sog. vulnerablen Phase und der daraus resultierenden Komplikation des Kammerflimmerns zu vermeiden. In Vorbereitung auf diesen Eingriff sind intrakardiale Thromben, z.B. mittels transösophagealer Echokardiographie, unbedingt auszuschließen, um kardio-embolische

Komplikationen zu vermeiden (Hindricks et al. 2021). Dieses Verfahren beansprucht allerdings keine „kurativen“ Therapieansatz.

1.6.2 Chirurgische Verfahren

Die klassische Maze-Operation als chirurgische Therapieoption des Vorhofflimmerns wurde von dem Herzchirurgen James L. Cox entwickelt und erstmals 1987 in St. Louis, USA durchgeführt. Unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine wurde hierbei das Vorhofmyokard an definierten Stellen gezielt durchtrennt und wieder zusammengenäht. Das hierdurch entstandene Narbengewebe sollte die elektrische Erregung in den Vorhöfen bahnen, ähnlich wie in einem Labyrinth (engl.: maze), und somit die Entstehung kreisender Erregungen unterbinden. Hinsichtlich der Beendigung des Vorhofflimmerns war die Operation sehr erfolgreich, jedoch wiesen 56% der Patienten postoperativ eine Schrittmacherpflichtigkeit bei chronotroper Inkompetenz auf (Cox et al. 1995). Im Laufe der Jahre wurde das OP-Verfahren mehrfach weiterentwickelt. So werden bspw. heutzutage die Vorhöfe nicht mehr durchtrennt, um die Vernarbungen zu bilden, sondern man bedient sich, ähnlich wie bei der Pulmonalvenenisolation, ablativer Verfahren wie die Radiofrequenzablation oder Kryoisolation. Auf Grund der Fortschritte auf dem Gebiet der Pulmonalvenenisolation wird die isolierte Maze-Operation im Vergleich zur Pulmonalvenenisolation heutzutage nur noch selten durchgeführt. Vielmehr wird sie als Kombinationseingriff bei Herzklappen- oder Bypassoperationen oder bei Versagen interventioneller Verfahren durchgeführt (Je, Shuman, and Ad 2015).

Ein modernes herzchirurgisches Verfahren stellt die epikardiale Ablation in minimalinvasiv-endoskopischer Technik dar. Bei diesem Verfahren ist der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine nicht notwendig, weshalb die epikardiale Ablation weniger invasiv und somit schonender für die Patienten ist als eine Maze-Operation. Dieses Verfahren ist jedoch aktuell nur in wenigen, großen herzchirurgischen Zentren etabliert und wird vor allem bei Versagen von medikamentösen und interventionell-ablativen Therapieoptionen eingesetzt (Je, Shuman, and Ad 2015).

1.6.3 Radiofrequenzablation

Die von Haissaguerre et al. im Jahr 1998 veröffentlichte Studie zeigte, dass in 94% der Fälle der Fokus für die Entstehung von Vorhofflimmern in den Pulmonalvenen liegt (Haissaguerre et al. 1998). Aus diesen Erkenntnissen leitete sich das Interventionsziel der Pulmonalvenenisolation ab, wobei die Fortleitung dieser elektrischen Signale in den

Vorhof und somit die Entstehung von Vorhofflimmer-Episoden unterbunden werden soll. Bei der Radiofrequenzablation werden über einen Katheter „Punkt für Punkt“ zirkuläre, transmurale Läsionen mittels Radiofrequenzstrom gesetzt, um so die Pulmonalvenen elektrisch zu isolieren.

Zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation können weitere definierte linksatriale Läsionen mit diesen Kathetern gezogen werden, wie z.B. eine sog. Dachlinie oder eine Mitralisthmuslinie. Das Ziel besteht bei diesen Läsionen darin, ähnlich wie bei der Maze-Operation, den Mechanismus der Reentry-Kreisläufe zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern zu unterbinden.

1.6.4 Kryo-Pulmonalvenenisolation

Die Kryoisolation stellt eine weitere Technik zur elektrischen Isolation der Pulmonalvenen dar. Hierbei wird ein Ballonkatheter in den linken Vorhof eingebracht und im Bereich des Ostiums der zu isolierenden Pulmonalvene entfaltet, sodass der Ballon die Pulmonalvene vollständig abdichtet. Nun wird in diesen Ballon ein Kühlmittel (i.d.R. N₂O) eingelassen, sodass im Innern des Ballons Temperaturen von bis zu -55 °C entstehen. Hierdurch wird im Idealfall eine lückenlose, gleichmäßige Läsion im Kontaktbereich des Ballons mit der Venenwand gesetzt und so die Pulmonalvene elektrisch isoliert. Bei diesem Verfahren werden bei normaler Anatomie alle vier Pulmonalvenen einzeln isoliert. Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern kann mit diesem Verfahren der Sinusrhythmus in ca. 80% der Fälle dauerhaft wiederhergestellt werden, bei Patienten mit bereits persistierendem Vorhofflimmern liegt die Erfolgsrate noch bei rund 60% (Akkaya et al. 2018; Chierchia et al. 2014; Irfan et al. 2016).

Der erste Kryoballonkatheter kam 2006 auf den Markt (Arctic Front™, Medtronic Inc., USA). Seither wurde der Katheter mehrfach weiterentwickelt. Die beiden Verfahren der Radiofrequenzablation und Kryoisolation weisen hinsichtlich des Therapieerfolgs gemäß der multizentrischen „Fire and Ice“ Studie keine signifikanten Unterschiede auf (Kuck et al. 2016). Die Kryoisolation ist jedoch sowohl technisch einfacher durchzuführen als auch deutlich zeitökonomischer, weshalb dieses Verfahren in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen hat.

In der nachfolgenden Abbildung aus der „Fire and Ice“ Studie werden die Techniken der Kryoisolation und der Radiofrequenzablation vergleichend dargestellt.

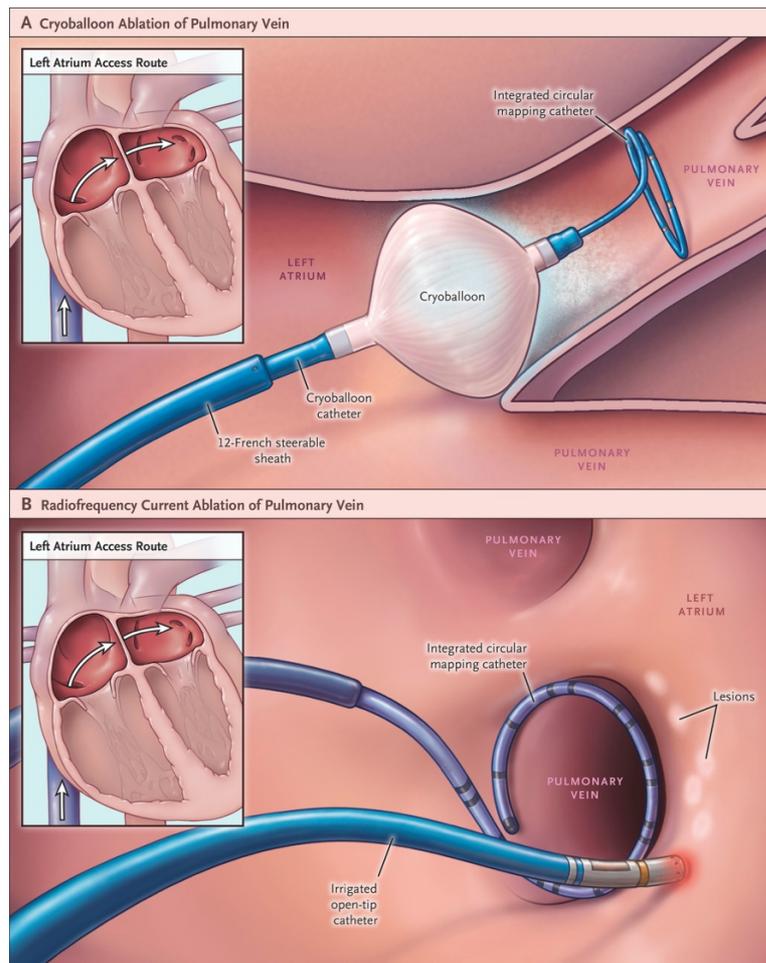


Abbildung 3: Vergleichende Darstellung der Techniken der Kryoisolation (A) und der Radiofrequenzablation (B); (Kuck et al. 2016)

1.6.5 Komplikationen der Ablationstherapie

Cappato et al. untersuchten 2010 in einer der bis dato größten Meta-Analysen zu Komplikationen im Rahmen von Katheterablationen bei Vorhofflimmern über 20.000 Prozeduren an mehr als 16.000 Patienten. Sie beschrieben dabei eine Inzidenz sog. „major complications“ von 4,5% (Cappato et al. 2010). Hierbei wird gemäß dem Konsensuspapier zahlreicher führender Fachgesellschaften eine major complication als eine Komplikation definiert, die eine dauerhafte Schädigung oder den Tod des Patienten zur Folge hat, die einer erneuten Intervention bedarf oder die den stationären Aufenthalt in der Klinik um mindestens 48 Stunden verlängert bzw. eine erneute stationäre Therapie erfordert (Calkins et al. 2018).

Im Einzelnen werden von Cappato et al. folgende major complications genannt: Herzbeutel tamponade (1,31%), femorales Pseudoaneurysma (0,93%), TIA (0,71%), arterio-venöse Fistel (0,54%), interventionsbedürftige pulmonal-venöse Stenosen (0,29%), Schlaganfall (0,23%), permanente Zwerchfellparese (0,17%),

periinterventioneller Tod des Patienten (0,15%), Pneumothorax (0,09%), operationsbedürftige Schäden an Herzklappen (0,07%), atrio-ösophageale Fistel (0,04%), Hämatothorax (0,02%) sowie Sepsis, Abszess oder Endokarditis (0,01%) (Cappato et al. 2010).

Zwar erhielten in der Meta-Analyse von Cappato et al. über 98% der Patienten eine Radiofrequenz-Ablation, jedoch zeigten mehrere jüngere Meta-Analysen, dass das Risikoprofil zwischen Radiofrequenzablationen und Kryoisolationen im Wesentlichen vergleichbar ist (Chen, Gao, et al. 2017; Garg et al. 2016; Buiatti et al. 2017; Mugnai et al. 2015). Im Vergleich zu Radiofrequenzablationen scheinen Kryoisolationen mit einer leicht erhöhten Rate an Phrenikuspareesen einherzugehen, die allerdings überwiegend passagerer Natur sind. Die Rate an Perikardtampnaden scheint hingegen etwas geringer zu sein (Buiatti et al. 2017; Chen, Lu, et al. 2017; Wasserlauf et al. 2015).

1.6.6 AV-Knoten Ablation und Schrittmacher-Implantation

Wenn medikamentöse und die bisher vorgestellten interventionell-chirurgischen Therapien versagen, besteht als Ultima Ratio auch die Option einer interventionellen AV-Knoten-Ablation. Durch die Zerstörung des AV-Knotens besteht jedoch eine dauerhafte Schrittmacherabhängigkeit, weshalb das Verfahren oft nur bei Patienten im hohen Lebensalter und nur bei anderweitig nicht kontrollierbarer Kammerfrequenz bzw. sehr hohem Leidensdruck genutzt wird. Das Vorhofflimmern wird bei dieser Methode nicht beeinflusst. Allerdings kann die Vorhoferregung nicht mehr tachykard auf den Ventrikel übergeleitet werden (Kirchhof et al. 2016).

2 Zielsetzung der Arbeit

Frühere Studien haben gezeigt, dass für den Isolationserfolg bei der Pulmonalvenenisolation in Kryoballontechnik zwei Parameter von entscheidender Bedeutung sind. Diese sind einerseits die Qualität der Okklusion der Pulmonalvene durch den Ballonkatheter und andererseits ausreichend niedrige Temperaturen im Ballonkatheter, meist gemessen an der tiefsten gemessenen Temperatur während der gesamten Applikation (Deubner et al. 2017; Ciconte, Mugnai, et al. 2015; Furnkranz et al. 2011). Bisher gibt es jedoch in der Frühphase der Kälteapplikation kein etabliertes Verfahren zur Objektivierung der Okklusionsgüte und des zu erwartenden Temperaturabfalls, obwohl der Untersucher bereits in dieser Phase der Applikation wichtige Entscheidungen hinsichtlich der Anpassung der Katheterposition oder des Abbruchs der Applikation bei unzureichender Erfolgsaussicht treffen muss (Deubner et al. 2017).

Die visuelle Beurteilung der Okklusion der Pulmonalvene nach Kontrastmittelgabe durch den Untersucher ist ein etabliertes Verfahren zur Klassifizierung der Okklusionsgüte. Zur Objektivierung des zu erwartenden Temperaturabfalls gibt es bereits erste publizierte Ansätze, wie z.B. den sog. p-Punkt Ansatz aus der Arbeitsgruppe Fürnkranz et al. Hiernach dient die Temperatur zum Zeitpunkt des Beginns der Plateauphase der Temperaturkurve als guter Indikator für den Isolationserfolg. Jedoch wird die Plateauphase im Durchschnitt erst 46 bis 54 Sekunden nach Beginn der Applikation erreicht, was für die o.g. Entscheidungen bereits relativ spät ist (Furnkranz et al. 2011).

Mit der Zielsetzung der Entwicklung eines objektiven Parameters als Indikator für die Okklusionsgüte und den zu erwartenden Temperaturabfall entwickelten Deubner et al. das sog. Slope-Modell, welches die Grundlage für die vorliegende Arbeit darstellt. In ihrer Studie „*The slope of the initial temperature drop predicts acute pulmonary vein isolation using the second-generation cryoballoon*“ definierten Deubner et al. den Parameter „Slope“ als mittlere Geschwindigkeit des initialen Temperaturabfalls in den ersten 20 Sekunden der Kälteapplikation nach Erreichen einer Starttemperatur von 17 °C (Deubner et al. 2017).

Auf Grundlage dieser Studie besteht die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit zunächst in der Überprüfung und ggf. Präzisierung der gewonnenen Erkenntnisse von Deubner et al. in Bezug auf den Parameter Slope anhand eines deutlich vergrößerten Patientenkollektivs.

Darüber hinaus wird die Qualität des neuen Parameters $Slope_{MAX}$, definiert als maximale Geschwindigkeit des Temperaturabfalls in der Frühphase der Applikation, mit der Fragestellung untersucht werden, ob dieser qualitativ dem Parameter Slope überlegen ist. Die genaue Definition und Herleitung des Parameters $Slope_{MAX}$ wird in Kapitel 3.8 beschrieben. Die beiden Parameter Slope und $Slope_{MAX}$ werden dabei insbesondere hinsichtlich ihrer Korrelation mit den Parametern Okklusionsgüte und Tiefsttemperatur, sowie hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft auf den zu erwartenden Isolationserfolg beurteilt und verglichen.

3 Material & Methoden

3.1 Studienzentrum

Die Studie wurde in der Abteilung für Kardiologie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim durchgeführt. Die Abteilung zählt zu den größten Spezialzentren für kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland und bietet durch die Arbeitsgruppe Elektrophysiologie die gesamte Bandbreite der rhythmologischen Diagnostik und Therapie an. Für die Studie liegt ein Votum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vor (Aktenzeichen: 57/16).

3.2 Patientenkollektiv

Untersucht wurden die Prozedur- und Patientendaten von 713 Patienten, die im Zeitraum von Juni 2012 bis November 2016 erstmalig eine Pulmonalvenenisolation mittels eines Kryoballonkatheters der zweiten oder dritten Generation in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim erhielten.

In die durchgeführte Studie wurden alle in diesem Zeitraum behandelten Patienten eingeschlossen, sofern die Patienten dafür ihr Einverständnis gegeben hatten, keine Ausschlusskriterien vorlagen und die leitliniengerechte Indikation zur Pulmonalvenenisolation vorlag. Dies war gemäß der Leitlinie für das Management von Vorhofflimmern aus 2012 in der Regel gegeben, wenn eine klinische Symptomatik sowie eine elektrokardiographisch dokumentierte Episode der Rhythmusstörung vorlagen und es nach mindestens einem medikamentösen Therapieversuch mit einem Antiarrhythmikum der Klasse Ia, Ic oder III zu einem symptomatischen Vorhofflimmer-Rezidiv kam. Darüber hinaus kann in Einzelfällen die Katheterablation bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und in Abhängigkeit von Patientenwunsch und Nutzen-Risiko-Profil auch als first-line Therapie leitliniengerecht indiziert sein (Empfehlungsgrad IIa) (Camm et al. 2012).

Als Ausschlusskriterien wurden in der Vergangenheit durchgeführte Pulmonalvenenisolationen sowie Ablationsprozeduren mit verschiedenen Kathetermodellen definiert. Weiterhin blieben Patienten mit sehr seltenen Normvarianten oder einer komplizierten Anatomie mit akzessorischen Pulmonalvenen in dieser Analyse unberücksichtigt. Dies liegt vor allem in der sehr geringen Fallzahl und der hohen interindividuellen Varianz begründet und betraf konkret 3 Patienten mit einem

rechtsseitigen Common ostium und 15 Patienten mit einer akzessorischen rechten, mittleren Pulmonalvene (RMPV). Patienten mit der häufigsten anatomischen Normvariante, einem linksseitigen Common ostium, wurden hingegen aufgrund der deutlich höheren Fallzahl in die Studie eingeschlossen.

3.3 Patientenaufklärung

Am Tag vor der geplanten Intervention wurde allen Patienten ein Aufklärungsbogen ausgehändigt, auf dessen Inhalt anschließend im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs detailliert eingegangen wurde. Insbesondere wurden hierbei die Indikation, die Durchführung, mögliche Komplikationen sowie die Erfolgsaussichten thematisiert. Im Rahmen dessen willigten alle Patienten schriftlich auch in die pseudonymisierte, wissenschaftliche Verwendung und Auswertung aller im Rahmen der Behandlung erhobenen Daten und Befunde ein.

