

Pulmonalvenenisolation bei paroxysmalem Vorhofflimmern mittels Kryoballonkatheter der 2. Generation: Untersuchung über interventionsbezogene elektrophysiologische und biophysikalische Effekte

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

vorgelegt von Bobzin, Martin  
aus Berlin

Gießen 2015

Aus der Medizinischen Klinik II  
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen

Klinikum Kassel GmbH

Direktoren: Prof. Dr. med. J. Neuzner  
Prof. Dr. med. R. Gradaus

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Neuzner

2. Gutachter: Prof. Dr. C. Hamm

Tag der Disputation: 29.02.2016

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund .....	1
1.2 Definition und Einteilung.....	2
1.3 Epidemiologie des Vorhofflimmerns .....	4
1.3.1 Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern .....	7
1.3.2 Assoziierte Morbidität und Mortalität.....	8
1.3.3 Sozioökonomische Aspekte .....	9
1.4 Pathophysiologie.....	9
1.5 Therapiestrategien .....	14
1.5.1 Antithrombotische Therapie.....	14
1.5.2 Frequenz- und Rhythmuskontrolle .....	17
1.5.3 Behandlung möglicher Grunderkrankungen .....	18
1.6. Chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns .....	19
1.7. Ablationstherapie des Vorhofflimmerns.....	22
1.7.1 Radiofrequenzablation .....	22
1.7.2 Kryoablation .....	24
1.7.3 Laser mit Endoskopie.....	25
1.8 Zielsetzung der Arbeit.....	26
2. Patienten und Methodik.....	27
2.1 Behandlungsort .....	27
2.2 Patientenauswahl .....	27
2.3 Patientenvorbereitung und - aufklärung.....	27
2.4 Kryoballon-Ablationssystem der 2. Generation.....	28
2.5 Ablationsdurchführung.....	31
2.6 Patientennachsorge .....	35
2.7 Untersuchte Parameter .....	35
2.8 Statistik .....	36
3. Ergebnisse .....	37

3.1 Patientenkollektiv .....	37
3.2 Biomarker für myokardiale Nekrose .....	38
3.3 Ablationsdaten.....	40
3.4 Röntgendaten.....	44
3.5 Zusätzliche Ablationen .....	47
3.6 Komplikationen.....	47
3.7 Begleitmedikation .....	48
3.7.1 Periprozedurale Antikoagulation.....	48
3.7.2 Antiarrhythmische Begleitmedikation.....	48
4. Diskussion.....	50
4.1 Patientenkollektiv und Therapieindikation.....	50
4.2 Biomarker für myokardiale Nekrose .....	52
4.3 Ablationsdaten.....	54
4.3.1 Akuter Ablationserfolg .....	54
4.3.2 Pulmonalvenenisolation: Dynamik und topographische Unterschiede.....	55
4.3.3 Intraprozedurale Ballontemperatur .....	57
4.4 Interventionsdauer und Daten zur Strahlenexposition .....	58
4.5 Komplikationen.....	60
4.6 Limitationen.....	65
4.7 Ausblick.....	65
5. Zusammenfassung .....	67
6. Summary.....	68
7. Anhang.....	69
7.1 Abkürzungsverzeichnis .....	69
7.2 Abbildungsverzeichnis.....	70
7.3 Tabellenverzeichnis.....	71
8. Literaturverzeichnis (alphabetisch) .....	72
9. Publikationsverzeichnis .....	90
10. Erklärung zur Dissertation .....	91



## **1. Einleitung**

### **1.1 Hintergrund**

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung (Benjamin et al., 1994; Go et al., 2001). Sie ist ein häufiger Grund für eine stationäre Krankenhausbehandlung. Da die Prävalenz im höheren Lebensalter ansteigt, besitzt die Erkrankung aufgrund der demographischen Entwicklung in den Industrieländern eine zunehmende sozioökonomische Bedeutung (Kannel et al., 1998; Reinhold et al., 2011). Vorhofflimmern erhöht das Risiko für einen ischämischen Hirninsult (Grau et al., 2001; Wolf et al., 1991), das Auftreten einer Herzinsuffizienz (Nabauer et al., 2009; Nieuwlaat et al., 2005) und die Mortalität (Benjamin et al., 1998). Außerdem wird bei einem Teil der Patienten die Lebensqualität beträchtlich eingeschränkt (Lüderitz, 2003).

Die Behandlung beinhaltet einerseits prognoseverbessernde Basismaßnahmen wie eine dauerhafte Antikoagulation zur Reduzierung von thrombembolischen Ereignissen und ggfs. die Therapie einer Grunderkrankung. Andererseits kommen zwei Therapiekonzepte zum Einsatz: Die Wiederherstellung mit Erhalt des normalen Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle) und eine Frequenzregulierung des fortbestehenden Vorhofflimmerns (Frequenzkontrolle).

Die interventionelle Ablationstherapie im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung stellt eine Therapieoption zur Rhythmuskontrolle des Vorhofflimmerns dar. Ziel dieses Eingriffs ist es, eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen vom linken Vorhof des Herzens zu erzeugen. Weitere eingeführte Therapiekonzepte sind die Bildung von linearen Ablationslinien, die Ablation von Nervenplexi und die substratbezogene Ablation von Arealen mit fraktionierten und niederamplitudigen Signalen im Vorhof. Als Energiearten werden die Radiofrequenzablation, Kryoablation und die Laserablation eingesetzt. Die Verwendung von Mikrowellentechnik und fokussiertem Ultraschall (HIFU) wurde wieder verlassen. Die aktuell am häufigsten eingesetzte Energieform ist die Radiofrequenzablation.

Seit 2006 ist ein Kälteballon-Ablationssystem verfügbar. Bei diesem System ist trotz der großen anatomischen Variabilität der einzelnen Pulmonalvenenostien eine Ablation eines Pulmonalvenenostiums durch eine einmalige Kälteanwendung möglich. In den letzten Jahren ist eine deutliche Zunahme bei der Verwendung dieser Methode zu verzeichnen. Seit 2012 steht eine verbesserte Generation des Kryoballon-Ablationssystems zur Verfügung und wird seit Oktober 2012 im Klinikum Kassel regelmäßig eingesetzt.

## 1.2 Definition und Einteilung

Die European Society of Cardiology definiert Vorhofflimmern in ihren Leitlinien von 2010 nicht pathophysiologisch sondern anhand des Oberflächen-EKG. Danach weist Vorhofflimmern die folgenden 3 Eigenschaften auf (Camm et al., 2010):

- Die RR-Intervalle sind absolut irregulär, d.h. es zeigt sich kein sich wiederholendes Muster der Intervalle.
- Es lassen sich keine typischen P-Wellen abgrenzen.
- Die Zykluslänge von möglicherweise nachweisbarer Vorhofaktivität ist normalerweise variabel und liegt bei  $< 200$  msec. (entsprechend einer Frequenz von  $> 300$  /min.).

Nach neuen Empfehlungen verschiedener kardiologischer Fachgesellschaften wird Vorhofflimmern in 5 verschiedene Typen eingeteilt (Calkins et al., 2012; Camm et al., 2010):

1. Erstmals diagnostiziertes Vorhofflimmern (unabhängig von Dauer, Herzfrequenz und Schwere der Symptome)
2. Paroxysmales Vorhofflimmern (üblicherweise innerhalb von 48 Stunden selbstlimitierend, kann aber auch bis zu 7 Tage anhalten)
3. Persistierendes Vorhofflimmern (hält entweder mehr als 7 Tag an oder muss mittels elektrischer oder medikamentöser Kardioversion terminiert werden)
4. Lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern (hält  $\geq 1$  Jahr an, bevor eine Rhythmusstrategie durchgeführt wird)
5. Permanentes Vorhofflimmern (Vorhofflimmern wird von Patient/Arzt akzeptiert, Frequenzkontrolle)

Im Konsensuspapier der HRS, EHRA und ECAS zeigt sich gegenüber den europäischen Leitlinien von 2010 allerdings noch die Besonderheit, dass Vorhofflimmern, das innerhalb von 48 h elektrisch kardiovertiert wird, als paroxysmal und Vorhofflimmern, das nach mehr als 48 h elektrisch kardiovertiert wird, als persistierend klassifiziert wird (Calkins et al., 2012).

Diese Typen sind allerdings nicht als statische Einteilung zu verstehen. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine allmählich fortschreitende Erkrankung, die sich von einzelnen oft asymptomatischen Episoden über ein paroxysmales Vorhofflimmern bis hin zum permanenten Vorhofflimmern entwickelt (Camm et al., 2010). Dabei treten paroxysmale Vorhofflimmerepisoden meist nicht gleichmäßig verteilt, sondern zeitlich gehäuft in „Clustern“ auf (Gillis et al. 2000). Hilfreich erscheint die Typeneinteilung insbesondere im Hinblick auf die Planung bzw. Festlegung einer geeigneten und an-

gemessenen Therapie des Patienten.

Außerdem unterscheidet man primäres von sekundärem Vorhofflimmern, d.h. Vorhofflimmern ohne und mit offensichtlicher Ursache der Erkrankung wie z.B. Klappenvitien. Beim sogenannten „lone atrial fibrillation“ findet sich keine offensichtlich erkennbare Ursache.

Eine weitere gängige Einteilung klassifiziert den Schweregrad der klinischen Beschwerden:

EHRA Klasse	Schweregrad	Definition
EHRA I	Keine Symptome	
EHRA II	Milde Symptome	Alltagsaktivität nicht eingeschränkt
EHRA III	Schwere Symptome	Alltagsaktivität eingeschränkt
EHRA IV	Massive Symptome	Alltagsaktivität unmöglich

**Tabelle 1: EHRA-Score, modifiziert nach Kirchhof et al., 2007.**

### 1.3 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist überwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters wobei das Lebenszeitrisko Vorhofflimmern zu entwickeln bei 25 % liegt (Heeringa et al., 2006; Lloyd-Jones et al., 2004). Die Arbeitsgruppe Feinberg et al. verglich in einer Übersichtsarbeit (Feinberg et al., 1995) die Ergebnisse von 4 bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien: Framingham Studie (Wolf et al., 1991), Western Australia Studie (Lake et al., 1989), Mayo Clinic Rochester Studie (Phillips et al., 1990), Cardiovascular Health Studie (Furberg et al., 1994). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz nach dem 40. Lebensjahr zunächst langsam und nach dem 65. Lebensjahr steil ansteigt.

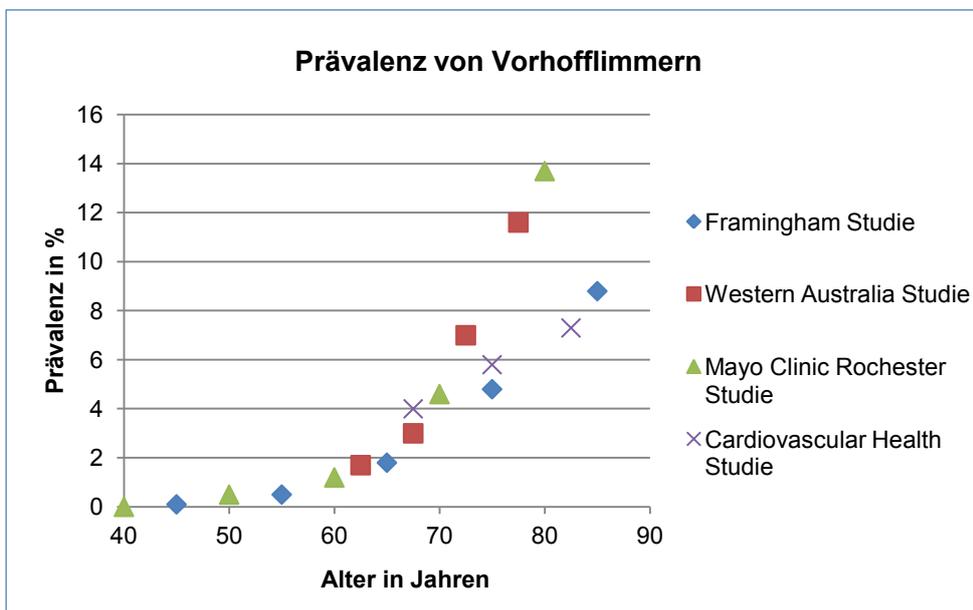


Abbildung 1: Modifiziert nach Feinberg et al., 1995.

In der Altersgruppe 40. - 44. Lebensjahr lag die Prävalenz für Vorhofflimmern bei 0,1 % und in der Altersgruppe > 80 Jahre bereits bei 10 % der Bevölkerung (Feinberg et al., 1995). Bei der Betrachtung der absoluten Zahlen von Menschen der jeweiligen Altersstufe mit Vorhofflimmern muss allerdings auch die Altersstruktur der Bevölkerung berücksichtigt werden. Da in den höheren Altersstufen die Bevölkerung aufgrund der Sterblichkeit abnimmt, ist in absoluten Zahlen in den höheren Altersstufen auch ein Rückgang der Vorhofflimmerpatienten zu verzeichnen. In der Untersuchung von Feinberg et al. lag der Altersmedian der Menschen mit Vorhofflimmern bei 75 Jahren wobei ein Drittel der Menschen mit Vorhofflimmern über 80 Jahre alt war (Feinberg et al., 1995).

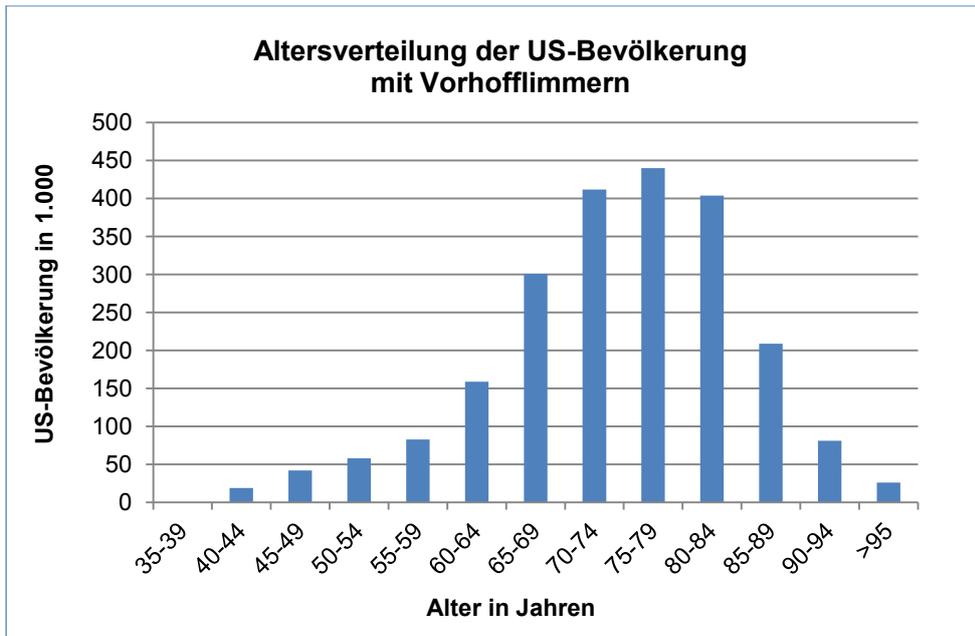


Abbildung 2: Modifiziert nach Feinberg et al., 1995.

Diese Daten konnten zwischenzeitlich in einer Reihe weiterer neuerer epidemiologischer Untersuchungen sowohl in den USA als auch in verschiedenen europäischen Ländern im Wesentlichen bestätigt werden (Go et al. 2001; Krijthe et al. 2013; Wilke et al. 2013). Außerdem konnte in mehreren Untersuchungen gezeigt werden, dass die Prävalenz von Vorhofflimmern in der männlichen Bevölkerung signifikant höher liegt als bei der weiblichen Bevölkerung (Furberg et al., 1994; Go et al., 2001; Lake et al., 1989). Die kürzlich publizierten Daten der Gutenberg Health Studie zeigen für Deutschland ein ähnliches Bild mit steigender Prävalenz im Alter unter Bevorzugung des männlichen Geschlechts (Schnabel et al., 2012).

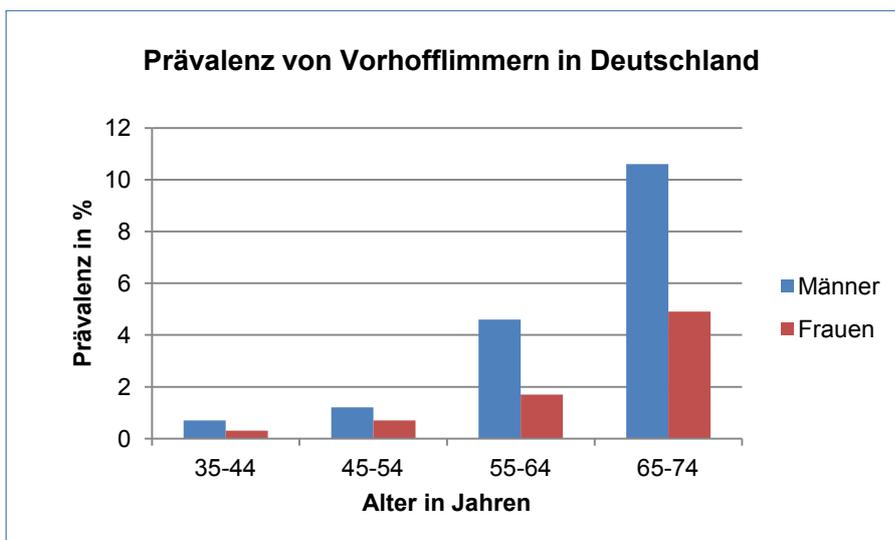


Abbildung 3: Daten der Mainzer Gutenberg Health Studie. Modifiziert nach Schnabel et al., 2012.

Unter Berücksichtigung der zukünftigen Altersentwicklung der Bevölkerung wird sowohl in Prognosen für die USA als auch für die Europäische Union von einer Verdoppelung der Menschen mit Vorhofflimmern in den nächsten Jahrzehnten ausgegangen (Go et al., 2001; Krijthe et al., 2013).

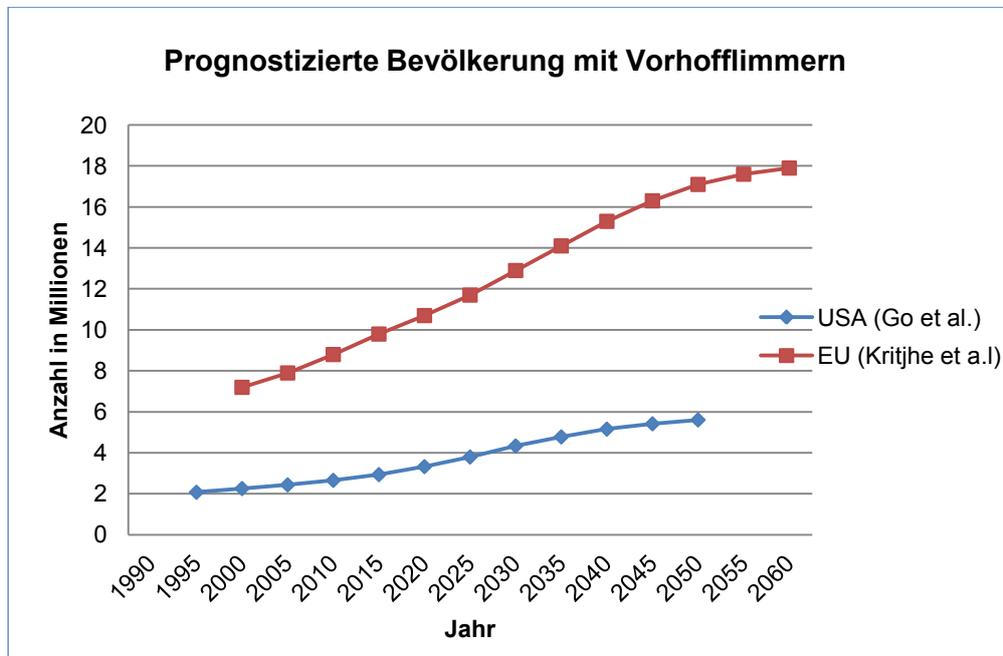


Abbildung 4: Modifiziert nach Go et al., 2001; Krijthe et al., 2013.

Als Ursache für den prognostizierten Anstieg von Vorhofflimmern ist neben der demographischen Entwicklung bzw. Alterung der Gesellschaft auch der Fortschritt in der Medizin anzusehen. Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen, die mit Vorhofflimmern assoziiert sind, zeigen eine zunehmend höhere Lebenserwartung. Bei allen epidemiologischen Untersuchungen zum Thema Vorhofflimmern bleibt zusätzlich zu berücksichtigen, dass die Prävalenz der Erkrankung, bedingt durch die Limitation der klinischen Diagnostik, signifikant unterschätzt wird. Kurze paroxysmale Episoden sind häufig asymptomatisch und die Diagnose paroxysmales Vorhofflimmern wird oft zufällig gestellt (Chugh et al., 2001; Furberg et al., 1994). In einer Arbeit von Page et al. wurden Patienten mit bekanntem paroxysmalen Vorhofflimmern über 29 Tage durchgehend EKG überwacht. Dabei waren asymptomatische Episoden 12mal häufiger als symptomatische nachweisbar (Page et al., 1994).

Interessanterweise zeigte sich in mehreren Studien der Hinweis, dass auch die ethnische Herkunft eine Rolle bei der Prävalenz von Vorhofflimmern spielt. Bei Schwarzafrikanern scheint das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln signifikant niedriger als bei Menschen europäischer Abstammung zu sein (Go et al., 2001; Huxley et al., 2011; Marcus et al., 2010).

### 1.3.1 Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern

Mittlerweile konnte in einer Vielzahl von Untersuchungen gezeigt werden, dass eine Reihe von Faktoren das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern erhöhen. Dazu zählen ein fortgeschrittenes Alter und das männliche Geschlecht, arterielle Hypertonie insbesondere mit linksventrikulärer Hypertrophie, Mitral- und Aortenklappenvitien, symptomatische Herzinsuffizienz, KHK, Kardiomyopathien, Diabetes mellitus und eine Schilddrüsenüberfunktion (Benjamin et al., 1994; Heeringa et al., 2008; Schnabel et al., 2012). Der aufgrund der großen Verbreitung bedeutendste Risikofaktor ist die arterielle Hypertonie (Huxley et al., 2011; Kannel et al., 1998). Gami et al. fanden bei Patienten mit einer Koronaren Herzerkrankung eine Hazard Ratio von 2,66 für das Auftreten von Vorhofflimmern (Gami et al., 2007).

Risikofaktoren	Männliche Bevölkerung (OR)	Weibliche Bevölkerung (OR)
Arterielle Hypertonie	1,5	1,4
Herzinsuffizienz	4,5	5,9
Akuter Myokardinfarkt	1,4	ns
Klappenvitium	1,8	3,4
Diabetes mellitus	1,4	1,6

**Tabelle 2: Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern. Daten der Framingham-Studie. OR = Odds Ratio. ns = nicht signifikant. Nach Benjamin et al., 1994.**

Von den meisten dieser Erkrankungen wird angenommen, dass sie zu einer strukturellen Schädigung des Myokards mit Fibrosebildung des Vorhofes führen und damit das arrhythmogene Substrat für Vorhofflimmern bilden (Ahmad et al., 2013).

Neben diesen schon lange bekannten Risikofaktoren werden seit einigen Jahren weitere Ursachen diskutiert wie Chronische Niereninsuffizienz (Baber et al., 2011), Schlafapnoe-Syndrom (Gami et al., 2007), Adipositas (Wanahita et al., 2008; Wang et al., 2004), exzessiver Alkoholkonsum (Kodama et al., 2011) und exzessiver Ausdauersport (Abdulla and Nielsen, 2009).

Risikofaktoren	Odds Ratio bzw. Hazard Ratio
Chronische Niereninsuffizienz	1,68 – 3,52 (OR je nach Stadium der Erkrankung)
Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom	3,29 (HR)
Adipositas	1,5 (HR)

**Tabelle 3: Nach Baber et al., 2011; Gami et al., 2007; Wang et al., 2004.**

Des Weiteren ist bekannt, dass Vorhofflimmern nach herzchirurgischen Eingriffen in Abhängigkeit von der Patientenpopulation und der Operationsart bei 10-65 % der Patienten auftritt (Maisel et al., 2001). Die Inzidenz von neu aufgetretenem Vorhofflimmern nach einer allgemeinchirurgischen Operation wird mit 7 % angegeben (Walsh et al., 2007).

### **1.3.2 Assoziierte Morbidität und Mortalität**

Die wichtigste Komplikation des Vorhofflimmerns bildet der Komplex der thrombembolischen Erkrankungen. Bereits 1991 konnte im Rahmen der Framingham Studie Vorhofflimmern als unabhängiger Risikofaktor für einen Schlaganfall identifiziert werden. In dieser Untersuchung wurde die 2-Jahres Inzidenz durch Vorhofflimmern 4,8fach erhöht, wobei die Bedeutung als Risikofaktor mit höherem Alter zunahm (Wolf et al., 1991). Bis vor kurzem ging man davon aus, dass das Schlaganfallrisiko unabhängig davon ist, ob paroxysmales oder permanentes Vorhofflimmern vorliegt (Friberg et al., 2010). Im Gegensatz dazu konnte eine neuere retrospektive Datenauswertung von 2 großen Studien bei mit ASS ohne Antikoagulation behandelten Patienten nachweisen, dass das Risiko für einen ischämischen Hirninsult auch von der Art des Vorhofflimmerns abhängt (Vanassche et al., 2015): Die Hazard Ratio für das Auftreten eines Schlaganfalls lag bei Vergleich von permanentem zu paroxysmalem Vorhofflimmern bei 1,83 ( $p < 0,001$ ) bzw. bei Vergleich von persistierendem zu paroxysmalem Vorhofflimmern bei 1,44 ( $p < 0,02$ ). Das jährliche Schlaganfallrisiko wurde bei paroxysmalem Vorhofflimmern mit 2,1 %, bei persistierenden mit 3,0 % und bei permanenten Vorhofflimmern mit 4,2 % angegeben.

Mehrere Untersuchungen zeigen, dass 20-25 % aller Schlaganfälle kardioembolisch durch Vorhofflimmern verursacht sind (Camm et al., 2010; Grau et al., 2001). Kürzlich veröffentlichte schwedische Registerdaten der Schlaganfallpatienten zwischen 2005 und 2010 konnten sogar bei 33,4 % der Patienten entweder schon vor dem Schlaganfall bekanntes Vorhofflimmern oder aber neu diagnostiziertes Vorhofflimmern nachweisen (Friberg et al., 2014). Dabei lag allerdings der Anteil der Vorhofflimmerpatienten, die in den letzten 6 Monaten vor dem Apoplex eine orale Antikoagulation hatten lediglich bei 16 %.

Patienten mit Vorhofflimmern und kardioembolischer Genese der Insulte erleiden schwerere Schlaganfälle mit höherer Mortalität als Patienten ohne Vorhofflimmern (Sandercock et al., 1992). In der Diskussion ist ferner, dass ein großer Anteil der ischämischen Hirninsulte ohne offensichtliche Ursache („kryptogener“ Apoplex) nicht detektiertes, paroxysmales Vorhofflimmern als Ursache hat (Glutzer und Ziegler, 2013; Hoppe, 2011). Rezidivierende asymptomatische thrombembolische Ereignisse erhöhen

das Demenzrisiko (Vermeer et al., 2003).

Ein weiteres Problemfeld bildet eine mögliche schlechte Frequenzkontrolle mit Tachykardie oder Bradykardie und den daraus resultierenden Folgen. Vorhofflimmern kann eine Verschlechterung der Herzfunktion zur Folge haben (Nabauer et al., 2009; Nieuwlaat et al., 2005).

Diese Folgeerkrankungen führen neben einer erhöhten allgemeinen Morbidität auch zu einer erhöhten Hospitalisationsrate. Sowohl in der Framingham-Studie als auch in der Renfrew/Paisley-Studie zeigte sich zudem unabhängig von den übrigen bekannten Risikofaktoren eine Verdoppelung der Mortalität (Benjamin et al., 1998; Stewart et al., 2002).

### **1.3.3 Sozioökonomische Aspekte**

Aufgrund der zunehmenden Prävalenz des Vorhofflimmerns in Verbindung mit den vielfältigen Folgeerkrankungen ist in der Zukunft eine weiter zunehmende Belastung des Gesundheitssystems zu erwarten. Es ist bekannt, dass insbesondere Krankenhausaufenthalte die Kosten für die Behandlung erhöhen (Reinhold und Rosenfeld, 2012). Die Kosten pro Patient und Behandlungsjahr werden auf 600 bis 7700 € geschätzt (Brüggenjürgen et al., 2010). Sinnvoll erscheint daher eine frühzeitige adäquate ambulante Therapie, um Folgeerkrankungen möglichst zu vermeiden. Dabei steht an erster Stelle eine frühzeitige und effektive orale Antikoagulation zur Vermeidung von thrombembolischen Ereignissen (Brüggenjürgen et al., 2010).

## **1.4 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns ist sehr komplex und gilt heute trotz einer Vielzahl von Untersuchungen nach wie vor als nicht gänzlich dargestellt. Die Mechanismen zur Ausbildung und zum Erhalt des Vorhofflimmerns sollen im Folgenden zusammengefasst erläutert werden.

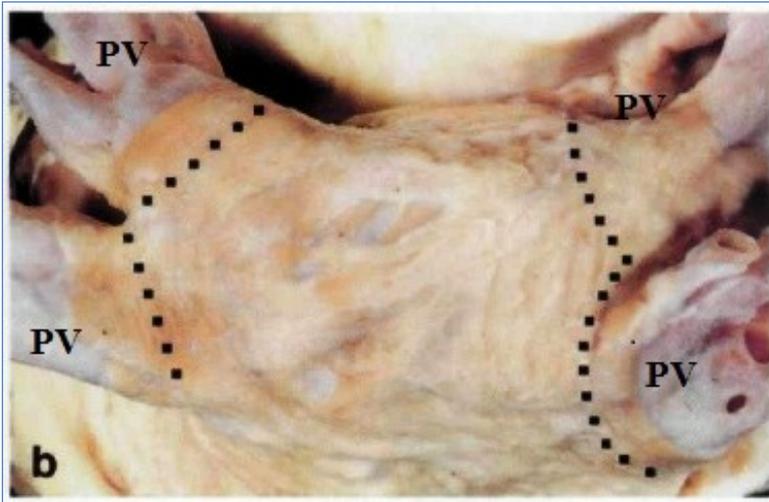
Als eine grundlegende Hypothese zum Verständnis von Vorhofflimmern entwickelte Moe et al. bereits 1959 die „Multiple-Wavelet“-Hypothese (Moe und Abildskov, 1959; Moe et al., 1964). Danach kommt es zur Ausbildung von mehreren stabilen und voneinander unabhängigen elektrischen Erregungskreisen im Bereich des Vorhofs. In Abhängigkeit von den elektrophysiologischen Eigenschaften des Myokards sollen sich diese ungeordneten Mikro-Reentry-Kreisläufe ständig in den Parametern Ort und Größe verändern. Es treten ständig Kollisionen, Fusionen und Teilungen der beteiligten Wellenfronten auf, wobei eine Wellenfront immer wieder auf erregbares Myokard treffen muss, um nicht zu terminieren. Daher sind die beiden Größen Refraktärperiode und Leitungsgeschwindigkeit und die daraus resultierende Wellenlänge des Reentrykreises

die entscheidenden Parameter. Je kürzer die Refraktärperiode und je langsamer die Leitungsgeschwindigkeit ist, desto mehr Mikro-Reentry-Kreisläufe können sich ausbilden. Damit nimmt die Stabilität der Rhythmusstörung zu.

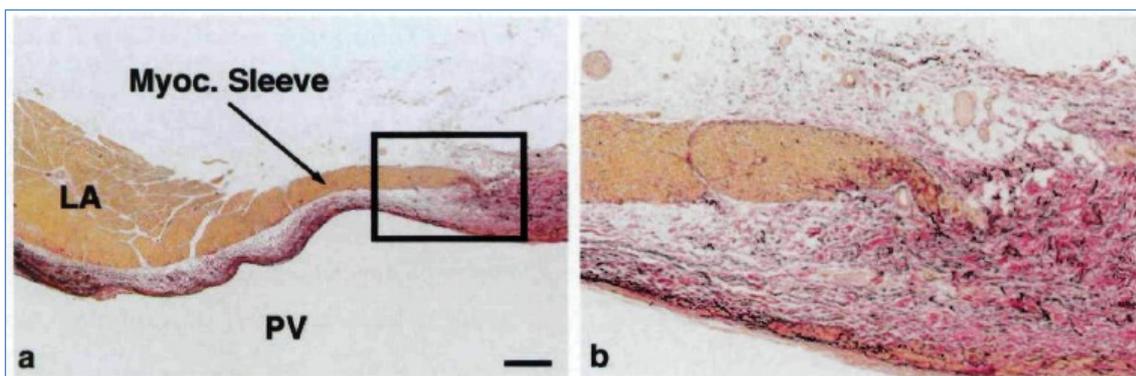
Die Arbeitsgruppe Haïssaguerre et al. stellte in den 90iger Jahren des vorigen Jahrhunderts 3 wegweisende Arbeiten zur Frage der Initiierung von Vorhofflimmern vor. Als Auslöser von Vorhofflimmern wurde umschriebene ektope spontane elektrische Aktivität nachgewiesen, die mittels Radiofrequenzablation behandelt werden konnte (Haïssaguerre et al., 1994; Jais et al., 1997). In einer Studie an 45 Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern wurde als Ort dieser fokalen Trigger in 94 % der Fälle der Bereich der Pulmonalvenenostien des linken Vorhofs identifiziert (Haïssaguerre et al., 1998). Der Ort der frühesten Aktivierung als Ursprung der fokalen Entladungen lag bei dieser Untersuchung 2 bis 4 cm distal der Pulmonalvenenmündung und in der Mehrzahl der Fälle in den oberen beiden Pulmonalvenen.