3.4 Kryo-Pulmonalvenenisolation

3.4.1 Material

Das genutzte Ablationssystem zur Pulmonalvenenisolation in Kryoballontechnik besteht im Wesentlichen aus vier Komponenten:

- Kryokonsole (Cryoconsole™, Medtronic Inc., Minnesota, USA)
- Steuerbare Schleuse (FlexCath Advance™, Medtronic Inc., Minnesota, USA)
- Ballonkatheter der zweiten oder dritten Generation
 - Zweite Gen.: Arctic Front Advance™ (Medtronic Inc., Minnesota, USA)
 - Dritte Gen.: Arctic Front Advance-ST™ (Medtronic Inc., Minnesota, USA)
- Intraluminaler Mapping-Katheter (Achieve™, Medtronic Inc., Minnesota, USA)

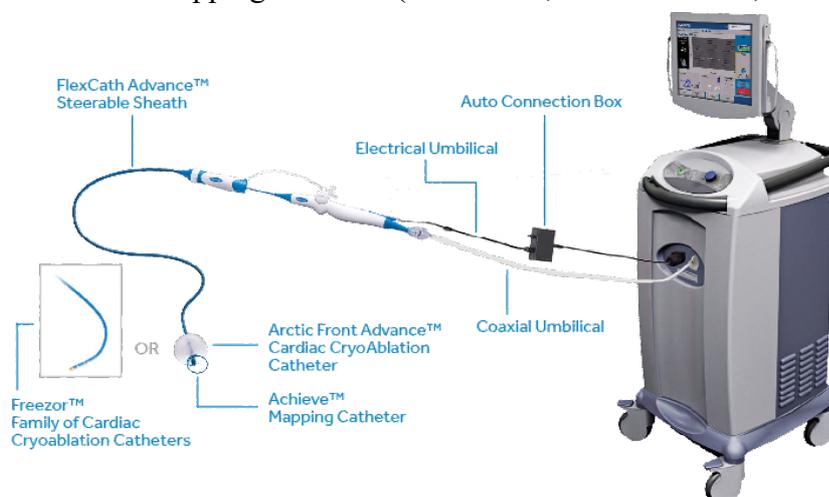


Abbildung 4: Ablationssystem bestehend aus Kryokonsole, Schleuse, Ballonkatheter und Mappingkatheter; Medtronic Inc., MN, USA (<https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/ablation-atrial-fibrillation/cryoconsole-cardiac-cryoablation.html>); Image used with permission from Medtronic, plc © 2022

Die Kryokonsole beinhaltet das Kühlmittel (verflüssigtes Distickstoffmonoxid (N₂O)) und dient der Erfassung und Speicherung der Temperaturprofile jeder einzelnen Applikation. Bei Austritt des Kühlmittels durch eine Injektionskapillare in den an der Katheterspitze befindlichen Ablationsballon verdunstet es umgehend. Die aktuelle Temperatur im Ablationsballon wird sekundlich gemessen und über das Display der Konsole angezeigt. Die Kryokonsole ist über ein Kabel direkt mit dem genutzten Ballonkatheter verbunden, welcher über eine in der Vena femoralis einliegende Schleuse (FlexCath Advance™ ;15 French) in das linke Atrium vorgeschoben wird. Der inflatierte Ballon des Katheters ist mit Durchmessern von 23mm und 28mm erhältlich, wobei in der vorliegenden Studie fast ausschließlich der 28mm Ballon genutzt wurde. Des Weiteren besitzt der Ballonkatheter ein inneres Lumen für den Mapping-Katheter (Achieve™). Die Spitze des Mapping-Katheters ist zu einer Schlaufe geformt und besitzt acht Elektroden zur intrakardialen EKG-Ableitung. Die Schlaufe des Mapping-Katheters ist mit einem Durchmesser von 15 oder 20mm erhältlich und kommt während der Applikation in der Pulmonalvene zum Liegen. Durch den Vergleich der atrialen und pulmonalvenösen Signale während einer Applikation ist es somit möglich den Isolationszeitpunkt sekundengenau zu bestimmen. Voraussetzung hierfür ist eine qualitativ hochwertige Ableitung der pulmonalvenösen Signale (sog. Onlinesignale), deren Verfügbarkeit jedoch nicht immer gegeben ist. Die Verfügbarkeit von Onlinesignalen bzw. deren Qualität ist insbesondere abhängig von der Distanz des Mapping-Katheters zum Kryoballon sowie vom Kontakt des Mapping-Katheters zur Venenwand. Eine kurze Distanz zwischen Kryoballon und Mapping-Katheter sowie ein guter Kontakt des Mapping-Katheters zur Venenwand beeinflussen dabei die Signalqualität positiv (Chierchia et al. 2016).

Neben dem Ablationssystem wird noch ein Stimulationskatheter benötigt, welcher im Sinus coronarius oder der Vena cava superior platziert wird. Diese Art von Kathetern besitzt zum einen eine variable Anzahl von Polen zur intrakardialen EKG-Ableitung und zum anderen die Möglichkeit der elektrischen Stimulation an der Spitze des Katheters. Der Katheter dient hauptsächlich der elektrischen Stimulation des Nervus phrenicus dexter während Applikationen an den rechten Pulmonalvenen, um eine thermische Schädigung frühzeitig zu erkennen. Die Funktion des Nervus phrenicus dexter wird dabei durch Palpation der diaphragmalen Muskelkontraktionen und durch Ableitung der elektrischen Stimulationssignale (CMAP) überwacht.

3.4.2 Patientenvorbereitung

Am Tag vor der Ablation wurden die Patienten stationär aufgenommen. Die routinemäßigen Voruntersuchungen beinhalteten eine transthorakale und transösophageale Echokardiographie (TTE bzw. TEE), ein 12-Kanal Ruhe-EKG und eine Labordiagnostik des Blutes u.a. mit Blutbild, Gerinnungs-, Infekt-, Schilddrüsen- und Nierenfunktionsparametern. Wenn die orale Antikoagulation in den letzten sechs Monaten vor Ablation suffizient und glaubhaft durchgeführt wurde, wurde unter Umständen auf eine TEE verzichtet. Weiterhin wurden die Patienten mündlich und schriftlich über den geplanten Eingriff aufgeklärt.

Die Prozeduren wurden in der Regel in Analgosedierung mit einer Kombination der Wirkstoffe Piritramid und Diazepam sowie einer Lokalanästhesie im Bereich der Punktionsstelle durchgeführt. In seltenen Fällen, insbesondere auf Wunsch der Patienten, wurde der Eingriff auch im Rahmen einer Allgemeinanästhesie durchgeführt. Während des Eingriffs wurde die Herzkreislauf-Funktion mittels SpO₂-Sensor, nicht-invasiver Blutdruckmessung und EKG-Monitoring überwacht. Zudem wurde vor Beginn des Eingriffs ein peripherer Venenzugang angelegt, der Bereich der Punktionsstelle desinfiziert und anschließend steril abgedeckt.

3.4.3 Durchführung

Zu Beginn des Eingriffs wurde eine Lokalanästhesie durchgeführt und die rechte V. femoralis unterhalb des Leistenbandes zweifach punktiert. Anschließend wurden eine 7F (French) sowie eine SL1TM-Schleuse (St. Jude Medical, Minnesota, USA) eingebracht. Über die 7F Schleuse wurde nun ein Stimulationskatheter vorgeschoben und im rechten Atrium platziert. Die korrekte Lage des Stimulationskatheters wurde mittels Durchleuchtung kontrolliert. Zur anatomischen Orientierung standen dem Operateur dabei zwei Standardebenen der Durchleuchtung zur Verfügung, die RAO (engl.: right anterior oblique; 30°) und die LAO (engl.: left anterior oblique; 60°).

Nun wurde mit dem Stimulationskatheter der Sinus coronarius intubiert und dessen Lokalisation in der RAO-Projektion auf dem Monitor mit einem abwischbaren Stift markiert. Anschließend wurde noch die Region des HIS-Bündels, ebenfalls in RAO-Projektion, markiert. Diese Markierungen dienten der anatomischen Orientierung und der Lokalisation der korrekten Stelle für die transeptale Punktion im unteren Drittel des interatrialen Septums. Sofern die Patienten kein persistierendes Foramen ovale (PFO)

aufwiesen, wurde das Septum einmalig punktiert. Hierzu wurde über die SL1™-Schleuse die Punktionsnadel (BRK™, St. Jude Medical, Minnesota, USA) eingebracht. Die transseptale Punktion erfolgte druckgesteuert nach Sicherstellung einer ausreichenden Antikoagulation durch Gabe von Heparin, um eine katheterassoziierte Thrombenbildung zu vermeiden. Die Gerinnungsfunktion wurde intraprozedural durch mehrfache Bestimmung der activated clotting time (ACT; Zielbereich: 300-350 Sekunden) überwacht. Anschließend wurde ein Führungsdraht im linken Atrium platziert und die SL1™-Schleuse gegen das Ablationssystem, bestehend aus steuerbarer Schleuse, Kryoballon- und Mappingkatheter, getauscht.

Die angiographische Darstellung der Anatomie des linken Atriums sowie der darin einmündenden Pulmonalvenen (PV) erfolgte durch Applikation eines Kontrastmittelbolus unter Durchleuchtung. Im Regelfall ließen sich alle vier Pulmonalvenen mit einem separaten Ostium darstellen, jedoch gab es u.a. auch die anatomische Normvariante eines sog. linksseitigen Common Ostium (LCO). Dies entspricht einer gemeinsamen Einmündung der beiden linksseitigen Pulmonalvenen (LSPV und LIPV) in den linken Vorhof. Die dargestellte Anatomie wurde nun auf beiden Projektionsmonitoren mit einem Stift umrandet, um die exakte Ebene im Falle eines irrtümlichen Bewegens des OP-Tisches wieder herstellen zu können.

Danach wurden die Pulmonalvenen sequenziell isoliert. Hierzu wurde die zu isolierende Pulmonalvene mit dem Mapping-Katheter intubiert und die ostialen PV-Signale dokumentiert. Anschließend wurde der Ballon inflatiert und an das PV-Ostium angedrückt. Nach Erreichen einer subjektiv guten Ballonposition wurde über die Katheterspitze ein Kontrastmittelbolus retrograd in die Pulmonalvene injiziert, um die Qualität der Okklusion visuell zu beurteilen. Zur Bewertung der erreichten Okklusionsgüte wurde eine Skala mit Zahlenwerten von Eins (schlechte Okklusion) bis Vier (gute Okklusion) verwendet. Die Okklusionsgüte wurde dokumentiert und anschließend die Kälteapplikation gestartet. Die standardmäßige Applikationsdauer betrug 240 Sekunden. Falls Onlinesignale ableitbar waren und die betreffende Pulmonalvene innerhalb der ersten 60 Sekunden isoliert war, wurde die Applikationsdauer auf 180 Sekunden verkürzt. Mögliche Abbruchkriterien während einer Applikation waren u.a. ein insuffizienter ($> -30\text{ °C}$) oder zu tiefer Temperaturabfall ($< -55\text{ °C}$), eine Ballondislokation, ein technischer Defekt sowie eine Läsion des Nervus phrenicus dexter bei Ablation der rechten Pulmonalvenen. Dieser ist vor allem durch die

anatomische Nähe zu den rechten Pulmonalvenen gefährdet. Daher wurde bei Applikationen an den rechten Pulmonalvenen eine sog. Phrenikus-Stimulation über einen in der Vena cava superior befindlichen Stimulationskatheter durchgeführt. Die Funktion des Nervus phrenicus wird dabei durch Palpation der aus der Stimulation resultierenden diaphragmalen Muskelkontraktionen und der Ableitung der elektrischen Signale (CMAP) überwacht. Bei Nachlassen der Signalamplitude als Hinweis auf eine beginnende thermische Schädigung wurde die Applikation sofort abgebrochen.

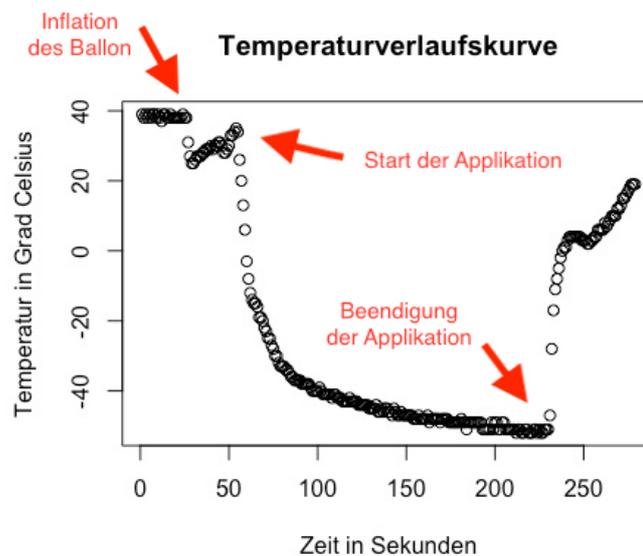


Abbildung 5: Typische Temperaturverlaufskurve einer Kryoisolation

Folgende Parameter wurden für jede Applikation dokumentiert:

- Pulmonalvene
- Dauer der Applikation
- Tiefsttemperatur (im engl. auch „nadir temperature“)
- Isolationserfolg der Applikation
- Verfügbarkeit von Onlinesignalen
- Technik der Phrenikus-Stimulation
- Intention der Applikation (Applikation in Isolationsabsicht vs. Bonusapplikation)
- Ggf. Zeitpunkt der Isolation und Temperatur zum Isolationszeitpunkt
- Ggf. Komplikationen bzw. Grund für den Abbruch der Applikation

Auf Grund von neuen Forschungserkenntnissen innerhalb des Analysezeitraums wurde das Ablationsverfahren nicht bei allen Patienten einheitlich angewendet. So wurden bis Mai 2015 routinemäßig sog. Bonus-Applikationen durchgeführt, welche einer zusätzlichen Kälteapplikation an jeder Pulmonalvene nach deren elektrischer Isolation

entsprechen. Diese Bonus-Applikationen sollten, mangels eindeutiger Studien, die spätere Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs senken. In der Zwischenzeit konnten in mehreren Studien vergleichbare Erfolgswahrscheinlichkeiten für Prozeduren mit und ohne routinemäßige Bonus-Applikationen gezeigt werden, weshalb ab Juni 2015 keine routinemäßigen Bonus-Applikationen mehr durchgeführt wurden (Ciconte, de Asmundis, et al. 2015; Wissner et al. 2015; Chun et al. 2012; De Regibus et al. 2017).

Wenn sich nach Abschluss der Pulmonalvenenisolation kein stabiler Sinusrhythmus etabliert hatte, wurde ein medikamentöser Kardioversionsversuch durchgeführt (bspw. mit Flecainid), sofern hierfür keine Kontraindikationen vorlagen. Bei Kontraindikationen oder bei frustranem Rhythmisierungsversuch wurde eine elektrische Kardioversion nach Vertiefung der Analgosedierung (bspw. mit Etomidat) durchgeführt. Im Sinusrhythmus wurde die elektrische Isolation nun nochmals mit Hilfe von Stimulationsmanövern kontrolliert und entsprechend für jede Pulmonalvene ein Entrance-Block (ausbleibende elektrische Überleitung vom linken Vorhof in die Pulmonalvenen) und ein Exit-Block (ausbleibende elektrische Überleitung von den Pulmonalvenen in den linken Vorhof) dokumentiert.

Nach einer Wartezeit von 30 Minuten wurde die erfolgreiche elektrische Isolation aller Pulmonalvenen erneut überprüft. Anschließend erfolgte nach echokardiographischem Ausschluss eines Hämato-perikards die Entfernung der Katheter und Schleusen sowie der Verschluss der Punktionsstelle mittels Tabaksbeutelnaht. Nach Beendigung der Analgosedierung bzw. Narkose wurde abschließend vom Operateur eine orientierende neurologische Untersuchung der Patienten durchgeführt, um einen eventuellen kardio-embolischen Hirninfarkt frühzeitig zu erkennen bzw. auszuschließen.

Drei Stunden nach Beendigung der Prozedur wurde erneut ein echokardiographischer Ausschluss eines Hämato-perikards durchgeführt und im Anschluss die orale Antikoagulation wieder begonnen. Diese wurde mindestens für die ersten drei Monate nach Ablation durchgeführt. Außerdem wurden die Patienten postinterventionell für 24 Stunden telemetrisch überwacht und erhielten eine sechswöchige Prophylaxe mit einem Protonenpumpeninhibitor (bspw. Pantoprazol) bei eventuell ablationsbedingt entstandenen ösophagealen Läsionen.

3.5 Patientennachsorge

Die regulären Nachsorgetermine fanden drei, sechs, neun und zwölf Monate nach der Pulmonalvenenisolation statt. Sie beinhalteten neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung jeweils eine transthorakale Echokardiographie, ein 12-Kanal Ruhe-EKG sowie ein Langzeit-EKG über sieben Tage zur Rhythmusévaluation. Bei Auftreten von Beschwerden wurden nach Rücksprache mit dem betreuenden Hausarzt oder Kardiologen ggf. zusätzliche Nachsorgetermine vereinbart.

3.6 Datenerfassung

Zur Datenerfassung mit Hilfe des Programms Microsoft Access® wurde eine Datenbank erstellt und jedem Patienten hierbei ein Pseudonym in Form von einer 7-stelligen Ziffernfolge zugeordnet. Die Erfassung der biografischen Daten beschränkte sich auf das Geschlecht sowie das Geburtsjahr des Patienten. In der Datenbank wurden zunächst drei Formulare angelegt.

Das erste Formular erfasste alle relevanten Vorerkrankungen, insbesondere die kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die Klassifikation des Vorhofflimmerns.

Der Befund der präinterventionellen Echokardiographie wurde in ein zweites Formular eingegeben. Neben Körpergröße, Gewicht und dem aktuellen Herzrhythmus wurden insbesondere die Vorhof- und Ventrikelgrößen, die Wandstärke der Hinterwand und des Septums, die Ejektionsfraktion und eventuelle Klappenvitien erfasst.

Im dritten Formular wurden die gewonnenen Prozedurdaten erfasst. Hierzu zählen das Datum und die Indikation der Prozedur, das genutzte Material (Ablationskatheter, Schleuse und Mapping-Katheter), die Prozedurdauer, die linksatriale Verweildauer sowie die Fluoroskopiezeit und das Flächendosisprodukt. Weiterhin wurde für jede einzelne Applikation die Pulmonalvene, die Applikationsdauer und die Tiefsttemperatur sowie ggf. der Isolationszeitpunkt, die Temperatur zum Isolationszeitpunkt, Komplikationen während der Applikation und eventuelle Abbruchgründe dokumentiert.

3.7 Statistik

Nach Fertigstellung der Datenbank wurde diese exportiert und als Datei im „.csv“-Format gesichert. Anschließend wurde die .csv-Datei mit Hilfe der Statistiksoftware „R“ analysiert (R Version 3.6.1, R: Copyright © 2004-2016, The R Foundation for Statistical Computing, <http://www.R-project.org>, Wien, Österreich).

Metrische Daten wurden als Median [IQR] oder Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben und mittels t-Test, Varianzanalyse (ANOVA) oder Mann-Whitney-U-Test analysiert. Bei paarweisen t-Tests wurde eine p-Wert- bzw. Alpha-Fehler Korrektur nach der Bonferroni-Formel vorgenommen. Nominal- oder ordinal-skalierte Daten wurden als Median [IQR] angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test analysiert. Dabei wurden p-Werte $< 0,05$ bei der statistischen Analyse als signifikant angesehen.

3.8 Parameter

Im Folgenden sollen einige wichtige Parameter dieser Studie näher erläutert werden.

Der Parameter Slope, angegeben in der Einheit Grad Celsius pro Sekunde, wurde bereits in einer vorausgegangenen Studie durch die Kollegen Deubner et al. definiert und in der vorliegenden Studie unverändert übernommen (Deubner et al. 2017). Dabei stellt der Slope die durchschnittliche Geschwindigkeit des Temperaturabfalls in den ersten 20 Sekunden nach dem Start der Applikation dar, welcher durch das Erreichen einer gemessenen Ballontemperatur von $< 17^\circ\text{C}$ über die Kryokonsole definiert ist. Graphisch stellt er somit die (negative) Steigung einer linearen Regressionsgeraden dar.

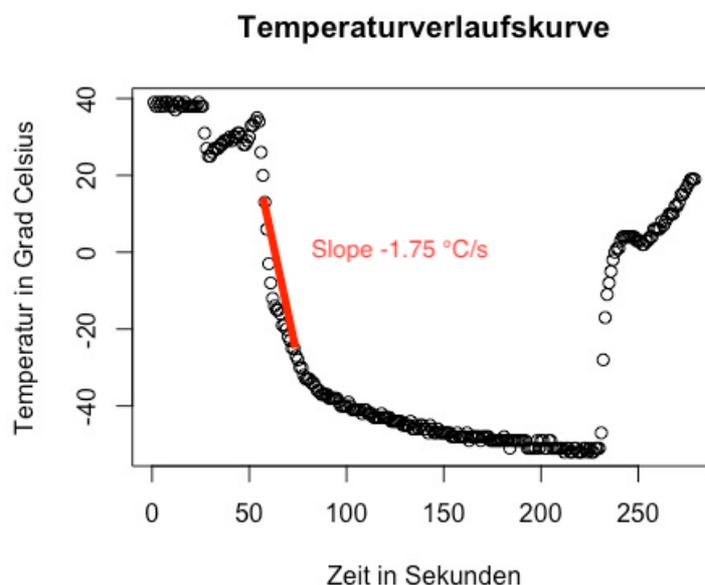


Abbildung 6: Regressionsgerade zur Berechnung des Slope mit einer Steigung von -1.75°C/s

Der Parameter Slope_{MAX} wurde im Rahmen dieser Studie neu definiert und stellt die maximale Geschwindigkeit des Temperaturabfalls in der Frühphase der Applikation dar. Die Berechnung erfolgte dabei stochastisch durch Bildung einer extrapolierten Funktion

und der anschließenden Bestimmung des Wendepunktes als Pendant zum steilsten Temperaturabfall in der Temperaturverlaufskurve.

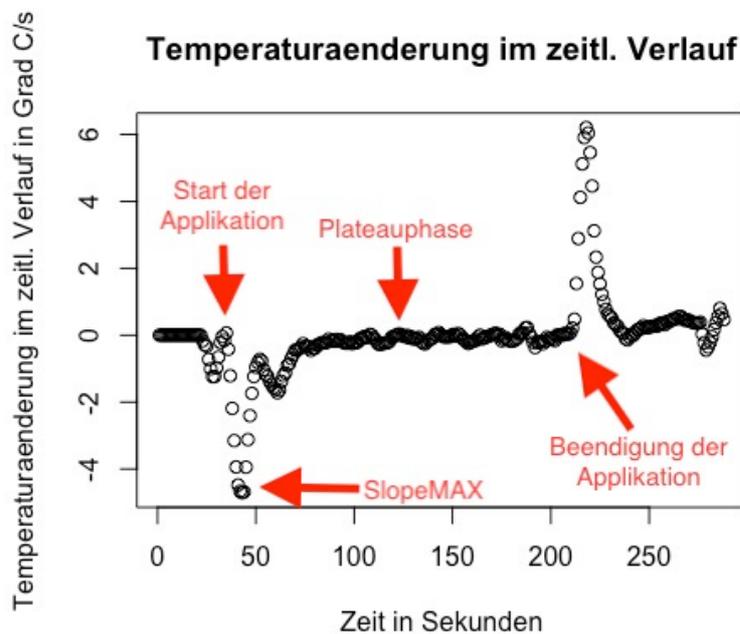


Abbildung 7: Änderungsrate des Temperaturabfalls mit Bestimmung des $Slope_{MAX}$

Die Tiefsttemperatur einer Applikation, in der englisch-sprachigen Literatur auch als sog. "nadir temperature" bezeichnet, stellt die tiefste, absolut gemessene Ballontemperatur während einer Kälteapplikation dar und wird somit nach Abschluss der Applikation retrospektiv bestimmt.

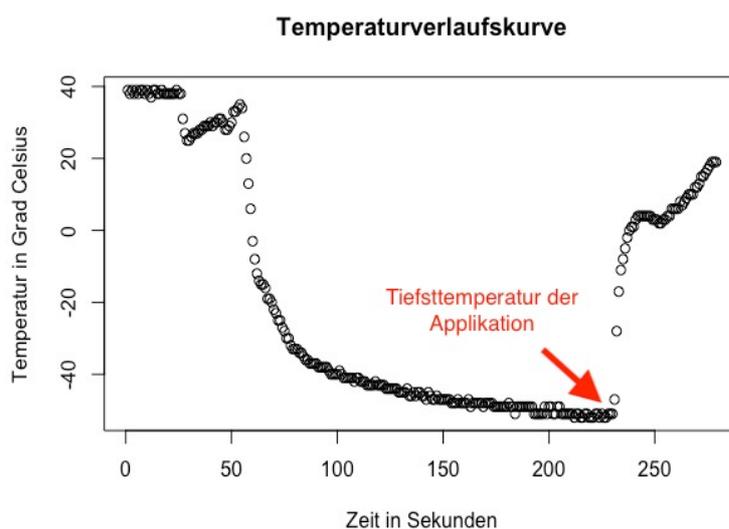


Abbildung 8: Temperaturverlaufskurve mit Darstellung der Tiefsttemperatur der Applikation

Die Okklusionsgüte stellt die Qualität der Okklusion des pulmonalvenösen Ostiums durch den Kryoballon dar. Sie wird nach retrograder Injektion eines Kontrastmittelbolus in die Pulmonalvene unter Durchleuchtung visuell bestimmt und durch Einteilung in die

Güteklassen 1 bis 4 klassifiziert. Die Güteklasse 1 stellt dabei eine sehr schlechte Okklusion dar, während die Güteklasse 4 einer sehr guten bzw. vollständigen Okklusion entspricht.

Die Time to Isolation ist definiert als die Zeit in Sekunden zwischen dem Start der Applikation und der erfolgreichen Isolation der Pulmonalvene, während die Temperature at Effect die gemessene Temperatur in Grad Celsius zum Zeitpunkt der Isolation darstellt. Beide Parameter setzen das Vorhandensein von Onlinesignalen voraus, da sonst der genaue Isolationszeitpunkt nicht festgelegt werden kann.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Es wurden retrospektiv die Patienten- und Prozedurdaten von 713 Patienten analysiert, die in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim im Zeitraum von Juni 2012 bis November 2016 erstmalig eine Pulmonalvenenisolation in Kryoballontechnik erhalten haben. Einschlusskriterien waren ein symptomatisches paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern sowie die leitliniengerechte Indikation zur elektiven Pulmonalvenenisolation. Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit Voroperationen oder –ablationen am Herzen sowie Patienten, die während der Pulmonalvenenisolation mit verschiedenen Kathetermodellen behandelt wurden. Weiterhin blieben Patienten mit sehr seltenen Normvarianten oder einer komplizierten Anatomie mit akzessorischen Pulmonalvenen in dieser Analyse unberücksichtigt. Darüber hinaus wurde keine weitere Selektion des Patientenkollektivs vorgenommen.

Das Patientenkollektiv bestand aus 448 Männern (63%) und 265 Frauen (37%). Das Patientenalter betrug im Median 63 Jahre [IQR 55/70]. Der BMI lag im Median bei 27kg/m² [IQR 25/31]. Zum Zeitpunkt der Pulmonalvenenisolation bestand bei 483 Patienten (68%) eine arterielle Hypertonie, bei 76 Patienten (11%) eine koronare Herzerkrankung und bei 58 Patienten (8%) ein Diabetes mellitus. 47 Patienten (7%) wiesen in der Anamnese bereits mindestens einen Schlaganfall oder eine TIA auf und 35 Patienten (5%) litten am obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS).

Tabelle 7: Patientenkollektiv

Anzahl Patienten, n	713
Geschlecht, n (männlich/weiblich)	448/265
Alter, Median Jahre [IQR]	63 [55/70]
BMI, Median kg/m ² [IQR]	27 [25/31]
Art. Hypertonie, n (%)	483 (68%)
KHK, n (%)	76 (11%)
Ausschluss KHK, n (%)	219 (31%)
Diabetes mellitus, n (%)	58 (8%)
TIA/Schlaganfall in der Anamnese, n (%)	47 (7%)
Schlafapnoe-Syndrom, n (%)	35 (5%)

Bei 453 Patienten (64%) bestand ein paroxysmales Vorhofflimmern, während 260 Patienten (36%) zum Zeitpunkt der Pulmonalvenenisolation bereits einen persistierenden Verlauf aufwiesen. Zusätzlich wurden bei 132 Patienten (19%) bereits Episoden eines typischen Vorhofflatterns dokumentiert. Gemessen im 4-Kammer-Blick betrug der longitudinale Durchmesser des linken Vorhofs im Median 52mm [IQR 47/57], der transversale Durchmesser lag im Median bei 39mm [IQR 36/43].

Tabelle 8: Verlaufsform VHF und LA Durchmesser des Patientenkollektivs

Paroxysmales VHF, n (%)	453 (64%)
Persistierendes VHF, n (%)	260 (36%)
Typisches Vorhofflattern, n (%)	132 (19%)
LA-Durchmesser longitudinal, Median mm [IQR]	52 [47/57]
LA-Durchmesser transversal, Median mm [IQR]	39 [36/43]

4.2 Prozedurdaten

Alle Prozeduren wurden mit dem Kryoballkatheter der zweiten oder dritten Generation durchgeführt (2nd Gen. CB, Arctic Front Advance™ bzw. 3rd Gen. CB, Arctic Front Advance-ST™, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). Dabei wurde bei beiden Kathetermodellen stets die Version mit einem Ballondurchmesser von 28mm verwendet.

Bei 558 Patienten (78,3%) kam der Kryoballkatheter der zweiten und bei 155 Patienten (21,7%) der Kryoballkatheter der dritten Generation zur Anwendung. Bonusapplikationen wurden routinemäßig bis Mai 2015 durchgeführt, ab Juni 2015 nur noch bei fallbezogener Indikation (vgl. Kap 3.4.3 Durchführung). Insgesamt haben 427 Patienten (60%) mind. eine Bonusapplikation erhalten. Hinsichtlich der Verteilungen in Bezug auf Geschlecht, Alter und Verlaufsform des Vorhofflimmerns zeigten sich keine signifikanten Abweichungen gegenüber dem Gesamtkollektiv.

Die Prozedurdauer betrug im Median 106 Minuten [IQR 89/129] bei einer linksatrialen Verweildauer von 79 Minuten [IQR 67/98]. Die Fluoroskopiezeit lag im Median bei 14,30 Minuten [IQR 10,22/20,18], während das Flächendosisprodukt 13,57 cGy·cm² [IQR 8,09/23,13] betrug.

Während 669 Patienten eine normale Anatomie mit vier getrennt in den linken Vorhof mündenden Pulmonalvenen aufwiesen, wurde bei 44 Patienten ein sog. „common ostium“ der linken Pulmonalvenen (LCO) beobachtet. Insgesamt waren in der

vorliegenden Studie 2806 Pulmonalvenen zu isolieren (712 RSPV, 712 RIPV, 669 LSPV, 669 LIPV und 44 LCO). Hiervon gelang in 99,9% der Fälle initial eine elektrische Isolation des PV-Ostiums mit Dokumentation eines Entrance- und Exit-Blocks. Lediglich bei je einer LSPV und LIPV bei zwei RIPV gelang die initiale elektrische Isolation nicht. In einem weiteren Fall wurden nur die beiden linken Pulmonalvenen isoliert, da danach eine Perikardtamponade im Rahmen einer intraprozeduralen Komplikation festgestellt und der Eingriff somit abgebrochen wurde. Insgesamt wurden für die Isolation der Pulmonalvenen 3566 Applikationen benötigt, davon 838 in der RSPV, 960 in der RIPV, 870 in der LSPV, 798 in der LIPV und 100 im LCO. Von den 3566 Applikationen waren 2876 Applikationen erfolgreich (81%). Bei 690 Applikationen (19%) blieb der Isolationserfolg aus. Die Diskrepanz zwischen der Gesamtanzahl der Pulmonalvenen und der Anzahl erfolgreicher Applikationen liegt in dem Umstand begründet, dass 74 Pulmonalvenen bereits im Verlauf der jeweiligen Prozedur rekonnektierten, sodass diese erneut isoliert werden mussten. Zusätzlich wurden insgesamt 1490 Bonusapplikationen durchgeführt, davon 374 in der RSPV, 373 in der RIPV, 352 in der LSPV, 338 in der LIPV und 53 im LCO.

Tabelle 9: Prozedur- und Ablationsdaten

Prozedurdaten	
Prozedurdauer, Median min. [IQR]	106 [89/129]
Linksatriale Verweildauer, Median min. [IQR]	79 [67/98]
Fluoroskopiezeit, Median min. [IQR]	14,30 [10,22/20,18]
Flächendosisprodukt, Median cGy·cm ² [IQR]	13,57 [8,09/23,13]
Ablationsdaten	
Gesamtanzahl Pulmonalvenen	n= 2806
erfolgreiche isolierte Pulmonalvenen	n= 2802 (99,9%)
Gesamtanzahl Applikationen	n= 5056
Applikationen mit Isolationsabsicht	n= 3566
mit akuter Isolation	n= 2876 (81%)
ohne Isolationserfolg	n= 690 (19%)
Appl. mit verfügbaren Onlinesign.	n=1957 (55%)
Bonusapplikationen	n= 1490

4.3 Slope-Wert

Bei der Betrachtung aller Applikationen zeigte sich ein signifikant niedrigerer Slope-Wert für erfolgreiche Applikationen als für Applikationen ohne Isolationserfolg (Mittelwert \pm SD: $-1,54 \pm 0,38$ °C/s vs. $-1,24 \pm 0,44$ °C/s; $p < 0,001$). Für Bonusapplikationen betrug der Slope-Wert durchschnittlich $-1,49 \pm 0,47$ °C/s.

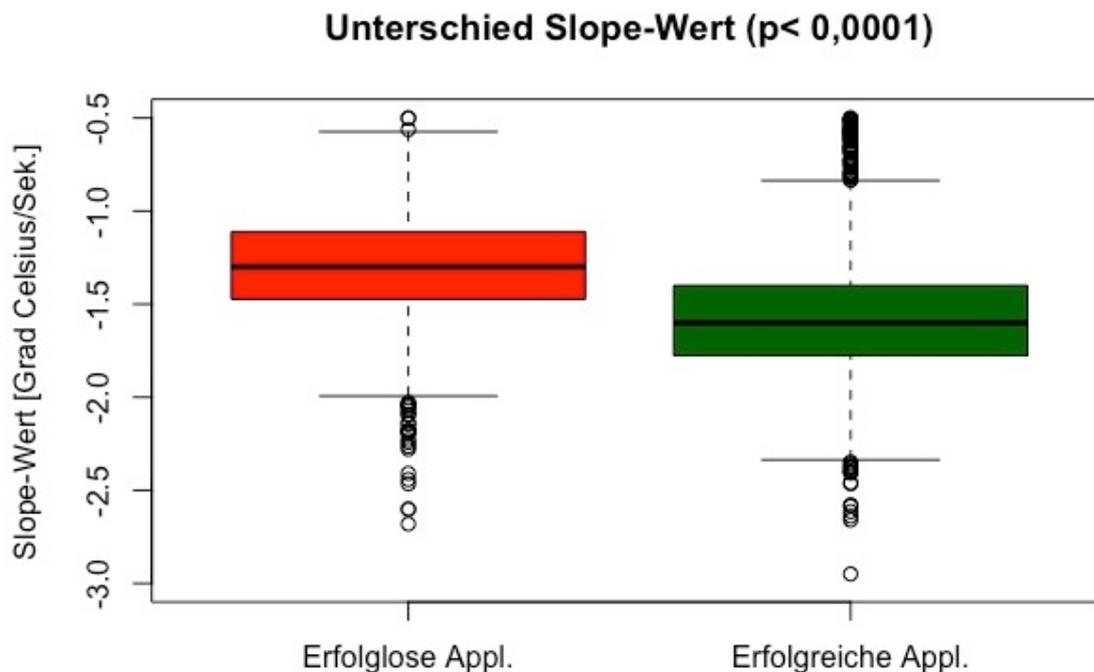


Abbildung 9: Parameter Slope in Abhängigkeit des Isolationserfolges

Die Unterschiede zwischen erfolgreichen und erfolglosen Applikationen waren in Bezug auf den Slope auch bei Betrachtung der einzelnen Pulmonalvenen statistisch signifikant. Lediglich bei Betrachtung der Unterschiede für Applikationen im LCO zeigte sich bei deutlich geringerer Fallzahl eine etwas schwächere statistische Signifikanz mit $p = 0,0173$.

In den einzelnen Pulmonalvenen ergaben sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich der Slope-Werte innerhalb der Gruppen “erfolgreiche Applikationen”, “erfolglose Applikationen” und “Bonusapplikationen” (ANOVA, $p \leq 0,00467$). Innerhalb der Gruppe “erfolgreiche Applikationen” waren die Slope-Werte in der RSPV mit durchschnittlich $-1,62 \pm 0,39$ °C/s am niedrigsten, während die höchsten Werte in der RIPV mit durchschnittlich $-1,47 \pm 0,40$ °C/s auftraten. In der Gruppe “Bonusapplikationen” variierten die Slope-Werte ähnlich mit den niedrigsten Werten im LCO ($-1,59 \pm 0,40$ °C/s) und den höchsten Werten in der LIPV ($-1,41$ °C/s $\pm 0,44$). Etwas geringere, aber dennoch signifikante, Unterschiede zeigten sich in der Gruppe der “erfolglosen Applikationen”. Hier lagen die niedrigsten Slope-Werte ebenfalls bei

Applikationen im LCO mit durchschnittlich $-1,34 \pm 0,53$ °C/s vor, während sich die höchsten Werte bei Applikationen in der RIPV mit im Durchschnitt lediglich $-1,16 \pm 0,46$ °C/s zeigten.