Als anatomisches Korrelat konnten atriale Muskelfasern nachgewiesen werden, die im Bereich der Adventitia 1 bis 3 cm weit in die Pulmonalvenen ziehen (Ho et al., 1999; Saito et al., 2000; Weiss et al., 2002). Eine Verbindung zur Muscularis media der Pulmonalvenen besteht dabei nicht (Saito et al., 2000). Weitere Untersuchungen auf zellulärer Ebene konnten zeigen, dass die in die Pulmonalvenen einstrahlenden Muskelfasern ähnliche Eigenschaften wie der Sinusknoten und das elektrische kardiale Leitungssystem aufweisen (Jones et al., 2008; Perez-Lugones et al., 2003). Diese Zellen zeigen elektrophysiologisch eine gegenüber dem Vorhofmyokard verstärkte Neigung zur spontanen Depolarisation mit verkürzter Refraktärzeit und dekrementaler Leitungseigenschaft (Arora et al., 2003; Chen et al., 2000, 2001).

Es wird angenommen, dass es aufgrund dieser Eigenschaften zu spontaner fokaler elektrischer Aktivität mit hoher Frequenz kommt, die in den linken Vorhof als Erregungsfront hereinläuft und die Entstehung von Vorhofflimmern durch die Bildung von Mikro-Reentry-Kreisläufen innerhalb der Vorhofmuskulatur begünstigt. Zusätzlich sind die Pulmonalvenenostien aufgrund ihrer Leitungseigenschaften selbst bevorzugte Orte für Mikro-Reentry-Kreisläufe und daher nicht nur bei der Entstehung sondern auch bei dem Erhalt von Vorhofflimmern beteiligt (Arora et al., 2003; Hocini et al., 2002).



**Abbildung 5: Makroskopisches Präparat der posterioren Vorhofwand mit Übergang zu den Pulmonalvenen. Gepunktete Linie: Anatomische Grenze zwischen dem Vorhof und den Pulmonalvenen. Distal davon zeigen sich Ausläufer der atrialen Muskulatur. Modifiziert nach Saito et al., 2000.**



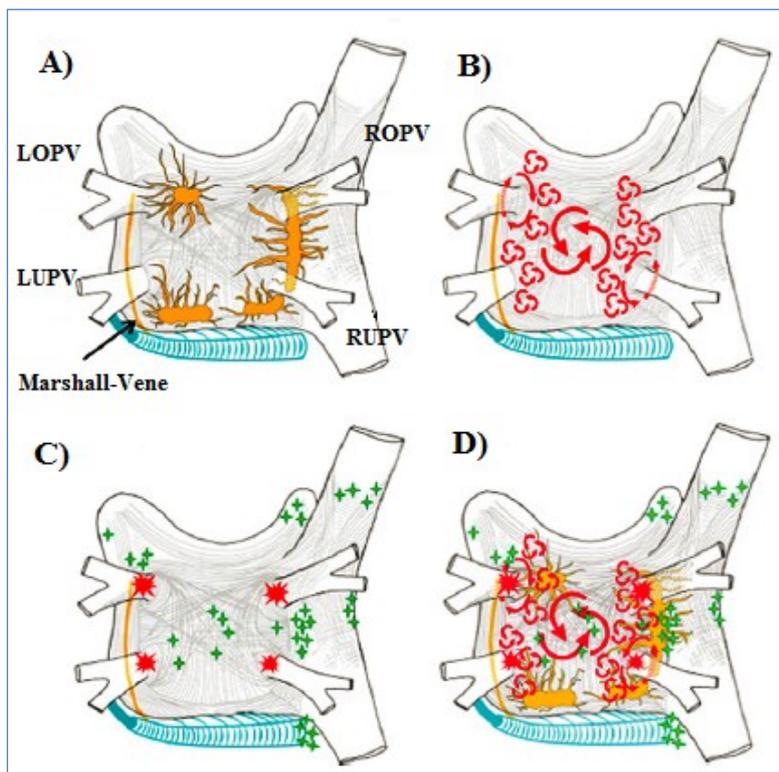
**Abbildung 6: Mikroskopisches Präparat des Übergangs vom linken Vorhof zur Pulmonalvene. LA = linker Vorhof, PV = Pulmonalvene, Myoc. Sleeve = Ausläufer der atrialen Muskulatur. Modifiziert nach Saito et al., 2000.**

Außerdem wurden weitere mögliche Orte von ektope Triggern für Vorhofflimmern im Bereich der posterioren Wand des linken Vorhofs, in der unmittelbaren Nähe zur Vena cava superior und im Bereich der Marshall-Vene nachgewiesen (Haïssaguerre et al., 1998). Liegt paroxysmales Vorhofflimmern vor, dominiert die Bedeutung der fokalen Trigger in den Pulmonalvenen. Der rechte Vorhof spielt bei der Entstehung und dem Erhalt von Vorhofflimmern eine nur untergeordnete Rolle.

Jalife et al. entwickelten 2002 die „Multiple-Wavelet“-Hypothese weiter und schlugen ein „Rotoren“-Modell vor: Eine räumlich relativ stabile, hochfrequente Erregungsfront umkreist ein Zentrum, das als „Phasensingularität“ bezeichnet wird und sendet ungeordnete elektrische Wellenfronten über die Vorhöfe (Jalife et al., 2002; Pandit and Jalife, 2013). Ein weiterer Meilenstein in der Erforschung der Pathophysiologie von Vorhofflimmern war die Beschreibung von Arealen mit komplex fraktionierten atrialen

Elektrogrammen (CFAE) als Substrat von Vorhofflimmern (Nademanee et al., 2004, 2010).

Ein bedeutender pathophysiologischer Faktor scheint das autonome Nervensystem zu sein. Makroskopisch konnten Ansammlungen von Ganglien, sogenannte Ganglien-Plexi an der posterioren Wand des linken Vorhofs im Bereich des dort lokalisierten epikardialen Fettgewebes und im Bereich der Marshall-Vene nachgewiesen werden (Pauza et al., 2000). Schon seit vielen Jahren ist bekannt, dass sowohl der Vagotonus als auch der Sympathikotonus einen Einfluss auf die Entstehung von Vorhofflimmern hat (Coumel, 1994, 1996). Neuere Arbeiten konnten nachweisen, dass eine vagale Stimulation die Dauer des Aktionspotentials und damit der absoluten Refraktärzeit verkürzt. Eine sympathische Stimulation wiederum erhöht die Kalziumaufnahme und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Automatismen. Beide Effekte tragen über ein elektrisches „remodeling“ zur Entstehung von spontanen Depolarisationen und zur Entstehung und Erhalt von Vorhofflimmern bei (Scherlag et al. 2005; Patterson et al. 2005; Patterson et al. 2006).



**Abbildung 7: Schematische Darstellung der Vorhöfe von posterior. A) Lokalisation der wichtigsten Ganglien-Plexi. B) Darstellung von Mikro-Reentry-Kreisläufen. C) Lokalisation von fokalen Triggern: Rot = Pulmonalvenenostien. Grün = Ektope Vorhoftrigger. D) Kombination der Mechanismen und Strukturen. LOPV = linke obere Pulmonalvene. LUPV = linke untere Pulmonalvene. ROPV = rechte obere Pulmonalvene. RUPV = rechte untere Pulmonalvene. Modifiziert nach Calkins et al., 2012.**

Vorhofflimmern verursacht elektrische und strukturelle Veränderungen, die zum Wiederauftreten und Erhalt von Vorhofflimmern beitragen - elektrisches bzw. strukturelles Remodeling.

Ein wichtiger Mechanismus ist die Verkürzung der absoluten Refraktärperiode (Daoud et al., 1996; Elvan et al., 1996; Gaspo et al., 1997; Wijffels et al., 1995). Dieser Effekt beginnt schon kurz nach der Initiierung des Vorhofflimmerns und verstärkt sich bis zu einem Verkürzungsmaximum. Nach der Terminierung des Vorhofflimmerns ist dieser Effekt allmählich reversibel (Daoud et al., 1996; Elvan et al., 1996; Wijffels et al., 1995). Außerdem wird die Leitungsgeschwindigkeit verringert und die Frequenzadaptation der Refraktärperiode frequenzabhängig reduziert (Attuel et al., 1982; Gaspo et al., 1997). Die atriale Refraktärperiode ist nicht homogen gleich lang, sondern an unterschiedlichen Orten des Vorhofs heterogen (Fareh et al., 1998). Alle diese Effekte erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer erneuten Vorhofflimmerepisode bei paroxysmalen Vorhofflimmern bzw. stabilisieren die Herzrhythmusstörung bei persistierenden und permanenten Vorhofflimmern.

Auf Zellebene kommt es in der Anfangsphase der Tachykardie aufgrund der massiv erhöhten Entladungsfrequenz zu einem stark vermehrten  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom. Durch eine Inaktivierung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen wird die für die Zelle vital bedrohliche  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung der Muskelzelle abgeschwächt. Nachfolgend wird allmählich die Bildung von  $\alpha$ -Untereinheiten der  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle vom L-Typ supprimiert. Dadurch wird die Zahl der aktiven  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle vom L-Typ reduziert und der  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zelle weiter vermindert. Zusätzlich wird die intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung verringert (Allessie et al., 2002; Nattel, 1999). Diese Mechanismen führen zu einem reduzierten intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel und damit zu einer Abnahme der zellulären Kontraktilität (Nattel, 1999; Schotten et al., 2003).

Im Rahmen des „strukturellen Remodelings“ kommt es allmählich zur Ausbildung einer Reihe von Veränderungen. Durch die reduzierte bzw. fehlende Vorhofkontraktion tritt eine erhöhte Volumenbelastung mit mechanischer Dehnung der Vorhöfe und progredienter Dilatation der Vorhöfe auf (Habibi et al., 2015; Sanfilippo et al., 1990).

Eine weitere Veränderung im Rahmen des Remodelings der Vorhöfe ist die zunehmende interstitielle Fibrosebildung (Burstein and Nattel, 2008; Habibi et al., 2015; Kostin et al., 2002). Dabei tritt ein Remodeling der Zell-Zell-Verbindungen (gap junctions) auf. Insbesondere zeigte sich in mehreren Untersuchungen, dass das Zellverbindungsprotein Connexin 40 räumlich heterogen exprimiert wird (Chaldoupi et al., 2009; Kostin et al., 2002). Diese Veränderungen führen zu einer abnormen elektrischen Zell-Zell-Leitung und fördern die Initiierung und den Erhalt von Mikro-Reentry-Kreisläufen und Vorhofflimmern (Burstein and Nattel, 2008; Chaldoupi et al., 2009;

Spach and Boineau, 1997).

Eine klinisch wichtige Rolle spielt die Beobachtung, dass eine anhaltend tachykarde Überleitung der elektrischen Vorhofaktivität auf den Ventrikel nicht nur zu einer erhöhten Herzfrequenz führt, sondern auch das Auftreten einer tachykardiebedingten Kardiomyopathie fördert (Fenelon et al., 1996).

## **1.5 Therapiestrategien**

Die Therapie des Vorhofflimmerns zielt einerseits auf die Vermeidung von möglichen Komplikationen mit daraus resultierender Prognoseverbesserung und andererseits auf die Besserung klinischer Symptomatik ab. Daraus ergeben sich 3 Hauptproblemkomplexe (Camm et al., 2010):

### **1.5.1 Antithrombotische Therapie**

Die klinisch bedeutendste und für die Prognose entscheidendste mögliche Komplikation ist, wie bereits im Kapitel Epidemiologie angeführt, die Gefahr thrombembolischer Ereignisse. Die Entscheidung, ob eine antithrombotische bzw. antikoagulatorische Therapie sinnvoll bzw. notwendig ist, bildet daher einen Eckpfeiler in der Vorhofflimmertherapie. Zur Risikostratifizierung wurden verschiedene Risiko-Scores entwickelt, wobei der CHADS<sub>2</sub>- bzw. der daraus weiterentwickelte CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score am gebräuchlichsten ist (Camm et al., 2010). Ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score von 2 geht man davon aus, dass das Schlaganfallrisiko das durch die Antikoagulation bedingt erhöhte Blutungsrisiko überwiegt und empfiehlt eine dauerhafte orale Antikoagulation. Dabei spielt es - nach den aktuell vorliegenden Leitlinien - keine Rolle, ob ein paroxysmales, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern vorliegt.

Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score von 1 wird in den Leitlinien empfohlen, in Abhängigkeit vom kalkulierten Blutungsrisiko, entweder ebenfalls eine dauerhafte orale Antikoagulation oder aber eine dauerhafte Thrombozytenaggregationshemmung durchzuführen (Camm et al., 2010). Eine kürzlich erschienene Arbeit von Friberg et al. konnte bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score von 1 anhand von schwedischen Registerdaten ein deutlich niedrigeres Schlaganfallrisiko dokumentieren als bislang angenommen (Friberg et al., 2015). Das jährliche Apoplexrisiko wurde je nach Schlaganfalldefinition für Frauen mit 0,1-0,2 % und für Männer mit 0,5-0,7 % angegeben. Diese Daten deuten darauf hin, dass eine Antikoagulation für diese Patientengruppe nicht sinnvoll sein könnte.

Risikofaktor	Score
Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/Thrombembolie	2
Gefäßkrankung	1
Alter 65-74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
Maximaler Score	9

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc-Score	Schlaganfallrate (in % 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

**Tabelle 4: Links: Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score mit den eingehenden Risikofaktoren. Rechts: Darstellung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score mit der korrespondierenden jährlichen Schlaganfallrate. Modifiziert nach Lip et al., 2010a, 2010b.**

Bei einem Risiko-Score von 0 wird nach den aktualisierten Leitlinien eine Thrombozytenaggregationshemmung nicht empfohlen (Camm et al., 2012).

Gegebenenfalls kann zur Therapieentscheidung zusätzlich der HAS-BLED-Score zur Abschätzung des durch die Antikoagulation erhöhten Blutungsrisikos hinzugezogen werden. Bei Patienten mit einem HAS-BLED-Score von ≥ 3 wird von einem erhöhten Risiko ausgegangen.

	Klinik	Risikopunkte
H	Arterielle Hypertonie	1
A	Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion	Je 1
S	Apoplex	1
B	Blutung	
L	Labile INR-Werte	1
E	Alter > 65 Jahre	1
D	Drogen- oder Alkoholerkrankung	Je 1
		Maximal 9

HAS-BLED Risikopunkte	Blutungen pro 100 Patientenjahre
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,74
4	8,70
5	12,50

**Tabelle 5: Links: Der HAS-BLED-Score mit den eingehenden Risikofaktoren. Rechts: Darstellung des HAS-BLED-Score mit der korrespondierenden Blutungsrate. Modifiziert nach Pisters et al., 2010.**

Als orale Antikoagulation wird klassischerweise ein Vitamin K-Antagonist eingesetzt. Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre konnte anhand von 5 primärprophylaktischen Studien gezeigt werden, dass durch eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten das Risiko für einen Schlaganfall bei Vorhofflimmerpatienten signifikant gesenkt werden kann (BAATAF investigators, 1990; Connolly et al., 1991; Ezekowitz et al., 1992; Petersen et al., 1989; SPAF study group, 1991). Eine weitere Studie bestätigte diese Ergebnisse für die Sekundärprophylaxe (EAFT study group, 1993). Die relative Risikoreduktion lag in der Primärprophylaxe in den angegebenen Studien zwischen 33 bis 78 % (absolute Risikoreduktion 1,2 - 4,7 % pro Jahr) und in der Sekundärprophylaxe bei 70 % (absolute Risikoreduktion 8,4 % pro Jahr). Zusätzlich konnte eine Senkung der Sterblichkeit nachgewiesen werden (Hart et al., 2007).

Als Alternative haben sich seit einigen Jahren die direkten oralen Antikoagulantien etabliert (DOAK). In der RE-LY Studie wurde Dabigatran in 2 verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu dem Vitamin K-Antagonisten Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern getestet (Connolly et al., 2009). Bei der niedrigeren Dosierung fand sich für Dabigatran eine vergleichbare Risikoreduktion für thrombembolische Ereignisse (1,53 % versus 1,69 % pro Jahr,  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit) bei niedrigerem Blutungsrisiko, während bei der höheren Dosierung eine signifikant stärkere Reduzierung von Thrombembolien (1,11 % versus 1,69 % pro Jahr,  $p < 0,001$  für Überlegenheit) bei vergleichbarem Risiko für systemische Blutungen zu beobachten war. Das Risiko für eine cerebrale Blutung blieb auch in der höheren Dosierung von Dabigatran niedriger als unter Warfarin.

Ähnliche Studienergebnisse zeigten sich für 3 weitere neue orale Antikoagulantien, die direkt den Faktor Xa hemmen:

Rivaroxaban und Apixaban senkten gegenüber Warfarin in der ROCKET AF- bzw. der ARISTOTLE-Studie signifikant stärker das Risiko für Thrombembolien. Gleichzeitig traten bei beiden Präparaten seltener schwere Blutungen und insbesondere seltener cerebrale Blutungen auf (Granger et al., 2011; Patel et al., 2011). Eine weitere Untersuchung, die AVERROES-Studie, verglich Apixaban gegen ASS und wurde aufgrund der Überlegenheit des Faktor Xa-Hemmers bei der Prävention von thrombembolischen Ereignissen vorzeitig beendet (Connolly et al., 2011).

Der neueste Faktor Xa-Antagonist Edoxaban wurde in der ENGAGE AF-TIMI 48-Studie vergleichbar mit Dabigatran in 2 Dosierungen untersucht und zeigte ein ähnliches Ergebnis: Die niedrigere Dosierung von Edoxaban war Warfarin bei der Risikoreduktion von Thrombembolien nicht unterlegen, während die höhere Dosierung eine signifikant niedrigere Thrombembolierate aufwies. Bei beiden Dosierungen des Faktor Xa-

Antagonisten traten seltener schwere Blutungen auf (Giugliano et al., 2013).

Obwohl sowohl die Vitamin K-Antagonisten als auch die DOAK eine Klasse I A Empfehlung besitzen, wird aufgrund der dargestellten Studien empfohlen, die neuen oralen Antikoagulantien bei der Verordnung zu bevorzugen. Ein wesentlicher Punkt dürfte dabei die hochsignifikante Reduktion intrazerebraler Blutungen im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten sein (Camm et al., 2012).

Eine alternative Behandlungsoption stellt die Implantation eines Vorhofoccluders zur Senkung des thromboembolischen Risikos dar. Diese neuere Methode bietet sich insbesondere bei Patienten mit deutlich erhöhtem Schlaganfallrisiko und Unverträglichkeit einer oralen Antikoagulation z.B. wegen stattgehabter Blutungen oder einer allergischen Medikamentenunverträglichkeiten an. Im Rahmen der Protect AF-Studie wurde ein Vorhofoccluder (Watchman™, Boston Scientific Inc., USA) gegen die Therapie mit Warfarin untersucht (Holmes et al., 2009a). Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus Schlaganfall, systemische Embolie, kardiovaskulärer oder unerklärter Tod. Nach 3,8 Jahren zeigte sich gegenüber der Vergleichsgruppe eine signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunktes (8,4 % versus 13,9 %) (Reddy et al., 2014). Außerdem konnte eine reduzierte kardiovaskuläre Mortalität (1 Fall pro 100 Patientenjahre versus 2,4 Fälle pro 100 Patientenjahre, Hazard Ratio 0,4,  $p < 0,005$ ) gezeigt werden. Eine kürzlich erschienene multizentrische Studie untersuchte mit einer Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten retrospektiv das Implantationsergebnis bei Verwendung eines anderen Occludertyps (ACP™, St. Jude Medical Inc., USA). Dabei zeigte sich eine jährliche Thromboembolierate von 2,3 % pro Jahr. Dies entsprach einer Risikoreduzierung von 59 % gegenüber des anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score kalkulierten jährlichen Schlaganfallrisikos (Tzikas et al., 2015).

### **1.5.2 Frequenz- und Rhythmuskontrolle**

Eine weitere wichtige Therapieentscheidung bildet die Frage welche Option für den einzelnen individuellen Patienten in seiner Situation die angemessenste darstellt: Soll „lediglich“ versucht werden, die Herzfrequenz ausreichend einzustellen, um relevante Tachykardien und Bradykardien zu verhindern (Frequenzkontrolle), oder soll zusätzlich der „normale“ Sinusrhythmus wieder hergestellt bzw. erhalten werden (Rhythmuskontrolle)? Entscheidend ist hierbei die Betrachtung der Gesamtsituation des Patienten, die klinische Symptomatik (Leidensdruck) und das Stadium der Erkrankung. Die rhythmuserhaltende Therapie bietet allerdings gegenüber der frequenzregulierenden Therapie keinen Prognosevorteil und ist daher als eine symptomatische Therapie anzusehen (Carlsson et al., 2003; de Denus et al., 2005; Van Gelder et al., 2002).

Der Versuch einer rhythmuserhaltenden Therapiestrategie ist bei Patienten mit sehr

lange bestehendem Vorhofflimmern und vorliegender struktureller Herzschädigung eingeschränkt effektiv und nicht die Therapie der ersten Wahl. Symptomatische Patienten mit paroxysmalem oder erst seit kurzem bekanntem persistierendem Vorhofflimmern ohne relevante strukturelle Herzerkrankung erscheinen am geeignetsten für eine rhythmuserhaltende Behandlungsstrategie.

Zur Frequenzkontrolle wird ggfs. eine orale bradykardisierende Therapie durchgeführt. Dafür wird üblicherweise ein selektiver Betablocker oder aber ein Kalziumantagonist vom Verapamil-Typ eingesetzt. Außerdem kann ein Antiarrhythmikum der Klasse III (Amiodaron, Dronedaron) je nach Stadium der Erkrankung sowohl zur Rhythmus- als auch zur Frequenzkontrolle verordnet werden. Aufgrund der neuesten Studienlage erscheint die jahrzehntelange Praxis zur Frequenzkontrolle auch Digoxin- oder Digitoxin-Präparate zu verwenden, nur noch in begründeten Einzelfällen gerechtfertigt zu sein (Vamos et al., 2015).

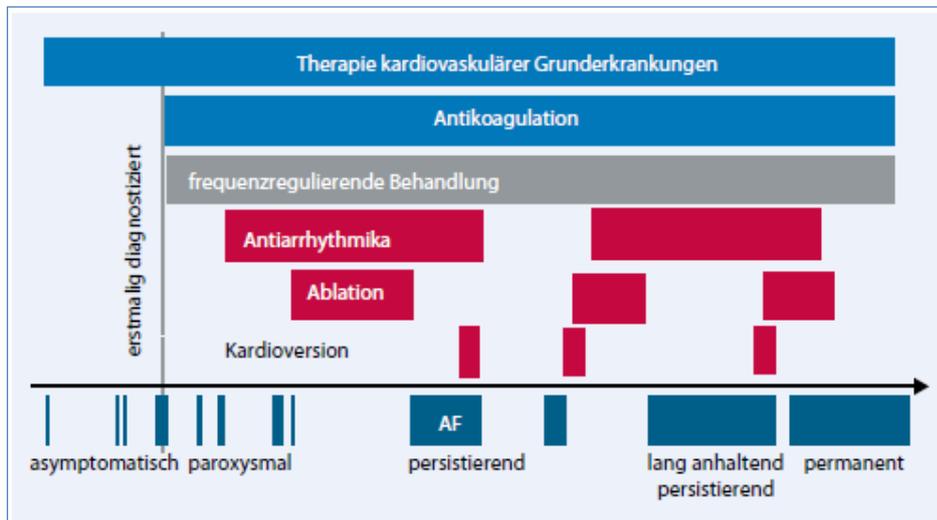
Bei nicht ausreichend kontrollierbarem tachykarden Vorhofflimmern besteht als ultima ratio die Möglichkeit einer kompletten AV-Knotenablation nach vorheriger Implantation eines Schrittmacheraggregates. Dabei nimmt man in Kauf, dass der Patient nachfolgend dauerhaft schrittmacherabhängig ist (Kay et al., 1998; Patel and Daoud, 2014).

Zur Konversion von Vorhofflimmern in einen Sinusrhythmus können verschiedene Antiarrhythmika eingesetzt werden. Herkömmlicherweise werden dafür Substanzen der Klasse Ic (Flecainid, Propafenon) und Klasse III (Amiodaron, Dronedaron und in Ausnahmefällen Sotalol) verwendet. Seit wenigen Jahren steht mit Vernakalant auch eine Substanz zur intravenösen Gabe zur Verfügung. Die Alternative zur medikamentösen Therapie stellt die elektrische Kardioversion in Kurzzeitsedierung dar.

Anschließend kann ggfs. eine antiarrhythmische Dauertherapie oder aber eine Bedarfstherapie („pill in the pocket“-Therapie) durchgeführt werden. Eine weitere Behandlungsoption stellt die Ablationstherapie mittels chirurgischer Verfahren, Radiofrequenz-, Kryo- oder Laserablation dar. Dies wird in den nachfolgenden Kapiteln weiter erläutert.

### **1.5.3 Behandlung möglicher Grunderkrankungen**

Ein weiterer wichtiger Eckpfeiler bildet die Behandlung von möglichen, dem Vorhofflimmern zugrunde liegenden Erkrankungen. Dazu zählen insbesondere die arterielle Hypertonie, die Herzinsuffizienz bzw. eine dilatative oder ischämische Kardiomyopathie und Klappenvitien. Die Behandlung von Grunderkrankungen ist im Gegensatz zur rhythmuserhaltenden Therapie meist prognoseverbessernd.



**Abbildung 8: Vorgeschlagenes Therapiemanagement von Vorhofflimmern.** Die unterste Zeile repräsentiert den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Die beiden blauen Balken zeigen die beiden prognoseverbessernden Therapiekonzepte. Die Frequenzregulation gilt als möglicherweise prognoseverbessernd. Die rot gekennzeichneten Balken zeigen rhythmuserhaltende Therapieoptionen, die der Symptomverbesserung dienen. AF = Vorhofflimmern. Modifiziert nach Kirchhof et al., 2012.

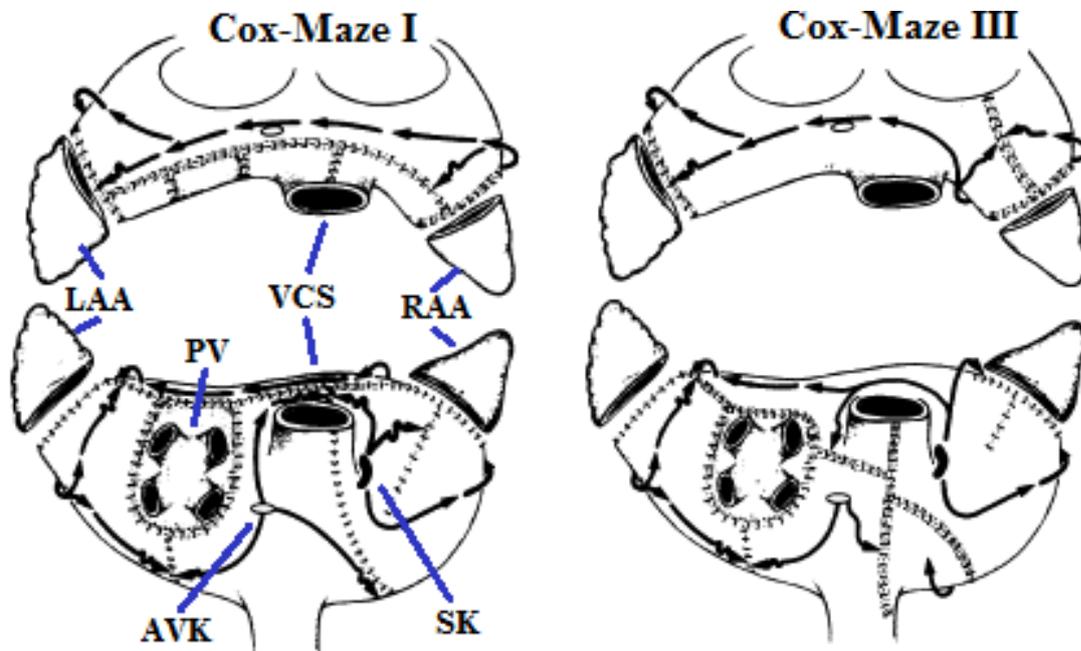
### 1.6. Chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns

In den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelte die Arbeitsgruppe Cox et al. das Therapiekonzept der „Maze“-Operation zur Behandlung von Vorhofflimmern (Cox et al., 1996). Unter der Annahme, dass dieser Herzrhythmusstörung atriale Makro-Reentry-Kreisläufe zugrunde liegen, entstand die Idee, diese kreisenden Erregungen operativ zu unterbrechen. Durch operativ gesetzte Läsionen bzw. durch die daraus entstehende Narbenbildung sollte die elektrische Erregung des Sinusknotens auf einem definierten Weg durch ein „Labyrinth“ bis zum AV-Knoten geführt werden. Damit sollte einerseits die Ausbildung von Makro-Reentry-Kreisen und damit von Vorhofflimmern und auch Vorhofflattern verhindert werden, andererseits sollte die Ausbildung eines Sinusrhythmus mit Erhalt der Vorhoftransportfunktion gewährleistet sein (Cox et al., 1996).

Nach Erforschung dieses Therapieprinzips im Tiermodell wurde die erste Operation dieser Art am 25. September 1987 in St. Louis durchgeführt. Dabei wurde nach medioller Sternotomie und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine nach dem Prinzip „cut and sew“ operiert, d.h. die Vorhöfe wurden an definierten Stellen durchtrennt und wieder zusammengenäht (Ad, 2007; Cox et al., 1996).

Die sogenannte Cox-Maze I-Operation war hinsichtlich der Terminierung von Vorhofflimmern sehr erfolgreich (Cox et al., 1996). Allerdings trat bei 56 % der Patienten eine chronotrope Inkompetenz mit Schrittmacherpflichtigkeit auf. Außerdem war bei 28 %

eine relevante linksatriale Dysfunktion nachweisbar (Cox et al. 1995a). Das Operationsverfahren wurde daher über die Cox-Maze II- zur technisch weniger anspruchsvollen Cox-Maze III-Operation modifiziert. Dadurch traten die genannten Komplikationen seltener auf.



**Abbildung 9:** Links: Schnittführung im Rahmen der Cox-Maze I-Operation. Rechts: Schnittführung im Rahmen der Cox-Maze III-Operation. Die unteren Schemata stellen jeweils die Vorhöfe von posterior dar. Die oberen Schemata stellen die Vorhöfe „noch oben geklappt“ dar, so dass der anteriore Anteil zur Darstellung kommt. Gestrichelte Linien = Schnittführung. SK = Sinusknoten, AVK = AV-Knoten, PV = Pulmonalvenen, VCS = Vena cava superior, LAA = linkes Herzohr, RAA = rechtes Herzohr. Modifiziert nach Cox et al., 1996.

Lange Zeit wurde die Cox-Maze III-Operation aufgrund der hohen Effektivität als „Goldstandard“ zur chirurgischen Behandlung von Vorhofflimmern angesehen. Aufgrund der sehr aufwändigen Operationstechnik mit langer OP-Dauer und des weiter bestehenden hohen Risikos der Notwendigkeit zur Schrittmacherversorgung wurde dieses Verfahren aber nur begrenzt eingesetzt (Fragakis et al., 2012).

Bei der 2002 erstmals durchgeführten Cox-Maze IV-Operation wurden das „cut and sew“-Prinzip zugunsten linearer Ablationslinien mittels Radiofrequenztechnik in Kombination mit Cryoablation (Ablation durch Kälteanwendung) verlassen (Damiano et al., 2011; Robertson et al., 2014). Als Zugangsweg war bei dieser Technik statt der medianen Sternotomie nun eine laterale Mini-Thorakotomie möglich. Allerdings musste eine Herz-Lungen-Maschine eingesetzt werden.

Eine weitere Vereinfachung bot die von Cox vorgestellte „Mini-Maze“-Operation (Cox, 2004) mit Reduktion auf insgesamt 3 Läsionen: Jeweils eine zirkuläre Ablation der

linken und rechten Pulmonalvene, eine Ablation des linksatrialen Isthmus unter Einbeziehung des Koronarsinus und eine Ablation des rechtsatrialen Isthmus. Die Operationsergebnisse waren mit der kompletten Cox-Maze III-Operation vergleichbar (Cui et al., 2008).

Bei der Entwicklung weniger invasiver Strategien kamen robotergestützte und thorakoskopische Verfahren und die Mini-Thorakotomie z.T. auch ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz (Je et al., 2015; Zembala and Suwalski, 2013). Neben der Radiofrequenz- und der Kryoablationstechnik wurden in der Folge weitere Energiearten wie die Mikrowellen- und Lasertechnik sowie fokussierter Ultraschall (HIFU = high-energy focused ultrasound) erprobt (Lall and Damiano, 2007; Pinho-Gomes et al., 2014). Ein neuerer Ansatz ist das Hybrid-Verfahren, bei dem eine chirurgische Ablation durch einen Chirurgen (von perikardial) mit einer elektrophysiologischen Untersuchung und ggfs. weiterer Ablation durch einen Kardiologen (von endokardial) kombiniert wird (Kaneko and Aranki, 2013; Lawrance et al., 2015).