Insgesamt wurden in allen drei Gruppen für Applikationen in den oberen Pulmonalvenen und im LCO tendenziell leicht niedrigere Slope-Werte ermittelt als für Applikationen in den unteren Pulmonalvenen. Diese Unterschiede waren jedoch im paarweisen t-Test unter Berücksichtigung der p-Wert Korrektur nach Bonferroni nicht für alle Kombinationen statistisch signifikant.

Tabelle 10: Parameter Slope; Mittelwert \pm Standardabweichung

Slope	Erfolgreiche Appl. (n=2876)	Erfolgreiche Appl. (n=690)	t-Test	Bonusappl. (n=1490)
Gesamt (n=5056)	$-1,54$ °C/s \pm 0,38	$-1,24$ °C/s \pm 0,44	p<0,0001	$-1,49$ °C/s \pm 0,47
RSPV (n=1212)	$-1,62$ °C/s \pm 0,39	$-1,29$ °C/s \pm 0,48	p<0,0001	$-1,58$ °C/s \pm 0,49
RIPV (n=1333)	$-1,47$ °C/s \pm 0,40	$-1,16$ °C/s \pm 0,46	p<0,0001	$-1,44$ °C/s \pm 0,48
LSPV (n=1222)	$-1,59$ °C/s \pm 0,33	$-1,30$ °C/s \pm 0,36	p<0,0001	$-1,52$ °C/s \pm 0,45
LIPV (n=1136)	$-1,48$ °C/s \pm 0,38	$-1,23$ °C/s \pm 0,43	p<0,0001	$-1,41$ °C/s \pm 0,44
LCO (n=153)	$-1,60$ °C/s \pm 0,34	$-1,34$ °C/s \pm 0,53	p= 0,0173	$-1,59$ °C/s \pm 0,40
ANOVA	p<0,0001	p= 0,00467		p< 0,0001

4.4 Slope_{MAX}

Auch der Parameter Slope_{MAX} weist für erfolgreiche Applikationen mit durchschnittlich $-4,76 \pm 0,61$ °C/s signifikant niedrigere Werte auf als für erfolglose Applikationen ($-4,49 \pm 0,65$ °C/s; p< 0,0001). Für Bonusapplikationen lag der Slope_{MAX} bei durchschnittlich $-4,90 \pm 0,63$ °C/s.

Unterschied SlopeMAX-Wert ($p < 0,0001$)

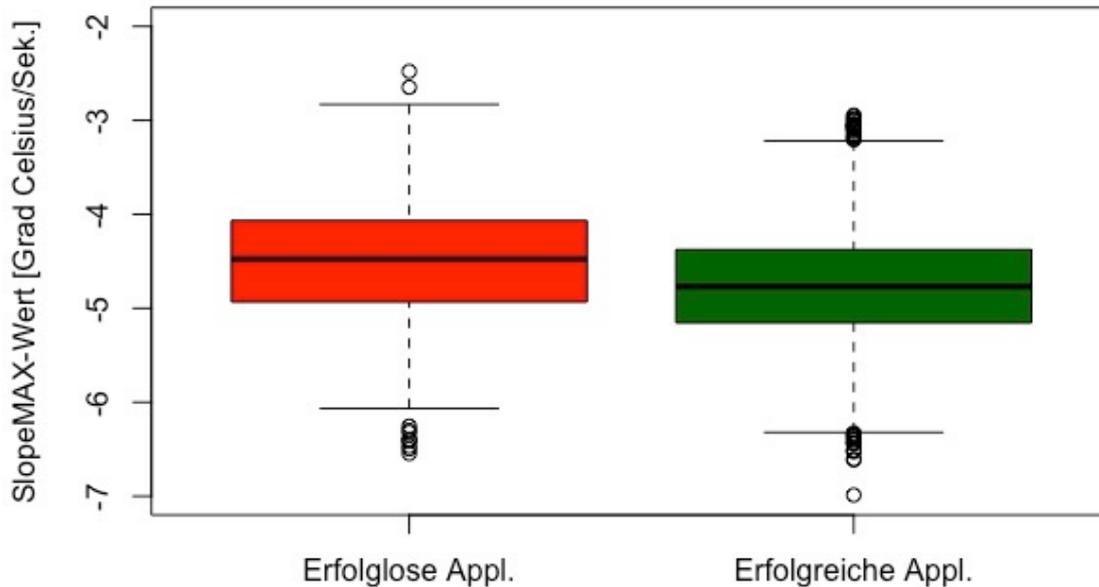


Abbildung 10: Parameter $Slope_{MAX}$ in Abhängigkeit des Isolationserfolges

Bei Betrachtung der einzelnen Pulmonalvenen kam es ebenfalls zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen erfolgreichen und erfolglosen Applikationen. Die einzige Ausnahme hiervon stellt das LCO dar, dort war kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar.

In der Gruppe der erfolgreichen Applikationen zeigten sich, analog zum Parameter Slope, erneut tendenziell niedrigere $Slope_{MAX}$ -Werte in den oberen Pulmonalvenen und im LCO als in den unteren Pulmonalvenen. Dabei zeigten sich im LCO mit durchschnittlich $-4,85 \pm 0,65$ °C/s die niedrigsten $Slope_{MAX}$ -Werte, während Applikationen in der LIPV mit $-4,66 \pm 0,59$ °C/s die höchsten $Slope_{MAX}$ -Werte aufwiesen.

Diese Tendenz zeigte sich in der Gruppe der erfolglosen Applikationen jedoch nicht durchgängig. Während die mit Abstand niedrigsten $Slope_{MAX}$ -Werte in dieser Gruppe im LCO mit durchschnittlich $-4,82 \pm 0,60$ °C/s auftraten, waren erneut die höchsten $Slope_{MAX}$ -Werte in der LIPV mit $-4,40 \pm 0,61$ °C/s zu verzeichnen.

In der Gruppe der Bonusapplikationen variierten die $Slope_{MAX}$ -Werte insgesamt in geringerem Maß zwischen den einzelnen Pulmonalvenen, wenngleich diese in allen Pulmonalvenen auffallend niedrig ausfielen. Die niedrigsten $Slope_{MAX}$ -Werte wies die RSPV mit durchschnittlich $-4,96 \pm 0,66$ °C/s auf, während sich im LCO die höchsten $Slope_{MAX}$ -Werte zeigten ($-4,85 \pm 0,65$ °C/s). In der ANOVA waren diese Unterschiede jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 11: Parameter $Slope_{MAX}$; Mittelwert \pm Standardabweichung

$Slope_{MAX}$	Erfolgreiche Appl. (n=2876)	Erfolgreiche Appl. (n=690)	t-test	Bonusappl. (n=1490)
Gesamt (n=5056)	-4,76 °C/s \pm 0,61	-4,49 °C/s \pm 0,65	p< 0,0001	-4,90 °C/s \pm 0,63
RSPV (n=1212)	-4,84 °C/s \pm 0,62	-4,43 °C/s \pm 0,73	p< 0,0001	-4,96 °C/s \pm 0,66
RIPV (n=1333)	-4,73 °C/s \pm 0,64	-4,51 °C/s \pm 0,69	p< 0,0001	-4,90 °C/s \pm 0,69
LSPV (n=1222)	-4,80 °C/s \pm 0,54	-4,52 °C/s \pm 0,57	p< 0,0001	-4,89 °C/s \pm 0,59
LIPV (n=1136)	-4,66 °C/s \pm 0,59	-4,40 °C/s \pm 0,61	p< 0,0001	-4,86 °C/s \pm 0,59
LCO (n=153)	-4,85 °C/s \pm 0,65	-4,82 °C/s \pm 0,60	p= 0,838	-4,85 °C/s \pm 0,65
ANOVA	p< 0,0001	p= 0,0163		p= 0,255

4.5 Okklusionsgüte

Für 4965 der insgesamt 5056 Applikationen wurde eine klassifizierbare Okklusion erzielt. Bei den verbleibenden 91 Applikationen wurde entweder gar keine oder allenfalls eine sehr schlechte Okklusion erzielt. Auf Grund der geringen Anzahl dieser Fälle und der großen Qualitätsunterschiede innerhalb dieser Gruppe wurden diese Applikationen in diesem Kapitel nicht zur Auswertung herangezogen.

Von den insgesamt 4965 Applikationen mit der Okklusionsgüte ≥ 2 wurde in 3804 Fällen (76,6%) die Okklusionsgüte 4 erzielt, in 1013 Fällen (20,4%) die Okklusionsgüte 3 und in 148 Fällen (3,0%) die Okklusionsgüte 2.

Der Slope betrug für Applikationen mit der Okklusionsgüte 4 durchschnittlich $-1,54$ °C/s \pm 0,43, für Applikationen mit der Okklusionsgüte 3 lag er bei $-1,35$ °C/s \pm 0,39 und für Applikationen mit der Okklusionsgüte 2 bei $-1,23$ °C/s \pm 0,35. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant (paarweiser t-Test mit p-Wert-Korrektur nach Bonferroni: $p \leq 0,0029$; ANOVA: $p < 0,0001$).

Auch die Unterschiede in Bezug auf den $Slope_{MAX}$ waren statistisch signifikant mit durchschnittlich $-4,82$ °C/s \pm 0,62 für Applikationen mit der Okklusionsgüte 4, $-4,60$ °C/s \pm 0,63 für Applikationen mit der Okklusionsgüte 3 und $-4,46$ °C/s \pm 0,59 für

Applikationen der Okklusionsgüte 2 (paarweiser t-Test mit p-Wert-Korrektur nach Bonferroni: $p \leq 0,042$; ANOVA: $p < 0,0001$).

Die Tiefsttemperatur während der gesamten Applikation betrug für Applikationen der Okklusionsgüte 4 im Median -47 °C $[-43/-52]$ und lag somit ebenfalls signifikant niedriger als für Applikationen der Okklusionsgüten 3 mit im Median -43 °C $[-39/-48]$ bzw. der Okklusionsgüte 2 mit im Median $-41,5 \text{ °C}$ $[-35/-46]$ (paarweiser t-Test mit p-Wert-Korrektur nach Bonferroni: $p \leq 0,0001$; ANOVA: $p < 0,0001$).

Weiterhin ergab sich für Applikationen mit der Okklusionsgüte 4 auch eine signifikant kürzere Applikationsdauer mit im Median 180 Sek. $[180/180]$. Für Applikationen der Okklusionsgüte 3 betrug sie 180 Sek. $[180/240]$ und für Applikationen der Okklusionsgüte 2 im Median 217,5 Sek. $[180/240]$ (paarweiser t-Test mit p-Wert-Korrektur nach Bonferroni: $p \leq 0,0037$; ANOVA: $p < 0,0001$).

Bei der folgenden Analyse der Parameter Time to Isolation und Temperature at Isolation in Bezug auf die erzielte Okklusionsgüte wurden definitionsgemäß nur Applikationen berücksichtigt, die die Kriterien „Applikation mit Isolationsabsicht“, vorhandene Onlinesignale und Okklusionsgüte ≥ 2 erfüllen.

Die Time to Isolation lag für Applikationen mit der Okklusionsgüte 4 im Median bei 36 Sek. $[28/53]$, während sie 50 Sek. $[34/72,5]$ für Applikationen mit der Okklusionsgüte 3 und 68 Sek. $[55/83]$ für Applikationen der Okklusionsgüte 2 betrug. Die ANOVA deutet statistisch hoch signifikante Unterschiede bei einem $p < 0,0001$ an. Beim paarweisen t-Test mit p-Wert-Korrektur nach Bonferroni bestätigte sich dies jedoch nur in Bezug auf den Vergleich der Okklusionsgüte 4 mit den Okklusionsgüten 2 bzw. 3 ($p < 0,0001$), während der Unterschied zwischen der Okklusionsgüte 2 und 3 als statistisch nicht signifikant zu werten ist ($p = 0,12$).

In Bezug auf den Parameter Temperature at Isolation waren bei gerade noch signifikantem p-Wert in der ANOVA die Unterschiede im paarweisen t-Test mit p-Wert-Korrektur nach Bonferroni allesamt nicht signifikant.

Tabelle 12: Ablationsdaten in Abhängigkeit der erzielten Okklusionsgüte, MW ± SD bzw. Median [IQR]

Okklusionsgüte	4	3	2	ANOVA	paarweiser t-Test
Anzahl Appl.	n= 3804	n= 1013	n= 148		
Slope	-1,54 °C/s ± 0,43	-1,35 °C/s ± 0,39	-1,23 °C/s ± 0,35	p< 0,0001	2 vs. 3: p= 0,0029; 4 vs. 2/3: p< 0,0001
Slope _{MAX}	-4,82 °C/s ± 0,62	-4,60 °C/s ± 0,63	-4,46 °C/s ± 0,59	p< 0,0001	2 vs. 3: p= 0,042; 4 vs. 2/3: p< 0,0001
Tiefsttemperatur	-47°C [-43/-52]	-43°C [-39/-48]	-41,5°C [-35/-46]	p< 0,0001	p< 0,0001
Applikationsdauer	180 Sek. [180/180]	180 Sek. [180/240]	217,5 Sek. [180/240]	p< 0,0001	2 vs. 3: p= 0,0037; 4 vs. 2/3: p< 0,0001
Time to Isolation	36 Sek. [28/53]	50 Sek. [34/72,5]	68 Sek. [55/83]	p< 0,0001	2 vs. 3: p= 0,12; 4 vs. 2/3: p< 0,0001
Temp. at Isolation	-34 °C [-27/-39]	-35,5 °C [-30/-40]	-36 °C [-32/-40]	p= 0,019	n.s.

4.6 Tiefsttemperatur

Bei der Analyse der Tiefsttemperatur zeigten sich sowohl bei Betrachtung aller Applikationen als auch bei Betrachtung der einzelnen Pulmonalvenen signifikant niedrigere Tiefsttemperaturen für erfolgreiche Applikationen, verglichen mit den Tiefsttemperaturen für erfolglose Applikationen ($p \leq 0,011$). Insgesamt lag die Tiefsttemperatur für erfolgreiche Applikationen dabei im Median bei -48 °C [-44/-52], während erfolglose Applikationen im Median eine Tiefsttemperatur von -39 °C [-34/-43] aufwiesen. Für Bonusapplikationen betrug sie im Median -47 °C [-43/-52].

Innerhalb der drei Gruppen „erfolgreiche Applikationen“, „erfolglose Applikationen“ und „Bonusapplikationen“ zeigten sich dabei die niedrigsten Tiefsttemperaturen stets bei Applikationen in der RSPV. So lag die Tiefsttemperatur für erfolgreiche Applikationen in der RSPV im Median bei -52 °C [-47/-54], während erfolglose Applikationen eine Tiefsttemperatur von -42 °C [-34/-47] und Bonusapplikationen eine Tiefsttemperatur von -51 °C [-47/-54] aufwiesen. Die höchsten Tiefsttemperaturen waren in den drei betrachteten Gruppen stets in der LIPV zu beobachten. Hier ergab sich für erfolgreiche Applikationen eine Tiefsttemperatur von im Median -45 °C [-41/-48], während sie für erfolglose bei -38 °C [-34/-42] und für Bonusapplikationen bei -44 °C [-41/-48] lag.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Pulmonalvenen waren in den Gruppen „erfolgreiche Applikationen“ und „Bonusapplikationen“ statistisch höchst signifikant (ANOVA: $p < 0,0001$), während sie in der Gruppe „erfolglose Applikationen“ gerade noch als signifikant zu bezeichnen sind (ANOVA: $p = 0,0432$).

Für die Darstellung der Ergebnisse der Tiefsttemperatur in Bezug auf die erzielte Okklusionsgüte wird auf die Tabelle 12 in Kapitel 4.5 verwiesen.

Tabelle 13: Parameter Tiefsttemperatur

Tiefsttemp., °C	Erfolgreiche Appl. (n=2876)	Erfolglose Appl. (n=690)	t-test	Bonusappl. (n=1490)
Gesamt (n=5056)	-48 [-44/-52]	-39 [-34/-43]	$p < 0,0001$	-47 [-43/-52]
RSPV (n=1212)	-52 [-47/-54]	-42 [-34/-47]	$p < 0,0001$	-51 [-47/-54]
RIPV (n=1333)	-47 [-44/-52]	-38 [-33/-43]	$p < 0,0001$	-47 [-42/-51]
LSPV (n=1222)	-48 [-44/-52]	-39 [-34/-43]	$p < 0,0001$	-46 [-43/-51]
LIPV (n=1136)	-45 [-41/-48]	-38 [-34/-42]	$p < 0,0001$	-44 [-41/-48]
LCO (n=153)	-48 [-43,25/-52]	-39 [-38/-50,75]	$p = 0,011$	-46 [-42/-54]
ANOVA	$p < 0,0001$	$p = 0,0432$		$p < 0,0001$

Mit Hilfe der Korrelationsanalyse nach Spearman konnte weiterhin eine signifikante Korrelation zwischen einerseits der Tiefsttemperatur und andererseits dem Slope-Wert (Korrelationskoeffizient: 0,63; $p < 0,0001$), dem Slope_{MAX}-Wert (Korrelationskoeffizient: 0,37; $p < 0,0001$) und der Okklusionsgüte nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient: -0,28; $p < 0,0001$).

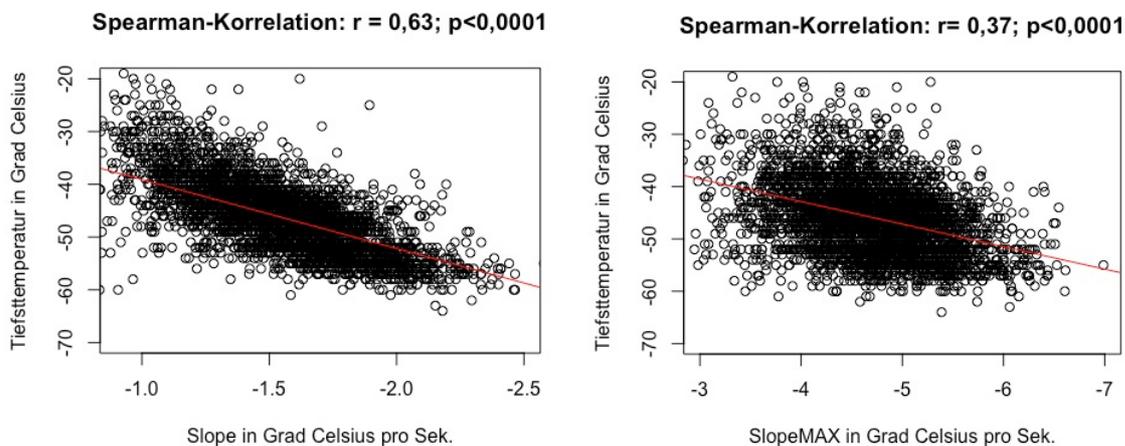


Abbildung 11: Korrelation zwischen der Tiefsttemperatur der Applikationen und den Parametern Slope bzw. Slope_{MAX}

Die Korrelationsanalyse nach Pearson zeigt zudem eine signifikante Korrelation zwischen der Tiefsttemperatur und der Temperature at Isolation (Korrelationskoeffizient: 0,19; $p < 0,0001$) sowie der Time to Isolation (Korrelationskoeffizient: 0,12; $p < 0,0001$). Keine signifikante Korrelation bestand hingegen zwischen der Tiefsttemperatur und der Applikationsdauer (Korrelationskoeffizient: -0,02; $p = 0,147$).

Zusätzlich wurden alle Applikationen mit einer Tiefsttemperatur im klinischen Zielbereich von -30 °C bis -55 °C analysiert. Hierzu wurden diese in 3 Gruppen unterteilt und anschließend in Bezug auf die Parameter Slope und Slope_{MAX} sowie hinsichtlich des Ablationserfolges untersucht.

Die Gruppe mit Tiefsttemperaturen von -30 bis einschließlich -38 °C enthielt insgesamt 433 Applikationen, wovon lediglich 175 (40,4%) erfolgreich waren. Der Slope lag im Durchschnitt nur bei $-1,17\text{ °C/s} \pm 0,29$, während der Slope_{MAX} bei $-4,35\text{ °C/s} \pm 0,56$ lag.

In der Gruppe mit Tiefsttemperaturen zwischen -39 und -47 °C war die Isolationsrate bereits deutlich höher. Hier waren 1238 von insgesamt 1518 Applikationen (81,6%) erfolgreich. Der Slope lag hier bei durchschnittlich $-1,42\text{ °C/s} \pm 0,32$, während der Slope_{MAX} bei $-4,63\text{ °C/s} \pm 0,56$ lag.

Die beste Isolationsrate zeigte sich erwartungsgemäß in der Gruppe der Applikationen mit Tiefsttemperaturen von -48 bis einschließlich -55 °C . Hier waren 1221 der 1271 Applikationen (96,1%) erfolgreich. Der Slope lag hierbei im Durchschnitt bei $-1,63\text{ °C/s} \pm 0,63$, während der Slope_{MAX} bei $-4,87\text{ °C/s} \pm 0,61$ lag.

Sowohl in Bezug auf die Parameter Slope und Slope_{MAX}, als auch hinsichtlich der Isolationsrate innerhalb der Gruppen waren die Unterschiede zwischen den drei Gruppen signifikant (ANOVA: $p < 0,0001$ sowie paarweiser t-Test mit p-Wert-Korrektur nach Bonferroni: $p < 0,0001$ bzw. Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,0001$).

Tabelle 14: Parameter Slope, Slope_{MAX} und Isolationserfolg in Abhängigkeit der erzielten Tiefsttemperatur

Tiefsttemperatur	Slope	Slope _{MAX}	erfolgr. Appl., n (%)
-30 bis -38 °C (n=433)	$-1,17\text{ °C/s} \pm 0,29$	$-4,35\text{ °C/s} \pm 0,56$	175 (40,4%)
-39 bis -47 °C (n=1518)	$-1,42\text{ °C/s} \pm 0,32$	$-4,63\text{ °C/s} \pm 0,56$	1238 (81,6%)
-48 bis -55 °C (n=1271)	$-1,63\text{ °C/s} \pm 0,38$	$-4,87\text{ °C/s} \pm 0,61$	1221 (96,1%)
ANOVA	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,0001$
paarweiser t-Test	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	

4.7 Applikationsdauer

Bei der Analyse des Parameters Applikationsdauer ergab sich eine signifikant kürzere Applikationsdauer für Applikationen in der RSPV und im LCO als für Applikationen in der RIPV, LSPV und LIPV (ANOVA: $p < 0,0001$; paarweiser t-Test mit p-Wert-Korrektur nach Bonferroni: $p \leq 0,0016$). In der RSPV und im LCO lag die Applikationsdauer im Median bei 180 Sek. [150/180], während sie für Applikationen in der RIPV, der LSPV und der LIPV 180 Sek. [180/240] betrug. Die Unterschiede zwischen der RSPV und dem LCO bzw. zwischen RIPV, LSPV und LIPV waren statistisch nicht signifikant.

Wie bereits in Kapitel 4.5 beschrieben, wies die Applikationsdauer auch in Bezug auf die Okklusionsgüte der Applikationen statistisch signifikante Unterschiede auf.

Weiterhin wiesen Applikationen ohne Isolationserfolg mit im Median 180 Sek. [130/240] eine signifikant kürzere Applikationsdauer auf als Applikationen mit Isolationserfolg. Hier lag die Applikationsdauer im Median bei 180 Sek. [180/240] (t-Test: $p < 0,0001$).

Mit Hilfe der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigten sich außerdem statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen einerseits der Applikationsdauer und andererseits dem Slope-Wert (Korrelationskoeffizient: 0,23; $p < 0,0001$), dem Slope_{MAX}-Wert (Korrelationskoeffizient: 0,23; $p < 0,0001$) und der Okklusionsgüte (Korrelationskoeffizient: -0,11; $p < 0,0001$). Kein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand hingegen zwischen der Applikationsdauer und der Tiefsttemperatur (Korrelationskoeffizient: -0,0204; $p = 0,147$).

Zudem zeigte die Korrelationsanalyse nach Pearson einen linearen Zusammenhang zwischen der Applikationsdauer und der Time to Isolation (Korrelationskoeffizient: 0,4394; $p < 0,0001$) sowie der Temperature at Effect (Korrelationskoeffizient: -0,1527; $p < 0,0001$).

Tabelle 15: Parameter Applikationsdauer

Applikationsdauer, Sek.	Median [IQR]	Test
RSPV (n=1212)	180 [150/180]	➤ ANOVA: $p < 0,0001$ ➤ <u>Paarweiser t-Test:</u> RSPV vs. RIPV/LSPV/LIPV: $p < 0,0001$ LCO vs. RIPV/LSPV/LIPV: $p \leq 0,0016$ Andere Kombinationen: n.s.
RIPV (n=1333)	180 [180/240]	
LSPV (n=1222)	180 [180/240]	
LIPV (n=1136)	180 [180/240]	
LCO (n=153)	180 [150/180]	
Okklusionsgüte 2 (n=148)	217,5 [180/240]	➤ ANOVA: $p < 0,0001$ ➤ <u>Paarweiser t-Test:</u> 2 vs. 3: $p = 0,0037$, Andere Kombinationen: $p < 0,0001$
Okklusionsgüte 3 (n=1013)	180 [180/240]	
Okklusionsgüte 4 (n=3804)	180 [180/180]	
erfolgreiche Appl. (n=2876)	180 [180/240]	➤ t-Test: $p < 0,0001$
erfolglose Appl. (n=690)	180 [130/240]	

4.8 Vergleich 2nd Gen. CB vs. 3rd Gen. CB

In diesem Kapitel werden die beiden genutzten Kryoballonkatheter in Bezug auf die erhobenen Messwerte verglichen. Für den Vergleich wurden in Bezug auf die Parameter Slope, Slope_{MAX}, Tiefsttemperatur und Applikationsdauer alle 5056 Applikationen analysiert. Hiervon entfielen 4140 Applikationen auf den Kryoballonkatheter der zweiten Generation (2nd Gen. CB) und 916 Applikationen auf den Kryoballonkatheter der dritten Generation (3rd Gen. CB).

Der Slope-Wert lag für Applikationen mit dem 2nd Gen. CB mit durchschnittlich $-1,50 \text{ °C/s} \pm 0,44$ signifikant niedriger als für Applikationen mit dem 3rd Gen. CB ($-1,44 \text{ °C/s} \pm 0,35$; $p < 0,0001$). Auch der Slope_{MAX}-Wert wies für Applikationen mit dem 2nd Gen. CB mit durchschnittlich $-4,84 \text{ °C/s} \pm 0,63$ signifikant niedrigere Werte auf als für Applikationen mit dem 3rd Gen. CB ($-4,43 \text{ °C/s} \pm 0,51$; $p < 0,0001$). Weiterhin lieferte der 2nd Gen. CB mit im Median $-47 \text{ °C} [-43/-52]$ signifikant niedrigere Tiefsttemperaturen als der 3rd Gen. CB mit im Median $-45 \text{ °C} [-40/-49]$ ($p < 0,0001$). Die Applikationsdauer unterschied sich hingegen nicht signifikant zwischen den beiden Kryoballonkathetern. Sie lag sowohl für den 2nd Gen. CB als auch für den 3rd Gen. CB im Median bei 180 Sek. [180/240] ($p = 0,53$).

In Bezug auf die Parameter Isolationsrate, Time to Isolation, Temperature at Effect und Onlinesignale wurden definitionsgemäß alle Bonusapplikationen von der Subanalyse

ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden somit noch insgesamt 3566 Applikationen, darunter 2772 Applikationen mit dem 2nd Gen. CB und 794 Applikationen mit dem 3rd Gen. CB.

In Bezug auf die Isolationsrate ergaben sich dabei keine signifikanten Unterschiede. So lag die Isolationsrate für den 2nd Gen. CB bei 80,8% (2240 von 2772 Applikationen) und für den 3rd Gen. CB bei 80,1% (636 von 794 Applikationen).

Ebenso waren die Unterschiede in Bezug auf den Parameter Time to Isolation nicht signifikant mit im Median 39 Sek. [29/57] für Applikationen mit dem 2nd Gen. CB und 36 Sek. [26/56] für Applikationen mit dem 3rd Gen. CB.

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich hingegen in Bezug auf die Parameter Temperature at Effect und Onlinesignale. So wies die Temperature at Effect beim 2nd Gen. CB mit im Median -35 °C [-29/-40] signifikant niedrigere Temperaturen auf als beim 3rd Gen. CB mit -32 °C [-24/-37] ($p < 0,0001$). Onlinesignale waren hingegen bei Applikationen mit dem 3rd Gen. CB häufiger vorhanden als bei Applikationen mit dem 2nd Gen. CB (67,1% vs. 51,4%; Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,0001$).

Tabelle 16: Ablationsdaten in Abhängigkeit des genutzten Ablationskatheters

Ballonkatheter	2nd Gen. CB (n=4140)	3rd Gen. CB (n=916)	t-Test
Slope	-1,50 °C/s ± 0,44	-1,44 °C/s ± 0,35	$p < 0,0001$
Slope _{MAX}	-4,84 °C/s ± 0,63	-4,43 °C/s ± 0,51	$p < 0,0001$
Tiefsttemperatur	-47 °C [-43/-52]	-45 °C [-40/-49]	$p < 0,0001$
Applikationsdauer	180 Sek. [180/240]	180 Sek. [180/240]	$p = \text{n.s.}$
Isolationsrate	2240 von 2772 Appl. (80,8%)	636 von 794 Appl. (80,1%)	$p = \text{n.s.}^*$
Onlinesignale vorh.	1424 von 2772 Appl. (51,4%)	533 von 794 Appl. (67,1%)	$p < 0,0001^*$
Time to Isolation	39 Sek. [29/57]	36 Sek. [26/56]	$p = \text{n.s.}$
Temp. at Effect	-35 °C [-29/-40]	-32 °C [-24/-37]	$p < 0,0001$

*Kruskal-Wallis-Test

4.9 Komplikationen

Im Rahmen des Ablationsprozesses kam es bei 57 Patienten zu Paresen des Nervus phrenikus (8,0%), wovon 44 Patienten (6,2%) einen passageren Verlauf und 13 Patienten (1,8%) einen persistierenden Verlauf aufwiesen. Von einem persistierenden Verlauf wurde hierbei ausgegangen, wenn sich die Phrenikusparese bis zum Ende der Prozedur nicht vollständig zurückbildete. Interessanterweise ergab sich für Applikationen mit dem 3rd Gen. CB mit 7,7% eine leicht höhere Inzidenz für passagere Phrenikusparesen (2nd Gen. CB: 5,7%) bei jedoch etwas niedrigerer Inzidenz für persistierende Verläufe (3rd Gen. CB: 0,7% vs. 2nd Gen. CB: 2,2%). Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich hier jedoch nicht nachweisen ($p=0,40$ bzw. $p=0,092$).

Weiterhin zeigte sich in acht Fällen (1,1%) ein therapiebedürftiges Leistenhämatom und in zwei Fällen (0,3%) eine Perikardtamponade. Thrombembolien im Sinne von Herz-, Hirn- oder Mesenterialinfarkten wurden in der vorliegenden Studie nicht beobachtet.

Tabelle 17: aufgetretene Komplikationen

Komplikationen	Anzahl, n (%)	t-test
Passagere Phrenikusparese	44 (6,2%)	
... nach Kathetermodell	2nd Gen. CB: 32 (5,7%) 3rd Gen. CB: 12 (7,7%)	$p=0,40$
Persistierende Phrenikusparese	13 (1,8%)	
... nach Kathetermodell	2nd Gen. CB: 12 (2,2%) 3rd Gen. CB: 1 (0,6%)	$p=0,092$
Leistenhämatome	8 (1,1%)	
Perikardtamponade	2 (0,3%)	

Insgesamt kam es bei 630 Applikationen (12,5%) zum vorzeitigen Abbruch der Applikation. Die Grenzen für einen temperaturbedingten Abbruch einer Applikation ergaben sich dabei aus vorherigen Publikationen und entsprechen dem klinischen Standard in unserer Klinik. Die mit Abstand häufigste Ursache für den vorzeitigen Abbruch einer Applikation war ein zu starker Temperaturabfall, definiert als eine über die Kryokonsolle gemessene Temperatur unterhalb von -55 °C . Dieses Ereignis trat in 338 Fällen auf (53,7%). Weitere 153 Applikationen (24,3%) wurden wegen einem insuffizienten Temperaturabfall, definiert als stagnierende Temperaturen oberhalb von

-30 °C, vorzeitig abgebrochen. Weitere Abbruchgründe waren eine auftretende Parese des Nervus phrenicus (n=60; 9,5%), ein technischer Defekt (n=44; 7,0%) oder eine Dislokation der Ballonkatheterposition (n= 35; 5,5%).

Für Applikationen, die aufgrund von Temperaturen unterhalb -55 °C abgebrochen wurden, zeigten sich niedrigere Slope- bzw. Slope_{MAX}-Werte als für Applikationen mit Isolationserfolg. So ergab sich für diese Applikationen ein Slope von durchschnittlich $-1,90 \pm 0,41$ °C/s und ein Slope_{MAX} von $-5,22 \pm 0,61$ °C/s. In Bezug auf beide Parameter waren diese Unterschiede statistisch höchst signifikant ($p < 0,0001$).

Analog hierzu war der durchschnittliche Slope- und Slope_{MAX}-Wert für Applikationen, welche aufgrund eines insuffizienten Temperaturabfalls (Tiefsttemperatur > -30 °C) abgebrochen wurden, signifikant höher als für erfolglose Applikationen ($-1,12$ °C/s \pm 0,35 bzw. $-4,32$ °C/s \pm 0,61). Auch diese Unterschiede waren statistisch höchst signifikant ($p < 0,0001$).

Weiterhin wurde für, aufgrund von einer aufgetretenen Phrenikusparese abgebrochene Applikationen, ein Slope von durchschnittlich $-1,68 \pm 0,45$ °C/s sowie ein Slope_{MAX} von $-4,90 \pm 0,64$ °C/s ermittelt. Im Vergleich zu Applikationen mit Isolationserfolg ist der Unterschied in Bezug auf den Parameter Slope noch statistisch signifikant ($p = 0,027$). Hingegen lässt sich in Bezug auf den Parameter Slope_{MAX} kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen mehr nachweisen.

Für Applikationen, die aufgrund eines technischen Defekts abgebrochen wurden, ergab sich ein Slope von durchschnittlich $-1,33 \pm 0,48$ °C/s sowie ein Slope_{MAX} von $-4,63 \pm 0,69$ °C/s.

Für Applikationen, die aufgrund von einer Ballondislokation abgebrochen wurden, konnte der Slope-Wert nicht valide bestimmt werden. Dies lag vor allem darin begründet, dass die Ballondislokation häufig bereits innerhalb der ersten 20 Sekunden nach dem Beginn der Applikation stattgefunden hat, da der Kryoballon zu diesem Zeitpunkt noch nicht an das endokardiale Gewebe angefroren war und somit leicht dislozieren konnte. In diesen Fällen lag der zweite Messpunkt (20 Sek. nach Start der Applikation) bereits in der Auftauphase nach Abbruch der Applikation und die definitionsgemäße Berechnung des Slope-Wertes über eine Ausgleichsgerade hätte deutlich zu hohe bis hin zu teils

positiven Slope-Werten geliefert. Ebenso war eine valide Berechnung des Slope_{MAX} aufgrund der häufig sehr frühen Ballondislokation nicht möglich.

Tabelle 18: Häufigkeiten abgebrochener Applikationen sowie deren Slope und Slope_{MAX} Werte

Abgebrochene Applikationen	n= 630 (12,5%)	Slope, M ± SD	Slope_{MAX}, M ± SD
zu tiefe Temperatur (< -55°C)	338 (53,7% d.F.)	-1,90°C/s ± 0,41	-5,22°C/s ± 0,61
zu hohe Temperatur (> -30°C)	153 (24,3% d.F.)	-1,12°C/s ± 0,35	-4,32°C/s ± 0,61
Phrenikusparese	60 (9,5% d.F.)	-1,68°C/s ± 0,45	-4,90°C/s ± 0,64
Technischer Defekt	44 (7,0% d.F.)	-1,33°C/s ± 0,48	-4,63°C/s ± 0,69
Ballondislokation	35 (5,5% d.F.)	n.a.	n.a.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Der Parameter Slope erweist sich auch in der vorliegenden Studie als guter Prädiktor für die akute Isolation der Pulmonalvenen und zeigt eine enge Korrelation mit der Tiefsttemperatur der Applikation und der erzielten Okklusionsgüte. Ein Slope ≤ -1.38 °C/s geht dabei in 90% der Fälle mit einer erfolgreichen Isolation der Pulmonalvene einher. Eine eindeutige, klinisch relevante Korrelation mit der Entstehung einer Phrenikusparese konnte jedoch in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.
2. Der erstmalig publizierte Parameter Slope_{MAX} zeigt ebenfalls eine gute Korrelation mit der Tiefsttemperatur und der Okklusionsgüte, sowie dem Isolationserfolg. Qualitativ ist diese Korrelation leicht schwächer als bei dem Parameter Slope, jedoch steht der Parameter Slope_{MAX} bereits 10 bis 15 Sekunden nach dem Beginn der Applikation zur Verfügung.
3. Der stärkste Prädiktor für die akute Isolation ist die Tiefsttemperatur, jedoch steht dieser Parameter definitionsgemäß erst nach Abschluss der Applikation zur Verfügung.
4. Die Parameter Slope, Slope_{MAX} und Tiefsttemperatur weisen signifikante Unterschiede in Bezug auf die einzelnen Pulmonalvenen sowie den genutzten Ablationskatheter auf.