Mittlerweile muss man 3 grundlegende Operationskonzepten unterscheiden: Einerseits die biatriale Cox-Maze IV Operation, eine reine linksatriale Pulmonalvenenisolation und die Pulmonalvenenisolation mit zusätzlichen Ablationslinien entweder nur linksatrial oder auch biatrial (Calkins et al., 2012). Dabei gilt derzeit die Cox-Maze IV-Operation als Goldstandard (Lawrance et al., 2015), hat aber den Nachteil der hohen Invasivität und der weiter notwendigen Unterstützung durch eine Herz-Lungen-Maschine.

In der Kombination mit einer geplanten herzchirurgischen Operation hat sich die Vorhofflimmer-Operation mittlerweile als mögliche Therapieoption etabliert (Calkins et al., 2012). Allerdings werden noch weitere prospektiv randomisierte Studien mit ausreichenden Fallzahlen und guter Evaluation des Langzeitergebnisses benötigt, um eine bessere Einschätzung geben zu können.

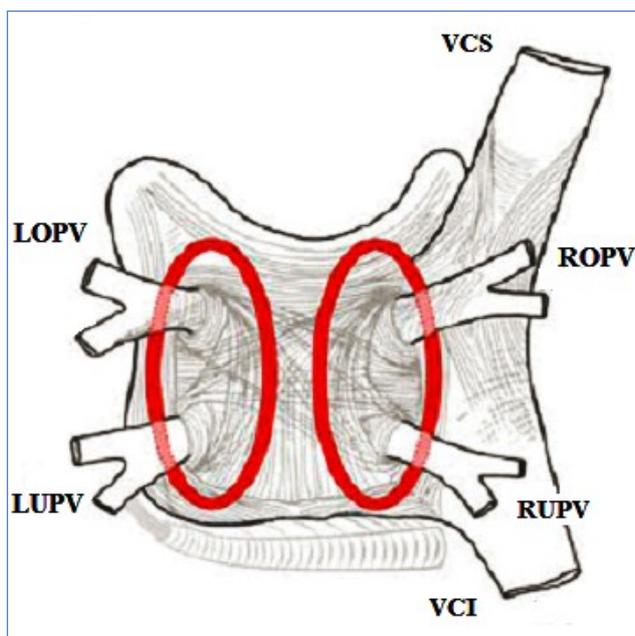
Eine alleinige Vorhofflimmer-Operation erscheint trotz des Fortschrittes in der minimal-invasiven Operationstechnik aufgrund der Invasivität der Maßnahme und der möglichen Komplikationen nur in begründeten Einzelfällen gerechtfertigt. Große randomisierte Studien stehen nicht zur Verfügung, wobei kürzlich erschienene Meta-Analysen eine hohe Erfolgsrate bei vertretbarer Komplikationsrate zeigten (Je et al., 2015; Sabashnikov et al., 2015).

## 1.7. Ablationstherapie des Vorhofflimmerns

### 1.7.1 Radiofrequenzablation

Seit den wegweisenden Arbeiten von Haissaguerre et al. in den 90iger Jahren hat sich die Ablationstherapie von Vorhofflimmern als Therapieoption zur Rhythmuskontrolle von paroxysmalen Vorhofflimmern etabliert (Camm et al., 2012). Die „klassische“ Ablationstherapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns hat eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen vom Vorhof zum Ziel, um die Initiierung und den Erhalt von Vorhofflimmern durch vorzeitige Extrasystolen aus den Pulmonalvenen zu unterbinden (Calkins et al., 2012). Dies wird durch eine „Punkt für Punkt“ Ablation mittels Radiofrequenztechnik (thermische Energie) zur Erzeugung von zirkulären transmuralen Läsionen erreicht. Eine Ablation innerhalb der Pulmonalvenen selbst beinhaltet allerdings ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Pulmonalvenenstenosen bis hin zu Pulmonalvenenverschlüssen mit vitaler Gefährdung (Holmes et al., 2009b; Nilsson et al., 2004; Robbins et al., 1998). Daher ist eine zwar ostiumnahe, aber innerhalb des Vorhofs gelegene Ablation üblich.

Prinzipiell ist es möglich, jede der üblicherweise 4 Pulmonalvenen einzeln zu isolieren oder aber eine zirkuläre Ablationslinie um jeweils die beiden ipsilateralen Pulmonalvenen zu ziehen. Bei der Radiofrequenzablation von Vorhofflimmern hat sich aufgrund besserer Langzeitergebnisse das letztgenannte Konzept durchgesetzt (Arentz et al., 2007).



**Abbildung 10:** Schematische Darstellung der üblichen Ablationslinien zur Pulmonalvenenisolation. VCS = Vena cava superior. VCI = Vena cava inferior. Modifiziert nach Calkins et al., 2012.

Bei diesem Ablationsverfahren geht man üblicherweise von femoral transvenös bis in das rechte Atrium vor. Nach einer Punktion des Vorhofseptums (transseptale Punktion) wird über eine Schleuse der Ablationskatheter vorgeführt. Je nach Interventionstechnik sind ein oder zwei transseptale Punktionen notwendig. Die Ablation wird üblicherweise unter Röntgendurchleuchtung durchgeführt. Dies bedingt aufgrund der Dauer der Untersuchung lange Röntgen-Durchleuchtungszeiten. Zur Reduktion der Strahlendosis kann die Pulmonalvenenisolation auch unter Verwendung eines 3 D Mappingverfahrens (Carto™, Biosense Webster Inc., USA; NavX™, St. Jude Medical Inc., USA) oder unter Verwendung von intracardialer Echokardiographie (ICE) durchgeführt werden. Ein neueres Verfahren stellt die Messung des Anpressdrucks während der Intervention mittels entsprechender Ablationskatheter dar („contact force sensing“). Dadurch soll die Steuerung der Läsionstiefe und damit des Ablationsergebnisses verbessert werden (Afzal et al., 2015). In den bisher vorliegenden Studien konnte für die Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenzablation ein im Vergleich zur medikamentösen Therapie höherer Therapieerfolg gezeigt werden (Morillo et al., 2014; Piccini et al., 2009).

Zur Vereinfachung des Ablationsvorgangs und Verkürzung der Prozedurdauer wurden in neuerer Zeit verschiedene Radiofrequenz-Ablationskatheter entwickelt, die mit einer einmaligen Ablationsanwendung eine zirkuläre Läsion erzeugen („single-shot device“) (Deneke et al., 2015; Malmberg et al., 2013a). Eine abschließende Bewertung dieser Systeme ist derzeit aufgrund der wenigen Studiendaten noch nicht möglich.

Bei persistierenden oder auch lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern ist prinzipiell ebenfalls eine Ablationstherapie möglich. Allerdings findet sich bei diesen Patienten häufig bereits eine strukturelle Schädigung des Vorhofmyokards, so dass oft fokale Trigger außerhalb der Pulmonalvenen vorliegen. Bei diesen Patienten werden daher häufig zusätzliche Ablationen im Bereich des linken und gelegentlich auch des rechten Vorhofs durchgeführt. Eine mögliche Strategie ist, in Anlehnung an die chirurgische „Maze“-Operation, die Erzeugung von zusätzlichen linearen Ablationslinien, z.B. eine sogenannte „Dachlinie“ oder „Mitralisthmuslinie“ (Willems et al., 2006). Andere Therapiekonzepte sind die fokale Ablation von „komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen“ (CFAE) (Li et al., 2011) und die Ablation von fokalen Triggern unter Berücksichtigung von „Rotoren“ (FIRM) (Baykaner et al., 2014). Ein gängiges Konzept bei persistierendem Vorhofflimmern besteht im stufenweisen Vorgehen („stepwise approach“), wobei man die genannten Therapieoptionen kombiniert (Rostock et al., 2011). Eine kürzlich erschienene Arbeit untersuchte im direkten Vergleich drei Behandlungsstrategien bei persistierendem Vorhofflimmern (Verma et al., 2015) und fand keinen Unterschied in der Erfolgsrate:

Eine Behandlungsgruppe erhielt ausschließlich eine Pulmonalvenenisolation, eine Gruppe zusätzlich eine CFAE-Ablation und die dritte Gruppe neben der Pulmonalvenenisolation eine Dachlinie und eine Mitralisthmuslinie. Nach 18 Monaten Nachbeobachtungszeit ergab sich bezüglich der Vorhofflimmerfreiheit kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsarmen. Die Vorhofflimmerfreiheit war tendenziell mit 59 % in der Gruppe mit ausschließlicher Pulmonalvenenisolation am größten. Bei der CFAE-Gruppe lag die Vorhofflimmerfreiheit bei 49 % und bei der dritten Gruppe bei 46 % (p 0,15). Auch nach einer zweiten Ablationsprozedur konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, wobei die Autoren anführen, dass in einer post hoc-Analyse die Patienten mit Pulmonalvenenisolation und linearer Ablation bei Beenden der antiarrhythmischen Therapie sogar eine signifikant erhöhte Inzidenz für Vorhofflimmern gegenüber der alleinigen Pulmonalvenenisolation zeigten. Die Ursache für dieses Ergebnis bleibt derzeit noch unklar. Das arrhythmogene Potential der zusätzlichen Ablationen könnte dabei eine Rolle spielen (Verma et al., 2015).

### **1.7.2 Kryoablation**

Bei der Ablationstechnik mittels tiefer Temperaturen (Kryoablation) wird dem zu behandelnden Gewebe in kurzer Zeit Wärme entzogen, das sich nachfolgend wieder langsam erwärmt. Dafür wird in der Regel flüssiger Stickstoff (N<sub>2</sub>O) als Kältemedium verwendet. Durch diesen „Gefrier-Auftau-Zyklus“ kommt es durch 3 verschiedene Mechanismen zur Gewebeschädigung (Baust and Gage, 2005; Baust and Ph, 2002; Skanes et al., 2004):

Eine extrazelluläre Eisbildung führt durch osmotische Effekte zunächst zum Schrumpfen und dann zum Anschwellen der Zellen. Bei nur mäßig tiefen Temperaturen ist dieser Mechanismus reversibel und wird in der interventionellen Elektrophysiologie benutzt, um passager die Effekte einer Ablation zu überprüfen, ehe man „vollständig“ abladiert („ice-mapping“). Bei stärkerer Hypothermie besteht keine Reversibilität, sondern es kommt zur dauerhaften Störung der Integrität der Zellmembran mit nachfolgendem Zelltod.

Eine intrazelluläre Eisbildung tritt bei tieferen Temperaturen auf und führt direkt zur Schädigung der Zellorganellen und der Zellmembran. Verstärkt wird dies durch eine verlängerte Auftauphase.

Ein weiterer Mechanismus besteht in der Veränderung des Gefäßsystems. Nach einer anfänglichen Vasokonstriktion tritt in der Aufwärmphase eine Vasodilatation der geschädigten Gefäßwand auf. Dadurch kommt es zur ödematösen Schwellung des Gewebes mit intravaskulärer Thrombenbildung, die zum Verschluss der kleineren Gefäße führt.

Bei der Kryoablation entsteht eine homogene Koagulationsnekrose, die nur geringe arrhythmogene Eigenschaften aufweist (Klein et al., 1979). Außerdem wird die Oberfläche des ablatierten Gewebes weniger geschädigt als bei der klassischen Radiofrequenzablation, so dass das Risiko für eine Thrombusbildung bei der interventionellen Ablation geringer ist (Skanes et al., 2004).

Die Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon (Arctic Front™, Medtronic Inc., USA) hat sich seit der Zulassung des Systems 2006 in Europa und seit 12/2010 in den USA als Alternativverfahren zur herkömmlichen „Punkt für Punkt“-Ablation etabliert. Es handelt sich um ein Verfahren, bei dem bereits durch eine einmalige Kälteanwendung ein zirkuläres Ablationsareal um das Ostium der Pulmonalvene erzeugt wird („single-shot device“). Dadurch kann die Pulmonalvenenisolation im Vergleich zur herkömmlichen „Punkt für Punkt“-Ablation mit Radiofrequenztechnik schneller und mit kürzerer Röntgendurchleuchtungszeit, d.h. geringerer Strahlenbelastung durchgeführt werden, wobei die Erfolgsrate vergleichbar ist (Mugnai et al., 2014).

Im August 2012 erhielt eine Weiterentwicklung des Kryoballons (Arctic Front Advance™, Medtronic Inc., USA) sowohl die Zulassung in Europa als auch in den USA zur Behandlung von paroxysmalen Vorhofflimmern.

### **1.7.3 Laser mit Endoskopie**

Ein weiteres, bislang selten eingesetztes Ablationsverfahren stellt die Behandlung mit einem endoskopischen Ablationssystem unter Verwendung von Laser als Energiequelle dar (EAS; HeartLight™, CardioFocus, Inc., USA). Bei dieser Methode wird ein mit schwerem Wasser (Deuterium) gefüllter Ballon im Pulmonalvenenostium platziert und unter visueller Kontrolle durch eine endoskopische Optik mittels Laserapplikation eine Pulmonalvenenisolation durchgeführt. Dabei wird ein Laserbogen erzeugt, mit dem im „Punkt für Punkt“-Verfahren die zirkuläre Läsion gesetzt wird. Dieses System wurde erstmalig 2009 im Rahmen einer Studie zur Vorhofflimmerablation im Menschen verwendet (Reddy et al., 2009). Bereits 2010 wurde eine 2. Generation vorgestellt (Dukkipati et al., 2010). Der neue Laserballon besitzt im Gegensatz zur ersten Generation einen variablen Durchmesser (9-35 mm) und einen Laser mit titrierbarer Energie (5,5-12 Watt). Bisherige Studiendaten zeigen erfolgversprechende Ergebnisse (Metzner et al., 2013a; Sediva et al., 2014).

### **1.8 Zielsetzung der Arbeit**

In Kenntnis der zunehmenden Bedeutung des Vorhofflimmerns und der prozeduralen Vorteile der Kryoballonablation gegenüber der herkömmlichen Radiofrequenzablation stellt sich die Frage, welche Ablationseigenschaften der seit kurzem verfügbare weiterentwickelte Ballon aufweist.

Dazu erfolgte eine Analyse der erstmaligen Ablationsbehandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern bei 58 konsekutiv im Klinikum Kassel von Oktober 2012 bis August 2013 behandelten Patienten. Verwendet wurde ausschließlich der Kryoballon der 2. Generation. In einer früheren Untersuchung (Herrera Siklódy et al., 2012) wurde bereits die ausgeprägte Variabilität der nach Kryoballonablation induzierten Freisetzung von Biomarkern als Zeichen des Ausmaßes der induzierten Myokardnekrose beschrieben. Ein Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Erklärung der Ursache des heterogenen Anstiegs der Biomarker unter Berücksichtigung ablations- und patientenspezifischer klinischer Daten. Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Dynamik der PVI unter Berücksichtigung der Geschwindigkeit der Isolation und den dabei auftretenden Ballontemperaturen. Als ein drittes Ziel wurde in einem Unterkollektiv diese Dynamik der Isolation zwischen den einzelnen Pulmonalvenen vergleichend untersucht. Die bei den Ablationen beobachtete Strahlenexposition der Patienten war ein weiteres Ziel der Arbeit. Die effektive Strahlenbelastung der Patienten wurde mittels einer aufwendigen Computersimulation berechnet.

## **2. Patienten und Methodik**

Für die Durchführung dieser Studie wurde ein Votum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität in Gießen eingeholt. Das Aktenzeichen lautet 244/13. Die Untersuchung wurde im März 2014 begonnen.

### **2.1 Behandlungsort**

Das Klinikum Kassel ist ein Kommunales Krankenhaus der Maximalversorgung. In der Kardiologischen Abteilung (Medizinische Klinik II) werden seit 2001 Elektrophysiologische Untersuchungen mit Ablationstherapie einschließlich Vorhofflimmerablationen durchgeführt. Seit Oktober 2012 werden regelmäßig Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern im Rahmen einer Erstablation mit einem Kryoballon der 2. Generation einer Pulmonalvenenisolation unterzogen.

### **2.2 Patientenauswahl**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Datenauswertung von 58 konsekutiv am Klinikum Kassel vom Oktober 2012 bis August 2013 mit einem Kryoballon der 2. Generation behandelten Patienten. Behandelt wurden einwilligungsfähige Patienten mit paroxysmalem, trotz antiarrhythmischer Therapie symptomatischem Vorhofflimmern. Es handelte sich jeweils um eine erstmalige Ablationstherapie. Die Zuweisung der Patienten zur Vorhofflimmerablation war teils durch Zuweisung von niedergelassenen Ärzten, teils aus anderen Kliniken und teils aus der eigenen Ambulanz erfolgt.

Ausschlusskriterien waren ein permanentes Vorhofflimmern, höhergradige Klappenvitien, eine höhergradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion oder eine anderweitige relevante strukturelle Herzerkrankung und intrakardiale Thromben.

### **2.3 Patientenvorbereitung und -aufklärung**

Die Patienten wurden am Vortag der geplanten Behandlung stationär aufgenommen. Neben der Anamneseerhebung und der körperlichen Untersuchung wurde eine Routine-Blutabnahme unter Einbeziehung der untersuchten Biomarker durchgeführt. Außerdem erfolgte die Ableitung eines 12-Kanal Ruhe-EKG und die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie. Zum Ausschluss von intrakardialen Thromben und zur Darstellung der Anatomie des Vorhofseptums wurde eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Am Behandlungstag mussten die Patienten nüchtern sein. Bei Patienten mit Marcumar in der Vormedikation wurde der INR bis zum Interventions-tag auf einen Wert  $< 3,0$  eingestellt. Bei Patienten unter einer laufenden Therapie mit einem DOAK wurde am Tag der Ablation die Erstdosis auf die Einnahme unmittelbar nach Schleusenzug modifiziert.

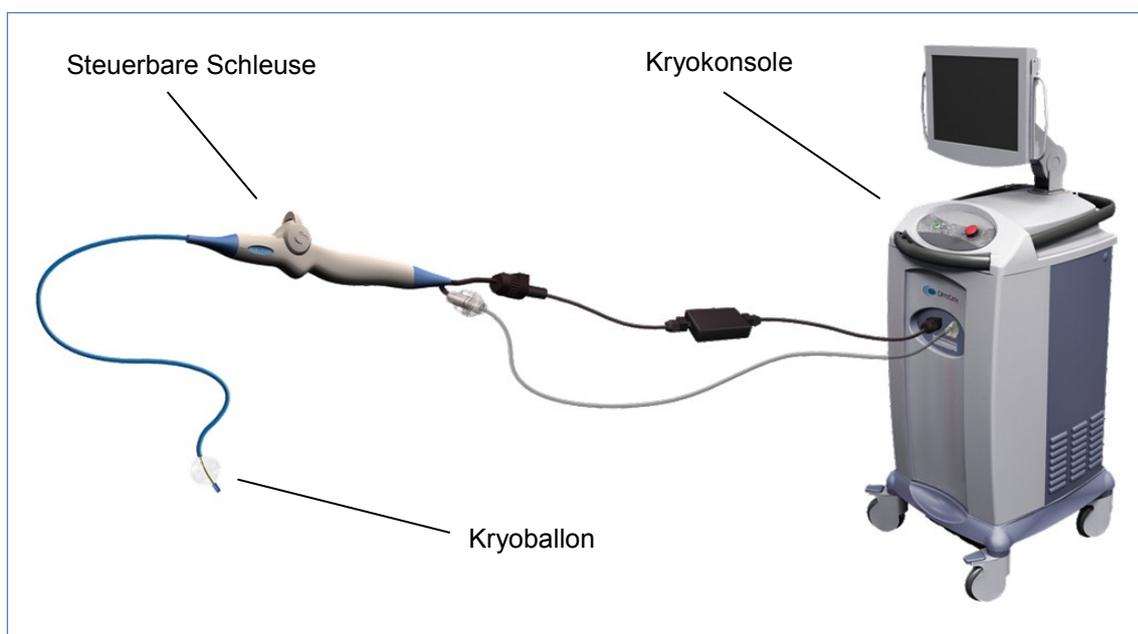
Die Patienten erhielten am Aufnahmetag anhand eines kommerziellen Aufklärungsbogens der Firma Thieme Compliance GmbH eine ausführliche Aufklärung über die ge-

plante Intervention. Dabei wurden insbesondere die Indikation, die Durchführung, die Erfolgsprognose und die möglichen Komplikationen erläutert.

#### 2.4 Kryoballon-Ablationssystem der 2. Generation

Verwendet wurde ein Kryoballon-Ablationssystem der 2. Generation der Firma Medtronic Inc., USA bestehend aus folgenden Komponenten:

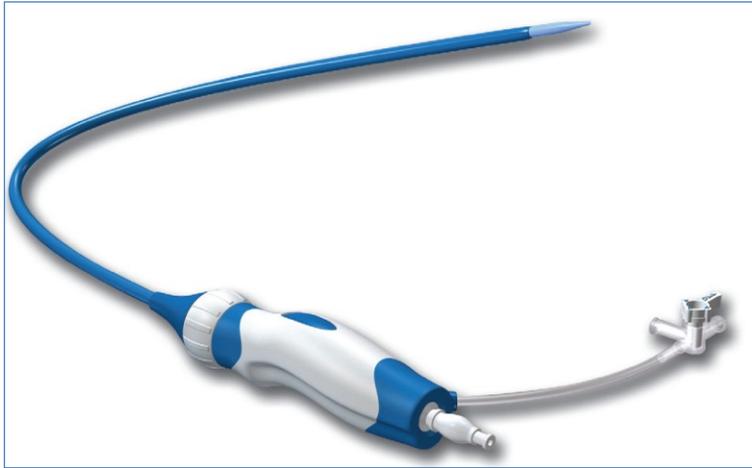
- Kryokonsole (CryoConsole™, Medtronic Inc., USA)
- Steuerbare Schleuse (FlexCath Advance™, Medtronic Inc., USA)
- Ablationskatheter mit Kryoballon (Arctic Front Advance™, Medtronic Inc., USA)
- Mapping-Katheter (Achieve™, Medtronic Inc., USA)



**Abbildung 11: Kryoballon-Ablationssystem, Quelle: Medtronic Inc, USA.**

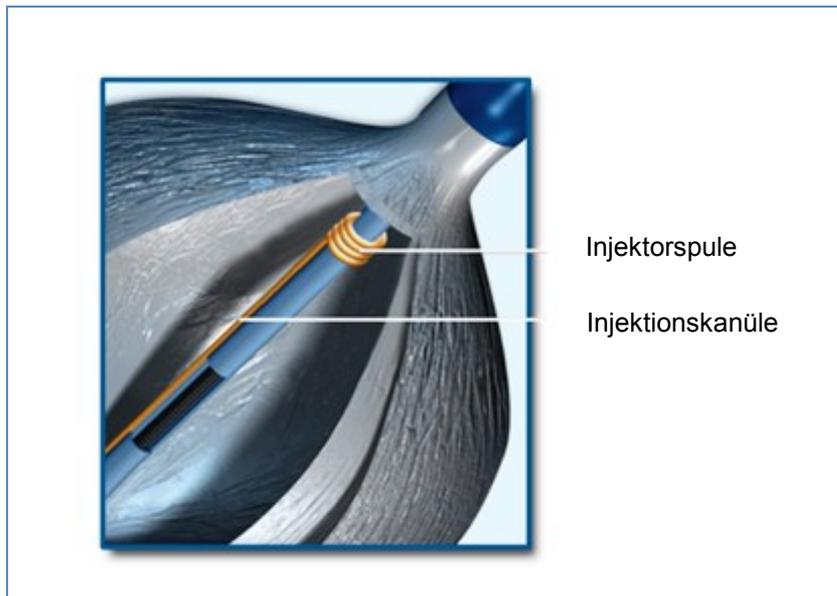
Die Steuerung und Kontrolle des Ablationsvorgangs erfolgte kontinuierlich mittels der Kryokonsole. Innerhalb der Kryokonsole befindet sich als Reservoir des eingesetzten Kühlmittels eine Druckflasche mit flüssigem Stickstoff. Bedient wird sie über ein farbiges Touchscreen-Display wobei die Ablationsdaten in der Konsole zur weiteren Auswertung gespeichert werden.

Die steuerbare Schleuse (FlexCath Advance™, Medtronic Inc., USA) diente der Positionierung des Kryoballons um einen möglichst guten Gewebekontakt im jeweiligen Pulmonalvenenostium herstellen zu können. Die Schleuse ist max. bis 135° deflektierbar. Außerdem besitzt sie ein Hämostaseventil zum Einführen und Wechseln von Kathetern und Führungsdrähten. Der Innendurchmesser beträgt 12 French und der Außendurchmesser 15 French.



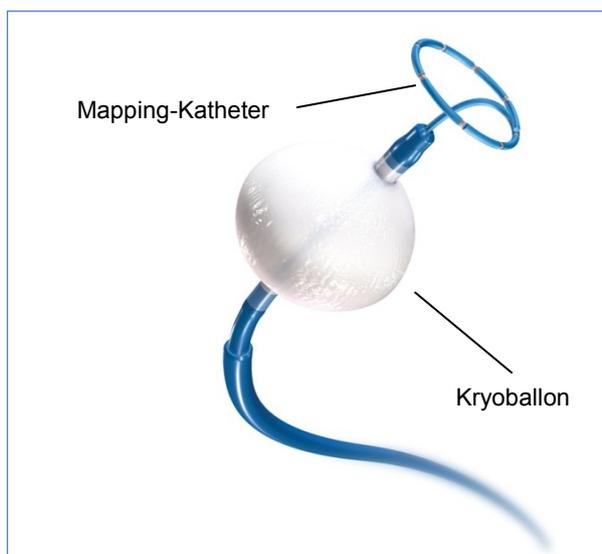
**Abbildung 12: Steuerbare Schleuse. Quelle: Medtronic Inc. USA.**

Der Kryoballon ist in zwei Größen verfügbar (inflatiert 23 bzw. 28 mm Durchmesser) und sitzt auf einem Katheterschaft mit 10,5 French Außendurchmesser. Das System wird vor dem Ablationsvorgang durch die Schleuse unter Punktion des Vorhofseptums bis in den linken Vorhof vorgeschoben. Bei allen in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurde ausschließlich der größere Ballon eingesetzt. Der Ablationskatheter kann über ein mechanisches System bidirektional bis maximal 45° deflektiert werden. Der Kryoballon selbst besteht aus einem inneren und äußeren Ballon aus Polyurethan. Zwischen den beiden Ballons wird durch die Kryokonsole ein Unterdruck hergestellt und während der Ablation aufrechterhalten, um auch bei einem Defekt des inneren Ballons eine Freisetzung des Kältemittels im Patienten zu verhindern. Das Kühlmittel (flüssiger Stickstoff = N<sub>2</sub>O) wird von der Kryokonsole über das innere Lumen des Ablationskatheters in den inneren Ballon eingebracht. Nach Herstellerangaben wird dabei ein Druck von 2-3 psi (psi = pound-force per square inch; näherungsweise 138-207 mbar) aufgebaut. Die Injektion erfolgt mittels einer Injektorspule mit 8 Öffnungen im distalen Ballonanteil. Dies soll zu einer homogenen Zone geringer Wärme im distalen Ballonanteil führen. Bei der Ablation verdampft der flüssige Stickstoff und entzieht dem umliegenden Gewebe Wärme. Der verdampfte Stickstoff wird von der Konsole wieder eingesaugt; es handelt sich damit um ein geschlossenes System. Über ein im proximalen Ballonanteil integriertes Thermoelement erfolgt während des gesamten Ablationsvorgangs eine kontinuierliche Temperaturmessung.



**Abbildung 13: Aufbau des Kryoballons. Quelle: Medtronic Inc., USA.**

Während der Ablation wird ein zirkulärer Mapping-Katheter (Medtronic Achieve™, Medtronic Inc., USA) über das innere Lumen des Ablationskatheters bis in die Pulmonalvene vorgeführt. Das System ist in zwei Größen (15 und 20 mm Diameter) erhältlich, so dass eine Anpassung an unterschiedliche anatomische Gegebenheiten möglich ist. Über den Katheter ist es möglich, sowohl intrakardiale Signale abzuleiten als auch zu stimulieren. Daher kann eine kontinuierliche Ableitung von Signalen während der Pulmonalvenenisolation erfolgen.



**Abbildung 14: Kryoballon mit Mapping-Katheter. Quelle: Medtronic Inc., USA.**

## 2.5 Ablationsdurchführung

Die Durchführung der Pulmonalvenenisolation erfolgte unter sterilen Bedingungen im Herzkatheterlabor (biplane Anlage der Firma General Electric, Typ Innova 21/21). Die Behandlungen wurden bei allen Patienten unter streng standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die Durchleuchtung bzw. die Röntgenaufnahmen erfolgten standardisiert in einer 30° rechts anterior oblique (RAO) und einer 60° links anterior oblique (LAO) Projektion. Die Bildrate bei der Durchleuchtung betrug 7,5 Bilder pro Sekunde. Die Bildrate bei der Röntgenaufnahme betrug 12,5 Bilder pro Sekunde.

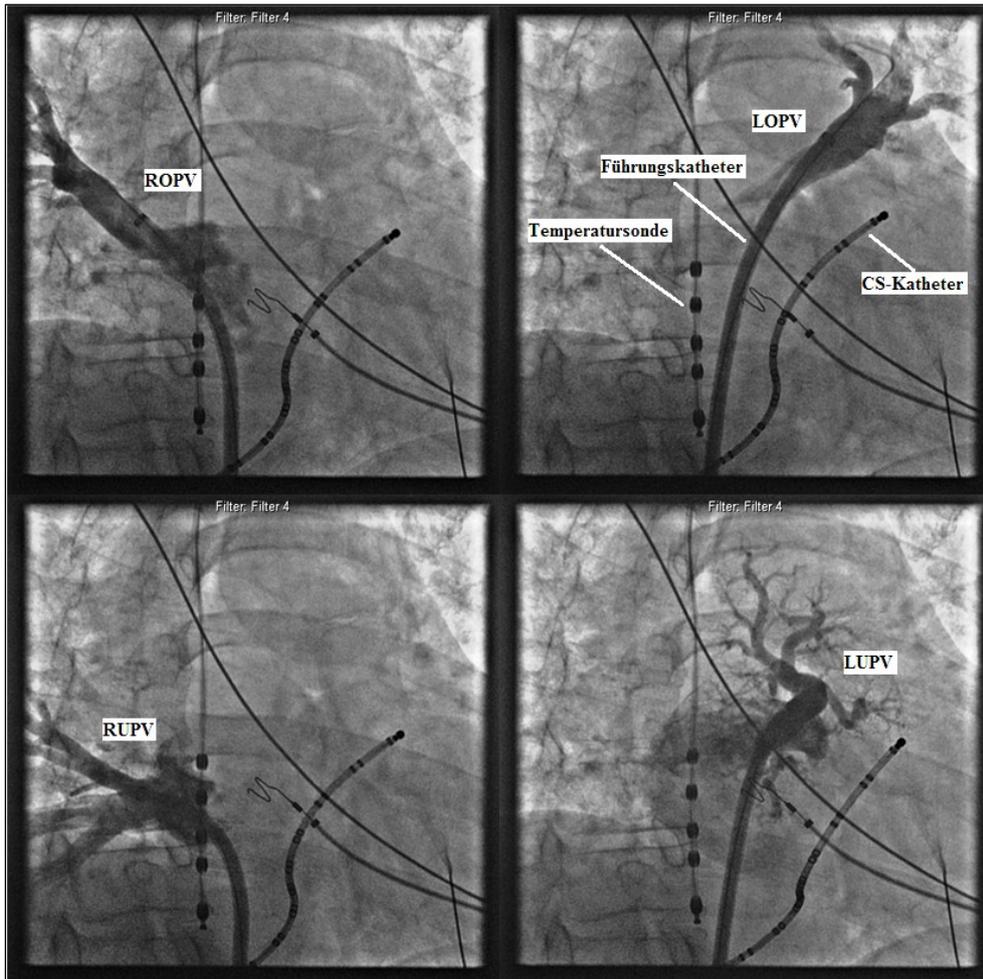
Die Patienten wurden nach Lagerung auf dem Herzkathetertisch und Desinfektion der Zugangsstelle (rechte Leiste) durch die initiale, intravenöse Gabe von Fentanyl (0,5 mg) und Midazolam (2 mg) sediert. Bei nicht ausreichender Wirkung oder Wirkungsabschwächung im Verlauf wurde nach individueller klinischer Einschätzung des Untersuchers zusätzlich Fentanyl und Midazolam intravenös verabreicht.



**Abbildung 15: Anordnung der Monitore im Herzkatheterlabor. Links: Durchleuchtungsmontore mit Anzeige der Durchleuchtungszeit und des Flächendosisproduktes. Rechts: Kontinuierliche Darstellung des Oberflächen- und intrakardial abgeleiteten EKG sowie des arteriellen Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung.**

Die Überwachung der Vitalparameter (EKG-Monitoring, Blutdruckmessung, Sauerstoffsättigung) erfolgte über die Herzkatheteranlage. Außerdem wurde eine kontinuierliche Temperaturmessung mittels einer von nasal bis in den Ösophagus vorgeschobenen Temperatursonde (Sensitherm™, St. Jude Medical Inc., USA) durchgeführt.