Im Folgenden werden nun die einzelnen Ergebnisse diskutiert und in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

5.2 Patientenkollektiv und Prozedurdaten

In der vorliegenden Studie lag das Alter der Studienteilnehmer im Median bei 63 [55/70] Jahren. Knapp zwei Drittel der Studienteilnehmer waren männlich (63%). Diese Daten sind vergleichbar mit Patientenkollektiven vorangegangener Ablationsstudien, wo das mediane oder durchschnittliche Alter mit Werten zwischen 57 und 63 Jahren sowie einem Anteil männlicher Studienteilnehmer zwischen 59 und 74% angegeben wird (Kuck et al. 2016; Ciconte, Ottaviano, et al. 2015; Gupta et al. 2013; Mugnai et al. 2015).

Bemerkenswert ist die mit 68% hohe Prävalenz der art. Hypertonie unter den Studienteilnehmern, welche jedoch ebenfalls der Prävalenz vorangegangener Studien entspricht (Kuck et al. 2016; Metzner et al. 2014; Furnkranz et al. 2013).

453 Patienten (64%) litten in der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt der Pulmonalvenenisolation an einem paroxysmalen Vorhofflimmern, während 260 Patienten (36%) bereits einen persistierenden Verlauf aufwiesen. Dieses Verhältnis liegt im Vergleich zu vorangegangenen Studien, welche ebenfalls Patienten unabhängig von der Verlaufsform des Vorhofflimmerns in die Studien eingeschlossen haben, ungefähr im mittleren Bereich. Ein ähnliches Verhältnis berichten Pott et al. mit einem Anteil an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern von ca. 67%, während Gupta et al. lediglich einen Anteil von 43,6% in ihrer Studie beschreiben (Pott et al. 2018; Gupta et al. 2013). Mugnai et al. beschreiben sogar einen Anteil von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern von 85% (Mugnai et al. 2015).

Insgesamt ist das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie hinsichtlich Alter, Vorerkrankungen und dem Stadium des Vorhofflimmerns somit gut vergleichbar mit anderen Ablationsstudien.

5.3 Komplikationen

In der vorliegenden Studie wurden 630 Applikationen (12,5%) vorzeitig abgebrochen. In 77,9% der Fälle lag die Ursache hierfür entweder in einem zu starken oder aber insuffizienten Temperaturabfall. Weitere Gründe waren eine Phrenikusparese (9,5%), technische Probleme (7,0%) und eine Ballondislokation (5,5%).

Vergleichbare Daten zur Verifizierung der Abbruchraten für insuffiziente und zu starke Temperaturabfälle sind sehr rar. Dies liegt möglicherweise an unterschiedlichen Standards für die Abbruchindikation. In der vorliegenden Studie wurden 6,7% aller Applikationen aufgrund eines Abfalls der Temperatur auf < -55 °C vorzeitig abgebrochen, weitere 3,0% der Applikationen wurden aufgrund eines insuffizienten Temperaturabfalls (> -30 °C) abgebrochen.

Pott et al. berichten in ihrer Studie von einer Abbruchrate in den beiden Studiengruppen von 6,3% bzw. 7,1%. Diese beinhalten ebenfalls Phrenikusparenen, inadäquate Temperaturabfälle und Ballondislokationen. Weiterhin wird von einer Abbruchrate auf Grund von zu tiefen Temperaturen von 0,9% berichtet, jedoch wurde als Cut-off eine

Temperatur von -60 °C gewählt (Pott et al. 2018). Die leicht höhere Abbruchrate insgesamt und vor allem die Abbruchrate bei zu tiefen Temperaturen lässt sich vermutlich durch einen in der vorliegenden Studie mit -55 °C deutlich konservativer gewählten Cut-off Wert für die Abbruchindikation erklären.

Die Rate an passageren und persistierenden Phrenikusparenen in der vorliegenden Studie liegt mit 6,2% bzw. 1,8% in einem ähnlichen Bereich wie bei vorangegangenen größeren Ablationsstudien mit dem Kryoballkatheter der zweiten Generation. So berichten Mugnai et al. von einer Rate an passageren Phrenikusparenen von 7,2%, während 2,2% einen postinterventionell persistierenden Verlauf zeigten (Mugnai et al. 2015). Ciconte et al. publizierten eine Rate an passageren Phrenikusparenen von 6,3% sowie eine Rate von 3,5% mit nach Klinikentlassung persistierendem Verlauf (Ciconte, de Asmundis, et al. 2015). Auch Kuck et al. beschrieben in der multizentrischen „Fire and Ice“ Studie, in der über 70% der Kryoisolationen mit dem Kathetersystem der zweiten Generation durchgeführt wurden, eine Rate an zum Zeitpunkt der Klinikentlassung persistierenden Phrenikusparenen von 2,7% (Kuck et al. 2016).

Lediglich acht Patienten (1,1%) entwickelten in der vorliegenden Studie ein postinterventionelles Leistenhämatom, womit die Rate an Gefäßkomplikationen in der vorliegenden Studie erfreulicherweise eher niedrig ist. Vorangegangene Studien beschreiben Gefäßkomplikationen mit einer Rate zwischen 1 und 4% (Ciconte, Ottaviano, et al. 2015; Gupta et al. 2013; Kuck et al. 2016; Mugnai et al. 2015).

Weiterhin entwickelten in der vorliegenden Studie zwei Patienten (0,3%) im Verlauf einen punktionwürdigen Perikarderguss oder eine Perikardtampnade. In vorangegangenen Studien wurden diesbezüglich Inzidenzen zwischen 0,2% und 2,3% publiziert (Cappato et al. 2009; Gupta et al. 2013; Kuck et al. 2016; Mugnai et al. 2015).

Die Komplikationsraten liegen somit insgesamt in einem vergleichbaren Rahmen mit bisherigen Ablationsstudien.

5.4 Slope als Prädiktor für akute Isolation

Für erfolgreiche Applikationen wurde in der vorliegenden Studie ein durchschnittlicher Slope-Wert von $-1,54\text{ °C} \pm 0,38$ ermittelt, während er für erfolglose Applikationen bei $-1,24\text{ °C} \pm 0,44$ und für Bonusapplikationen bei $-1,49\text{ °C} \pm 0,47$ lag. Die Unterschiede zwischen erfolgreichen und erfolglosen Applikationen waren sowohl bei der

Gesamtbetrachtung aller Pulmonalvenen als auch bei der Analyse jeder einzelnen Pulmonalvene hoch signifikant. Die einzige Ausnahme bildet hier das LCO, wobei auch hier die Unterschiede noch statistisch signifikant waren ($p=0,0173$). Für Details wird auf die Tabelle 10 in Kapitel 4.3 verwiesen. Die Ergebnisse der Vorarbeit von Deubner et al. liegen in einem vergleichbaren Rahmen und können mit der vorliegenden Studie somit bestätigt werden (Deubner et al. 2017).

Der Slope erweist sich auch in der vorliegenden Studie als guter Prädiktor für den akuten Isolationserfolg. Dies zeigt sich erstens in der Tatsache, dass für Applikationen mit einem Slope $\leq -1,38$ °C/s die akute Isolation in 90,0% der Fälle erreicht wurde, während die Isolationsrate für Applikationen mit einem Slope $> -1,38$ °C/s lediglich bei 61,6% lag. Ein Slope von $\leq -1,38$ °C/s wurde dabei in 67,1% der Applikationen mit Isolationsabsicht erreicht. Somit wäre ein Slope oberhalb dieses Cut-off-Wertes von $-1,38$ °C/s für den Untersucher zumindest ein Argument zum vorzeitigen Abbruch der Applikation oder zur Optimierung der Ballonposition.

Zweitens zeigte sich in der vorliegenden Studie auch eine sehr gute Korrelation zwischen Slope und der Tiefsttemperatur der Applikation (Spearman-Korrelation: $r_s=0,63$; $p<0,0001$). Dieser Zusammenhang bestätigt sich beispielsweise auch in der Tatsache, dass Applikationen, die aufgrund von Temperaturen unterhalb von -55 °C abgebrochen wurden, einen sehr niedrigen Slope von durchschnittlich $-1,90$ °C $\pm 0,41$ bei Tiefsttemperaturen von im Median -56 °C [$-55/-57$] aufwiesen.

Weiterhin lässt sich statistisch zwar eine signifikante Korrelation zwischen dem Slope und dem Auftreten einer Phrenikusparese nachweisen (punktbiserial Korrelation nach Pearson: $r = -0,052$, $p=0,002$), jedoch erscheint diese Korrelation in Anbetracht des Korrelationskoeffizienten klinisch nicht relevant. Dies zeigt sich auch anhand der Tatsache, dass für Applikationen, welche aufgrund des Auftretens einer Phrenikusparese abgebrochen wurden, deutlich höhere Slope-Werte ($-1,68$ °C/s $\pm 0,45$) und Tiefsttemperaturen (-49 °C [$-44,75/-53,25$]) ermittelt wurden als für Applikationen, die aufgrund von Temperaturen < -55 °C abgebrochen wurden. Dies erscheint plausibel, da Phrenikusparenen in der Praxis regelmäßig schon bei Temperaturen oberhalb von -55 °C zu beobachten sind.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass der Slope-Wert zur Prävention von Phrenikuspareisen eher ungeeignet erscheint und die Indikation zum präventiven Abbruch der Applikation weiterhin anhand des Temperaturverlaufs gestellt werden sollte.

In Bezug auf die Korrelation zwischen Slope und akuter Isolation erscheinen zukünftige prospektive Analyse hingegen durchaus lohnenswert, da der Slope definitionsgemäß bereits ca. 25 Sekunden nach dem Start der Applikation dem Untersucher zur Verfügung steht. Wie Deubner et al. bereits argumentierten, hat der Untersucher zu diesem Zeitpunkt noch keinen objektiven Parameter zur Beurteilung des zu erwartenden Isolationserfolgs. Er muss sich auf subjektive Parameter, wie die visuell beurteilte Okklusionsgüte oder seine persönlichen Erfahrungswerte verlassen, denn Parameter wie z.B. die Tiefsttemperatur oder Auftauzeiten stehen per Definition erst nach Abschluss der Applikation zur Verfügung (Deubner et al. 2017). Sofern Onlinesignale überhaupt verfügbar waren, stand auch die Time to Isolation in der vorliegenden Studie erst nach im Median 36 bis 68 Sekunden zur Verfügung, abhängig von der erreichten Okklusionsgüte.

In der Vergangenheit versuchten bereits mehrere Arbeitsgruppen aus der Dynamik des Temperaturabfalls einen objektiven Parameter zur prädiktiven Bewertung des Isolationserfolgs abzuleiten. Der vielleicht bekannteste Ansatz ist der p-Punkt Ansatz der Arbeitsgruppe Fürnkranz et al. Dort wurde der sogenannte p-Punkt als frühester Zeitpunkt während der Applikation definiert, an dem sich die gemessene Temperatur mit einer durchschnittlichen Rate von $\leq -0,1$ °C/s über einen Zeitraum von 10 Sekunden änderte und somit den Beginn der Plateau-Phase der Applikation anzeigen sollte. Dieser p-Punkt wurde, abhängig von der zu isolierenden Pulmonalvene, nach durchschnittlich 46 bis 54 Sekunden erreicht. In der Studie von Fürnkranz et al. wurde weiterhin die gemessene Temperatur nach 90, 120 und 300 Sekunden in Bezug auf den Isolationserfolg analysiert. Die Aussagekraft der zu den definierten Zeitpunkten gemessenen Temperaturen hat im zeitlichen Verlauf zugenommen, gemessen an einer steigenden AUC in der ROC- Analyse. Die AUC-Werte lagen dabei mit Werten zwischen 0,71 und 0,82 in einem soliden Bereich (Fürnkranz et al. 2011).

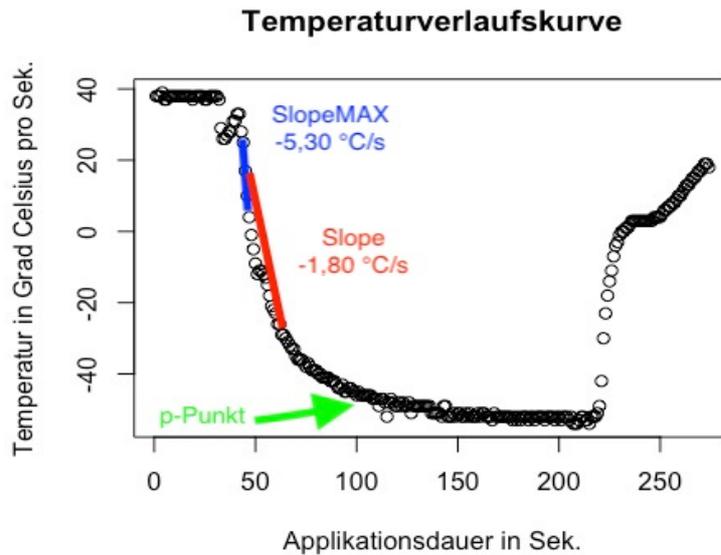


Abbildung 12: Typische Temperaturverlaufskurve mit Einzeichnung der Parameter Slope und Slope_{MAX} sowie des p-Punktes

Der Slope-Wert liegt mit einer AUC von 0,77 in der ROC-Analyse bezüglich der Vorhersagekraft für die akute Isolation in einem vergleichbaren Bereich, jedoch steht der Slope bereits 25 Sekunden vor dem durchschnittlichen Erreichen des p-Punktes zur Verfügung und würde dem Untersucher ein deutlich früheres Eingreifen im Falle eines insuffizienten Temperaturabfalls erlauben.

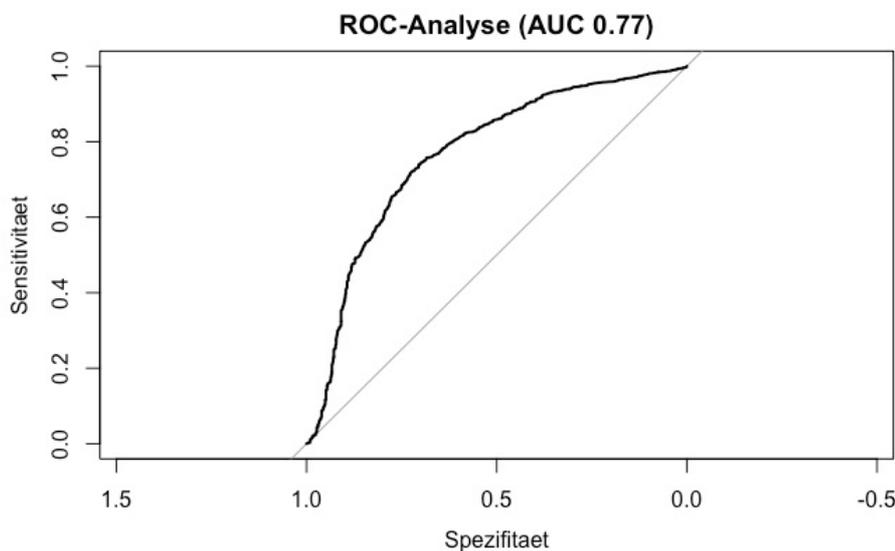


Abbildung 13: ROC-Analyse des Parameters Slope als Prädiktor für die akute Isolation der Pulmonalvene

5.5 Korrelation zwischen Slope_{MAX} und Isolationserfolg

Weiterhin wurde die Aussagekraft des Slope_{MAX} im Vergleich zum Parameter Slope untersucht. Die Berechnung des Parameters Slope_{MAX} erfolgte stochastisch durch Bildung einer extrapolierten Funktion und der anschließenden Bestimmung des Wendepunktes als

Pendant zum steilsten Temperaturabfall in der Temperaturverlaufskurve. Dieser Wendepunkt ist bereits ca. 10 Sek. nach dem Start der Applikation erreicht, danach verlangsamt sich der Temperaturabfall zunehmend bis er nach ca. 40 Sek. die Plateauphase erreicht. Folglich würde der Parameter Slope_{MAX} bereits ca. 10-15 Sek. nach dem Start der Applikation zur Verfügung stehen.

Auch der Parameter Slope_{MAX} weist eine gute Korrelation mit dem Isolationserfolg auf. Erfolgreiche Applikationen wiesen in der vorliegenden Studie mit durchschnittlich $-4,76 \text{ °C/s} \pm 0,61$ signifikant niedrigere Slope_{MAX}-Werte auf als erfolglose Applikationen ($-4,49 \text{ °C/s} \pm 0,65$; $p < 0,0001$). Diese Unterschiede waren auch bei Betrachtung der einzelnen Pulmonalvenen, mit Ausnahme des LCO, hoch signifikant. Die Ursache für die nicht signifikanten Unterschiede bei Betrachtung des LCO liegt vermutlich in der vergleichsweise geringen Fallzahl begründet.

Die Korrelation zwischen dem Slope_{MAX} und dem Isolationserfolg ist mit einer AUC von 0,65 in der ROC-Analyse ebenfalls noch als gut anzusehen, wenngleich sie schwächer zu sein scheint als die Korrelation zwischen Slope-Wert und Isolationserfolg. Ebenso scheint die Korrelation zwischen dem Parameter Slope_{MAX} und der Tiefsttemperatur etwas schwächer zu sein (Spearman Korrelation: $r_s = 0,37$, $p < 0,0001$). Eine Ursache hierfür könnte die größere mathematische Ungenauigkeit auf Grund der notwendigen Bildung einer extrapolierten Funktion zur Berechnung des Parameters Slope_{MAX} sein. Der Slope-Wert hingegen kann unmittelbar aus den Temperaturdaten der Kryokonsole ermittelt werden.

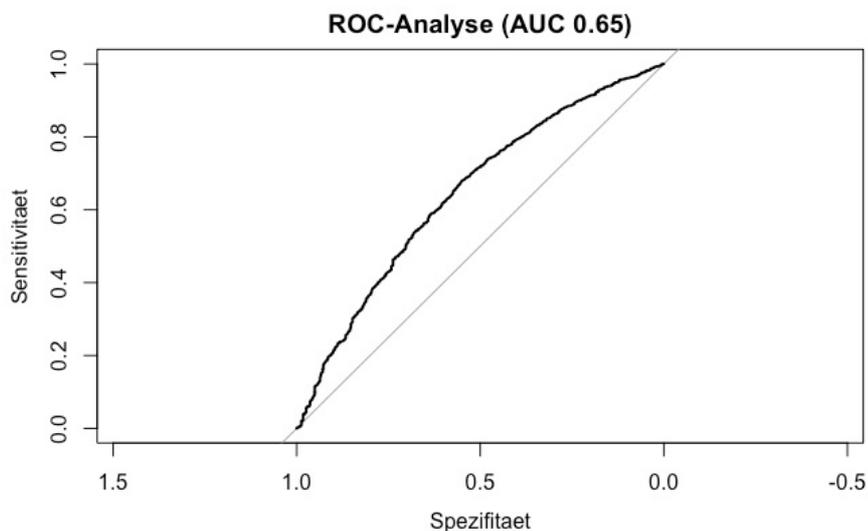


Abbildung 14: ROC-Analyse des Parameters Slope_{MAX} als Prädiktor für die akute Isolation der Pulmonalvene

In einer zukünftigen Studie könnte die Messgenauigkeit des Parameters Slope_{MAX} durch eine prospektive Datenerhebung, z.B. durch Implementierung des Parameters in die Kryokonsole, verbessert werden. Insbesondere hinsichtlich der deutlich früheren Verfügbarkeit des Parameters Slope_{MAX} im Vergleich zum Parameter Slope, erscheint ein zukünftiger, prospektiver Vergleich der Parameter als Prädiktor für akute Isolation sinnvoll.

5.6 Tiefsttemperatur als Prädiktor für akute Isolation

Die Tiefsttemperatur während einer Applikation stellt in der vorliegenden Studie den besten Prädiktor für den akuten Isolationserfolg dar. Dabei betrug die Tiefsttemperatur für erfolgreiche Applikationen im Median -48 °C $[-44/-52]$, während erfolglose Applikationen im Median eine Tiefsttemperatur von -39 °C $[-34/-43]$ aufwiesen ($p < 0,0001$). Die ROC-Analyse liefert für die Korrelation zwischen der Tiefsttemperatur und dem Isolationserfolg eine AUC von 0,82.

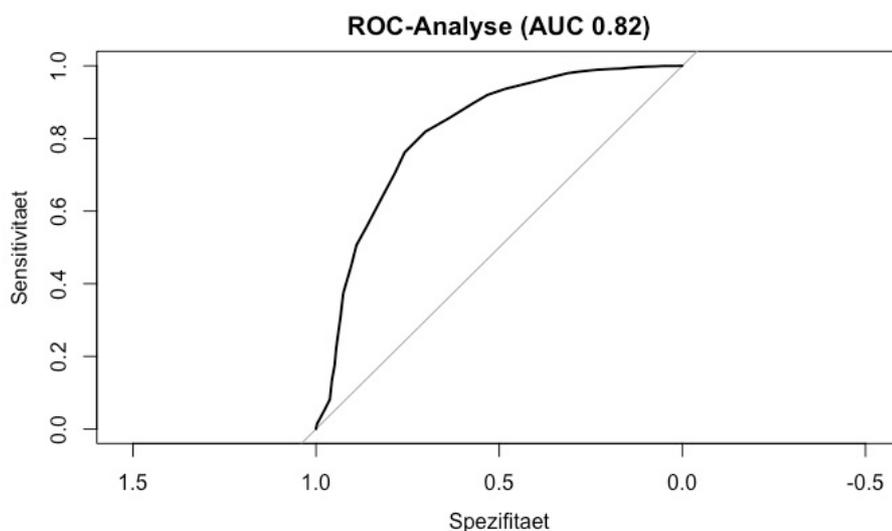


Abbildung 15: ROC-Analyse des Parameters Tiefsttemperatur als Prädiktor für die akute Isolation der Pulmonalvene

Folglich scheint die Aussagekraft der Tiefsttemperatur als Prädiktor für akute Isolation jene des Slope-Wertes leicht zu übertreffen, wenngleich der Parameter Tiefsttemperatur per Definition erst nach Abschluss der Applikation zur Verfügung steht und der Untersucher somit nicht die Möglichkeit einer frühzeitigen Intervention, z.B. durch Optimierung der Katheterposition, hat.

Neben dem äußerst starken Zusammenhang zwischen der Tiefsttemperatur und dem Slope-Wert ($r_s = 0,63$; $p < 0,0001$) offenbart die Korrelationsanalyse nach Spearman weiterhin hoch signifikante Korrelationen zwischen der Tiefsttemperatur und dem Slope_{MAX}-Wert ($r_s = 0,37$; $p < 0,0001$) sowie der Okklusionsgüte ($r_s = -0,28$; $p < 0,0001$).

Dies unterstreicht den engen inhaltlichen Zusammenhang dieser Parameter und somit auch die Eignung der Parameter Slope und Slope_{MAX} als Alternative zur Tiefsttemperatur zur Einschätzung des zu erwartenden Isolationserfolgs.

5.7 Unterschiede in Bezug auf die erzielte Okklusionsgüte

Hinsichtlich der Okklusionsgüte ließen sich in der vorliegenden Studie ebenfalls signifikante Unterschiede bezüglich der Parameter Slope, Slope_{MAX} und Tiefsttemperatur nachweisen. Bei allen drei Parametern waren die Unterschiede insbesondere beim Vergleich von Applikationen der Okklusionsgüte 4 mit Applikationen der Okklusionsgüte 2 bzw. 3 hoch signifikant (t-test, $p < 0,0001$). Die Unterschiede zwischen Applikationen der Okklusionsgüte 2 und 3 waren dennoch für die drei genannten Parameter ebenfalls noch statistisch signifikant ($p \leq 0,042$). Für detaillierte Ergebnisse wird auf das Kapitel 4.6 verwiesen.

Die gute Korrelation der Parameter Slope und Slope_{MAX} mit der erzielten Okklusionsgüte unterstreicht somit ebenfalls den potenziellen additiven Nutzen der beiden Parameter in Bezug auf die Bewertung der Applikationsqualität und den zu erwartenden Ablationserfolg in der Frühphase der Applikation.

5.8 Unterschiede in Bezug auf die Pulmonalvenen und das Kathetermodell

In der vorliegenden Studie konnten für Applikationen mit dem 2nd Gen. CB, verglichen mit Applikationen mit dem 3rd Gen. CB, signifikant niedrigere Werte hinsichtlich der Parameter Slope, Slope_{MAX} und der Tiefsttemperatur ermittelt werden (t-test, $p < 0,0001$). Für detaillierte Ergebnisse wird auf die Tabelle 16 in Kapitel 4.8 verwiesen.

In vorherigen Studien finden sich hierzu, bezogen auf den Parameter Tiefsttemperatur, widersprüchliche Ergebnisse. Während Heeger et al. ebenfalls signifikant niedrigere Tiefsttemperaturen für Applikationen mit dem 2nd Gen. CB fanden (Mittelwert \pm SD: $-48,4 \text{ °C} \pm 6$ vs. $-45,5 \text{ °C} \pm 5$, $p = 0,0002$), konnten Aryana et al. diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kathetermodellen nachweisen (Heeger

et al. 2016; Aryana et al. 2016). Die Unterschiede könnten möglicherweise durch eine leicht veränderte Position der Temperatur-Messsonde innerhalb des Ballons bedingt sein, bleiben ansonsten jedoch unklar. Ein weiterer Hinweis, dass es sich um technisch bedingte Messunterschiede handeln könnte, ist die ebenfalls im Median um 3 °C niedrigere Temperatur zum Isolationszeitpunkt für Applikationen mit dem 2nd Gen. CB (-35 °C [-29/-40] vs. -32 °C [-24/-36]; t-test: $p < 0,0001$). Eine Abhängigkeit der Temperatur zum Isolationszeitpunkt vom gewählten Kathetermodell lässt sich meines Erachtens zumindest anhand der Daten in der vorliegenden Studie nicht physiologisch begründen.

Erwartungsgemäß ergaben sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kathetermodellen hinsichtlich der Applikationsdauer. Ebenso waren die Unterschiede in Bezug auf die Isolationserfolgsrate und die Time to Isolation statistisch nicht signifikant. Onlinesignale ließen sich bei Applikationen mit dem 3rd Gen. CB jedoch signifikant häufiger ableiten (67% vs. 51%, Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,0001$). Dies war jedoch auf Grund der kürzeren Katheterspitze des 3rd Gen. CB und der damit verbundenen proximaleren Positionierung des Mapping-Katheters im PV-Ostium zu erwarten und entspricht den Erkenntnissen aus vorherigen Studien (Aryana et al. 2016; Heeger et al. 2016).

Bei Betrachtung der einzelnen Pulmonalvenen zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass, insbesondere bei isolierenden Applikationen, die Tiefsttemperatur sowie die Parameter Slope und Slope_{MAX} in den oberen Pulmonalvenen signifikant niedriger waren als in den unteren Pulmonalvenen. Für detaillierte Ergebnisse hierzu wird auf die Tabellen 10, 11 und 13 im Ergebnisteil verwiesen. Diese Ergebnisse entsprechen den Erwartungen auf Grund den publizierten Ergebnissen früherer Studien, in denen ebenfalls niedrigere Tiefsttemperaturen für Applikationen an den oberen Pulmonalvenen nachgewiesen werden konnten (Ciconte, Ottaviano, et al. 2015; Deubner et al. 2017; Furnkranz et al. 2011). Dies liegt vermutlich am ehesten darin begründet, dass der Angriffswinkel für die oberen Pulmonalvenen deutlich größer ist und somit sowohl ein besserer Anpressdruck als auch eine stabilere Katheterposition erzielt werden kann (Furnkranz et al. 2010; Furnkranz et al. 2011).

Somit erscheint es für den Fall einer zukünftigen prospektiven Analyse der Parameter Slope und Slope_{MAX} sinnvoll, getrennte Cut-off Werte für Applikationen in den oberen und den unteren Pulmonalvenen zu etablieren, wie bereits Fürnkranz et al. dies für Cut-off Werte hinsichtlich der Tiefsttemperatur empfohlen hatten (Fürnkranz et al. 2010; Fürnkranz et al. 2011).

5.9 Limitationen und Ausblick

Für die vorliegende Studie wurde ein retrospektives Studiendesign gewählt, um den Einfluss verschiedener Parameter und deren Korrelation mit dem Ablationserfolg an einem relativ großen Patientenkollektiv untersuchen zu können. Gleichwohl ergeben sich aus dem Studiendesign Limitierungen in Bezug auf die Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse. Zu den wichtigsten Einschränkungen hinsichtlich der Datenqualität zählen die fehlende Überprüfbarkeit der in den Patientenunterlagen dokumentierten Befunde, Diagnosen und Prozedurparameter, die vereinzelt fehlende oder unplausible Dokumentation einzelner Parameter und die Notwendigkeit der retrospektiven Berechnung der Parameter Slope und Slope_{MAX} mittels mathematischer oder stochastischer Methoden. Deshalb sind bei unserem Studiendesign höhere Messungenauigkeiten als bei einer prospektiven Datenakquise anzunehmen.

Auf Basis der vielversprechenden Zusammenhänge in der vorliegenden Retrospektivanalyse zwischen den Parametern Slope bzw. Slope_{MAX} und dem akuten Isolationserfolg erscheint eine zukünftige prospektive Studie zur Aussagekraft dieser Parameter im Vergleich zur erst deutlich später zur Verfügung stehenden Tiefsttemperatur lohnenswert. Dies würde jedoch eine Implementierung dieser Parameter in die Kryokonsole voraussetzen und wäre folglich mit einem entsprechend höheren technischen und finanziellen Aufwand verbunden.

6 Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und stellt unsere Gesellschaft und unser Gesundheitssystem vor immense sozio-ökonomische Herausforderungen. Heute stellt die Pulmonalvenenisolation in Kryoballontechnik die mit Abstand am häufigsten verwendete Methode zur interventionellen Therapie von Vorhofflimmern dar. Es existiert bisher allerdings noch kein objektiver Parameter, der bereits während des initialen Temperaturabfalls zu Beginn der Kälteapplikation eine gute Vorhersagekraft für den zu erwartenden Isolationserfolg der Applikation bieten kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Datensätze von 713 Patienten, die im Zeitraum von Juni 2012 bis November 2016 in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim erstmalig eine Pulmonalvenenisolation in Kryoballon-Technik erhielten, retrospektiv analysiert. Dabei entsprach das Studienkollektiv hinsichtlich Geschlecht, Alter und Komorbiditäten im Wesentlichen den Kollektiven vorangegangener Ablationsstudien.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass der Parameter Slope eine enge Korrelation mit dem Isolationserfolg aufweist und bei Slope-Werten $\leq -1,38$ °C/s eine Isolationsrate von 90% erzielt werden kann. Dabei scheint diese Korrelation mit einer AUC von 0,77 in der ROC-Analyse nur geringfügig schlechter als jene zwischen Tiefsttemperatur und Isolationserfolg. Dem steht jedoch im Falle einer zukünftigen Implementierung in die Kryokonsole eine deutlich frühere Verfügbarkeit gegenüber. Der Parameter Slope_{MAX} weist zwar eine etwas schwächere Korrelation mit dem Isolationserfolg auf, stünde jedoch bei einer Implementierung in die Kryokonsole weitere 10 Sek. früher zur Verfügung.

In Bezug auf den Parameter Slope_{MAX} sind durch die stochastische Berechnung mittels einer extrapolierten Funktion relativ hohe Messungenauigkeiten zu erwarten, die durch die Implementierung in die Kryokonsole und eine direkte Messung während der Applikation vermutlich deutlich reduziert werden könnten. Zudem könnte die hohe Vorhersagekraft des Parameters Slope auf den Isolationserfolg durch eine Implementierung in die Kryokonsole prospektiv weiter überprüft werden. Im Falle einer prospektiven Bestätigung der Korrelation der Parameter Slope und Slope_{MAX} mit dem Isolationserfolg stünden dem Untersucher zukünftig in der Frühphase der Applikation zwei objektive Parameter zur Entscheidungsfindung in Bezug auf die Aufrechterhaltung oder den vorzeitigen Abbruch der Kryoapplikation zur Verfügung.

7 Summary

Atrial fibrillation is the most common persisting cardiac arrhythmia and causes our society and health care system to face huge socio-economic challenges. Today pulmonary vein isolation is the most frequent interventional treatment of atrial fibrillation and is commonly performed by using a cryothermal balloon ablation system. When performing pulmonary vein isolation using the cryothermal balloon ablation system so far there is no objective parameter to predict acute isolation of the pulmonary vein in the early phase of the application.

In this study data sets of 713 patients who have undergone first-time pulmonary vein isolation between June 2012 and November 2016 in the Kerckhoff Heart Center in Bad Nauheim, Germany were analysed retrospectively. Thereby the study collective has been essentially comparable to the study collective of previous cryoablation studies.

The present study was able to show a strong correlation between the parameter “Slope” and the successful acute isolation of the pulmonary vein while Slope-values $\leq -1,38$ °C/s resulted in a successful isolation rate of 90%. This correlation seems to be just slightly less strong than the correlation between nadir temperature and acute isolation success. The correlation between the parameter “Slope_{MAX}” and acute isolation success seemed to be a little less strong but would be available about 10 seconds earlier than the parameter Slope when implemented in the CryoConsole ablation system. The strongest correlation with acute isolation success seems to have the parameter nadir temperature.

With respect to the parameter “Slope_{MAX}” there is a fairly high measurement inaccuracy to be expected because of the stochastic calculation by means of an extrapolated function that was used. Prospective implementation in the CryoConsole ablation system and direct measurement during the cryoapplication could likely reduce this measurement inaccuracy in the future. Furthermore, the ability of the parameter Slope to predict acute isolation could be validated in the future as well by implementation in the CryoConsole ablation system and validation in a prospective study design. In case of validation of the predictive power of the parameters “Slope” and “Slope_{MAX}” in terms of acute isolation in future prospective studies there might be two objective parameters to evaluate the initial temperature drop in cryoapplications and to help the examiner to decide whether or not to optimize the cryoballoon position or to abort the cryoapplication early.