Zunächst erfolgte eine Anlage von zwei venösen Schleusen über die rechtsseitige Vena femoralis mit einmal 7 French und einmal 8 French Diameter. Danach wurde über einen Führungsmandrin (Amplatz™ guidewire, St. Jude Medical Inc., USA) ein Halo-Katheter (Lifewire™, St. Jude Medical Inc., USA) im Koronarsinus platziert. Anschließend erfolgte über eine Schleuse (SL 1™, St. Jude Medical Inc., USA) eine Punktion des Vorhofseptums (transeptale Punktion) mit Vorführen eines Führungsmandrins (BRK 1™, St. Jude Medical Inc., USA).

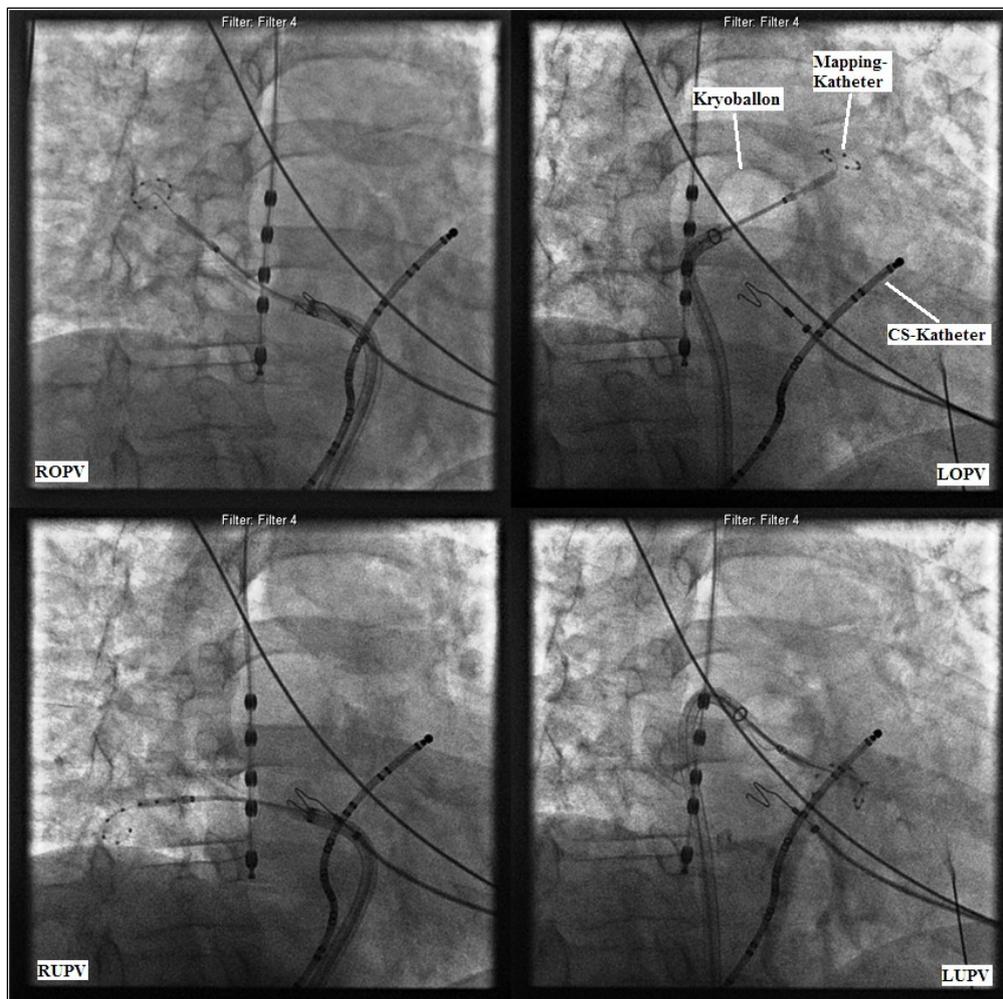


**Abbildung 16: Fluoroskopische Darstellung der Pulmonalvenen mit Kontrastmittel. RUPV = rechte untere Pulmonalvene, ROPV = rechte obere Pulmonalvene, LOPV = linke obere Pulmonalvene, LUPV = linke untere Pulmonalvene. CS-Katheter = Katheter im Koronarsinus.**

Nun erhielten die Patienten gewichtsadaptiert 8-10.000 IE Heparin i.v. Über den Führungsmandrin wurde eine steuerbare 12 French Schleuse (FlexCath Advance™, Medtronic Inc., USA) über das Vorhofseptum in den linken Vorhof vorgeführt. Danach erfolgte nacheinander die Darstellung aller Pulmonalvenenostien mittels Kontrastmitelgabe über den Katheter. Diese Aufnahmen wurden gespeichert.

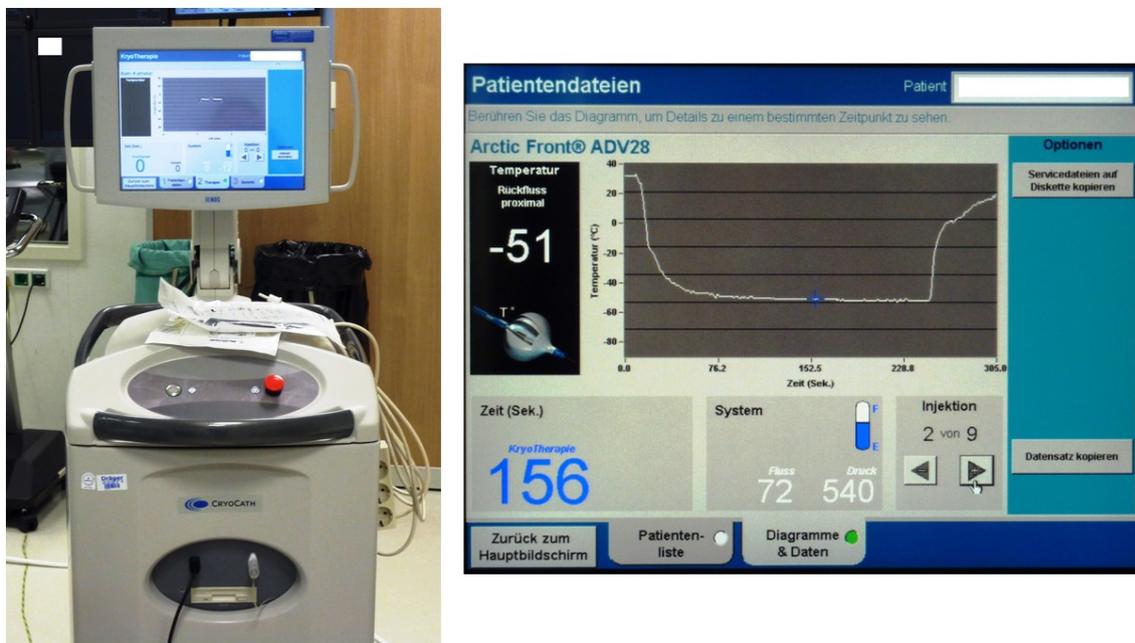
Anschließend wurde der 28 mm Kryoballon (Arctic Front Advance™, Medtronic Inc.,

USA) im rechten unteren Pulmonalvenenostium platziert. Über das zentrale Lumen des Ablationsballons wurde ein Mapping-Katheter (Achieve™, Medtronic Inc., USA) bis in die Pulmonalvenenmündung distal des Ballonkatheters vorgeführt. Es erfolgte nach Füllung des Kryoballons eine möglichst genaue Platzierung des Ballons im Pulmonalvenenostium durch manuelles Andrücken. Zum Nachweis einer vollständigen Okklusion der Pulmonalvene wurde über das zentrale Lumen des Ablationskatheters Kontrastmittel in die Pulmonalvene injiziert. Danach begann die Ablationstherapie durch kontrollierte Einbringung des flüssigen Kältemittels N<sub>2</sub>O in den Ballon mittels der Kryokonsole (CryoConsole™, Medtronic Inc, USA). Das verdampfte Kältemittel wurde automatisiert durch die Kryokonsole über den Katheter wieder abgesaugt. Bautechnisch bedingt wurde kontinuierlich die Temperatur des rückfließenden Gases erfasst und als Ballontemperatur bezeichnet.



**Abbildung 17: Darstellung des Ablationsvorgangs. Der aufgeblasene Kryoballon befindet sich jeweils im Pulmonalvenenostium. RUPV = rechte untere Pulmonalvene, ROPV = rechte obere Pulmonalvene, LOPV = linke obere Pulmonalvene, LUPV = linke untere Pulmonalvene. CS-Katheter = Katheter im Koronarsinus.**

Nach 4 min. Kälteapplikation wurde jeweils die Aufwärmphase begonnen. Außerdem erfolgte während der Prozedur eine kontinuierliche Ableitung von elektrischen Signalen über den in der Pulmonalvene platzierten Mappingkatheter (Achieve™, Medtronic Inc., USA). Waren Vorhofsignale ableitbar konnte das Auftreten eines „Entrance-Blocks“ mit Verschwinden der PV Signale festgestellt werden. Abschließend erfolgte die Überprüfung des Ablationserfolgs durch hochamplitudige Stimulation über alle Elektrodenpaare des Mappingkatheters zur Erfassung des Leitungsblocks aus der jeweiligen Pulmonalvene in den linken Vorhof. Zeigte sich die Pulmonalvene nicht isoliert erfolgte nach Optimierung der Ballonlage eine erneute Ablation. Bei Nachweis des Ablationserfolgs wurde in allen Fällen eine zusätzliche Kryoablation durchgeführt.



**Abbildung 18: Links: Kryokonsole zu Beginn der Untersuchung. Rechts: Bildschirm der Kryokonsole mit Darstellung des Temperaturverlaufs.**

Anschließend erfolgt die Ablation der rechten oberen Pulmonalvene nach dem gleichen Muster, wobei bei dieser Pulmonalvene, wie schon vorher bei der rechten unteren Pulmonalvene, während der Kälteexposition in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle der Phrenikusfunktion mittels Fluoroskopie und Phrenikusstimulation erfolgte. In gleicher Weise wurden die linke obere Pulmonalvene und die linke untere Pulmonalvene isoliert.

Während der Behandlung wurde die aktivierte Klottungzeit (ACT) kontrolliert. Ziel war eine ACT von > 300 sec. Nach Beendigung der Behandlung wurde die Heparinwirkung durch intravenöse Gabe von Protamin antagonisiert, wobei die Dosierung in Abhängigkeit von der zuvor applizierten Heparinmenge festgelegt wurde. Nachfolgend wurden

die venösen Schleusen entfernt und ein Druckverband für 3 bis 4 Stunden angelegt. Bei Patienten, die bereits präinterventionell auf Marcumar eingestellt waren, wurde diese Antikoagulation postinterventionell mit einem Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 fortgeführt. Bei Patienten mit einem neuen oralen Antikoagulant (DOAK) in der Vormedikation wurde die Tagesdosis direkt im Anschluss an die Intervention verabreicht. Studienteilnehmer, die bislang keine Antikoagulation aufwiesen, wurden neu auf ein DOAK eingestellt und erhielten noch im Herzkatheterlabor nach erreichter Hämostase und Schleusenzug die erste Dosis.

## **2.6 Patientennachsorge**

Postinterventionell erfolgte die weitere Betreuung auf der kardiologischen Normalstation des Klinikums Kassel. Die Patienten wurden bis zum Folgetag unter durchgehender telemetrischer EKG-Ableitung überwacht. Am Morgen des Folgetages wurden neben einer klinischen Kontrolle der femoralen Punktionsstelle folgende Maßnahmen durchgeführt:

- 12-Kanal Ruhe-EKG
- Laborabnahme unter Einschluss der untersuchten Biomarker
- Transthorakale Echokardiographie zum Ausschluss eines Perikardergusses
- Eine orale Antikoagulation bzw. eine antiarrhythmische Therapie wurden fortgeführt oder begonnen

Die Patienten wurden in der Regel am Folgetag entlassen. Die Mehrzahl der Folgekontrollen wurde bei niedergelassenen Kardiologen durchgeführt, da die Medizinische Klinik II keine Zulassung der Kassenerärztlichen Vereinigung zur ambulanten Patientenbetreuung in dem geschilderten Zusammenhang besitzt.

## **2.7 Untersuchte Parameter**

Während der Behandlung wurden mithilfe der Kryokonsole folgende Parameter bestimmt und gespeichert:

- Zeit bis zur Isolation der jeweiligen Pulmonalvene
- Temperatur zum Isolationszeitpunkt
- Minimale Ballontemperatur

Außerdem wurden durch die Software der Herzkatheteranlage die Gesamtdurchleuchtungszeit und das Flächendosisprodukt dokumentiert. Das Flächendosisprodukt wurde für die Durchleuchtung und Aufnahme getrennt aufgeführt. Diese Daten wurden automatisiert am Ende der Untersuchung in das Katheterprotokoll übernommen und konnten so im Rahmen der Studie ausgewertet werden. Anhand des

Gesamtlächendosisproduktes wurden für jeden Patienten die effektive Strahlendosis und das zusätzliche Lebenszeit-Krebsrisiko kalkuliert. Dies erfolgte mit Hilfe der Software PCXMC Version 2.0 (Radiation and Nuclear Safety Agency, Helsinki/Finnland). Dieses Computerprogramm basiert auf einer modifizierten Monte Carlo Simulation (Khelassi-Toutaoui et al., 2008; Tapiovaara und Siiskonen, 2008).

Im Rahmen der Routineblutabnahme bei Aufnahme der Patienten und am Folgetag (ca. 24 h postinterventionell) wurden die Herzenzyme CK, CK-MB und Troponin I bestimmt. Die Labormessungen erfolgten durch das Zentrallabor des Klinikums Kassel. Verwendet wurden Reagenzien der Firma Abbott (ARCHITECT™, Abbott Laboratories Inc., USA). Es lagen gültige Ringversuchszertifikate vor.

## **2.8 Statistik**

Die statistische Datenauswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms WINSTAT™ (R.Fitch Software, Bad Krotzingen). Die Werte wurden entsprechend der vorliegenden Normal- oder Nichtnormalverteilung entweder als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Medianwert angegeben. Normal verteilte Werte wurden mit dem t-Test analysiert. Nicht normal verteilte Werte wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest für Vergleiche innerhalb einer Gruppe und mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für Vergleiche zwischen Gruppen untersucht. Die Werte des Signifikanzniveaus wurden für  $p < 0,05$  als signifikant angesehen. Zur Analyse von möglichen Zusammenhängen von Interventionsparametern wurde die Spearman-Korrelation verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 58 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen (42 Männer und 16 Frauen). Es handelte sich in allen Fällen um eine erstmalige Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern. Das Durchschnittsalter betrug  $56,5 \pm 9,3$  Jahre. Die Patienten waren strukturell herzgesund, was sich in den echokardiographisch bestimmten Herzparametern widerspiegelte: Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag mit  $58 \pm 4$  % im Normbereich. Der linke Vorhof war mit  $21,8 \text{ cm}^2$  nicht vergrößert. Bei 18 Patienten (31 %) zeigte sich eine erstgradige Mitralklappeninsuffizienz und bei 4 Patienten (6,9 %) eine zweitgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz, wobei höhergradige Vitien entsprechend der Ausschlusskriterien nicht nachweisbar waren. Bei 1 Patienten (1,7 %) konnte eine bikuspidale Aortenklappe ohne ein Stenose- oder Insuffizienzvitium dokumentiert werden. Der BMI lag mit  $28,8 \pm 3,9$  über der Norm. Die klinischen Daten sind im Einzelnen in der Tabelle 6 aufgeführt.

Charakteristika	Wert
Anzahl	58
Geschlecht (männlich/weiblich)	42/16
Alter (Jahre)	$56,5 \pm 9,3$
Körpergröße (cm)	$178,4 \pm 9,4$
Körpergewicht(kg)	$91,4 \pm 17,5$
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	$28,8 \pm 3,9$
Fläche des linken Vorhofs (cm <sup>2</sup> )	$21,8 \pm 4,6$
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	$58 \pm 4$

**Tabelle 6: Klinische Daten der eingeschlossenen Patienten. Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.**

Bei 4 Patienten (6,9 %) war eine koronare Herzerkrankung bekannt. Der Schlaganfallrisiko-Score (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc Score) betrug 1,3 und war somit sehr niedrig. Als häufigster kardiovaskulärer Risikofaktor lag die arterielle Hypertonie vor. Diabetes mellitus war der zweithäufigste Schlaganfallrisikofaktor: Bei 7 Patienten (12,1 %) war diese Erkrankung bekannt. Bei 3 Patienten (5,2 %) bestand ein ischämischer cerebraler Insult in der Vorgeschichte.

Risikofaktoren	Wert
Arterielle Hypertonie (n)	41 (70,7 %)
Diabetes mellitus (n)	7 (12,1 %)
Koronare Herzerkrankung (n)	4 (6,9 %)
Schlaganfall (n)	3 (5,2 %)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> Vasc-Score	1,3 ± 1,0

**Tabelle 7: Risikofaktoren der Patienten für einen Apoplex. Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score wird als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.**

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Aortenklappeninsuffizienz (n)	4 (6,9 %)	0	0	0
Mitralklappeninsuffizienz (n)	18 (31,0 %)	0	0	0
Trikuspidalklappeninsuffizienz (n)	4 (6,9 %)	4 (6,9 %)	0	0
Pulmonalklappeninsuffizienz (n)	1 (1,7 %)	0	0	0

**Tabelle 8: Echokardiographisch nachgewiesene Vitien der Patienten.**

### 3.2 Biomarker für myokardiale Nekrose

Die Kryoablation war bei allen Patienten von einem Anstieg aller drei bestimmten Nekroseparametern gefolgt. Die CK stieg im Mittel auf 325,8 U/l mit einem Minimalwert von 159 U/l und einem Maximalwert von 685 U/l. Die CK-MB stieg im Mittel auf 43,9 U/l wobei der Minimalwert bei 20,0 und der Maximalwert bei 103,0 U/l lag. Der Mittelwert des postinterventionell angestiegenen Troponin I wurde mit 6,6 µg/l bestimmt.

Parameter	Präinterventionell	Postinterventionell
CK (Normalwert: 29-168)	156,5 U/l ± 97,3 U/l	325,8 ± 133,5 U/l
CK-MB (Normalwert: < 24)	< Normalwert	43,9 ± 17,3 U/l
Troponin I (Normalwert: < 0,03 µg/l)	< Normalwert	6,6 ± 4,2 µg/l

**Tabelle 9: Herzfermente präinterventionell und 20-24 h postinterventionell.**

Trotz der streng standardisierten Methodik der Intervention und des in allen Fällen erreichten Ablationsendpunktes zeigte sich eine große Spannbreite der postinterventionell bestimmten Werte des Troponin I von 1,7 bis 29,6 µg/l, d.h. der Maximalwert von Troponin I betrug mehr als das Siebzehnfache des Minimalwertes. Im Gegensatz dazu betrug der Maximalwert der CK mehr als das Vierfache bzw. der Maximalwert der CK-MB mehr als das Fünffache des jeweiligen Minimalwertes.

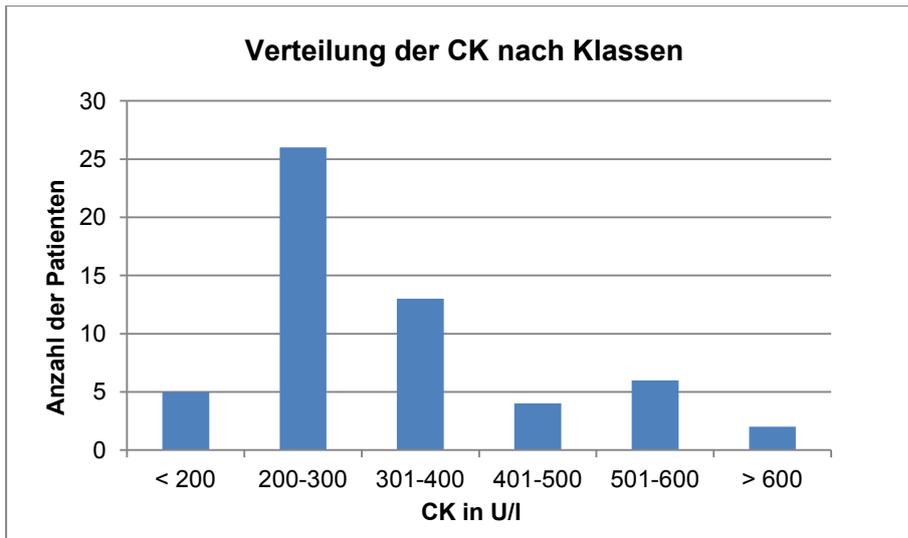


Abbildung 19.

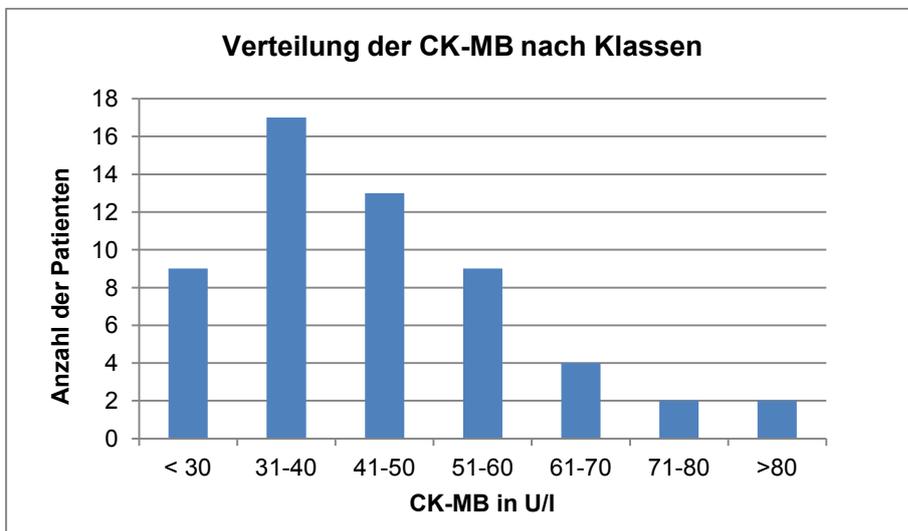


Abbildung 20.

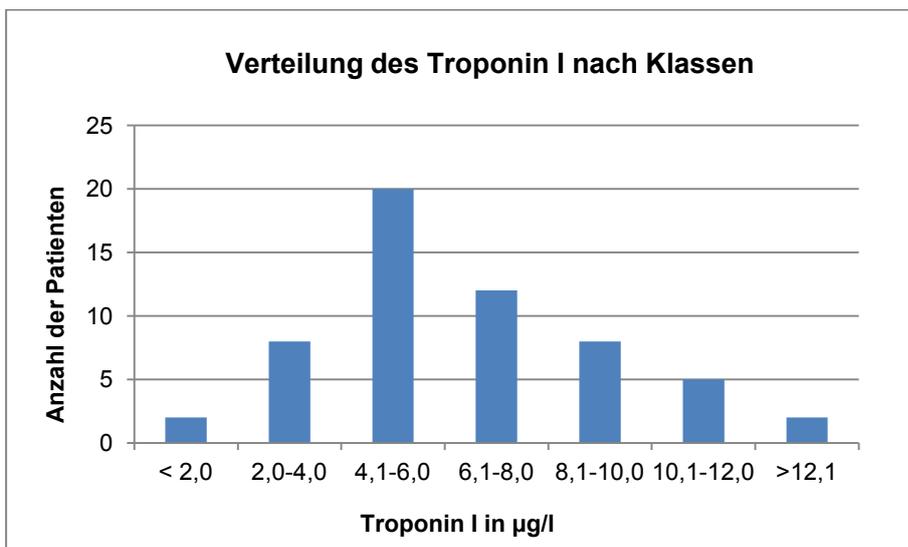


Abbildung 21.

Zur Aufklärung von möglichen Zusammenhängen zwischen der induzierten myokardialen Nekrose und verschiedenen interventionsbezogenen Parametern wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Untersucht wurden die Parameter BMI, die echokardiographisch Fläche des linken Vorhofs, die kumulative Ablationszeit, die minimale Ballontemperatur und die mittlere minimale Ballontemperatur. Dabei wurde die minimale Ballontemperatur als die bei der Ablationsbehandlung eines Patienten dokumentierte tiefste Ballontemperatur definiert. Der Parameter der mittleren minimalen Ballontemperatur wurde als das Mittel aller im Rahmen der Ablation dokumentierten Minimaltemperaturen bestimmt.

Bei dieser Analyse konnte eine schwach negative Korrelation zwischen dem BMI und Troponin I, der Fläche des linken Vorhofs und Troponin I und dem Mittelwert der minimalen Ballontemperaturen innerhalb einer Ablationsbehandlung und Troponin I festgestellt werden. Eine Korrelation der kumulativen Ablationszeit oder der minimalen Ballontemperatur mit Troponin I fand sich dagegen nicht. Ebenso war keine Korrelation der genannten Parametern mit der CK und der CK-MB nachweisbar. Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

	Troponin I	CK	CK-MB
Body-Mass-Index	-0,363 (p = 0,003)	0,044 (ns)	0,023 (ns)
Fläche des linken Vorhof	-0,269 (p = 0,02)	-0,19 (ns)	-0,148 (ns)
Kumulative Ablationszeit	-0,057 (ns)	-0,118 (ns)	-0,137 (ns)
Minimale Ballontemperatur	-0,058 (ns)	-0,018 (ns)	-0,139 (ns)
Mittlere minimale Ballontemperatur	-0,248 (p = 0,03)	-0,196 (ns)	-0,032 (ns)

**Tabelle 10: Übersicht über die Korrelationskoeffizienten zwischen den Herzenzymen und verschiedener interventionsbezogener Parameter. Zur Definition der minimalen Ballontemperatur und der mittleren minimalen Ballontemperatur siehe fortlaufenden Text. ns = nicht signifikant.**

### 3.3 Ablationsdaten

Die Untersuchung der Daten zur Abhängigkeit der Biomarker von den interventionsbezogenen Parametern, die Beurteilung des Ablationserfolgs und die Analyse der Strahlenbelastung erfolgte bei allen 58 Studienteilnehmern. Zusätzlich wurden prospektiv ab März 2013 bei 35 Patienten Daten zur Ablationsdynamik der einzelnen Pulmonalvenen erhoben.

Die Isolation der Pulmonalvenen konnte in 232 von 232 Venen erreicht werden. Am Ende der Intervention war jeweils ein vollständiger „Entrance-Block“ nachweisbar (Endpunkt), d.h. es bestand keine elektrische Überleitung mehr vom linken Vorhof in die Pulmonalvenen. Dies ging auch zu 100% mit einem vollständigen „Exit-Block“

einher, d.h. es bestand keine elektrische Überleitung mehr von den Pulmonalvenen in den linken Vorhof (kompletter bidirektionaler Block). In keinem einzelnen Fall war ein dissoziierter Leitungsblock nachweisbar, d.h. der Nachweis eines „Entrance-Blocks“ war in allen Fällen prädiktiv für das Vorliegen eines „Exit-Blocks“. Bei 195 von 232 Venen (84,1 %) konnte bereits durch eine einmalige Kryoablation der Endpunkt erreicht werden („first-shot“ Isolation). Die kumulative Ablationszeit lag bei  $35,1 \pm 5,4$  min. (20-48 min.) je Patient.

Die minimale Ballontemperatur lag im Mittel bei  $-56,3^{\circ}\text{C} \pm 4,7^{\circ}\text{C}$  (-48 bis  $-66^{\circ}\text{C}$ ) und die mittlere minimale Ballontemperatur betrug  $-47,5^{\circ}\text{C} \pm 3,9^{\circ}\text{C}$  (-40 bis  $-58^{\circ}\text{C}$ ). Zur Definition dieser beiden Temperaturen wird auf das vorige Kapitel 3.2 verwiesen.

Die weiteren Daten dieses Kapitels stellen die Analyse verschiedener Ablationsparameter im Vergleich der einzelnen Pulmonalvenen dar und wurden in dem Patientenkollektiv ab März 2013 (35 Patienten) erhoben:

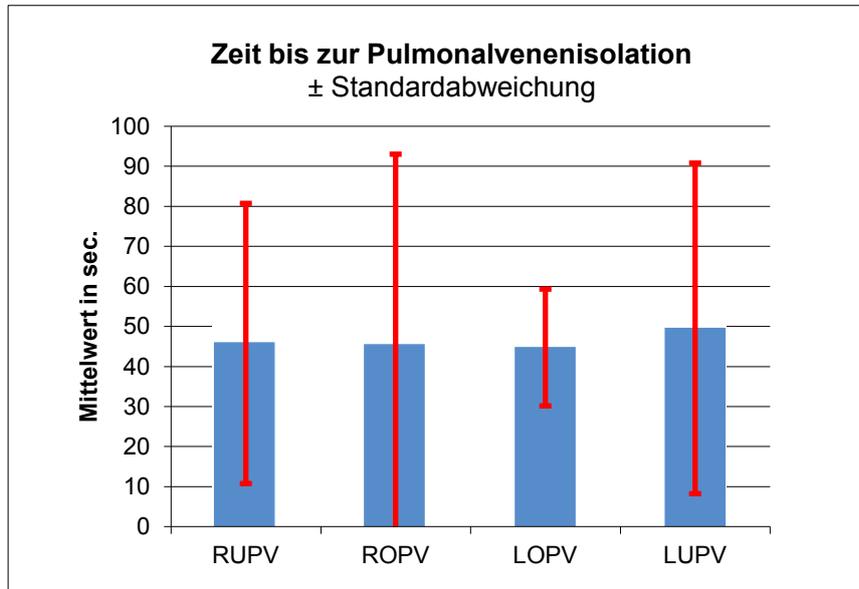
Während des Ablationsvorgangs konnten bei einem Teil der Patienten kontinuierlich Vorhofsignale in der Pulmonalvene (Pulmonalvenensignal) über den Mappingkatheter abgeleitet werden. Nur bei diesen Patienten war es möglich, den genauen Zeitpunkt des primären Ablationserfolgs (Zeit bis zur Isolation) und die Temperatur zum Zeitpunkt der Isolation zu dokumentieren. Diese Ableitung gelang bei der rechten unteren Pulmonalvene signifikant schlechter. Bei 17 Patienten, d.h. in 48,6 % der Fälle konnte dort das Pulmonalvenensignal kontinuierlich registriert werden, während dies bei den übrigen Pulmonalvenen bei 20-23 Patienten (57,1 bis 65,7 %) der Fall war. Die nach Pulmonalvenen getrennte Analyse des „first-shot“-Erfolgs zeigte im Vergleich mit den übrigen Venen in der linken unteren Pulmonalvene ein signifikant besseres Ergebnis. In 33 von 35 Fällen (94,3 %) konnte dort eine „first-shot“-Isolation dokumentiert werden. Bei den übrigen Pulmonalvenen gelang bei 77,1 bis 82,9 % der Patienten eine elektrische Isolation mit der ersten Kryoapplikation.

	RUPV	ROPV	LOPV	LUPV
Kontinuierliches Vorhofsignal (n)	17 * (48,6 %)	22 (62,9 %)	23 (65,7 %)	20 (57,1 %)
Erfolg nach einmaliger Ablation (n)	27 (77,1 %)	29 (82,9 %)	29 (82,9 %)	33 * (94,3 %)

**Tabelle 11: Anzahl der Patienten, bei denen ein kontinuierliches Vorhofsignal innerhalb der Pulmonalvenen während der Ablation abgeleitet werden konnte (Pulmonalvenensignal) und Ablationserfolg nach einmaliger Ablation („first-shot“-Isolation). \*:  $p < 0,05$ .**

Die Zeit bis zur Isolation der Pulmonalvenen unterschied sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Venen und lag im Mittel zwischen 44,7 und 49,5 Sekunden (Abbildung 22). Es zeigte sich bei allen Venen eine große Variabilität der Isolationszeit, wobei die

größte Variabilität mit 18 – 240 sec. in der rechten oberen Pulmonalvene zu beobachten war. Bei der rechten unteren Pulmonalvene lagen die Werte zwischen 17 und 150 sec. während bei der linken unteren Pulmonalvene Werte von 20 bis 150 sec. gemessen wurden. Die geringste Variabilität lag bei der linken oberen Pulmonalvene mit 17 bis 70 sec. vor (Tabelle 12).



**Abbildung 22: Darstellung der Zeit bis zur Isolation für die einzelnen Pulmonalvenen. RUPV = rechte untere Pulmonalvene, ROPV = rechte obere Pulmonalvene, LOPV = linke obere Pulmonalvene, LUPV = linke untere Pulmonalvene.**

Die Ballontemperatur zum Zeitpunkt der Isolation lag mit im Mittel - 36,5°C bei der linken oberen Pulmonalvene am tiefsten wobei der höchste Wert mit - 15°C und der tiefste Wert mit - 48°C bestimmt wurden. Die Isolationstemperatur lag bei der rechten unteren Pulmonalvene bei - 33,2°C (- 18 bis - 48°C) und bei der rechten oberen Pulmonalvene bei - 33,5°C (- 17 bis - 58°C). Am höchsten lag die mittlere Isolationstemperatur mit - 30,4°C in der linken unteren Pulmonalvene (- 17 bis - 48°C). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Pulmonalvenen (Abbildung 20).

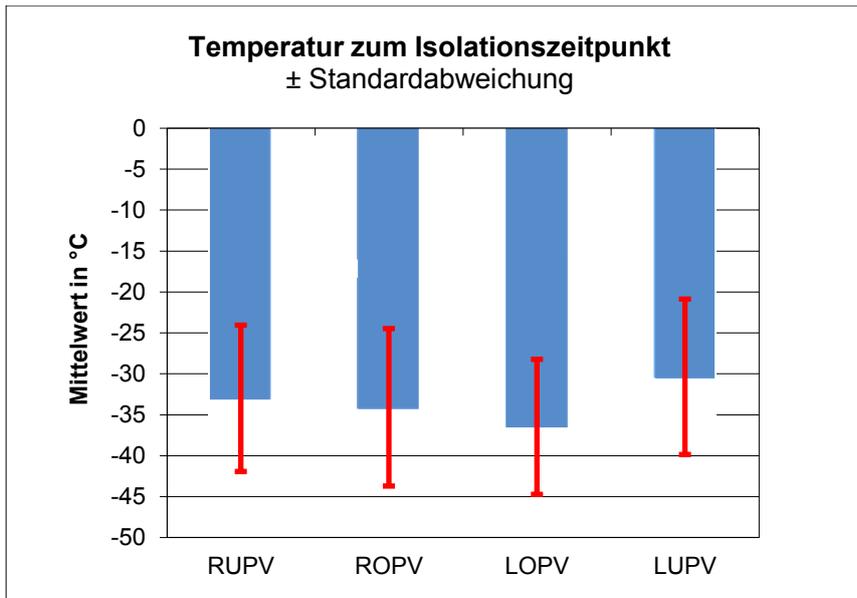


Abbildung 23.

Die mittlere minimale Ballontemperatur lag bei allen Pulmonalvenen deutlich niedriger als die Ballontemperatur zum Isolationszeitpunkt. Bei der rechten oberen Pulmonalvene war die minimale Ballontemperatur im Vergleich zu den anderen Venen mit  $-52,7\text{ °C}$  signifikant am niedrigsten. Die einzelnen Werte für die ROPV lagen dabei zwischen  $-40$  und  $-61\text{ °C}$ . Die entsprechenden Werte der übrigen Pulmonalvenen lagen dicht beieinander: Bei der RUPV wurde die mittlere minimale Ballontemperatur mit  $-49,3\text{ °C}$  ( $-38$  bis  $-60\text{ °C}$ ), bei der LOPV mit  $-50,0\text{ °C}$  ( $-42$  bis  $-60\text{ °C}$ ) und bei der LUPV mit  $-48,1\text{ °C}$  ( $-36$  bis  $-63\text{ °C}$ ) bestimmt.

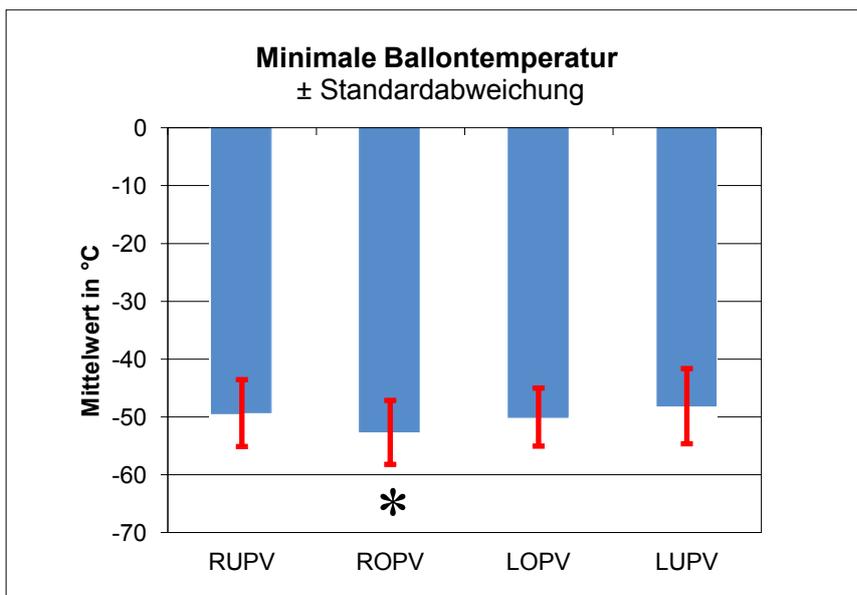


Abbildung 24. \*:  $p < 0,05$ .

Die nachfolgende Tabelle fasst die in den Abbildungen dargestellten Ergebnisse zusammen:

	RUPV	ROPV	LOPV	LUPV
Zeit bis zur Isolation (sec.)	45,7 ± 35,0 (17 - 150)	45,1 ± 47,9 (18 - 240)	44,7 ± 14,6 (17 - 70)	49,5 ± 41,3 (20 - 150)
Temperatur bei der Isolation (°C)	- 33,2 ± 9,2 (- 18 - - 48)	- 33,5 ± 9,9 (- 17 - - 58)	- 36,5 ± 8,3 (- 15 - - 48)	- 30,4 ± 9,5 (- 17 - - 48)
Minimale Ballontemperatur (°C)	- 49,3 ± 5,8 (- 38 - - 60)	- 52,7 ± 5,5* (- 40 - - 61)	- 50,0 ± 5,0 (- 42 - - 60)	- 48,1 ± 6,5 (- 36 - - 63)

**Tabelle 12. \*: p < 0,05.**

Bei vier Patienten zeigte sich als anatomische Besonderheiten jeweils ein gemeinsames linkes Pulmonalvenenostium, d.h. diese Patienten hatten zwar jeweils zwei rechte aber nur ein linkes Pulmonalvenenostien. In einem Fall lag zusätzlich eine mittlere rechte Pulmonalvene vor, d.h. bei diesem Patienten existierten zwei linke und drei rechte Venen.

### 3.4 Röntgendaten

Die Gesamtinterventionsdauer der Pulmonalvenenisolation bei allen 58 Patienten lag im Mittel bei 131,3 ± 26,7 min., wobei die kürzeste Intervention 82 min. und die längste 192 min. dauerte. Die Dauer der Röntgendurchleuchtung betrug 26,8 ± 8,3 min. (17 bis 56 min.). Das Gesamtflächendosisprodukt lag bei 5.920 ± 5.360 cGy\*cm<sup>2</sup> mit einer Spannbreite der Werte von 1.600 bis 25.600 cGy\*cm<sup>2</sup> wobei 75 % bei der Durchleuchtung und 25 % bei der Anfertigung von Röntgenaufnahmen auftrat. Die Untersuchungen wurden mit gepulster Durchleuchtung durchgeführt (7,5 Bilder/Sekunde). Die Röntgenaufnahmen wurden mit 12,5 Bildern/Sekunde angefertigt. Der Median der effektiven Strahlendosis lag bei 16,0 mSv (6,0 bis 74,3 mSv) und der Median des zusätzlichen Lebenszeit-Krebsrisikos lag bei 0,05 % mit einem Minimalwert von 0,02 % und einem Maximalwert von 0,25 %.

Parameter	Wert
Gesamtdurchleuchtungszeit (min.)	26,8 ± 8,3 (17 - 56)
Flächendosisprodukt: Durchleuchtung (cGy*cm <sup>2</sup> )	4.440 ± 3.860 (1.000 - 19.400)
Flächendosisprodukt: Aufnahmen (cGy*cm <sup>2</sup> )	1.470 ± 2.140 (200 - 14.600)
Gesamtflächendosisprodukt (cGy*cm <sup>2</sup> )	5.920 ± 5.360 (1.600 - 25.600)
Effektive Strahlendosis (mSv)	16,0 (6 - 74,3)
Zusätzliches Lebenszeit-Krebsrisiko (%)	0,05 (0,02 - 0,25)

**Tabelle 13: Röntgendaten der Pulmonalvenenisolation. Die Gesamtdurchleuchtungszeit und die Flächendosisprodukte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt, während die effektive Strahlendosis und das Krebsrisiko als Median dargestellt sind.**

Zur weiteren Analyse der Daten wurden die Patienten in 4 verschiedene BMI-Klassen eingeteilt:  $< 25$ ,  $< 30$ ,  $< 35$ ,  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Der Median des Gesamtflächendosisproduktes betrug bei den normalgewichtigen Patienten (BMI  $< 25$ ) 2500 cGy\*cm<sup>2</sup> mit einem Minimalwert von 1.800 cGy\*cm<sup>2</sup> und einem Maximalwert von 4.000 cGy\*cm<sup>2</sup>. Dies war gegenüber den anderen BMI-Klassen signifikant niedriger ( $p = 0,013$ ). Bei der BMI-Klasse  $< 30$  wurde der Median des Gesamtflächendosisproduktes mit 4450 cGy\*cm<sup>2</sup> (1.600 – 11.000 cGy\*cm<sup>2</sup>) und bei der BMI-Klasse  $< 35$  mit 4300 cGy\*cm<sup>2</sup> (3.000 – 22.700 cGy\*cm<sup>2</sup>) bestimmt. Die Gruppe mit den am stärksten übergewichtigen Patienten (BMI  $\geq 35$ ) wies einen Median des Gesamtflächendosisproduktes von 7400 cGy\*cm<sup>2</sup> auf, wobei der Minimalwert mit 6.300 cGy\*cm<sup>2</sup> und der Maximalwert mit 25.600 cGy\*cm<sup>2</sup> bestimmt wurde. Diese Werte waren gegenüber den anderen BMI-Klassen signifikant erhöht ( $p = 0,0045$ ). Die Prozedurdauer und die Durchleuchtungszeit lagen tendenziell bei den adipösen Patienten (BMI  $> 30$ ) gegenüber den Patienten mit einem BMI bis 30 höher. Dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Es zeigte sich eine Korrelation des Gesamtflächendosisproduktes zum BMI ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,0001$ ), während das Gesamtflächendosisprodukt mit der Gesamtdurchleuchtungszeit nur schwach korrelierte ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,003$ ). Außerdem fand sich eine deutliche Korrelation der effektiven Strahlendosis zum BMI ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,0001$ ) und des zusätzlichen Lebenszeit-Krebsrisikos zum BMI ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,0001$ ). Die effektive Strahlendosis und das zusätzliche Lebenszeit-Krebsrisiko korrelierte schwach mit der Gesamtdurchleuchtungszeit ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,0054$  bzw.  $r = 0,31$ ,  $p = 0,0086$ ).

Die effektive Strahlendosis war in der Gruppe mit den stark übergewichtigen Patienten (BMI  $\geq 35$ ) mit 21,7 mSv im Median gegenüber den anderen BMI-Klassen signifikant erhöht ( $p = 0,009$ ). Dabei zeigte sich eine große Variabilität der effektiven Strahlendosis von 15,6 mSv – 74,3 mSv. Dementsprechend war das zusätzliche Lebenszeit-Krebsrisiko in dieser Gruppe mit im Median 0,08 % nicht nur gegenüber den anderen BMI-Klassen signifikant erhöht ( $p = 0,0099$ ) bzw. gegenüber der BMI-Klasse  $< 25$  verdoppelt, sondern es zeigte sich auch eine ausgeprägte Variabilität von 0,05 % bis 0,25 %. Daraus resultierend war das zusätzliche Lebenszeit-Krebsrisiko bei den Patienten mit den höchsten Werten gegenüber der BMI-Klasse  $< 25$  bis zu sechsfach erhöht.

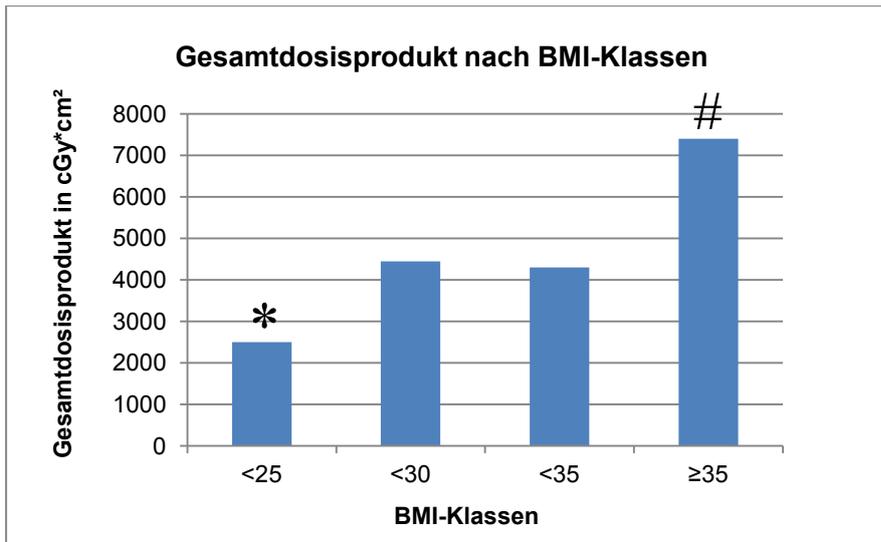


Abbildung 25: Medianwerte des Gesamtdosisproduktes.  
\* und #:  $p < 0,05$ .

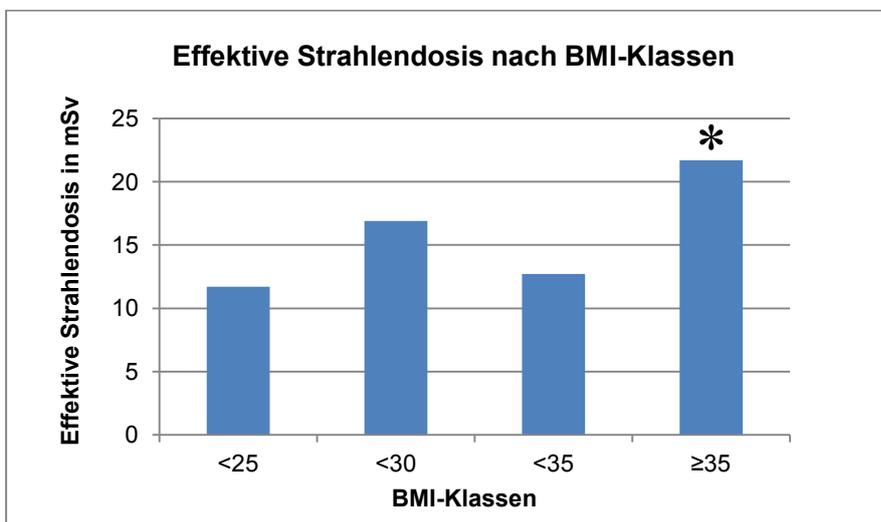


Abbildung 26: Medianwerte der effektiven Strahlendosis.

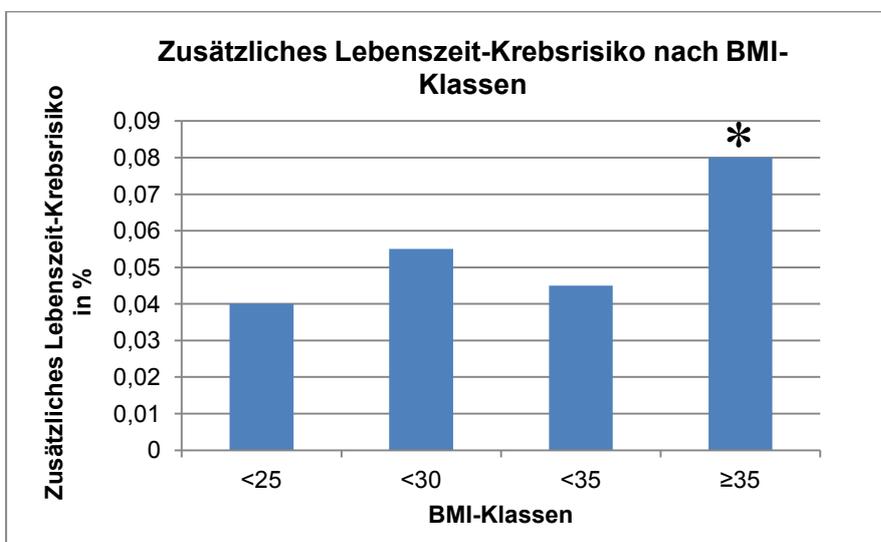


Abbildung 27: Medianwerte des zusätzlichen Lebenszeit-Krebsrisikos.

### 3.5 Zusätzliche Ablationen

In 2 Fällen trat während der Intervention Vorhofflattern auf. Es wurde daher in gleicher Sitzung zusätzlich eine Radiofrequenzablation des rechtsatrialen cavotrikuspidalen Isthmus erfolgreich und ohne Komplikationen durchgeführt.

Bei 1 Patienten kam es im Rahmen der Pulmonalvenenisolation zum Auftreten einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, die zusätzlich erfolgreich mittels Radiofrequenzablation therapiert wurde.

Zusätzliche Ablationen	Anzahl	Erfolgreich	Komplikationen
Vorhofflattern	2	Ja	Nein
AV-Reentry-Tachykardie	1	Ja	AV-Block I°

**Tabelle 14: Zusätzliche im Rahmen der Pulmonalvenenisolation durchgeführte Ablationen.**

### 3.6 Komplikationen

Bei insgesamt 4 von 58 Patienten musste die Kryoablation wegen einer beginnenden rechtsseitigen Phrenikusparese abgebrochen werden. Damit lag der Anteil induzierter Paresen bei 6,9 %. In 3 Fällen (5,2 %) kam es noch während der Untersuchung zu einer kompletten Erholung der Zwerchfellfunktion. Bei dem vierten Patienten trat bis zur Entlassung eine signifikante Besserung ein. Die Phrenikusläsion war subklinisch. Es war in allen Fällen jeweils die rechte obere Pulmonalvene betroffen. Trotz des vorzeitigen Abbruchs der einzelnen Kryoapplikationen waren alle Pulmonalvenenostien am Ende der Untersuchung isoliert.

Bei 3 Patienten trat postinterventionell ein kleiner Perikarderguss ohne hämodynamische Relevanz auf. Bei 2 Patienten musste die Kryointervention der linken unteren Vene wegen eines Temperaturabfalls der Ösophagus-Sonde auf  $< + 12^{\circ}\text{C}$  abgebrochen werden.

In keinem Fall wurde im Rahmen des eingehaltenen Antikoagulationsregimes ein cerebraler Insult oder eine schwere Blutung beobachtet. Eine Ösophagus-Fistel wurde nicht beobachtet. Bei 12 der hier vorgestellten Patienten wurden wiederholte Ablationen wegen Arrhythmierезidiven notwendig. In allen Fällen konnte durch die erneute radiologische Darstellung der Pulmonalvenen eine Stenosierung des Gefäßes als Komplikation der vorangegangenen Kryoablation ausgeschlossen werden.

Komplikation	Anzahl	Klinik bei Entlassung	Ablationserfolg
Transiente Phrenikusparese	3 (5,2 %)	Komplett zurückgebildet	Ja
Persistierende Phrenikusparese	1 (1,7 %)	Leicht zurückgebildet (subklinisch)	Ja
Subklinischer Perikarderguss	3 (5,2 %)	Bei 1 Patienten komplett zurückgebildet Bei 2 Patienten konstant diskret nachweisbar (subklinisch)	Ja

**Tabelle 15: Komplikationen im Rahmen der Pulmonalvenenisolation.**

### 3.7 Begleitmedikation

#### 3.7.1 Periprozedurale Antikoagulation

Bei 17 Patienten (29,3 %) bestand bereits bei Aufnahme eine orale Antikoagulation mit Marcumar, so dass bei diesen Studienteilnehmern die Pulmonalvenenisolation unter ununterbrochener Marcumartherapie durchgeführt wurde. 16 Patienten (27,6 %) besaßen ein DOAK in der häuslichen Medikation und erhielten die Ablationstherapie unter fortgesetzter DOAK-Gabe. Alle übrigen Patienten wurden während des Aufenthaltes neu auf ein direktes orales Antikoagulum eingestellt.

Medikamentenklasse	Bei Aufnahme	Bei Entlassung
Marcumar (n)	17 (29,3 %)	17 (29,3 %)
DOAK (n)	16 (27,6 %)	41 (70,7%)

**Tabelle 16: Antikoagulation der Patienten prä- und postinterventionell.**

#### 3.7.2 Antiarrhythmische Begleitmedikation

47 der 58 Studienteilnehmer hatten bereits bei der stationären Aufnahme eine Betablockertherapie. Bei der Entlassung besaßen 49 Patienten eine betablockierende Medikation. Bei 22 Patienten lag bei der Aufnahme eine antiarrhythmische Therapie vor, wobei 15 Patienten eine Klasse 1c Medikation und 7 Patienten eine Klasse III Medikation einnahmen. Bei der Klasse 1c war Flecainid das vorherrschende Präparat; lediglich 2 Patienten nahmen Propafenon ein. Bei der Klasse III war Amiodaron der bevorzugte Wirkstoff. 1 Patient nahm Dronedaron und 1 Patient Sotalol ein.

Bei der Entlassung hatten 52 der 58 Patienten eine antiarrhythmische Therapie. Bei 33 Patienten handelte es sich um eine Klasse 1c- und bei 19 Patienten um eine Klasse III- Behandlung. Wiederum war Flecainid das meistverordnete Medikament der Klasse 1c. Bei 2 Patienten war Propafenon weiterverordnet worden. Bei der Klasse III blieb das Bild ähnlich: 1 Patient wurde neu auf Dronedaron eingestellt, die übrigen neu eingestellten Patienten erhielten Amiodaron, so dass nun 16 Patienten Amiodaron,

1 Patient Sotalol und 2 Patienten Dronedaron einnahmen. Die nachstehende Übersicht (Tabelle 17) fasst die Ergebnisse zusammen:

Medikamentenklasse	Bei Aufnahme (n)	Bei Entlassung (n)
Betablocker	47 (81 %)	49 (84 %)
Antiarrhythmikum	22 (38 %)	52 (90 %)
- Klasse Ic	15	33
- Klasse III	7	19

**Tabelle 17: Begleitmedikation der Patienten prä- und postinterventionell.**

#### **4. Diskussion**

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Untersuchung können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Die interventionsinduzierte myokardiale Nekrose, dargestellt an den Biomarkern CK, CK-MB und Troponin I zeigte trotz einer streng standardisierten Ablationsmethodik eine sehr hohe Variabilität. Der Anstieg von Troponin I korrelierte schwach mit dem BMI, der Fläche des linken Vorhofs und der mittleren minimalen Ballontemperatur. Keine Korrelation der Biomarker als Zeichen der induzierten Myokardnekrose konnte für die Parameter der kumulativen Ablationszeit und der tiefsten Ballontemperatur nachgewiesen werden.
2. Der Kryoballon der zweiten Generation zeigte eine sehr hohe Effektivität bei der Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit Vorhofflimmern. Eine 100%ige Erfolgsrate der Pulmonalvenenisolation war verbunden mit einer Rate von 84% Isolationen mit der ersten Kryoapplikation („first-shot“) und sowohl kurzen Isolationszeiten als auch niedrigen Isolationstemperaturen.
3. Die Untersuchung von möglichen lokoregionalen Unterschieden zwischen den einzelnen Pulmonalvenen dokumentierte nur geringe Unterschiede bezüglich der Effektivität des Kryoballons der 2. Generation: Die minimale Ballontemperatur zur Isolation lag in der ROPV niedriger. Die „first-shot“- Rate lag in der LUPV höher. Die Ableitung des Pulmonalvenensignals während der Kryoapplikation gelang in der RUPV seltener. Trotz der sehr hohen Effektivität der Intervention lag die Komplikationsrate, bei allerdings geringer Patientenzahl, niedrig.
4. Das Gesamtdosisprodukt, die effektive Strahlendosis und das zusätzliche Lebenszeit-Krebsrisiko korrelierten mit dem Body-Mass-Index stärker als mit der Durchleuchtungszeit. Der Medianwert des Krebsrisikos verdoppelte sich bei Patienten mit einem BMI von  $\geq 35$  gegenüber den normalgewichtigen Patienten.

Nachfolgend sollen die Ergebnisse im Einzelnen diskutiert werden.

##### **4.1 Patientenkollektiv und Therapieindikation**

Die Patienten unserer Untersuchung waren mit im Mittel 55 Jahren nicht nur jung, sondern auch, wie nach den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie zu erwarten, überwiegend herzgesund. Höhergradige strukturelle Herzerkrankungen lagen nicht vor. Damit war das Patientenkollektiv mit den in anderen Ablationsstudien untersuchten Patienten vergleichbar (Casado-Arroyo et al., 2013; Chierchia et al., 2014a; Fürnkranz et al., 2014; Packer et al., 2013; Wissner et al., 2015). Die Rate von Begleiterkrankungen und der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score lag mit 1,3 niedrig. Auch dies ist mit anderen Unter-

suchungen vergleichbar (Chierchia et al., 2014a; Giovanni et al., 2014; Liu et al., 2015; Martins et al., 2014).

Bei der Betrachtung der Geschlechtsverteilung fällt auf, dass 72 % der Teilnehmer männlich und nur 28 % weiblich waren. Damit spiegelt die Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs das Bild neuerer epidemiologischer Studiendaten wieder (Schnabel et al., 2012; Wilke et al., 2013): In allen Altersklassen, insbesondere auch im jüngeren Lebensalter liegt die Prävalenz für Vorhofflimmern in der männlichen Bevölkerung höher als in der weiblichen.

Bei allen 58 in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten lag ein symptomatisches, paroxysmales Vorhofflimmern vor. In der neuesten Aktualisierung der europäischen Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern wird die Empfehlung zur Ablationstherapie bei paroxysmalen Vorhofflimmern deutlich aufgewertet, wenn die Patienten symptomatisch sind, ein niedriges Risikoprofil für Komplikationen aufweisen und die Ablation in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden soll (Camm et al., 2012):

Eine Klasse I A Empfehlung wird ausgesprochen, wenn der Patient auf mindestens ein Antiarrhythmikum therapierefraktär ist. Dies wird von einigen Studien gestützt, die einen Vorteil für die Ablationsstrategie zeigen (Jaïs et al., 2008; Packer et al., 2013). Diese Situation bestand bei 38 % der in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten.

Bei den übrigen Patienten (62 %) bestand eine Klasse IIa B Empfehlung zur Ablationsbehandlung. Diese Empfehlung wird in den aktuellen Leitlinien für die „first-line“-Therapie ausgesprochen, d.h. noch vor einem Therapieversuch mit einer antiarrhythmischen Medikation (Camm et al., 2012). Als Grundlage für diese Einschätzung werden zwei neuere Studien angeführt, die Vorteile für die Ablationstherapie in der „first-line“-Behandlung im Vergleich mit einer medikamentösen Behandlung dokumentieren konnten (Cosedis Nielsen et al. 2012; Morillo et al. 2014): In der MANTRA-PAF Studie wies die Ablationsgruppe am Ende eines zweijährigen Beobachtungszeitraums eine geringere Vorhofflimmerlast und weniger Patienten mit Vorhofflimmerrezidiven bei höherer Lebensqualität auf. Allerdings zeigte sich keine signifikante Reduzierung der kumulativen Vorhofflimmerlast über den gesamten Beobachtungszeitraum (primärer Endpunkt der Studie). Eine Schwierigkeit der Studie besteht darin, dass die Ablationsstrategie nicht mehr heutigen Therapiemaßgaben entspricht und daher das Ergebnis zugunsten der Medikamentengruppe beeinflusst haben könnte (Cosedis Nielsen et al., 2012). Die RAAFT II Studie wiederum zeigte über einen Beobachtungszeitraum von ebenfalls 2 Jahren in der Ablationsgruppe eine signifikant stärkere Reduktion der Rezidivrate. Die Lebensqualität war in beiden Studienarmen nach 2 Jahren gebessert, wobei sich kein Vorteil für eine der beiden Gruppen zeigte (Morillo et al., 2014).

Die Strategie einer frühzeitigen Ablationsbehandlung wird durch die pathophysiologische Überlegungen gestützt, dass das Ergebnis der Vorhofflimmerablation vom Vorliegen einer strukturellen Schädigung des Herzens beeinflusst wird. Das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung erhöht nicht nur die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vorhofflimmern, sondern auch für die Chronifizierung des Krankheitsbildes. Auf der anderen Seite führt ein über einen längeren Zeitraum bestehendes Vorhofflimmern zu einer weiteren Schädigung des Myokards. Daher erscheint eine frühzeitige Ablationsstrategie sinnvoll, um ein gutes Langzeitergebnis zu erreichen. Andererseits spricht für einen initialen medikamentösen Therapieversuch, dass dadurch eine Reihe von Patienten ausreichend behandelt sind und so ggfs. auf eine invasive Maßnahme verzichtet werden kann. Damit kommt einer ausführlichen Patientenaufklärung mit Erläuterung der Therapieoptionen und der derzeitigen Studienlage eine besondere Bedeutung zu.

#### **4.2 Biomarker für myokardiale Nekrose**

Im Rahmen unserer Arbeit zeigte sich eine ausgeprägte Variabilität der Herzenzymfreisetzung (Troponin I 1,7 bis 29,6 µg/l). Eine vergleichbar große Spreizung der Herzenzyme konnte auch in anderen Arbeiten bei Verwendung beider Ballongenerationen zur Pulmonalvenenisolation beobachtet werden (Bordignon et al., 2014; Casella et al., 2014; Herrera Siklódy et al., 2012; Malmberg et al., 2013b).

Bisher liegen zwei Arbeiten vor, die die Freisetzung von Troponin T nach einer Pulmonalvenenisolation mit dem alten Ballon und der „Punkt für Punkt“ Radiofrequenzablation verglichen. Dabei wurde angenommen, dass die Höhe der Troponin-Freisetzung als Surrogatparameter mit der Größe des induzierten Nekroseareals korreliert. Kühne et al. fanden höhere Troponin T-Wert bei Verwendung des Kryoballons (Kühne et al., 2010), während Siklódy et al. keinen signifikanten Unterschied nachweisen konnten (Herrera Siklódy et al., 2012). Eine weitere Untersuchung verglich den Kryoballon mit einem zirkulären Radiofrequenz-Ablationskatheter (PVAC<sup>TM</sup>, Medtronic Inc., USA) (Malmberg et al., 2013b). Diese Arbeit zeigte in der Kryoballon-Gruppe einen signifikant höheren Anstieg des Troponin I. Die Ursache für die divergierenden Ergebnisse der ersten beiden Studien könnte darin begründet sein, dass die „Punkt für Punkt“-Ablation stark von der Vorhofanatomie abhängig ist und eine individuell unterschiedliche Anzahl von Ablationspunkten zum Erreichen der Venenisolation notwendig sind. Bei der dritten Untersuchung kommt zum Tragen, dass der PVAC-Katheter ähnlich wie der Kryoballon mit jeder Anwendung ein definiertes Ablationsareal verursacht und der Wandkontakt und damit das Nekroseareal mit dem Kryoballon größer ist (Malmberg et al., 2013b).

Kürzlich wurde erstmalig eine vergleichende Untersuchung der beiden Ballongenerationen hinsichtlich der postinterventionell freigesetzten Herzenzyme (CK, hochsensitives Troponin T, LDH) durchgeführt (Bordignon et al., 2014). Dabei lagen die Werte zwar bei dem Ballon der 2. Generation im Vergleich tendenziell höher, erreichten aber interessanterweise keine statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis spricht für das Vorliegen eines vergleichbar großen Nekroseareals. Diese Beobachtung wird auch durch eine histologische Untersuchung von Coulombe et al. im Tiermodell unterstützt: Es wurden Pulmonalvenenisolationen mit beiden Ballongenerationen und unter Verwendung beider Ballongrößen (23 und 28 mm Diameter) durchgeführt. Dabei zeigte sich kein Unterschied der Läsionstiefe und der Neointimadicke (Coulombe et al., 2013).

In unserer Arbeit konnte eine schwache, negative Korrelation zwischen der Troponin I-Freisetzung und dem BMI, der Fläche des linken Vorhofs und der mittleren minimalen Ballontemperatur nachgewiesen werden. Überraschenderweise bestand keine Korrelation zwischen Troponin I und der kumulativen Ablationszeit sowie zwischen Troponin I und der minimalen Ballontemperatur. Ebenso fand sich keine Korrelation der CK und der CK-MB zum BMI, der Fläche des linken Vorhofs, der kumulativen Ablationszeit, der minimalen Ballontemperatur und der mittleren minimalen Ballontemperatur.

Ein vergrößerter linker Vorhof könnte möglicherweise durch eine daraus resultierende kleinere Kontaktfläche zwischen Ballon und Vorhofmyokard zu einem kleineren Nekroseareal und damit zu niedrigeren Troponinwerten führen.

Eine Ursache der fehlenden Korrelation zwischen Ablationszeit und Herzenzymen könnte darin begründet sein, dass das Ergebnis der Ballonablation und damit die Nekroseformation maßgeblich von einer Reihe weiterer Faktoren wie z.B. von der Pulmonalvenenanatomie, dem Wandkontakt des Ballons, der Geschwindigkeit des Temperaturabfalls und der Aufwärmzeit abhängt (Baust and Ph, 2002). Gegen einen linearen Zusammenhang zwischen Ablationszeit und Größe des Nekroseareals spricht auch eine histologische Untersuchung im Tiermodell: Andrade et al. verglichen das Nekroseareal nach Ablation über 2 oder 4 Minuten Dauer mit dem neuen Ballon. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied der Läsionstiefe festgestellt werden. Allerdings wies die Neointima bei der längeren Ablationszeit eine signifikant größere Dicke auf (Andrade et al., 2013).