8 Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated clotting time
AT	Atriale Tachykardie
CMAP	Compound motor action potential
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
F	French
INR	International normalized Ratio
LAO	Left anterior oblique
LCO	Left common ostium
LIPV	Left inferior pulmonary vein
LSPV	Left superior pulmonary vein
NYHA	New York Heart Association
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PV	Pulmonalvene
RAO	Right anterior oblique
RF	Radiofrequenz
RIPV	Right inferior pulmonary vein
RSPV	Right superior pulmonary vein
TEE	Transesophageal Echocardiography
TTE	Transthoracal Echocardiography

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisationen der Trigger zur Entstehung von Vorhofflimmern (Haissaguerre et al. 1998).....	6
Abbildung 2: Myokardialer Ausläufer am Übergang des linken Atriums (LA) in die Pulmonalvene (PV); (Saito, Waki, and Becker 2000)	7
Abbildung 3: Vergleichende Darstellung der Techniken der Kryoisolation (A)	15
Abbildung 4: Ablationssystem bestehend aus Kryokonsole, Schleuse, Ballonkatheter und Mappingkatheter; Medtronic Inc., MN, USA (https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/ cardiac-rhythm/ablation-atrial-fibrillation/cryoconsole-cardiac- cryoablation.html); Image used with permission from Medtronic, plc © 2022.....	20
Abbildung 5: Typische Temperaturverlaufskurve einer Kryoisolation	24
Abbildung 6: Regressionsgerade zur Berechnung des Slope mit einer Steigung von -1.75°C/s	27
Abbildung 7: Änderungsrate des Temperaturabfalls mit Bestimmung des $\text{Slope}_{\text{MAX}}$	28
Abbildung 8: Temperaturverlaufskurve mit Darstellung der Tiefsttemperatur der Applikation.....	28
Abbildung 9: Parameter Slope in Abhängigkeit des Isolationserfolges.....	33
Abbildung 10: Parameter $\text{Slope}_{\text{MAX}}$ in Abhängigkeit des Isolationserfolges	35
Abbildung 11: Korrelation zwischen der Tiefsttemperatur der Applikationen und den Parametern Slope bzw. $\text{Slope}_{\text{MAX}}$	39
Abbildung 12: Typische Temperaturverlaufskurve mit Einzeichnung der Parameter Slope und $\text{Slope}_{\text{MAX}}$ sowie des p-Punktes	52
Abbildung 13: ROC-Analyse des Parameters Slope als Prädiktor für die akute Isolation der Pulmonalvene	52
Abbildung 14: ROC-Analyse des Parameters $\text{Slope}_{\text{MAX}}$ als Prädiktor für die akute Isolation der Pulmonalvene	53
Abbildung 15: ROC-Analyse des Parameters Tiefsttemperatur als Prädiktor für die akute Isolation der Pulmonalvene.....	54

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EHRA-Klassifikation (modifiziert nach Kirchhof et al. 2016).....	4
Tabelle 2: Verlaufsformen (modifiziert nach Kirchhof et al. 2016)	5
Tabelle 3: CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score (modifiziert nach Lip et al. 2010)	10
Tabelle 4: Schlaganfall-Rate ohne Antikoagulation in Abhängigkeit des CHA ₂ DS ₂ - VASC-Scores (modifiziert nach Lip et al. 2010).....	10
Tabelle 5: HAS-BLED-Score (modifiziert nach Pisters et al. 2010).....	10
Tabelle 6: Blutungsrisiko unter effektiver Antikoagulation gemäß HAS-BLED-Score (modifiziert nach Pisters et al. 2010)	10
Tabelle 7: Patientenkollektiv.....	30
Tabelle 8: Verlaufsform VHF und LA Durchmesser des Patientenkollektivs.....	31
Tabelle 9: Prozedur- und Ablationsdaten.....	32
Tabelle 10: Parameter Slope; Mittelwert ± Standardabweichung.....	34
Tabelle 11: Parameter Slope _{MAX} ; Mittelwert ± Standardabweichung.....	36
Tabelle 12: Ablationsdaten in Abhängigkeit der erzielten Okklusionsgüte, MW ± SD bzw. Median [IQR].....	38
Tabelle 13: Parameter Tiefsttemperatur.....	39
Tabelle 14: Parameter Slope, Slope _{MAX} und Isolationserfolg in Abhängigkeit der erzielten Tiefsttemperatur.....	40
Tabelle 15: Parameter Applikationsdauer	42
Tabelle 16: Ablationsdaten in Abhängigkeit des genutzten Ablationskatheters.....	43
Tabelle 17: aufgetretene Komplikationen	44
Tabelle 18: Häufigkeiten abgebrochener Applikationen sowie deren Slope und Slope _{MAX} Werte.....	46

11 Literaturverzeichnis

- Akkaya, E., A. Berkowitsch, S. Zaltsberg, H. Greiss, C. W. Hamm, J. Sperzel, T. Neumann, and M. Kuniss. 2018. 'Second-generation cryoballoon ablation as a first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: Two-year outcome and predictors of recurrence after a single procedure', *Int J Cardiol*, 259: 76-81.
- Aryana, A., M. Kowalski, P. G. O'Neill, C. H. Koo, H. W. Lim, A. Khan, R. B. Hokanson, M. R. Bowers, D. N. Kenigsberg, K. A. Ellenbogen, and Dosing Investigators Cryo. 2016. 'Catheter ablation using the third-generation cryoballoon provides an enhanced ability to assess time to pulmonary vein isolation facilitating the ablation strategy: Short- and long-term results of a multicenter study', *Heart Rhythm*, 13: 2306-13.
- Buiatti, A., G. von Olshausen, P. Barthel, S. Schneider, A. Luik, B. Kaess, K. L. Laugwitz, and P. Hoppmann. 2017. 'Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies', *Europace*, 19: 378-84.
- Calkins, H., G. Hindricks, R. Cappato, Y. H. Kim, E. B. Saad, L. Aguinaga, J. G. Akar, V. Badhwar, J. Brugada, J. Camm, P. S. Chen, S. A. Chen, M. K. Chung, J. Cosedis Nielsen, A. B. Curtis, D. W. Davies, J. D. Day, A. d'Avila, N. M. S. Natasja de Groot, L. Di Biase, M. Duytschaever, J. R. Edgerton, K. A. Ellenbogen, P. T. Ellinor, S. Ernst, G. Fenelon, E. P. Gerstenfeld, D. E. Haines, M. Haissaguerre, R. H. Helm, E. Hylek, W. M. Jackman, J. Jalife, J. M. Kalman, J. Kautzner, H. Kottkamp, K. H. Kuck, K. Kumagai, R. Lee, T. Lewalter, B. D. Lindsay, L. Macle, M. Mansour, F. E. Marchlinski, G. F. Michaud, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, K. Okumura, D. Packer, E. Pokushalov, M. R. Reynolds, P. Sanders, M. Scanavacca, R. Schilling, C. Tondo, H. M. Tsao, A. Verma, D. J. Wilber, T. Yamane, and Reviewers Document. 2018. '2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation', *Europace*, 20: e1-e160.
- Camm, A. J., G. Y. Lip, R. De Caterina, I. Savelieva, D. Atar, S. H. Hohnloser, G. Hindricks, P. Kirchhof, and E. S. C. Committee for Practice Guidelines. 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', *Eur Heart J*, 33: 2719-47.
- Cappato, R., H. Calkins, S. A. Chen, W. Davies, Y. Iesaka, J. Kalman, Y. H. Kim, G. Klein, A. Natale, D. Packer, and A. Skanes. 2009. 'Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation', *J Am Coll Cardiol*, 53: 1798-803.
- Cappato, R., H. Calkins, S. A. Chen, W. Davies, Y. Iesaka, J. Kalman, Y. H. Kim, G. Klein, A. Natale, D. Packer, A. Skanes, F. Ambrogi, and E. Biganzoli. 2010. 'Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation', *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3: 32-8.
- Chen, C. F., X. F. Gao, X. Duan, B. Chen, X. H. Liu, and Y. Z. Xu. 2017. 'Comparison of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation between cryoballoon and radiofrequency: a meta-analysis', *J Interv Card Electrophysiol*, 48: 351-66.
- Chen, Y. H., Z. Y. Lu, Y. Xiang, J. W. Hou, Q. Wang, H. Lin, and Y. G. Li. 2017. 'Cryoablation vs. radiofrequency ablation for treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis', *Europace*, 19: 784-94.

- Chierchia, G. B., G. Di Giovanni, G. Ciconte, C. de Asmundis, G. Conte, J. Sieira-Moret, M. Rodriguez-Manero, R. Casado, G. Baltogiannis, M. Namdar, Y. Saitoh, G. Paparella, G. Mugnai, and P. Brugada. 2014. 'Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up', *Europace*, 16: 639-44.
- Chierchia, G. B., G. Mugnai, E. Stroker, V. Velagic, B. Hunuk, D. Moran, E. Hacıoglu, J. Poelaert, C. Verborgh, V. Umbrain, S. Beckers, D. Ruggiero, P. Brugada, and C. de Asmundis. 2016. 'Incidence of real-time recordings of pulmonary vein potentials using the third-generation short-tip cryoballoon', *Europace*, 18: 1158-63.
- Chun, K. R., A. Furnkranz, I. Koster, A. Metzner, T. Tonniss, P. Wohlmuth, E. Wissner, B. Schmidt, F. Ouyang, and K. H. Kuck. 2012. 'Two versus one repeat freeze-thaw cycle(s) after cryoballoon pulmonary vein isolation: the alster extra pilot study', *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23: 814-9.
- Ciconte, G., C. de Asmundis, J. Sieira, G. Conte, G. Di Giovanni, G. Mugnai, Y. Saitoh, G. Baltogiannis, G. Irfan, H. E. Coutino-Moreno, B. Hunuk, V. Velagic, P. Brugada, and G. B. Chierchia. 2015. 'Single 3-minute freeze for second-generation cryoballoon ablation: one-year follow-up after pulmonary vein isolation', *Heart Rhythm*, 12: 673-80.
- Ciconte, G., G. Mugnai, J. Sieira, V. Velagic, Y. Saitoh, G. Irfan, B. Hunuk, E. Stroker, G. Conte, G. Di Giovanni, G. Baltogiannis, K. Wauters, P. Brugada, C. de Asmundis, and G. B. Chierchia. 2015. 'On the Quest for the Best Freeze: Predictors of Late Pulmonary Vein Reconnections After Second-Generation Cryoballoon Ablation', *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8: 1359-65.
- Ciconte, G., L. Ottaviano, C. de Asmundis, G. Baltogiannis, G. Conte, J. Sieira, G. Di Giovanni, Y. Saitoh, G. Irfan, G. Mugnai, C. Storti, A. S. Montenero, G. B. Chierchia, and P. Brugada. 2015. 'Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon', *Heart Rhythm*, 12: 60-6.
- Cox, J. L., J. P. Boineau, R. B. Schuessler, R. D. Jaquiss, and D. G. Lappas. 1995. 'Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110: 473-84.
- De Regibus, V., S. Iacopino, J. P. Abugattas, H. E. Coutino, G. Mugnai, C. Storti, G. Conte, A. Auricchio, D. Moran, E. Stroker, L. Marroquin, K. Takarada, R. Choudhury, C. de Asmundis, P. Brugada, and G. B. Chierchia. 2017. 'Single freeze strategy with the second-generation cryoballoon for atrial fibrillation: a multicenter international retrospective analysis in a large cohort of patients', *J Interv Card Electrophysiol*, 49: 173-80.
- Deubner, N., H. Greiss, E. Akkaya, S. Zaltsberg, A. Hain, A. Berkowitsch, N. Guttler, M. Kuniss, and T. Neumann. 2017. 'The slope of the initial temperature drop predicts acute pulmonary vein isolation using the second-generation cryoballoon', *Europace*, 19: 1470-77.
- Furnkranz, A., S. Bordignon, B. Schmidt, M. Bohmig, M. C. Bohmer, F. Bode, B. Schulte-Hahn, B. Nowak, A. U. Dignass, and J. K. Chun. 2013. 'Luminal esophageal temperature predicts esophageal lesions after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation', *Heart Rhythm*, 10: 789-93.

- Furnkranz, A., K. R. Chun, D. Nuyens, A. Metzner, I. Koster, B. Schmidt, F. Ouyang, and K. H. Kuck. 2010. 'Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the "single big cryoballoon" technique', *Heart Rhythm*, 7: 184-90.
- Furnkranz, A., I. Koster, K. R. Chun, A. Metzner, S. Mathew, M. Konstantinidou, F. Ouyang, and K. H. Kuck. 2011. 'Cryoballoon temperature predicts acute pulmonary vein isolation', *Heart Rhythm*, 8: 821-5.
- Garg, J., R. Chaudhary, C. Palaniswamy, N. Shah, P. Krishnamoorthy, B. Bozorgnia, and A. Natale. 2016. 'Cryoballoon versus Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of 16 Clinical Trials', *J Atr Fibrillation*, 9: 1429.
- Go, A. S., E. M. Hylek, K. A. Phillips, Y. Chang, L. E. Henault, J. V. Selby, and D. E. Singer. 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.
- Gopinathannair, R., S. P. Etheridge, F. E. Marchlinski, F. G. Spinale, D. Lakkireddy, and B. Olshansky. 2015. 'Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management', *J Am Coll Cardiol*, 66: 1714-28.
- Gupta, A., T. Perera, A. Ganesan, T. Sullivan, D. H. Lau, K. C. Roberts-Thomson, A. G. Brooks, and P. Sanders. 2013. 'Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review', *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6: 1082-8.
- Haissaguerre, M., P. Jais, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Metayer, and J. Clementy. 1998. 'Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins', *N Engl J Med*, 339: 659-66.
- Heeger, C. H., E. Wissner, S. Mathew, K. Hayashi, C. Sohns, B. Reissmann, C. Lemes, T. Maurer, T. Fink, A. M. Saguner, F. Santoro, J. Riedl, F. Ouyang, K. H. Kuck, and A. Metzner. 2016. 'Short tip-big difference? First-in-man experience and procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the third-generation cryoballoon', *Clin Res Cardiol*, 105: 482-8.
- Heeringa, J., D. A. van der Kuip, A. Hofman, J. A. Kors, G. van Herpen, B. H. Stricker, T. Stijnen, G. Y. Lip, and J. C. Witteman. 2006. 'Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study', *Eur Heart J*, 27: 949-53.
- Hindricks, G., T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J. J. Bax, C. Blomstrom-Lundqvist, G. Boriani, M. Castella, G. A. Dan, P. E. Dilaveris, L. Fauchier, G. Filippatos, J. M. Kalman, M. La Meir, D. A. Lane, J. P. Lebeau, M. Lettino, G. Y. H. Lip, F. J. Pinto, G. N. Thomas, M. Valgimigli, I. C. Van Gelder, B. P. Van Putte, C. L. Watkins, and E. S. C. Scientific Document Group. 2021. '2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)', *Eur Heart J*, 42: 373-498.
- Irfan, G., C. de Asmundis, G. Mugnai, J. Poelaert, C. Verborgh, V. Umbrain, S. Beckers, E. Hacıoglu, B. Hunuk, V. Velagic, E. Stroker, P. Brugada, and G. B. Chierchia. 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.

- Je, H. G., D. J. Shuman, and N. Ad. 2015. 'A systematic review of minimally invasive surgical treatment for atrial fibrillation: a comparison of the Cox-Maze procedure, beating-heart epicardial ablation, and the hybrid procedure on safety and efficacy', *Eur J Cardiothorac Surg*, 48: 531-40; discussion 40-1.
- Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H. C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas, S. Agewall, J. Camm, G. Baron Esquivias, W. Budts, S. Carerj, F. Casselman, A. Coca, R. De Caterina, S. Deftereos, D. Dobrev, J. M. Ferro, G. Filippatos, D. Fitzsimons, B. Gorennek, M. Guenoun, S. H. Hohnloser, P. Kolh, G. Y. Lip, A. Manolis, J. McMurray, P. Ponikowski, R. Rosenhek, F. Ruschitzka, I. Savelieva, S. Sharma, P. Suwalski, J. L. Tamargo, C. J. Taylor, I. C. Van Gelder, A. A. Voors, S. Windecker, J. L. Zamorano, and K. Zeppenfeld. 2016. '2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS', *Europace*, 18: 1609-78.
- Kuck, K. H., J. Brugada, A. Furnkranz, A. Metzner, F. Ouyang, K. R. Chun, A. Elvan, T. Arentz, K. Bestehorn, S. J. Pocock, J. P. Albenque, C. Tondo, Fire, and I. C. E. Investigators. 2016. 'Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation', *N Engl J Med*, 374: 2235-45.
- Mazurek, M., M. V. Huisman, K. J. Rothman, M. Paquette, C. Teutsch, H. C. Diener, S. J. Dubner, J. L. Halperin, C. S. Ma, K. Zint, A. Elsaesser, S. Lu, G. Y. H. Lip, and Gloria-Af Investigators. 2017. 'Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry', *Thromb Haemost*, 117: 2376-88.
- Metzner, A., B. Reissmann, P. Rausch, S. Mathew, P. Wohlmuth, R. Tilz, A. Rillig, C. Lemes, S. Deiss, C. Heeger, M. Kamioka, T. Lin, F. Ouyang, K. H. Kuck, and E. Wissner. 2014. 'One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon', *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7: 288-92.
- Moe, G. K., and J. A. Abildskov. 1959. 'Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge', *Am Heart J*, 58: 59-70.
- Mugnai, G., C. de Asmundis, G. Ciconte, G. Irfan, Y. Saitoh, V. Velagic, E. Stroker, K. Wauters, B. Hunuk, P. Brugada, and G. B. Chierchia. 2015. 'Incidence and characteristics of complications in the setting of second-generation cryoballoon ablation: A large single-center study of 500 consecutive patients', *Heart Rhythm*, 12: 1476-82.
- Pott, A., C. Kraft, T. Stephan, K. Petscher, W. Rottbauer, and T. Dahme. 2018. 'Time-to-isolation guided titration of freeze duration in 3rd generation short-tip cryoballoon pulmonary vein isolation - Comparable clinical outcome and shorter procedure duration', *Int J Cardiol*, 255: 80-84.
- Saito, T., K. Waki, and A. E. Becker. 2000. 'Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias', *J Cardiovasc Electrophysiol*, 11: 888-94.
- Thijssen, V. L., J. Ausma, G. S. Liu, M. A. Allessie, G. J. van Eys, and M. Borgers. 2000. 'Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation', *Cardiovasc Pathol*, 9: 17-28.

- Van Wagoner, D. R., A. L. Pond, P. M. McCarthy, J. S. Trimmer, and J. M. Nerbonne. 1997. 'Outward K⁺ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation', *Circ Res*, 80: 772-81.
- Wasserlauf, J., D. J. Pelchovitz, J. Rhyner, N. Verma, M. Bohn, Z. Li, R. Arora, A. B. Chicos, J. J. Goldberger, S. S. Kim, A. C. Lin, B. P. Knight, and R. S. Passman. 2015. 'Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation', *Pacing Clin Electrophysiol*, 38: 483-9.
- Weirich, J. 2001. 'Pathophysiologische Grundlagen von Vorhofflimmern', *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, 12: 68-74.
- Wijffels, M. C., C. J. Kirchhof, R. Dorland, and M. A. Allesie. 1995. 'Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats', *Circulation*, 92: 1954-68.
- Wijffels, M. C., C. J. Kirchhof, R. Dorland, J. Power, and M. A. Allesie. 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.
- Wissner, E., C. H. Heeger, H. Grahn, B. Reissmann, P. Wohlmuth, C. Lemes, P. Rausch, S. Mathew, A. Rillig, S. Deiss, T. Maurer, T. Lin, R. R. Tilz, F. Ouyang, K. H. Kuck, and A. Metzner. 2015. 'One-year clinical success of a 'no-bonus' freeze protocol using the second-generation 28 mm cryoballoon for pulmonary vein isolation', *Europace*, 17: 1236-40.
- Wyse, D. G., I. C. Van Gelder, P. T. Ellinor, A. S. Go, J. M. Kalman, S. M. Narayan, S. Nattel, U. Schotten, and M. Rienstra. 2014. 'Lone atrial fibrillation: does it exist?', *J Am Coll Cardiol*, 63: 1715-23.
- Wyse, D. G., A. L. Waldo, J. P. DiMarco, M. J. Domanski, Y. Rosenberg, E. B. Schron, J. C. Kellen, H. L. Greene, M. C. Mickel, J. E. Dalquist, S. D. Corley, and Investigators Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. 2002. 'A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation', *N Engl J Med*, 347: 1825-33.

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Thomas Neumann für die Überlassung des Themas sowie die fachliche Betreuung während des gesamten Promotionsvorhabens.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. Nikolas Deubner für die fachliche Betreuung und die Unterstützung bei der Datenerhebung und -auswertung bedanken.

Dankbar bin ich ebenfalls dem gesamten Team der Arbeitsgruppe Elektrophysiologie der kardiologischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim für die organisatorische Unterstützung während der Datenerhebung und -auswertung.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Ehefrau Corinna für die bedingungslose Unterstützung, die unermüdliche Motivation und das kritische Feedback während der gesamten Zeit des Promotionsvorhabens.