Wójcik et al. untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen Biomarkern für myokardiale Nekrose (CK, CK-MB, Troponin I) und verschiedenen Parametern der Kryoballonablation (Kryoballon der 1. Generation) (Wójcik et al., 2011). Dabei zeigte sich im Gegensatz zu unserer Arbeit eine signifikante, aber schwache Korrelation der CK und CK-MB mit der medianen Ablationstemperatur (Korrelationskoeffizient  $r = 0,39$

bzw. 0,25) und eine ebenfalls schwache Korrelation der CK-MB mit der kumulativen Ablationszeit (Korrelationskoeffizient  $r = 0,36$ ) (Wójcik et al., 2011). Das Troponin I war zwar postinterventionell erhöht, zeigte aber weder eine Korrelation zur Ablationszeit noch zur Ablationstemperatur.

Der Grund für die Diskrepanz dieser Untersuchung zu unserer Arbeit bleibt unklar. Möglicherweise könnte die Verwendung der unterschiedlichen Ballongenerationen und die in der Arbeit von Wójcik et al. längere Ablationszeit bei höherer Ballontemperatur eine Rolle gespielt haben.

Für die Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenztechnik wurde die Troponin-Freisetzung in wenigen früheren Untersuchungen als Prädiktor für einen Langzeiterfolg identifiziert (Wójcik et al., 2012; Yoshida et al., 2014). Vergleichbare Daten konnten für den Kryoballon bislang nicht gezeigt werden (Bordignon et al., 2014; Casella et al., 2014), so dass der prädiktive Wert des Parameters Troponin für den Langzeiterfolg derzeit noch unklar bleibt. Als Prädiktor für den akuten Erfolg der Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon der 2. Generation erscheint das Troponin I aufgrund der vorliegenden Daten nicht geeignet zu sein.

### **4.3 Ablationsdaten**

#### **4.3.1 Akuter Ablationserfolg**

Bei der vorliegenden Untersuchung konnten alle Pulmonalvenen mit Hilfe des weiterentwickelten Kryoballons, trotz der jeweils unterschiedlichen Anatomie vollständig elektrisch isoliert werden. Dies gelang in 84 % der Fälle bereits durch die erste Kryoanwendung („first-shot“-Erfolg). Eine einmalige Ablation führte in der linken unteren Pulmonalvene mit 94,2 % signifikant am häufigsten zu einer kompletten Isolation. Zusätzliche fokale Ablationen mit Kryo- oder Radiofrequenztechnik, um Isolationslücken zu schließen, waren in keinem Fall notwendig.

In einer Metaanalyse untersuchten Andrade et al. das Ergebnis aller bis 2011 verfügbaren Studien, bei denen eine Pulmonalvenenisolation mittels eines Kryoballons der 1. Generation durchgeführt wurden. Dabei zeigte sich ein akuter Prozedurerfolg in 98,8 % (91,67 % bis 100 %) der Patienten und in 98,47 % (94,87 bis 100 %) der Pulmonalvenen (Andrade et al., 2011). Damit erscheinen die Ergebnisse der beiden Ballongenerationen auf den ersten Blick vergleichbar zu sein. Allerdings waren in der Mehrheit der analysierten Studien bei einem Teil der Patienten zusätzliche fokale Ablationen notwendig, um eine vollständige Venenisolation zu erreichen (Andrade et al., 2011).

Nach Verfügbarkeit des neuen Kryoballons 2012 wurden eine Reihe von neuen Studien initiiert. Fürnkranz et al. verglichen als erste Arbeitsgruppe die Ablationsergebnisse des Kryoballons der 1. und der 2. Generation miteinander (Fürnkranz et al., 2013a).

Dabei wurden in jede Gruppe 30 konsekutive Patienten eingeschlossen. In beiden Gruppen konnten alle Pulmonalvenen isoliert werden. Die „single-shot“-Erfolgsrate lag bei dem neuen Ballon mit im Mittel 84 % (75% bis 100%) signifikant über der des alten Ballons (im Mittel 51 %, 37% bis 60%). Interessanterweise war auch in dieser Untersuchung mit dem Ballon der 2. Generation die „first-shot“-Ablation der linken unteren Pulmonalvene am erfolgreichsten (100 %). Dies bestätigt die Ergebnisse der vorliegenden Studie.

Weitere nachfolgend erschienene Arbeiten verglichen ebenfalls die beiden Ballongenerationen miteinander und bestätigten im Wesentlichen die Daten von Fürnkranz et al. und unserer Studie. In drei Arbeiten konnte ein akuter Ablationserfolg von über 97 % in beiden Gruppen dokumentiert werden (Aytemir et al., 2014; Martins et al., 2014; Straube et al., 2014a). Aryana et al. und Liu et al. sahen eine höhere Ablationsquote mit dem Ballon der 2. Generation. Sie beschrieben einen Anstieg des Isolationserfolgs von 92,1 % auf 97,5 % bzw. von 87,7 % auf 92,7 % (Aryana et al., 2014; Liu et al., 2015).

Straube et al. und Martins et al. analysierten außerdem den „first-shot“-Erfolg der beiden Ballons. Dabei zeigte sich ein Anstieg von 79,9 % auf 91 % bzw. von 81,3 % auf 90,3 % (Martins et al., 2014; Straube et al., 2014a). Interessanterweise war auch in der Arbeit von Martin et al. der „first-shot“-Erfolg mit dem neuen Ballon in der linken unteren Pulmonalvene mit 97,3 % signifikant am höchsten.

Die besseren Erfolgsergebnisse des neuen Ballons sind sicherlich mit dem geänderten inneren Aufbau zu erklären. Essentiell für eine komplette elektrische Isolation der Pulmonalvenen ist ein guter Sitz des Kryoballons im Pulmonalvenenostium mit vollständiger Okklusion des Gefäßes. Dies wurde intraprozedural jeweils mittels Fluoroskopie und Pulmonalvenenangiographie überprüft. Eine sehr exakte koaxiale Ausrichtung war besonders bei der Verwendung des alten Ballons notwendig, da dieser die niedrigste Temperatur zirkulär in der Nähe des Ballonäquators entwickelte. Der neue Ballon besitzt aufgrund der distaleren Lage und größeren Anzahl der Öffnungen über die der flüssige Stickstoff in den Ballon injiziert wird (8 statt 4 Öffnungen) eine große homogene Kältezone der distalen Ballonhälfte. Dadurch besteht eine geringere Lageempfindlichkeit und der Ablationserfolg ist damit wahrscheinlich weniger abhängig von der Anatomie des Pulmonalvenenantrums.

#### **4.3.2 Pulmonalvenenisolation: Dynamik und topographische Unterschiede**

Durch die kontinuierliche Ableitung von Vorhofsignalen in den Pulmonalvenen (Pulmonalvenensignal) konnte bei einem Teil der ab März 2013 behandelten Patienten die Zeit bis zur Venenisolation und die Temperatur zum Isolationszeitpunkt bestimmt

werden. Dies gelang in der rechten unteren Pulmonalvene signifikant am seltensten (in 48,6 % der Fälle). In den übrigen Pulmonalvenen konnte in 57,1 % bis 65,7 % ein Echtzeit-Monitoring der Pulmonalvenensignale erfolgen. Diese Messung wurde mit Hilfe des seit 2011 verfügbaren Achieve Mapping-Katheters durchgeführt. Ohne einen solchen zentral durch das innere Ballonlumen vorgeführten Mapping-Katheter musste der Nachweis der elektrischen Isolation in einem zweiten Schritt mittels eines konventionellen Lasso-Katheters erfolgen. Dazu war entweder eine zweite transseptale Punktion oder der Wechsel von Kathetern über die Ablationsschleuse notwendig.

In den vergleichenden Untersuchungen der beiden Ballongenerationen analysierten Fürnkranz et al. und Martins et al. ebenfalls die Ableitung des Pulmonalvenensignals mittels Achieve Mapping-Katheter. Dabei konnten beide Arbeitsgruppen einen signifikanten Vorteil des neuen Ballons nachweisen. Bei Fürnkranz et al. lag die Ableitrate beim neuen Ballon bei 76 % (alt 49 %) und bei Martins et al. bei 60,3 % (alt 53,2 %) (Fürnkranz et al., 2013a; Martins et al., 2014). Diese Daten bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung.

Als Ursachen erscheinen zwei Gründe am wahrscheinlichsten (Chierchia et al., 2012; Fürnkranz et al., 2013a):

Um ein Pulmonalvenensignal zu detektieren, muss der Mapping-Katheter innerhalb der Pulmonalvenen, distal des Kryoballons so positioniert werden, dass er in Höhe der atrialen Muskelfortsätze zum Liegen kommt. Eine Position distal davon verhindert eine Signaldetektion, da die vom Vorhof in die Pulmonalvenen ziehenden Muskelfasern keine Verbindung zur Muscularis der Pulmonalvene aufweisen. In einer histologischen Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass die atrialen Muskelfortsätze in der rechten unteren Pulmonalvene am kürzesten und in der linken oberen Pulmonalvene am weitesten in die Vene hineinreichen (Saito et al., 2000). Da der Kryoballon distal eine Spitze aufweist, besteht ein Mindestabstand zwischen dem distalen Ballonende und dem Achieve Mapping Katheter, der nicht weiter verkürzt werden kann und die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass der Katheter für eine Signalaufnahme zu weit distal zu liegen kommt.

Eine weitere Schwierigkeit besteht in den durch die Anatomie und der transseptalen Punktion vorgegebenen Parametern. Die Positionierung des Kryoballons in der rechten unteren Pulmonalvene ist technisch trotz Verwendung einer steuerbaren Schleuse am schwierigsten. Da der Mapping-Katheter nicht nur zur Signalableitung, sondern auch zur Stabilisierung des Systems in der Vene dient, kann es in Abhängigkeit von der Anatomie unter Umständen nicht möglich sein, den Katheter ausreichend weit zurückzuziehen. Da der neue Ballon, wie oben ausgeführt, bei der Ablation weniger lagesensibel ist, könnte dies ein Grund für die häufigere Signalerfassung sein.

Die Ablationszeit bis zur Isolation war in unserer Untersuchung mit 44,7 bis 49,5 sec. deutlich kürzer als in einer vorangegangenen Untersuchung von Chierchia et al. mit dem alten Kryoballon (Chierchia et al., 2012). Diese Beobachtung konnte kürzlich auch im direkten Vergleich bestätigt werden: Fürnkranz et al. dokumentierten die Zeit bis zur Isolation mit 52 sec. bei Verwendung des neuen und mit 79 sec. bei Verwendung des alten Ballons (Fürnkranz et al., 2013a), während Martins et al. diese Zeiten mit 40 sec. bzw. 52 sec. bestimmten (Martins et al., 2014). Die Zeitdifferenzen waren jeweils signifikant.

Die Ursache für die kürzere Zeit bis zur Isolation beim neuen Ballon ist in der größeren Anzahl von Injektionsöffnungen mit gegenüber dem alten Ballon höheren Kühlmittelfluss (7200 versus 6200 sccm; sccm = Standardkubikzentimeter pro Minute) zu suchen, über die der flüssige Stickstoff eingepresst wird. Dadurch kommt es zu einem schnelleren Abfall der Temperatur im Ballon (Aryana et al., 2014). Bei adäquater Okklusion des Venenantrums führt dies zu einer schnelleren Läsionsbildung mit kürzerer Isolationszeit.

Interessant ist dieser Parameter insbesondere deshalb, da sich die Zeit bis zur elektrischen Isolation bei einer unvollständigen Läsion signifikant verlängert und daraus resultierend das Risiko für eine frühe Rekonnektion deutlich erhöht ist (Chun et al., 2009a; Dorwarth et al., 2011; Kühne et al., 2013a). Eine mögliche klinische Bedeutung könnte darin liegen, dass während einer laufenden Kryoablation unter kontinuierlicher Ableitung des Pulmonalvenensignals ab einem bestimmten cutoff-Wert die Ablation beendet wird, um eine Neupositionierung des Kryoballons durchzuführen. Dies könnte zur weiteren Optimierung der Intervention beitragen. Für den alten Kryoballon wurden als cutoff-Werte 83 sec. bzw. 60 sec. vorgeschlagen (Chun et al., 2009a; Dorwarth et al., 2011).

Der mögliche Zusammenhang zwischen verlängerter Isolationszeit und dem Langzeitergebnis wurde bislang in Studien nur unzureichend untersucht (Dorwarth et al., 2011; Straube et al., 2014a, 2014b).

#### **4.3.3 Intraprozedurale Ballontemperatur**

Ein guter Kontakt des Ablationsballons mit dem Gewebe bzw. eine gute Okklusion der Pulmonalvene ist für die Ablation notwendig. Bei Leckagen kann es zu einer Erwärmung durch den fließenden Blutstrom mit Ausbildung von Läsionslücken und unvollständiger elektrischer Venenisolation kommen. Eine insgesamt höhere Temperatur während der Ablation deutet daher auf eine nicht vollständige Ablation hin (Fürnkranz et al., 2011). Dies kann anhand der minimalen Ballontemperatur der jeweiligen Pulmonalvene überprüft werden.

Im Rahmen unserer Studie lag diese zwischen  $-48,1^{\circ}\text{C}$  und  $-52,7^{\circ}\text{C}$ . Es zeigte sich eine zwar signifikant, aber nur gering niedrigere Temperatur in der rechten oberen Pulmonalvene. Martins et al. fanden vergleichbare Werte und konnten weder Unterschiede zwischen den beiden Ballongenerationen noch zwischen den einzelnen Venen nachweisen (Martins et al., 2014).

Aryana et al. analysierten in einer Studie retrospektiv detailliert den Temperaturverlauf bei der Pulmonalvenenisolation mit dem Ballon der 1. und 2. Generation und konnten zeigen, dass bei dem neuen Ballon ein deutlich schnellerer Temperaturabfall erfolgte (Aryana et al., 2014). Diese Beobachtung bestätigt die oben diskutierte kürzere Zeit bis zur Isolation bei Verwendung des neuen Ballons. Allerdings wurde in dieser Studie kein intraprozedurales Mapping der Pulmonalvenensignale durchgeführt, so dass keine Aussage zur Temperatur zum Isolationszeitpunkt gemacht wurde.

Bei unserer Untersuchung lag die Temperatur zum Isolationszeitpunkt im Mittel zwischen  $-30,4^{\circ}\text{C}$  und  $-36,5^{\circ}\text{C}$  ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Pulmonalvenen. In der Arbeit von Martins et al. wurden diese Werte ebenfalls bestimmt. Dabei lag die Temperatur zum Isolationszeitpunkt bei dem neuen Ballon mit  $-32^{\circ}\text{C}$  vergleichbar niedrig, wobei in der Vergleichsgruppe mit dem alten Ballon der Wert mit  $-36^{\circ}\text{C}$  signifikant niedriger bestimmt wurde (Martins et al., 2014). Die höheren Temperaturen beim neuen Ballon sind am ehesten damit zu erklären, dass aufgrund des schnelleren Temperaturabfalls beim neuen Kryoballon eine frühere Eisbildung und damit eine schnellere elektrische Isolation erfolgt, ehe tiefere Temperaturen erreicht werden (Martins et al., 2014).

Neben des schnelleren Temperaturabfalls zu Beginn des Ablationsprozesses weist der neue Ballon auch eine signifikant längere Auftauzeit auf (Aryana et al., 2014). Die Bedeutung der verlängerten Auftauzeit für die Effektivität der Kryoballonablation unterstreicht eine Arbeit von Ghosh et al. mit dem alten Ballon (Ghosh et al., 2013a): Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Aufwärmzeit prädiktiv für eine Rekonnektion der Pulmonalvenen ist. Ghosh et al. gingen davon aus, dass neben dem schon erwähnten Effekt der intrazellulären Volumenzunahme während der Auftauphase mit daraus resultierender Zelldestruktion, eine verlängerte Aufwärmphase Ausdruck einer vermehrten Eisbildung innerhalb der Pulmonalvene ist.

#### **4.4 Interventionsdauer und Daten zur Patienten-Strahlenexposition**

Die Gesamtdauer der Intervention lag im Mittel bei 131,3 Minuten bei einer Röntgendurchleuchtungszeit von 26,8 Minuten. In kürzlich durchgeführten Studien mit ähnlichen Patientenkollektiven wurde die Prozedurdauer bei Verwendung des neuen Kryoballons mit 98 bis 154 Minuten angegeben (Aryana et al., 2014; Fürnkranz et al.,

2013a; Liu et al., 2015; Martins et al., 2014; Straube et al., 2014a). Die Durchleuchtungszeit lag zwischen 13,4 und 27 Minuten. Damit sind die Werte mit den Daten unserer Untersuchung vergleichbar. Die in diesen Untersuchungen angegebenen korrespondierenden Werte für den Kryoballon der 1. Generation lagen mit 117 bis 209 Minuten Prozedurdauer und 19,5 bis 42 Minuten Durchleuchtungsdauer signifikant über den Messwerten des weiterentwickelten Ballons. Nur in einer dieser Arbeiten wurde auch das Flächendosisprodukt angegeben (Straube et al., 2014a). Passend zur Durchleuchtungszeit zeigte sich auch hier ein signifikanter Vorteil des neuen Ballons. Das Flächendosisprodukt lag bei dem neuen Ballon bei 3148,5 cGy\*cm<sup>2</sup> und bei dem alten Ballon bei 4461,0 cGy\*cm<sup>2</sup>. Diese Werte waren niedriger als in unserer Arbeit (5920 cGy\*cm<sup>2</sup>). Als Ursachen dieser Differenz sind, neben einer leicht kürzeren Durchleuchtungszeit, ein niedrigerer BMI-Wert der Patienten und möglicherweise eine andere Bildrate bei der Fluoroskopie neben eventuellen technischen Unterschieden der Röntgenanlagen anzunehmen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Kryoballonablation gegenüber der Radiofrequenzablation eine steilere Lernkurve aufweist (Martins et al., 2014). Allerdings zeigen Studiendaten, dass auch bei dieser Intervention die Erfahrung des Untersuchers einen großen Einfluss auf die Interventionsdauer und die Röntgendurchleuchtungszeit hat. Daten ein und derselben, erfahrenen Arbeitsgruppe weisen in jüngeren Jahren deutlich kürzere Prozedurdaten auf (Chun et al., 2012a, 2009b). Wójcik et al. untersuchten retrospektiv die Ergebnisse der von 2005 bis 2012 in einem großen Zentrum mit einem Kryoballon wegen Vorhofflimmern behandelten 424 Patienten (Wójcik et al., 2014). Dabei zeigte sich von Jahr zu Jahr ein kontinuierlicher Rückgang der Prozedurzeit und der Durchleuchtungszeit. Die kürzesten Zeiten wurden für das letzte Studienjahr dokumentiert. Die Autoren führten diese kontinuierliche Entwicklung sowohl auf eine handwerkliche Lernkurve aber auch auf eine zunehmend bessere Patientenauswahl zurück. Bemerkenswert bei dieser Arbeit ist die kontinuierliche Entwicklung dieser Parameter über einen langen Zeitraum von 8 Jahren.

Beim Vergleich der verschiedenen Ballongenerationen kommt die Lernkurve umso mehr zum Tragen, da die beiden Patientengruppen mit den beiden Generationen des Kryoballons in nahezu allen Studien nacheinander untersucht wurden. Dadurch relativieren sich die in den Studien gezeigten Unterschiede.

Auf der anderen Seite sprechen eine kürzere Kälteapplikationsdauer und die verbesserten Eigenschaften des neuen Ballons für eine ballonbedingte Verkürzung der Interventionsdauer und Durchleuchtungszeit: Nach Empfehlung des Herstellers lag die Dauer der Kälteapplikation bei Verwendung des alten Ballons üblicherweise bei 300 Sekunden gegenüber 240 Sekunden bei dem Ballon der 2. Generation. Außerdem

gestaltet sich die Platzierung des neuen Ballons aufgrund der homogenen Temperatur der distalen Ballonhälfte, insbesondere bei anatomisch schwierigen Verhältnissen, einfacher.

Bei der Auswertung der radiologischen Daten anhand von BMI-Klassen konnten in unserer Arbeit bei einem BMI  $\geq 35$  signifikant erhöhte Werte des Gesamtdosisproduktes, der effektiven Strahlendosis und des zusätzlichen Lebenszeit-Krebsrisikos dokumentiert werden. Dabei zeigte sich eine stärkere Korrelation dieser Parameter mit dem BMI als mit der Gesamtdurchleuchtungszeit. Bei dem Vergleich der Patienten der höchsten BMI-Klasse  $\geq 35$  mit den normalgewichtigen Patienten war nicht nur eine Verdoppelung des medianen zusätzlichen Lebenszeit-Krebsrisikos nachweisbar, sondern es zeigte sich bei einigen stark adipösen Patienten ein überproportionaler Anstieg bis zu einer Versechsfachung des Lebenszeit-Krebsrisikos auf 0,25 %. Andere Studien, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen effektiver Strahlendosis, Krebsrisiko und BMI bei der Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon untersuchen, sind bislang nur eingeschränkt verfügbar.

Eine Arbeitsgruppe untersuchte diese Zusammenhänge bei der Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenztechnik in einer Studienpopulation von 85 Patienten (Ector et al., 2007). Die Ergebnisse sind mit den Ergebnissen unserer Untersuchung vergleichbar: Es konnte ein linearer Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Gesamtdosisprodukt, der effektiven Strahlendosis und dem zusätzlichen Lebenszeit-Krebsrisiko gezeigt werden. Der BMI korrelierte ebenfalls stärker mit dem Gesamtdosisprodukt als mit der Durchleuchtungszeit ( $r = 0,74$  versus  $0,37$ ,  $p < 0,001$ ). Die Autoren diskutierten als mögliche Ursache für diese Beobachtung, dass bei sehr langen Durchleuchtungszeiten, wie sie bei der Pulmonalvenenisolation auftreten, der relative Einfluss der Durchleuchtungszeit auf die Strahlendosis im Gegensatz zum Einfluss des BMI abnimmt (Ector et al., 2007).

Da die Adipositas, wie bereits in dieser Arbeit angeführt, ein Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern darstellt und außerdem mit einem erhöhten Risiko für ein Vorhofflimmerrezidiv nach Kryoablation vergesellschaftet ist (Aytemir et al., 2013), ist in der Zukunft mit einer steigenden Anzahl von Vorhofflimmerablationen bei adipösen Patienten zu rechnen. Dadurch wird die Notwendigkeit eines konsequenten und optimierten Strahlenschutzes insbesondere bei adipösen Patienten unterstrichen.

#### **4.5 Komplikationen**

Die Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon ist ein sehr sicheres Verfahren mit insgesamt nur geringer Komplikationsrate (Andrade et al., 2011; Mugnai et al., 2015; Packer et al., 2013). Allerdings kann es zu einer Reihe von heterogenen, klinisch be-

deutsamen Komplikationen kommen. Diese sollen im Folgenden diskutiert werden.

Die mit Abstand klinisch bedeutendste Komplikation stellt die Phrenikusparese dar. Sie tritt fast ausschließlich bei der Kryoballoonablation auf und spielt bei der Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenztechnik eine nur untergeordnete Rolle (Aryana et al., 2015; Cappato et al., 2010). In einer großen Metaanalyse von 23 Studien mit rund 1300 Patienten trat bei Verwendung des Kryoballoon der 1. Generation bei 6,38 % der Patienten eine zumindest passagere Phrenikusparese auf, wobei bei 4,73 % die Parese bei Entlassung weiter persistierte. In fast allen Fällen sistierte das Krankheitsbild im Verlauf spontan. Lediglich bei 0,37 % der Patienten konnte eine Persistenz von mehr als einem Jahr nachgewiesen werden (Andrade et al., 2011).

Die Ursache des häufigen Auftretens einer Phrenikusparese ist in der anatomischen Nähe des Nervus phrenikus zu den rechtsseitig gelegenen Pulmonalvenen begründet. Es ist bekannt, dass der Nerv anterior der rechten oberen Pulmonalvene und lateral der Vena cava superior verläuft. Der Abstand zur rechten oberen Pulmonalvene ist dabei deutlich geringer als zur rechten unteren Pulmonalvene (Fukumoto et al., 2013; Sanchez-Quintana et al., 2005; Schmidt et al., 2008). Eine anatomisch kurze Distanz zwischen der rechten oberen Pulmonalvene und der Vena cava superior ist mit einer höheren Läsionsrate assoziiert (Kühne et al., 2013b). Martins et al. wiesen in einer Untersuchung nach, dass wenn die Spitze des den Nervus phrenikus stimulierenden Katheters aufgrund der Anatomie medial des lateralen Kryoballoonrands zur Darstellung kommt, d.h. eine anatomische Nähe des Nervus phrenikus und der Ballonposition vorliegt, ein erhöhtes Komplikationsrisiko vorliegt (Martins et al., 2014).

Bereits in Untersuchungen mit dem alten Kryoballoon konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine Phrenikusparese besonders bei Verwendung des kleineren 23 mm Ballons erhöht ist, wobei dies passend zur Anatomie nahezu ausschließlich bei der Ablation der rechten oberen Pulmonalvene auftrat (Andrade et al., 2011; Neumann et al., 2008). Es wird angenommen, dass ein sehr weit distales Platziert innerhalb der Pulmonalvene das Risiko für eine Läsion erhöht. Da in einer Untersuchung von Chun et al. ein Isolationserfolg von 98 % unter ausschließlicher Verwendung des größeren 28 mm Ballon demonstriert werden konnte (Chun et al., 2009b), hat sich mittlerweile der größere Ballon als Standard-Ablationsballon etabliert.

Zur Überwachung der Patienten, um eine Phrenikusschädigung frühzeitig zu bemerken und die Kryoanwendung möglichst früh beenden zu können, werden verschiedene Verfahren eingesetzt. Eine Möglichkeit ist die regelmäßige Zwerchfellfluoroskopie unter Atemkommando während der Ablation der rechtsseitigen Venen. Eine weitere Möglichkeit ist eine direkte Stimulation des Nervus phrenikus mittels eines Katheters in der Vena cava superior oder der Vena subclavia mit einer Zykluslänge von 1000 -

1200 msec. unter palpatorischer, elektrokardiographischer oder fluoroskopischer Kontrolle. Im bisherigen Vergleich der Methoden konnten Linhart et al. zeigen, dass die Fluoroskopie der Palpation überlegen ist (Linhart et al., 2014). Dieses Verfahren wurde in unserer Studie verwendet. Allerdings wurde in mehreren Arbeiten beobachtet, dass eine Zwerchfellparese meist plötzlich eintritt, so dass ein sensitiveres Überwachungsverfahren wünschenswert wäre (Casado-Arroyo et al., 2013; Metzner et al., 2014a). Ein solches neues Verfahren ist die zusätzliche Ableitung des Zwerchfell-Elektromyogramms bei regelmäßiger Stimulation des Nervus phrenikus, um bereits bei einer Amplitudenverringerng die Kryoablation beenden zu können (Franceschi et al., 2011). Erste Studienergebnisse dieses Verfahrens sind erfolgversprechend (Franceschi et al., 2015).

Eine weitere Möglichkeit das Risiko einer persistierenden Zwerchfellparese zu senken ist eine aktive Ballondeflation durch zweimalige Betätigung des „Notaus-Schalters“ der Kryokonsole. Es konnte gezeigt werden, dass diese Maßnahme die Aufwärmzeit deutlich verkürzt und dass negative Effekte nicht zu erwarten sind (Ghosh et al., 2013b). Andererseits ist bekannt, dass sich beim neuen Ballon im Gegensatz zum alten Ballon intraprozedural eine Eiskappe auf dem Ballon innerhalb der Pulmonalvene bilden kann. In einer solchen Situation könnte die forcierte Deflation ein erhöhtes Embolierisiko darstellen (Bordignon et al., 2012).

In einer vergleichenden Untersuchung durch die Arbeitsgruppe Casado-Arroyo et al. musste bei 6,25 % der mit dem alten Ballon behandelten Patienten eine transiente Phrenikusschädigung beobachtet werden, die bis zur Entlassung vollständig reversibel war. Im Gegensatz dazu trat bei 7 der ersten 20 Patienten (35 %), die mit dem neuen Ballon behandelt wurden, eine Phrenikusparese auf (Casado-Arroyo et al., 2013). Daraufhin wurde bei den nachfolgenden 21 Patienten der Kryoballon mit weniger Anpressdruck im Venenostium platziert. Dies resultierte in einer deutlichen Reduktion der Phrenikusläsionen. Es trat nur noch bei 1 von 21 Patienten (5,8 %) eine Läsion des Phrenikus auf. Eine kürzlich erschienene Studie zeigte für eine größere Studienpopulation von 287 Patienten ein ähnliches Ergebnis (Chierchia et al., 2015): Nach einer Modifizierung des Ballonanpressdrucks konnte eine Reduktion der Phrenikusparenen von 35 % auf 8 % beobachtet werden. Davon waren 5,2 % transiente und 2,8 % persistierende Nervenläsionen. Nach 1 Jahr Nachbeobachtung war nur noch bei 1 Patienten (0,35 %) eine Phrenikusschädigung nachweisbar.

Unsere Komplikationsrate von 5,2 % für eine transiente Phrenikusparese und von 1,7 % für eine bei Entlassung persistierende Phrenikusparese (subklinisch) bestätigt die bisherigen Studiendaten zu diesem Thema.

Zusammenfassend ist das Risiko für eine Phrenikusparese bei Verwendung des neuen

Ballon leicht erhöht, wobei bei einer vorsichtigeren, weniger aggressiven Handhabung des Ballons und konsequenter Kontrolle der Zwerchfellfunktion die Inzidenz einer bei Entlassung des Patienten persistierenden Parese bei 0-6 % der Patienten liegt (Casado-Arroyo et al., 2013; Chierchia et al., 2015; Martins et al., 2014; Metzner et al., 2014a; Saitoh et al., 2015). In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist die Parese asymptomatisch und sistiert innerhalb eines Jahres (Casado-Arroyo et al., 2013; Chierchia et al., 2015; Saitoh et al., 2015).

Trotz Abbruch des Ablationsvorgangs im Falle einer Zwerchfellparese war die Isolation der betroffenen Pulmonalvenen in den derzeit vorliegenden Studien immer erfolgreich wobei sich auch im langfristigen Ergebnis kein Unterschied zu den übrigen „vollständig“ abladierten Venen zeigte (Casado-Arroyo et al., 2013; Chierchia et al., 2015; Saitoh et al., 2015).

Ösophagusläsionen bis hin zur Perforation und Ausbildung einer atrial-ösophagealen Fistel sind als mögliche Komplikationen der Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenztechnik bekannt (Calkins et al., 2012; Cappato et al., 2010). Atrial-ösophageale Fisteln stellen zwar eine seltene Komplikation dar, weisen aber eine sehr hohe Letalität auf (Nair et al., 2014; Singh et al., 2013)

Bei Verwendung des Kryoballons der 1. Generation zur Pulmonalvenenisolation wiesen in einer Studie 17 % der Patienten asymptomatische Ösophagusulzerationen auf (Ahmed et al., 2009), während zwei weitere Studien keine Ulzerationen nachweisen konnten (Fürnkranz et al., 2010; Schmidt et al., 2010). Atrial-ösophageale Fisteln wurde bislang nur als Einzelfallberichte bei 3 Patienten, die mit dem alten Ballon behandelt wurden, und bei 3 Patienten, die mit dem neuen Ballon behandelt wurden beschrieben (Kawasaki et al., 2014; Lim et al., 2014; Stöckigt et al., 2012).

In 2 neueren Studien mit dem Kryoballon der 2. Generation wurde bei 12 % bzw. 19 % der Patienten eine ösophageale Läsion dokumentiert (Fürnkranz et al., 2013b; Metzner et al., 2013b). Dabei konnte gezeigt werden, dass eine niedrige intraprozedural gemessene Temperatur im Ösophagus prädiktiv für das Auftreten einer solchen Komplikation ist. Fürnkranz et al. schlugen als „cutoff“- Temperatur 12 °C vor und untersuchten dies in einer nachfolgenden Arbeit (Fürnkranz et al., 2015): Bei Anwendung eines „cutoff“-Wertes von  $\leq 12$  °C konnte die Inzidenz von Ösophagusläsionen von 18,8 % auf 7,1 % bzw. bei einem „cutoff“-Wert von  $\leq 15$  °C auf 1,5 % gesenkt werden. Trotzdem gelang in allen Fällen die Isolation der Pulmonalvenen.

In unserer Arbeit trat lediglich bei 2 Patienten ein Temperaturabfall unter 12 °C auf, so dass die Kryotherapie abgebrochen wurde. In Kenntnis der neuen, letztgenannten Untersuchung erscheint ein „cutoff“-Wert von  $\leq 15$  °C sinnvoll.

Die Pulmonalvenenstenose bzw. die Pulmonalvenenokklusion ist eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation, die insbesondere für die Radiofrequenzablation der Pulmonalvenen beschrieben wurde (Cappato et al., 2010; Nilsson et al., 2004; Rostamian et al., 2014). Hauptrisikofaktor ist dabei eine Ablation innerhalb der Pulmonalvenen selbst, so dass heutzutage darauf geachtet wird, außerhalb der Ostien zu intervenieren. (Calkins et al., 2012; Holmes et al., 2009b).

Bei der Kryoballon-Ablation ist die Pulmonalvenenstenose als Komplikation eine Rarität und wurde in der Meta-Analyse von Andrade et al. lediglich bei 0,9 % der Patienten radiologisch diagnostiziert, wobei nur 0,17 % der Patient klinische Beschwerden hatten (Andrade et al., 2011). Im Gegensatz dazu fand sich in der US-amerikanischen STOP AF-Studie eine Stenoserate von 3,1 % (Packer et al., 2013). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass in dieser Studie eine andere Definition als sonst üblich zugrundegelegt wurde, die den Stenosegrad eher überschätzt. Außerdem zeigte sich, dass bei den 10 stenosierten Pulmonalvenen in 4 Fällen ausschließlich der kleinere 23 mm Ballon und in 6 Fällen sowohl der kleinere als auch der größere Ballon eingesetzt wurden (Packer et al., 2013). Aufgrund der bekannt höheren Komplikationsrate des kleineren Ballons, wird derzeit üblicherweise der kleinere Ballon nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt (Chun et al., 2009b).

Bislang wurde nur ein einziger Fallbericht veröffentlicht, in dem von einer mäßigen Pulmonalvenenstenose nach der Behandlung mit dem neuen Kryoballon berichtet wurde (Miyazaki et al., 2015).

Unsere Untersuchung konnte bei 12 nachuntersuchten Patienten radiologisch eine Stenosierung der behandelten PV sicher ausschliessen.

Neben den schon diskutierten sind noch weitere Komplikationen beschrieben worden, die aber eine eher untergeordnete Rolle spielen.

In unserer Studie trat bei 3 Patienten ein subklinischer Perikarderguss auf, wobei sich der Befund in einem Fall bis zur Entlassung komplett zurückbildete und in den beiden übrigen Fällen konstant bis zur Entlassung an der Nachweisgrenze dokumentieren ließ. In der Literatur ist die Inzidenz für einen Perikarderguss bei Verwendung des alten Ballons mit 0,89 % und für eine Perikardtampnade mit 0,57 % beschrieben (Andrade et al., 2011).

Thrombembolische Ereignisse, insbesondere transitorisch ischämische Attacken und ischämische Hirninsulte wurden in 0,57 % der Fälle dokumentiert (Andrade et al., 2011). Komplikationen des Gefäßzugangs wurden in 1,79 % der Fälle berichtet, wobei in etwa zu gleichen Anteilen AV-Fisteln, Aneurysmata spuria und transfusionbedürftige

Blutungen auftraten (Andrade et al., 2011). Unsere Ergebnisse bestätigen hinsichtlich dieser Aspekte die Sicherheit der Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon.

#### **4.6 Limitationen**

Die zentrale Limitation unserer Untersuchung war die nicht konsequent durchführbare Langzeitkontrolle der Patienten. Damit ist über die Effekte der dokumentierten ablationsinduzierten Myokardnekrose hinsichtlich des langfristigen Ablationserfolges keine Aussage möglich. Die Bedeutung der singulären im Vergleich zu den multiplen Kontrollen der Nekroseparameter wurde bereits vorstehend eingeschränkt. Ein Vergleich zur Effektivität der beiden Ballongenerationen war nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

#### **4.7 Ausblick**

Nach einer Ankündigung der Herstellerfirma des Kryoballonsystems, erhielt eine weiterentwickelte Version des Kryoballons im Mai 2015 die europäische CE- und die US-amerikanische FDA-Zulassung. Der Ballon soll ab Herbst 2015 frei verfügbar sein (Medtronic Pressemitteilung vom 12.05.2015). Diese 3. Generation (Arctic Front Advance ST™, Medtronic Inc., USA) soll eine gegenüber der 2. Generation verkürzte distale Spitze aufweisen, so dass während der Intervention der Abstand zwischen dem distalen Ballonende und dem zirkulären Mapping-Katheter weiter verkürzt werden kann.

Das könnte dazu beitragen, dass bei einem noch höheren Anteil der Patienten eine kontinuierliche Ableitung des Pulmonalvenensignals und damit die Zeit bis zur Isolation bestimmt werden kann. Diese zusätzliche Information könnte in zukünftigen Studien dazu genutzt werden, die optimale Dauer der Kryoabgabe zu bestimmen. Bislang wird empfohlen, uniform jede Vene über einen Zeitraum von 240 Sekunden zu abladieren (Vorgänger-Ballon 300 Sekunden). Bei kontinuierlicher Messung des Pulmonalvenensignals wäre z.B. ein für jede Vene individualisiertes Vorgehen möglich. Denkbar wäre eine Ablationszeit bestehend aus zwei Anteilen: Die für jede Vene individuell unterschiedliche Zeit bis zur Isolation + eine uniforme zusätzliche Zeitdauer. Ein solch optimiertes Vorgehen könnte die kumulative Ablationszeit weiter verkürzen und hätte neben einer Reduzierung der Strahlendosis und der Prozedurdauer eventuell eine weitere Reduzierung der Komplikationsrate zur Folge. Insbesondere eine Reduzierung des Risikos für eine Phrenikusparese und eine Ösophagusläsion erscheint möglich.

Ein weiterer Ansatz zur Optimierung der kumulativen Ablationszeit stellt eine uniforme Verkürzung der Ablationszeit z.B. auf 180 Sekunden für jede Pulmonalvene dar. Für ein solches Vorgehen spricht die schon zitierte Untersuchung im Tiermodell (Andrade et

al., 2013). In dieser Arbeit zeigten sich vergleichbare Nekroseareale ohne einen signifikanten Unterschied der Läsionstiefe bei einer Ablationszeit von entweder 120 Sekunden oder 240 Sekunden.

Chierchia et al. stellten 2014 erstmalig eine kleine Studie vor, die das Konzept der uniform verkürzten Ablationszeit verfolgte (Chierchia et al., 2014a). Bei einer Ablationsdauer von 180 Sekunden konnte bei 91 % der Venen mit der ersten Kryoapplikation eine komplette elektrische Isolation erreicht werden. Nach 5,7 Monaten lag die Erfolgsrate bei 82 %. Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte in einer Nachfolgearbeit diese Vorgehensweise in einer größeren Patientenpopulation von 143 Studienteilnehmern (Ciconte et al., 2015). Nach 12 Monaten waren 80,4 % der Patienten rezidivfrei. Damit sind die Ergebnisse bei 180 Sekunden Ablationsdauer zumindest in den genannten Untersuchungen mit dem herkömmlichen Vorgehen vergleichbar (Fürnkranz et al., 2014; Metzner et al., 2014b; Saitoh et al., 2015). Weitere prospektiv-randomisierte Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven und längerer Nachbeobachtungszeit sind allerdings notwendig, um die Auswirkung auf den langfristigen Erfolg und insbesondere auf die Komplikationsrate zu klären.

Ebenfalls in der Diskussion ist der Verzicht auf die bislang empfohlene und daher übliche zusätzliche „Sicherheitsablation“ („safety-freeze“ oder „bonus-freeze“) nach bereits erfolgreicher Isolation der Zielvene. Eine bereits 2012 veröffentlichte kleinere Studie mit dem alten Kryoballon verglich in 2 Gruppen (27 versus 25 Patienten) das Ablationsergebnis bei Verzicht bzw. bei Abgabe einer Sicherheitsablation (Chun et al., 2012b). Dabei ergab sich zwar kein Unterschied im Ablationserfolg, aber dafür in der Komplikationsrate. In der Gruppe mit der Sicherheitsablation traten bei 3 Patienten Phrenikuspareesen auf, während in der Vergleichsgruppe keine solche Komplikation auftrat.

Zusammenfassend ist in der nahen Zukunft mit Studienergebnissen zu rechnen, die durch neue prozedurale Strategien und durch weitere Verbesserungen des Kryoballonsystems die Effektivität der Ablation, die Prozedurdauer, die Strahlendosis mit dem verbundenen Krebsrisiko und das Risiko für Komplikationen weiter verringern.

## **5. Zusammenfassung**

Vorhofflimmern besitzt aufgrund einer hohen und in der Zukunft weiter zunehmenden Prävalenz eine große gesellschaftliche Bedeutung. Wichtige Faktoren sind neben der mit der Erkrankung verbundenen Morbidität und erhöhten Mortalität auch die aufgrund klinischer Beschwerden deutlich eingeschränkte Lebensqualität. Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern stellt eine Therapie zum Erhalt des Sinusrhythmus eine wichtige Therapieoption dar. Neben der medikamentösen Behandlung hat sich seit einigen Jahren die interventionelle Ablationstherapie etabliert. Dazu kann neben anderen Verfahren auch ein Kryoballonsystem eingesetzt werden.

Seit Oktober 2012 steht eine weiterentwickelte Generation des Kryoballons zur Verfügung. Zur Untersuchung der Ablationseigenschaften des neuen Ballons wurde eine Analyse der Ablationsbehandlung von 58 konsekutiv im Klinikum Kassel behandelten Patienten durchgeführt.

Die Troponin I-Freisetzung zeigte eine große Variabilität und korrelierte schwach negativ mit dem BMI, der Vorhofgröße und der mittleren minimalen Ballontemperatur. Interessanterweise fand sich keine Korrelation des Troponin I mit der kumulativen Ablationszeit und keine Korrelation der CK und der CK-MB mit den genannten Parametern.

Die Ablationsergebnisse zeigten eine hohe Effektivität des neuen Ballons: Alle Pulmonalvenen konnten erfolgreich ablatiert werden, wobei dies in 84 % der Fälle bereits mit der ersten Kryoanwendung gelang. Die Ablationszeit bis zur elektrischen Isolation der Pulmonalvene war kürzer als bei vergleichbaren Untersuchungen mit dem Ballon der 1. Generation. Es konnten nur geringe lokoregionale Unterschiede zwischen den einzelnen Pulmonalvenen beobachtet werden.

Die effektive Strahlendosis und das zusätzliche Lebenszeit-Krebsrisiko korrelierten stärker mit dem BMI als mit der Durchleuchtungszeit. Dabei zeigte sich bei den stark übergewichtigen Patienten ( $\text{BMI} \geq 35$ ) ein besonderes Risiko mit einem bis zu sechsfach erhöhten Krebsrisiko.

## **6. Summary**

The high and increasing prevalence of atrial fibrillation accords it an increasing social relevance. The major issues involved with this phenomenon include the associated morbidity, elevated mortality and the remarkable reduction in the quality of life of its sufferers. A therapy for preserving sinus rhythm is an important therapy option for patients with paroxysmal atrial fibrillation. In addition to the conventional treatment with drugs, interventional ablation therapy has been established a few years ago. One method to this end involves a cryoballoon system.

A second generation of the cryoballoon became available in October 2012. A recent study conducted at the Klinikum Kassel studied the ablation characteristics of the new balloon involving 58 patients. The troponin I release revealed considerable variation and correlated slightly negative with the BMI, the size of the atrium and the mean minimal balloon temperature. Interestingly, there was no correlation between troponin I and the cumulative ablation time and no correlation between the CK or the CK-MB and all the parameters mentioned.

The ablation results showed the new balloon to be high effective: all pulmonary veins were ablated completely. 84 percent of the first cryo applications were successful. The ablation time to isolation of the pulmonary vein was shorter than that with the balloon of the first generation. Only little regional differences between the pulmonary veins were observed.

The effective dose of radiation and the attributable lifetime cancer risk correlated more strongly with the BMI than with the fluoroscopy time. The cancer risk in highly obese patients (BMI  $\geq$  35) increased up to six times.

## 7. Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
ACT	activated clotting time
BMI	body mass index
CK	Kreatininkinase
CK-MB	MB-Anteil der Kreatininkinase
CFAE	complex fractionated atrial electrogram
CS-Katheter	Koronarsinus-Katheter
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
ECAS	European Cardiac Arrhythmia Society
EKG	Elektrokardiogramm
EHRA	European Heart Rhythm Association
FIRM	focal impulse and rotor modulation
HIFU	high-energy focused ultrasound
HRS	Heart Rhythm Society
ICE	intracardial echocardiography
INR	international normalized ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAO	left anterior oblique
LDH	Laktatdehydrogenase
LOPV	linke obere Pulmonalvene
LUPV	linke untere Pulmonalvene
N <sub>2</sub> O	Stickstoffmonoxid
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
RAO	right anterior oblique
ROPV	rechte obere Pulmonalvene
RUPV	rechte untere Pulmonalvene
TIA	transitorisch ischämische Attacke

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz von Vorhofflimmern .....	4
Abbildung 2: Altersverteilung der US-Bevölkerung mit Vorhofflimmern.....	5
Abbildung 3: Prävalenz von Vorhofflimmern in Deutschland.....	5
Abbildung 4: Prognostizierte Bevölkerung mit Vorhofflimmern.....	6
Abbildung 5: Präparat der Vorhofwand mit Übergang zu den Pulmonalvenen.....	11
Abbildung 6: Präparat des Übergangs vom linken Vorhof zur Pulmonalvene .....	11
Abbildung 7: Darstellung der Vorhöfe mit den wichtigsten Vorhofflimmertriggern .....	12
Abbildung 8: Therapiemanagement von Vorhofflimmern. ....	19
Abbildung 9: Schnittführung der Cox-Maze I- und der Cox-Maze III-Operation.....	20
Abbildung 10: Gebräuchliche Ablationslinien zur Pulmonalvenenisolation.....	22
Abbildung 11: Kryoablationssystem.....	28
Abbildung 12: Steuerbare Schleuse. ....	29
Abbildung 13: Aufbau des Kryoballons. ....	30
Abbildung 14: Kryoballon mit Mapping-Katheter .....	30
Abbildung 15: Anordnung der Monitore im Herzkatheterlabor.....	31
Abbildung 16: Venographie der Pulmonalvenen .....	32
Abbildung 17: Fluoroskopische Darstellung des Ablationsvorgangs .....	33
Abbildung 18: Kryokonsole und Bildschirm der Kryokonsole. ....	34
Abbildung 19: Verteilung der CK nach Klassen .....	39
Abbildung 20: Verteilung der CK-MB nach Klassen.....	39
Abbildung 21: Verteilung der Troponinwerte nach Klassen.....	39
Abbildung 22: Zeit bis zur Pulmonalvenenisolation.....	42
Abbildung 23: Temperatur zum Isolationszeitpunkt .....	43
Abbildung 24: Minimale Ballontemperatur .....	43
Abbildung 25: Gesamtdosisprodukt nach BMI-Klassen. ....	46
Abbildung 26: Effektive Strahlendosis nach BMI-Klassen.....	46
Abbildung 27: Krebsrisiko nach BMI-Klassen. ....	46

### 7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EHRA-Score .....	3
Tabelle 2: Risikofaktoren für Vorhofflimmern I .....	7
Tabelle 3: Risikofaktoren für Vorhofflimmern II. ....	7
Tabelle 4: CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc-Score.....	15
Tabelle 5: HAS-BLED-Score .....	15
Tabelle 6: Klinische Daten der Studienpatienten .....	37
Tabelle 7: Risikofaktoren der Studienpatienten für einen Apoplex. ....	38
Tabelle 8: Vitien der Studienpatienten. ....	38
Tabelle 9: Biomarker der myokardialen Nekrose .....	38
Tabelle 10: Korrelation der Biomarker mit verschiedenen Parametern .....	40
Tabelle 11: Pulmonalvenensignal und Ablationserfolg nach einmaliger Ablation .....	41
Tabelle 12: Ablationsparameter .....	44
Tabelle 13: Röntgendaten der Pulmonalvenenisolation .....	44
Tabelle 14. Zusätzliche Ablationen. ....	47
Tabelle 15: Komplikationen .....	48
Tabelle 16: Antikoagulation prä- und postinterventionell.....	48
Tabelle 17: Begleitmedikation prä- und postinterventionell. ....	49

## 8. Literaturverzeichnis (alphabetisch)

Abdulla, J., and Nielsen, J.R. (2009). Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 11, 1156–1159.

Ad, N. (2007). The Cox-Maze procedure: History, results, and predictors for failure. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 20, 65–71.

Afzal, M.R., Chatta, J., Samanta, A., Waheed, S., Mahmoudi, M., Vukas, R., Gunda, S., Reddy, M., Dawn, B., and Lakkireddy, D. (2015). Use of Contact Force Sensing Technology During Radiofrequency Ablation Reduces Recurrence of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Rhythm*. Published online. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.06.026>.

Ahmad, Y., Lip, G.Y.H., and Lane, D.A. (2013). Recent developments in understanding epidemiology and risk determinants of atrial fibrillation as a cause of stroke. *Can. J. Cardiol.* 29, S4–S13.

Ahmed, H., Neuzil, P., d'Avila, A., Cha, Y.M., Laragy, M., Mares, K., Brugge, W.R., Forcione, D.G., Ruskin, J.N., Packer, D.L., et al. (2009). The esophageal effects of cryoenergy during cryoablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 6, 962–969.

Allessie, M., Ausma, J., and Schotten, U. (2002). Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 54, 230–246.

Andrade, J.G., Khairy, P., Guerra, P.G., Deyell, M.W., Rivard, L., Macle, L., Thibault, B., Talajic, M., Roy, D., and Dubuc, M. (2011). Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 8, 1444–1451.

Andrade, J.G., Dubuc, M., Guerra, P.G., Landry, E., Coulombe, N., Leduc, H., Rivard, L., MacLe, L., Thibault, B., Talajic, M., et al. (2013). Pulmonary vein isolation using a second-generation cryoballoon catheter: A randomized comparison of ablation duration and method of deflation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 24, 692–698.

Arentz, T., Weber, R., Bürkle, G., Herrera, C., Blum, T., Stockinger, J., Minners, J., Neumann, F.J., and Kalusche, D. (2007). Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation* 115, 3057–3063.

Arora, R., Verheule, S., Scott, L., Navarrete, A., Katari, V., Wilson, E., Vaz, D., and Olgin, J.E. (2003). Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 107, 1816–1821.

Aryana, A., Morkoch, S., Bailey, S., Lim, H.W., Sara, R., d'Avila, A., and O'Neill, P.G. (2014). Acute procedural and cryoballoon characteristics from cryoablation of atrial fibrillation using the first- and second-generation cryoballoon: a retrospective comparative study with follow-up outcomes. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 41, 177–186.

Aryana, A., Singh, S.M., Kowalski, M., Pujara, D.K., Cohen, A.I., Singh, S.K., Aleong, R.G., Banker, R.S., Fuenzalida, C.E., Prager, N., et al. (2015). Acute and Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon Versus Open-Irrigated Radiofrequency: A Multicenter Experience. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 26, 832–839.

Attuel, P., Childers, R., Cauchemez, B., Poveda, J., Mugica, J., and Coumel, P. (1982). Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int. J. Cardiol.* 2, 179–197.

Aytemir, K., Oto, A., Canpolat, U., Sunman, H., Yorgun, H., Şahiner, L., and Kaya, E.B. (2013). Immediate and medium-term outcomes of cryoballoon-based pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: single-centre experience. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 38, 187–195.

Aytemir, K., Gurses, K.M., Yalcin, M.U., Kocyigit, D., Dural, M., Evranos, B., Yorgun, H., Ates, a. H., Sahiner, M.L., Kaya, E.B., et al. (2014). Safety and efficacy outcomes in patients undergoing pulmonary vein isolation with second-generation cryoballoon. *Europace* 17, 379–387.

BAATAF investigators (1990). The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 323, 1505–1511.

Baber, U., Howard, V.J., Halperin, J.L., Soliman, E.Z., Zhang, X., McClellan, W., Warnock, D.G., and Muntner, P. (2011). Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 4, 26–32.

Baust, J.G., and Gage, A. a (2005). The molecular basis of cryosurgery. *BJU Int.* 95, 1187–1191.

Baust, J.G., and Ph, D. (2002). Cryotherapeutic Intervention in Cardiovascular Disease. *Inst. Biomed. Technol. SUNY.*

Baykaner, T., Lalani, G.G., Schricker, A., Krummen, D.E., and Narayan, S.M. (2014). Mapping and ablating stable sources for atrial fibrillation: summary of the literature on Focal Impulse and Rotor Modulation (FIRM). *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 237–244.

Benjamin, E.J., Levy, D., and Vaziri, S.M. (1994). Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort The Framingham Heart Study. *JAMA* 271, 840–844.

Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., Silbershatz, H., Kannel, W.B., and Levy, D. (1998). Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 98, 946–952.

Bordignon, S., Fürnkranz, A., Schmidt, B., and Chun, K.R.J. (2012). Remaining ice cap on second-generation cryoballoon after deflation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 5, e98–e99.

Bordignon, S., Fürnkranz, A., Dugo, D., Perrotta, L., Gunawardene, M., Bode, F., Klemm, A., Nowak, B., Schulte-Hahn, B., Schmidt, B., et al. (2014). Improved lesion formation using the novel 28 mm cryoballoon in atrial fibrillation ablation: Analysis of biomarker release. *Europace* 16, 987–993.

Brüggenjürgen, B., Reinhold, T., McBride, D., and Willich, S.N. (2010). Vorhofflimmern – epidemiologische, ökonomische und individuelle Krankheitsbelastung. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 135, 21–25.

Burstein, B., and Nattel, S. (2008). Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51, 802–809.

Calkins, H., Kuck, K.H., Cappato, R., Brugada, J., John Camm, A., Chen, S.A., Crijns, H.J.G., Damiano, R.J., Davies, D.W., DiMarco, J., et al. (2012). 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* *33*, 171–257.

Camm, a J., Kirchhof, P., Lip, G.Y.H., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I.C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., et al. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* *31*, 2369–2429.

Camm, a J., Lip, G.Y.H., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S.H., Hindricks, G., and Kirchhof, P. (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*, 2719–2747.

Cappato, R., Calkins, H., Chen, S.A., Davies, W., Iesaka, Y., Kalman, J., Kim, Y.H., Klein, G., Natale, A., Packer, D., et al. (2010). Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* *3*, 32–38.

Carlsson, J. ör., Miketic, S., Windeler, J. ürge., Cuneo, A., Haun, S., Micus, S., Walter, S., and Tebbe, U. (2003). Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* *41*, 1690–1696.

Casado-Arroyo, R., Chierchia, G.B., Conte, G., Levinstein, M., Sieira, J., Rodriguez-Mañero, M., Di Giovanni, G., Baltogiannis, Y., Wauters, K., De Asmundis, C., et al. (2013). Phrenic nerve paralysis during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A comparison between the first- and second-generation balloon. *Heart Rhythm* *10*, 1318–1324.

Casella, M., Dello Russo, A., Russo, E., Al-Mohani, G., Santangeli, P., Riva, S., Fassini, G., Moltrasio, M., Innocenti, E., Colombo, D., et al. (2014). Biomarkers of myocardial injury with different energy sources for atrial fibrillation catheter ablation. *Cardiol. J.* *21*, 516-523.

Chaldoupi, S.M., Loh, P., Hauer, R.N.W., De Bakker, J.M.T., and Van Rijen, H.V.M. (2009). The role of connexin 40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* *84*, 15–23.

Chen, Y.J., Chen, S.A., Chang, M.S., and Lin, C.I. (2000). Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* *48*, 265–273.

Chen, Y.J., Chen, S.A., Chen, Y.C., Yeh, H.I., Chan, P., Chang, M.S., and Lin, C.I. (2001). Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation* *104*, 2849–2854.

Chierchia, G., Mugnai, G., Hunuk, B., Ströker, E., Velagic, V., Saitoh, Y., Irfan, G., Hacıoglu, E., Ciconte, G., Brugada, P., et al. (2015). Impact on Clinical Outcome of Premature Interruption of Cryoenergy Delivery due to Phrenic Nerve Palsy during Second Generation Cryoballoon Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J.*

Chierchia, G.B., Di Giovanni, G., Ciconte, G., De Asmundis, C., Conte, G., Sieira-Moret, J., Rodriguez-Mañero, M., Casado, R., Baltogiannis, G., Namdar, M., et al. (2014). Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up. *Europace* 16, 639–644.

Chierchia, G.B., Di Giovanni, G., Sieira-Moret, J., de Asmundis, C., Conte, G., Rodriguez-Manero, M., Casado-Arroyo, R., Baltogiannis, G., Paparella, G., Ciconte, G., et al. (2014a). Initial experience of three-minute freeze cycles using the second-generation cryoballoon ablation: acute and short-term procedural outcomes. *J. Interv. Card. Electrophysiol* 39, 145–151.

Chierchia, G.-B.B., de Asmundis, C., Namdar, M., Westra, S., Kuniss, M., Sarkozy, A., Bayrak, F., Ricciardi, D., Casado-Arroyo, R., Rodriguez Manero, M., et al. (2012). Pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation using the novel Achieve inner lumen mapping catheter: A feasibility study. *Europace* 14, 962–967.

Chugh, S.S., Blackshear, J.L., Shen, W.K., Hammill, S.C., and Gersh, B.J. (2001). Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37, 371–378.

Chun, K.J., Bordignon, S., Gunawardene, M., Urban, V., Kulikoglu, M., Schulte-Hahn, B., Nowak, B., and Schmidt, B. (2012a). Single transseptal big Cryoballoon pulmonary vein isolation using an inner lumen mapping catheter. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 35, 1304–1311.

Chun, K.R.J., Fürnkranz, A., Metzner, A., Schmidt, B., Tilz, R., Zerm, T., Köster, I., Nuyens, D., Wissner, E., Ouyang, F., et al. (2009a). Cryoballoon pulmonary vein isolation with real-time recordings from the pulmonary veins. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 20, 1203–1210.

Chun, K.R.J., Fürnkranz, A., Köster, I., Metzner, A., Tönnis, T., Wohlmuth, P., Wissner, E., Schmidt, B., Ouyang, F., and Kuck, K.H. (2012b). Two versus one repeat freeze-thaw cycle(s) after cryoballoon pulmonary vein isolation: the alster extra pilot study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 23, 814–819.

Chun, K.-R.J., Schmidt, B., Metzner, A., Tilz, R., Zerm, T., Köster, I., Fürnkranz, A., Koektuerk, B., Konstantinidou, M., Antz, M., et al. (2009b). The “single big cryoballoon” technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur. Heart J.* 30, 699–709.

Ciconte, G., de Asmundis, C., Sieira, J., Conte, G., Di Giovanni, G., Mugnai, G., Saitoh, Y., Baltogiannis, G., Irfan, G., Coutiño-Moreno, H.E., et al. (2015). Single 3-minute freeze for second-generation cryoballoon ablation: One-year follow-up after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 12, 673–680.

Connolly, S.J., Laupacis, A., Gent, M., Roberts, R.S., Cairns, J.A., and Joyner, C. (1991). Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 18, 349–355.

Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P.A., Themeles, E., Varrone, J., et al. (2009). Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *Stuart. N. Engl. J. Med.* 361, 1139–1151.

Connolly, S.J., Eikelboom, J., Joyner, C., Diener, H.-C., Hart, R., Golitsyn, S., Flaker, G., Avezum, A., Hohnloser, S.H., Diaz, R., et al. (2011). Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* *364*, 806–817.

Cosedis Nielsen, J., Johannessen, A., Raatikainen, P., Hindricks, G., Walfridsson, H., Kongstad, O., Pehrson, S., Englund, A., Hartikainen, J., Mortensen, L.S., et al. (2012). Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* *367*, 1587–1595.

Coulombe, N., Paulin, J., and Su, W. (2013). Improved in vivo performance of second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* *24*, 919–925.

Coumel, P. (1994). Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur. Heart J.* *15 Suppl A*, 9–16.

Coumel, P. (1996). Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* *7*, 999–1007.

Cox, J.L. (2004). Surgical treatment of atrial fibrillation: A review. *Europace* *5*, 20–29.

Cox, J.L., Jaquiss, R.D., Schuessler, R.B., and Boineau, J.P. (1995a). Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* *110*, 473–484.

Cox, J.L., Jaquiss, R.D., Schuessler, R.B., and Boineau, J.P. (1995b). Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the maze III procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* *110*, 485–495.

Cox, J.L., Schuessler, R.B., Lappas, D.G., and Boineau, J.P. (1996). An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann. Surg.* *224*, 267–275.

Cui, Y.Q., Sun, L.B., Li, Y., Xu, C.L., Han, J., Li, H., and Meng, X. (2008). Intraoperative Modified Cox Mini-Maze Procedure for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* *85*, 1283–1289.

Damiano, R.J., Schwartz, F.H., Bailey, M.S., Maniar, H.S., Munfakh, N.A., Moon, M.R., and Schuessler, R.B. (2011). The Cox maze IV procedure: Predictors of late recurrence. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* *141*, 113–121.

Daoud, E.G., Bogun, F., Goyal, R., Harvey, M., Man, K.C., Strickberger, S.A., and Morady, F. (1996). Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* *94*, 1600–1606.

Deneke, T., Müller, P., Halbfaß, P., Szöllösi, A., Roos, M., Krug, J., Fochler, F., Schade, A., Schmitt, R., Christopoulos, G., et al. (2015). Effect of different ablation settings on acute complications using the novel irrigated multipolar radiofrequency ablation catheter (nMARQ). *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* Accepted article. Published online. <http://dx.doi.org/10.1111/jce.12736>.

De Denus, S., Sanoski, C.A., Carlsson, J., Opolski, G., and Spinler, S.A. (2005). Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* *165*, 258–262.

Dorwarth, U., Schmidt, M., Wankerl, M., Krieg, J., Straube, F., and Hoffmann, E. (2011). Pulmonary vein electrophysiology during cryoballoon ablation as a predictor for procedural success. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 32, 205–211.

Dukkipati, S.R., Neuzil, P., Skoda, J., Petru, J., D'Avila, A., Doshi, S.K., and Reddy, V.Y. (2010). Visual balloon-guided point-by-point ablation reliable, reproducible, and persistent pulmonary vein isolation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 3, 266–273.

EAFB study group (1993). Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFB (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 342, 1255–1262.

Ector, J., Dragusin, O., Adriaenssens, B., Huybrechts, W., Willems, R., Ector, H., and Heidbüchel, H. (2007). Obesity Is a Major Determinant of Radiation Dose in Patients Undergoing Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50, 234–242.

Elvan, A., Wylie, K., and Zipes, D.P. (1996). Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling. *Circulation* 94, 2953–2960.

Ezekowitz, M.D., Bridgers, S.L., James, K.E., Carliner, N.H., Colling, C.L., Gornick, C.C., Krause-Steinrauf, H., Kurtzke, J.F., Nazarian, S.M., and Radford, M.J. (1992). Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N. Engl. J. Med.* 327, 1406–1412.

Fareh, S., Villemaine, C., and Nattel, S. (1998). Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 98, 2202–2209.

Feinberg, W.M., Blackshear, J.L., Kronmal, R., and Hart, R.G. (1995). Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 155, 469–473.

Fenelon, G., Wijns, W., Andries, E., and Brugada, P. (1996). Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 19, 95–106.

Fragakis, N., Pantos, I., Younis, J., Hadjipavlou, M., and Katritsis, D.G. (2012). Surgical ablation for atrial fibrillation. *Europace* 14, 1545–1552.

Franceschi, F., Dubuc, M., Guerra, P.G., Delisle, S., Romeo, P., Landry, E., Koutbi, L., Rivard, L., Macle, L., Thibault, B., et al. (2011). Diaphragmatic electromyography during cryoballoon ablation: a novel concept in the prevention of phrenic nerve palsy. *Heart Rhythm* 8, 885–891.

Franceschi, F., Koutbi, L., Gitenay, E., Hourdain, J., Maille, B., Trevisan, L., and Deharo, J.-C. (2015). Electromyographic Monitoring for Prevention of Phrenic Nerve Palsy in Second-Generation Cryoballoon Procedures. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 8, 303–307.

Friberg, L., Hammar, N., and Rosenqvist, M. (2010). Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: Report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 31, 967–975.

- Friberg, L., Rosenqvist, M., Lindgren, A., Terént, A., Norrving, B., and Asplund, K. (2014). High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke* 45, 2599–2605.
- Friberg, L., Skeppholm, M., and Terént, A. (2015). Benefit of Anticoagulation Unlikely in Patients With Atrial Fibrillation and a CHA2DS2-VASc Score of 1. *J. Am. Coll. Cardiol.* 65, 225–232.
- Fukumoto, K., Takatsuki, S., Jinzaki, M., Yamada, M., Tanimoto, K., Nishiyama, N., Aizawa, Y., Hagiwara, Y., Fukuda, Y., Kimura, T., et al. (2013). Three-dimensional imaging and mapping of the right and left phrenic nerves: relevance to interventional cardiovascular therapy. *Europace* 15, 937–943.
- Furberg, C.D., Psaty, B.M., Manolio, T.A., Gardin, J.M., Smith, V.E., and Rautaharju, P.M. (1994). Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am. J. Cardiol.* 74, 236–241.
- Fürnkranz, A., Chun, K.R.J., Metzner, A., Nuyens, D., Schmidt, B., Burchard, A., Tilz, R., Ouyang, F., and Kuck, K.H. (2010). Esophageal endoscopy results after pulmonary vein isolation using the single big cryoballoon technique. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 21, 869–874.
- Fürnkranz, A., Köster, I., Chun, K.R.J., Metzner, A., Mathew, S., Konstantinidou, M., Ouyang, F., and Kuck, K.H. (2011). Cryoballoon temperature predicts acute pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 8, 821–825.
- Fürnkranz, A., Bordignon, S., Schmidt, B., Gunawardene, M., Schulte-Hahn, B., Urban, V., Bode, F., Nowak, B., and Chun, J.K.R. (2013a). Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 24, 492–497.
- Fürnkranz, A., Bordignon, S., Schmidt, B., Böhmig, M., Böhmer, M.C., Bode, F., Schulte-Hahn, B., Nowak, B., Dignaß, A.U., and Chun, J.K.R. (2013b). Luminal esophageal temperature predicts esophageal lesions after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 10, 789–793.
- Fürnkranz, A., Bordignon, S., Dugo, D., Perotta, L., Gunawardene, M., Schulte-Hahn, B., Nowak, B., Schmidt, B., and Chun, J.K.R. (2014). Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 25, 840–844.
- Fürnkranz, A., Bordignon, S., Böhmig, M., Konstantinou, A., Dugo, D., Perotta, L., Klopffleisch, T., Nowak, B., Dignaß, A.U., Schmidt, B., et al. (2015). Reduced incidence of esophageal lesions by luminal esophageal temperature-guided second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm* 12, 268–274.
- Gami, A.S., Hodge, D.O., Herges, R.M., Olson, E.J., Nykodym, J., Kara, T., and Somers, V.K. (2007). Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 565–571.
- Gaspo, R., Bosch, R.F., Talajic, M., and Nattel, S. (1997). Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation* 96, 4027–4035.

Van Gelder, I.C., Hagens, V.E., Bosker, H.A., Kingma, J.H., Kamp, O., Kingma, T., Said, S.A., Darmanata, J.I., Timmermans, A.J.M., Tijssen, J.G.P., et al. (2002). A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 347, 1834–1840.

Ghosh, J., Martin, A., Keech, A.C., Chan, K.H., Gomes, S., Singarayar, S., and McGuire, M. (2013a). Balloon warming time is the strongest predictor of late pulmonary vein electrical reconnection following cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 10, 1311–1317.

Ghosh, J., Sepahpour, A., Chan, K.H., Singarayar, S., and McGuire, M. (2013b). Immediate balloon deflation for prevention of persistent phrenic nerve palsy during pulmonary vein isolation by balloon cryoablation. *Heart Rhythm* 10, 646–652.

Gillis, A.M., and Rose, M.S. (2000). Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am. J. Cardiol.* 85, 1445–1450.

Giovanni, G. Di, Wauters, K., Chierchia, G.B., Sieira, J., Levinstein, M., Conte, G., De Asmundis, C., Baltogiannis, G., Saitoh, Y., Ciconte, G., et al. (2014). One-year follow-up after single procedure cryoballoon ablation: A comparison between the first and second generation balloon. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 25, 834–839.

Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Braunwald, E., Murphy, S. a, Wiviott, S.D., Halperin, J.L., Waldo, A.L., Ezekowitz, M.D., Weitz, J.I., Špinar, J., et al. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 369, 2093–2104.

Glotzer, T. V, and Ziegler, P.D. (2013). Silent atrial fibrillation as a stroke risk factor and anticoagulation indication. *Can. J. Cardiol.* 29, 14–23.

Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K. a., Chang, Y., Henault, L.E., Selby, J. V., and Singer, D.E. (2001). Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *Jama* 285, 2370–2375.

Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J.V., Lopes, R.D., Hylek, E.M., Hanna, M., Al-Khalidi, H.R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., et al. (2011). Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 365, 981–992.

Grau, a. J., Weimar, C., Buggle, F., Heinrich, a., Goertler, M., Neumaier, S., Glahn, J., Brandt, T., Hacke, W., and Diener, H.-C. (2001). Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32, 2559–2566.

Habibi, M., Lima, J.A.C., Khurram, I.M., Zimmerman, S.L., Zipunnikov, V., Fukumoto, K., Spragg, D., Ashikaga, H., Rickard, J., Marine, J.E., et al. (2015). Association of Left Atrial Function and Left Atrial Enhancement in Patients With Atrial Fibrillation: Cardiac Magnetic Resonance Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 8, e002769–e002769.

Haïssaguerre, M., Marcus, F.I., Fischer, B., and Clémenty, J. (1994). Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 5, 743–751.

Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D.C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P., and Clémenty, J. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 339, 659–666.

Hart, R.G., Pearce, L.A., and Aguilar, M.I. (2007). Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 146, 857–867.

Heeringa, J., van der Kuip, D. a M., Hofman, A., Kors, J. a, van Herpen, G., Stricker, B.H.C., Stijnen, T., Lip, G.Y.H., and Witteman, J.C.M. (2006). Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* 27, 949–953.

Heeringa, J., Hoogendoorn, E.H., van der Deure, W.M., Hofman, A., Peeters, R.P., Hop, W.C.J., den Heijer, M., Visser, T.J., and Witteman, J.C.M. (2008). High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch. Intern. Med.* 168, 2219–2224.

Herrera Siklódy, C., Arentz, T., Minners, J., Jesel, L., Stratz, C., Valina, C.M., Weber, R., Kalusche, D., Toti, F., Morel, O., et al. (2012). Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm* 9, 189–196.

Ho, S.Y., Sanchez-Quintana, D., Cabrera, J.A., and Anderson, R.H. (1999). Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 10, 1525–1533.

Hocini, M., Ho, S.Y., Kawara, T., Linnenbank, A.C., Potse, M., Shah, D., Jaïs, P., Janse, M.J., Haïssaguerre, M., and Se Bakker, J.M.T. (2002). Electrical conduction in canine pulmonary veins: Electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 105, 2442–2448.

Holmes, D.R., Reddy, V.Y., Turi, Z.G., Doshi, S.K., Sievert, H., Buchbinder, M., Mullin, C.M., and Sick, P. (2009a). Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 374, 534–542.

Holmes, D.R., Monahan, K.H., and Packer, D. (2009b). Pulmonary Vein Stenosis Complicating Ablation for Atrial Fibrillation. *Clinical Spectrum and Interventional Considerations. JACC Cardiovasc. Interv.* 2, 267–276.

Hoppe, U.C. (2011). Detection of atrial fibrillation after stroke. *Der Nervenarzt* 82, 166, 168–171.

Huxley, R.R., Lopez, F.L., Folsom, A.R., Agarwal, S.K., Loehr, L.R., Soliman, E.Z., MacLehose, R., Konety, S., and Alonso, A. (2011). Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 123, 1501–1508.

Jais, P., Haïssaguerre, M., Shah, D.C., Chouairi, S., Gencel, L., Hocini, M., Clementy, J., Jaïs, P., Haïssaguerre, M., Shah, D.C., et al. (1997). A Focal Source of Atrial Fibrillation Treated by Discrete Radiofrequency Ablation. *Circulation* 95, 572–576.

Jaïs, P., Cauchemez, B., Macle, L., Daoud, E., Khairy, P., Subbiah, R., Hocini, M., Extramiana, F., Sacher, F., Bordachar, P., et al. (2008). Catheter ablation versus anti-arrhythmic drugs for atrial fibrillation: The A4 study. *Circulation* 118, 2498–2505.

Jalife, J., Berenfeld, O., and Mansour, M. (2002). Mother rotors and fibrillatory conduction: A mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 54, 204–216.

Je, H.G., Shuman, D.J., and Ad, N. (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. Cardio-Thoracic Surg.* Accepted article. Published online. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezu536>.

Jones, S.A., Yamamoto, M., Tellez, J.O., Billeter, R., Boyett, M.R., Honjo, H., and Lancaster, M.K. (2008). Distinguishing properties of cells from the myocardial sleeves of the pulmonary veins: a comparison of normal and abnormal pacemakers. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 1, 39–48.

Kaneko, T., and Aranki, S.F. (2013). Hybrid Surgical and Catheter Treatment for Atrial Fibrillation. *ISRN Cardiol.* Published online. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/920635>.

Kannel, W.B., Wolf, P.A., Benjamin, E.J., and Levy, D. (1998). Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am. J. Cardiol.* 82, 2N – 9N.

Kawasaki, R., Gauri, A., Elmouchi, D., Duggal, M., and Bhan, A. (2014). Atrioesophageal fistula complicating cryoballoon pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 25, 787–792.

Kay, G.N., Ellenbogen, K.A., Giudici, M., Redfield, M.M., Jenkins, L.S., Mianulli, M., and Wilkoff, B. (1998). The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2, 121–135.

Khelassi-Toutaoui, N., Berkani, Y., Tsapaki, V., Toutaoui, A.E.K., Merad, A., Frahi-Amroun, A., and Brahimi, Z. (2008). Experimental evaluation of PCXMC and prepare codes used in conventional radiology. *Radiat. Prot. Dosimetry* 131, 374–378.

Kirchhof, P., Goette, a, Hindricks, G., Hohnloser, S., Kuck, K.-H., Meinertz, T., Ravens, U., Steinbeck, G., and Breithardt, G. (2007). Outcome parameters for AF trials--executive summary of an AFNET-EHRA consensus conference. *Herzschrittmacherther. Elektrophysiol.* 18, 259–268.

Kirchhof, P., Goette, a., Gulba, D., Hindricks, G., and Hohnloser, S.H. (2012). Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Der Kardiologe* 6, 12–27.

Klein, G.J., Harrison, L., Ideker, R.F., Smith, W.M., Kasell, J., Wallace, A.G., and Gallagher, J.J. (1979). Reaction of the myocardium to cryosurgery: electrophysiology and arrhythmogenic potential. *Circulation* 59, 364–372.

Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Horikawa, C., Saito, A., Heianza, Y., Anasako, Y., Nishigaki, Y., Yachi, Y., Iida, K.T., et al. (2011). Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57, 427–436.

Kostin, S., Kostin, S., Klein, G., Klein, G., Szalay, Z., Szalay, Z., Hein, S., Hein, S., Bauer, E.P., Bauer, E.P., et al. (2002). Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc. Res.* 54, 361–379.

Krijthe, B.P., Kunst, A., Benjamin, E.J., Lip, G.Y.H., Franco, O.H., Hofman, A., Witteman, J.C.M., Stricker, B.H., and Heeringa, J. (2013). Projections on the number of

individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur. Heart J.* **34**, 2746–2751.

Kühne, M., Suter, Y., Altmann, D., Ammann, P., Schaer, B., Osswald, S., and Sticherling, C. (2010). Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm* **7**, 1770–1776.

Kühne, M., Knecht, S., Altmann, D., Ammann, P., Schaer, B., Osswald, S., and Sticherling, C. (2013a). Validation of a novel spiral mapping catheter for real-time recordings from the pulmonary veins during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **10**, 241–246.

Kühne, M., Knecht, S., Altmann, D., Kawel, N., Ammann, P., Schaer, B., Osswald, S., and Sticherling, C. (2013b). Phrenic nerve palsy during ablation of atrial fibrillation using a 28-mm cryoballoon catheter: predictors and prevention. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **36**, 47–54.

Lake, F.R., Cullen, K.J., de Klerk, N.H., McCall, M.G., and Rosman, D.L. (1989). Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust. N. Z. J. Med.* **19**, 321–326.

Lall, S.C., and Damiano, R.J. (2007). Surgical ablation devices for atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **20**, 73–82.

Lawrance, C.P., Henn, M.C., and Jr, R.J.D. (2015). Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results. *Curr Opin Cardiol* **30**, 58–64.

Li, W., Bai, Y., Zhang, H., Tang, R., Miao, C., Sang, C., Yin, X., Dong, J., and Ma, C. (2011). Additional ablation of complex fractionated atrial electrograms after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **4**, 143–148.

Lim, H.W., Cogert, G. a., Cameron, C.S., Cheng, V.Y., and Sandler, D. a. (2014). Atrioesophageal fistula during cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **25**, 208–213.

Linhart, M., Nielson, A., Andrié, R.P., Mittmann-Braun, E.L., Stöckigt, F., Kreuz, J., Nickenig, G., Schrickel, J.W., and Lickfett, L.M. (2014). Fluoroscopy of spontaneous breathing is more sensitive than phrenic nerve stimulation for detection of right phrenic nerve injury during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **25**, 859–865.

Lip, G.Y.H., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D.A., and Crijns, H.J.G.M. (2010a). Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* **137**, 263–272.

Lip, G.Y.H., Frison, L., Halperin, J.L., and Lane, D.A. (2010b). Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: A comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* **41**, 2731–2738.

Liu, J., Kaufmann, J., Kriatselis, C., Fleck, E., and Gerds-Li, J.H. (2015). Second Generation of Cryoballoons Can Improve Efficiency of Cryoablation for Atrial Fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **38**, 129–135.

Lloyd-Jones, D.M., Wang, T.J., Leip, E.P., Larson, M.G., Levy, D., Vasan, R.S., D'Agostino, R.B., Massaro, J.M., Beiser, A., Wolf, P. a, et al. (2004). Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 110, 1042–1046.

Lüderitz, B. (2003). Quality of life evidence in the management of the individual patient with atrial fibrillation. *Card. Electrophysiol. Rev.* 7, 60–62.

Maisel, W.H., Rawn, J.D., and Stevenson, W.G. (2001). Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Ann. Intern. Med.* 135, 1061–1073.

Malmborg, H., Lönnerholm, S., Blomström, P., and Blomström-Lundqvist, C. (2013a). Ablation of atrial fibrillation with cryoballoon or duty-cycled radiofrequency pulmonary vein ablation catheter: a randomized controlled study comparing the clinical outcome and safety; the AF-COR study. *Europace* 15, 1567-1573.

Malmborg, H., Christersson, C., Lo, S., Blomstro, C., Lönnerholm, S., and Blomström-Lundqvist, C. (2013b). Comparison of effects on coagulation and inflammatory markers using a duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency pulmonary vein ablation catheter vs. a cryoballoon catheter for pulmonary vein isolation. *Europace* 15, 798–804.

Marcus, G.M., Alonso, A., Peralta, C. a., Lettre, G., Vittinghoff, E., Lubitz, S. a., Fox, E.R., Levitzky, Y.S., Mehra, R., Kerr, K.F., et al. (2010). European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. *Circulation* 122, 2009–2015.

Martins, R.P., Hamon, D., Césari, O., Behaghel, A., Behar, N., Sellal, J.M., Daubert, J.C., Mabo, P., and Pavin, D. (2014). Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 11, 386–393.

Medtronic Press Release May 12, 2015 (2015): Medtronic Receives FDA Approval and CE Mark for Arctic Front Advance ST Cryoballoon to Treat Atrial Fibrillation. 1–2. Published online. <http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle&ID=2047016>.

Metzner, A., Wissner, E., Schmidt, B., Chun, J., Hindricks, G., Piorkowski, C., Ouyang, F., and Kuck, K.-H. (2013a). Acute and long-term clinical outcome after endoscopic pulmonary vein isolation: results from the first prospective, multicenter study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 24, 7–13.

Metzner, A., Burchard, A., Wohlmuth, P., Rausch, P., Bardyszewski, A., Gienapp, C., Tilz, R.R., Rillig, A., Mathew, S., Deiss, S., et al. (2013b). Increased incidence of esophageal thermal lesions using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 6, 769–775.

Metzner, A., Rausch, P., Lemes, C., Reissmann, B., Bardyszewski, A., Tilz, R., Rillig, A., Mathew, S., Deiss, S., Kamioka, M., et al. (2014a). The incidence of phrenic nerve injury during pulmonary vein isolation using the second-generation 28 mm cryoballoon. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 25, 466–470.

Metzner, A., Reissmann, B., Rausch, P., Mathew, S., Wohlmuth, P., Tilz, R., Rillig, A., Lemes, C., Deiss, S., Heeger, C., et al. (2014b). One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 7, 288–292.

- Miyazaki, S., Ichihara, N., and Iesaka, Y. (2015). Pulmonary Vein Stenosis After Cryoablation Using 28-mm Second-Generation Balloon. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* *26*, 570–571.
- Moe, G.K., and Abildskov, J.A. (1959). Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am. Heart J.* *58*, 59–70.
- Moe, G.K., Rheinboldt, W.C., and Abildskov, J. a (1964). a Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am. Heart J.* *67*, 200–220.
- Morillo, C., Verma, A., Kuck, K.H., Champagne, J., Nair, G., Sterns, L., Beresh, H., Connolly, S.J., and Natale, A. (2014). Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation: (RAAFT 2): a Randomized Trial. *JAMA* *311*, 692–699.
- Mugnai, G., Chierchia, G.-B., de Asmundis, C., Sieira-Moret, J., Conte, G., Capulzini, L., Wauters, K., Rodriguez-Mañero, M., Di Giovanni, G., Baltogiannis, G., et al. (2014). Comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon versus conventional radiofrequency for paroxysmal atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* *113*, 1509–1513.
- Mugnai, G., de Asmundis, C., Ciconte, G., Irfan, G., Saitoh, Y., Velagic, V., Ströker, E., Wauters, K., Hünük, B., Brugada, P., et al. (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*, 1476-1482.
- Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., Schneider, S., Oeff, M., Kirchhof, P., Goette, A., Lewalter, T., Ravens, U., Meinertz, T., et al. (2009). The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* *11*, 423–434.
- Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T., Khunnawat, C., and Ngarmukos, T. (2004). A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J. Am. Coll. Cardiol.* *43*, 2044–2053.
- Nademanee, K., Lockwood, E., Oketani, N., and Gidney, B. (2010). Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *J. Cardiol.* *55*, 1–12.
- Nair, G.M., Nery, P.B., Redpath, C.J., Lam, B.K., and Birnie, D.H. (2014). Atrioesophageal Fistula in the Era of Atrial Fibrillation Ablation: A Review. *Can. J. Cardiol.* *30*, 388–395.
- Nattel, S. (1999). Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: Underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* *42*, 298–308.
- Neumann, T., Vogt, J., Schumacher, B., Dorszewski, A., Kuniss, M., Neuser, H., Kurzidim, K., Berkowitsch, A., Koller, M., Heintze, J., et al. (2008). Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *J. Am. Coll. Cardiol.* *52*, 273–278.
- Nieuwlaat, R., Capucci, A., Camm, a J., Olsson, S.B., Andresen, D., Davies, D.W., Cobbe, S., Breithardt, G., Le Heuzey, J.-Y., Prins, M.H., et al. (2005). Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* *26*, 2422–2434.

- Nilsson, B., Chen, X., Pehrson, S., Jensen, H.L., Søndergaard, L., Helvind, M., Andersen, L.W., and Svendsen, J.H. (2004). Acute fatal pulmonary vein occlusion after catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* *11*, 127–130.
- Packer, D.L., Kowal, R.C., Wheelan, K.R., Irwin, J.M., Champagne, J., Guerra, P.G., Dubuc, M., Reddy, V., Nelson, L., Holcomb, R.G., et al. (2013). Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* *61*, 1713–1723.
- Page, R.L., Wilkinson, W.E., Clair, W.K., McCarthy, E. a, and Pritchett, E.L. (1994). Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* *89*, 224–227.
- Pandit, S. V., and Jalife, J. (2013). Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circ. Res.* *112*, 849–862.
- Patel, D., and Daoud, E.G. (2014). Atrioventricular junction ablation for atrial fibrillation. *Cardiol. Clin.* *32*, 573–583.
- Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Jyotsna, G., Pan, G., Singer, D.E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J.L., Hankey, G.J., Piccini, J.P., et al. (2011). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* *365*, 883–891.
- Patterson, E., Po, S.S., Scherlag, B.J., and Lazzara, R. (2005). Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm* *2*, 624–631.
- Patterson, E., Lazzara, R., Szabo, B., Liu, H., Tang, D., Li, Y.-H., Scherlag, B. J., Po, S. (2006). Sodium-calcium exchange initiated by the Ca<sup>2+</sup> transient: An arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J. Am. Coll. Cardiol.* *47*, 1196–1206.
- Pauza, D.H., Skripka, V., Pauziene, N., and Stropus, R. (2000). Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat. Rec.* *259*, 353–382.
- Perez-Lugones, a, McMahon, J.T., Ratliff, N.B., Saliba, W.I., Schweikert, R. a, Marrouche, N.F., Saad, E.B., Navia, J.L., McCarthy, P.M., Tchou, P., et al. (2003). Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* *14*, 803–809.
- Petersen, P., Boysen, G., Godtfredsen, J., Andersen, E.D., and Andersen, B. (1989). Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* *1*, 175–179.
- Phillips, S.J., Whisnant, J.P., O'Fallon, W.M., and Frye, R.L. (1990). Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* *65*, 344–359.
- Piccini, J.P., Lopes, R.D., Kong, M.H., Hasselblad, V., Jackson, K., and Al-Khatib, S.M. (2009). Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* *2*, 626–633.

- Pinho-Gomes, A.C., Amorim, M.J., Oliveira, S.M., and Leite-Moreira, A.F. (2014). Surgical treatment of atrial fibrillation: an updated review. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* *46*, 167–178.
- Pisters, R., Lane, D.A., Nieuwlaat, R., De Vos, C.B., Crijns, H.J.G.M., and Lip, G.Y.H. (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest* *138*, 1093–1100.
- Reddy, V.Y., Neuzil, P., Themistoclakis, S., Danik, S.B., Bonso, A., Rossillo, A., Ravielle, A., Schweikert, R., Ernst, S., Kuck, K.H., et al. (2009). Visually-guided balloon catheter ablation of atrial fibrillation: Experimental feasibility and first-in-human multi-center clinical outcome. *Circulation* *120*, 12–20.
- Reddy, V.Y., Sievert, H., Halperin, J., Doshi, S.K., Buchbinder, M., Neuzil, P., Huber, K., Whisenant, B., Kar, S., Swarup, V., et al. (2014). Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation. *JAMA* *312*, 1988-1998.
- Reinhold, T., and Rosenfeld, S. (2012). Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland. *Herz* *37*, 534–542.
- Reinhold, T., Lindig, C., Willich, S.N., and Brüggjenjürgen, B. (2011). The costs of atrial fibrillation in patients with cardiovascular comorbidities--a longitudinal analysis of German health insurance data. *Europace* *13*, 1275–1280.
- Robbins, I.M., Colvin, E. V, Doyle, T.P., Kemp, W.E., Loyd, J.E., McMahon, W.S., and Kay, G.N. (1998). Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* *98*, 1769–1775.
- Robertson, J.O., Saint, L.L., Leidenfrost, J.E., and Damiano, R.J. (2014). Illustrated techniques for performing the Cox-Maze IV procedure through a right mini-thoracotomy. *Ann. Cardiothorac. Surg.* *3*, 105–116.
- Rostamian, A., Narayan, S.M., Thomson, L., Fishbein, M., and Siegel, R.J. (2014). The incidence, diagnosis, and management of pulmonary vein stenosis as a complication of atrial fibrillation ablation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* *40*, 63–74.
- Rostock, T., Salukhe, T. V, Steven, D., Drewitz, I., Hoffmann, B.A., Bock, K., Servatius, H., Müllerleile, K., Sultan, A., Gosau, N., et al. (2011). Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* *8*, 1391–1397.
- Sabashnikov, A., Weymann, A., Jones, D., Dohmen, P.M., and Wong, T. (2015). Position of Totally Thoracoscopic Surgical Ablation in the Treatment of Atrial Fibrillation : An Alternative Method of Conduction Testing. *Med. Sci. Monit. Basic Res.* *21*, 76–80.
- Saito, T., Waki, K., and Becker, A.E. (2000). Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* *11*, 888–894.
- Saitoh, Y., Irfan, G., Ciconte, G., Mugnai, G., Sieira, J., Di Giovanni, G., Baltogiannis, G., Conte, G., Hünük, B., Ströker, E., et al. (2015). Persistence of Phrenic Nerve Palsy Following 28 mm Cryoballoon Ablation: A Four-Year Single Center Experience. *Pacing Clin. Electrophysiol.* *38*, 807-814.

- Sanchez-Quintana, D., Cabrera, J.A., Climent, V., Farre, J., Weiglein, A., and Ho, S.Y. (2005). How Close Are the Phrenic Nerves to Cardiac Structures? Implications for Cardiac Interventionalists. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* *16*, 309–313.
- Sandercock, P., Bamford, J., Dennis, M., Burn, J., Slattery, J., Jones, L., Boonyakarnkul, S., and Warlow, C. (1992). Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ* *305*, 1460–1465.
- Sanfilippo, A.J., Abascal, V.M., Sheehan, M., Oertel, L.B., Harrigan, P., Hughes, R.A., and Weyman, A.E. (1990). Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* *82*, 792–797.
- Scherlag, B.J., Yamanashi, W., Patel, U., Lazzara, R., and Jackman, W.M. (2005). Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* *45*, 1878–1886.
- Schmidt, B., Chun, K.R.J., Ouyang, F., Metzner, A., Antz, M., and Kuck, K.-H. (2008). Three-dimensional reconstruction of the anatomic course of the right phrenic nerve in humans by pace mapping. *Heart Rhythm* *5*, 1120–1126.
- Schmidt, M., Daccarett, M., Marschang, H., Ritscher, G., Turschner, O., Brachmann, J., and Rittger, H. (2010). Intracardiac echocardiography improves procedural efficiency during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A pilot study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* *21*, 1202–1207.
- Schnabel, R.B., Wilde, S., Wild, P.S., Munzel, T., and Blankenberg, S. (2012). Atrial Fibrillation: Its Prevalence and Risk Factor Profile in the German General Population. *Dtsch. Arztebl. Int.* *109*, 293–299.
- Schotten, U., Duytschaever, M., Ausma, J., Eijssbouts, S., Neuberger, H.-R.R., and Allessie, M. (2003). Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation* *107*, 1433–1439.
- Sediva, L., Petru, J., Skoda, J., Janotka, M., Chovanec, M., Reddy, V., and Neuzil, P. (2014). Visually guided laser ablation: a single-centre long-term experience. *Europace* *16*, 1746–1751.
- Singh, S.M., D'Avila, A., Singh, S.K., Stelzer, P., Saad, E.B., Skanes, A., Aryana, A., Chinitz, J.S., Kulina, R., Miller, M. a., et al. (2013). Clinical outcomes after repair of left atrial esophageal fistulas occurring after atrial fibrillation ablation procedures. *Heart Rhythm* *10*, 1591–1597.
- Skanes, A.C., Klein, G., Krahn, A., and Yee, R. (2004). Cryoablation: potentials and pitfalls. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* *15*, 28–34.
- Spach, M.S., and Boineau, J.P. (1997). Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side- to-side cell connections: A major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing Clin. Electrophysiol.* *20*, 397–413.
- SPAF study group (1991). Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Circulation* *84*, 527–539.

- Stewart, S., Hart, C.L., Hole, D.J., and McMurray, J.J. V (2002). A population-based study of the long-term risks association with atrial fibrillation: 20 year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 113, 359–364.
- Stöckigt, F., Schrickel, J.W., Andrié, R., and Lickfett, L. (2012). Atrioesophageal fistula after cryoballoon pulmonary vein isolation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 23, 1254–1257.
- Straube, F., Dorwarth, U., Vogt, J., Kuniss, M., Heinz Kuck, K., Tebbenjohanns, J., Garcia Alberola, A., Chun, K.R.J., Souza, J.J., Ouarrak, T., et al. (2014a). Differences of two cryoballoon generations: insights from the prospective multicentre, multinational FREEZE Cohort Substudy. *Europace* 16, 1434-1442.
- Straube, F., Dorwarth, U., and Hoffmann, E. (2014b). Fortschritte der Kryoballoon-Technik. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie* 25, 230–235.
- Tapiovaara, M., and Siiskonen, T. (2008). PCXMC. A Monte Carlo program for calculating patient doses in medical x-ray examinations. STUK-A231. ISBN 978-952-478-396-5 (print). ISBN 978-952-478-397-2 (pdf).
- Tzikas, A., Shakir, S., Gafoor, S., Omran, H., Berti, S., Santoro, G., Kefer, J., Landmesser, U., Nielsen-Kudsk, J.E., Cruz-Gonzalez, I., et al. (2015). Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. Accepted article. Published online. [http://dx.doi.org/10.4244/EIJY15M01\\_06](http://dx.doi.org/10.4244/EIJY15M01_06).
- Vamos, M., Erath, J.W., and Hohnloser, S.H. (2015). Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur. Heart J.* 1993, 1–8.
- Vanassche, T., Lauw, M.N., Eikelboom, J.W., Healey, J.S., Hart, R.G., Alings, M., Avezum, A., Diaz, R., Hohnloser, S.H., Lewis, B.S., et al. (2015). Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur. Heart J.* 36, 281–288.
- Verma, A., Jiang, C., Betts, T.R., Chen, J., Deisenhofer, I., Mantovan, R., Macle, L., Morillo, C. a., Haverkamp, W., Weerasooriya, R., et al. (2015). Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 372, 1812–1822.
- Vermeer, S.E., Prins, N.D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P.J., and Breteler, M.M.B. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med.* 348, 1215–1222.
- Walsh, S.R., Tang, T., Wijewardena, C., Yarham, S.I., Boyle, J.R., and Gaunt, M.E. (2007). Postoperative arrhythmias in general surgical patients. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 89, 91–95.
- Wanahita, N., Messerli, F.H., Bangalore, S., Gami, A.S., Somers, V.K., and Steinberg, J.S. (2008). Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am. Heart J.* 155, 310–315.
- Wang, T.J., Parise, H., Levy, D., D'Agostino, R.B., Wolf, P.A., Vasan, R.S., and Benjamin, E.J. (2004). Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 292, 2471–2477.

Wazni, O.M., Marrouche, N.F., Martin, D.O., Verma, A., Bhargava, M., Saliba, W., Bash, D., Schweikert, R., Brachmann, J., Gunther, J., et al. (2005). Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 293, 2634–2640.

Weiss, C., Gocht, A., Willems, S., Hoffmann, M., Risius, T., and Meinertz, T. (2002). Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 25, 1352–1356.

Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R., and Allessie, M.A. (1995). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92, 1954–1968.

Wilke, T., Groth, A., Mueller, S., Pfannkuche, M., Verheyen, F., Linder, R., Maywald, U., Bauersachs, R., and Breithardt, G. (2013). Incidence and prevalence of atrial fibrillation: An analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 15, 486–493.

Willems, S., Klemm, H., Rostock, T., Brandstrup, B., Ventura, R., Steven, D., Risius, T., Lutomsky, B., and Meinertz, T. (2006). Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: A prospective randomized comparison. *Eur. Heart J.* 27, 2871–2878.

Wissner, E., Heeger, C.-H., Grahn, H., Reissmann, B., Wohlmuth, P., Lemes, C., Rausch, P., Mathew, S., Rillig, a., Deiss, S., et al. (2015). One-year clinical success of a “no-bonus” freeze protocol using the second-generation 28 mm cryoballoon for pulmonary vein isolation. *Europace*. Accepted article. Published online. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv024>.

Wójcik, M., Janin, S., Neumann, T., Kuniss, M., Berkowitsch, A., Erkapic, D., Zaltsberg, S., Madlener, K., Wysokiński, A., Hamm, C.W., et al. (2011). Which standard biomarkers are useful for the evaluation of myocardial injury after pulmonary vein isolation with cryoballoon? *Kardiol. Pol.* 69, 1151–1155.

Wójcik, M., Kuniss, M., Berkowitsch, A., Zaltsberg, S., Janin, S., Wysokiński, A., Hamm, C.W., Pitschner, H.F., and Neumann, T. (2012). Major determinants of myocardial injury after pulmonary vein isolation with radiofrequency ablation. *Kardiol. Pol.* 70, 549–554.

Wójcik, M., Berkowitsch, A., Greis, H., Zaltsberg, S., Hamm, C.W., Pitschner, H.F., Kuniss, M., and Neumann, T. (2014). Learning Curve in Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ. J.* 78, 1612–1618.

Wolf, P. A., Abbott, R.D., and Kannel, W.B. (1991). Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke : The Framingham Study. *Stroke* 22, 983–988.

Yoshida, K., Yui, Y., Kimata, A., Koda, N., Kato, J., Baba, M., Misaki, M., Abe, D., Tokunaga, C., Akishima, S., et al. (2014). Troponin elevation after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: relevance to AF substrate, procedural outcomes, and reverse structural remodeling. *Heart Rhythm* 11, 1336–1342.

Zembala, M.O., and Suwalski, P. (2013). Minimally invasive surgery for atrial fibrillation. *J. Thorac. Dis.* 5, 704–712.

## 9. Publikationsverzeichnis

Ein Teil der in dieser Arbeit verwendeten Daten wurde zur Erstellung eines Fachartikels („letter to the editor“) verwendet. Die Autoren trugen zum Artikel in gleichen Teilen bei:

Neuzner, J., Dietze, T., Bobzin, M., Paliege, R., and Gradaus, R. (2014). In cryoballoon pulmonary vein isolation there is no correlation between biomarker release indicating myocardial necrosis and cumulative freezing time. *Europace* 16, 1698.

Ein weiterer Teil der in dieser Arbeit verwendeten Daten wurde für einen Postervortrag auf dem 10. Kongress der European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS) in München (23.-25.03.2014) verwendet. Eine Zusammenfassung („abstract“) wurde in einer Supplement-Ausgabe des Journals of Interventional Cardiac Electrophysiology veröffentlicht. Die Autoren trugen zum Artikel in gleichen Teilen bei:

Bobzin, M., Dietze, T., Paliege, R., Saeed, G., Gradaus, R., Neuzner, J. (2014). Pulmonary vein isolation with a second-generation cryoballoon: Comparison of the different pulmonary vein sites. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 39 (Suppl 1), 72.

### Weitere Publikationen:

Saeed, G., Bobzin, M., and Neuzner, J. (2015). Which is the best graft for the right coronary artery? *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* Published online before print. <http://dx.doi.org/10.1177/0218492315586486>.

Dschietzig, T., Alexiou, K., Richter, C., Bobzin, M., Baumann, G., Stangl, K., and Brunner, F. (2008). Endotoxin causes pulmonary hypertension by upregulating smooth muscle endothelin type-B receptors: role of aldose reductase. *Shock* 30, 189–196.

## 10. Erklärung zur Dissertation

„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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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

## **11. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jörg Neuzner für die Überlassung des Themas und die fachliche Unterstützung sowie die Betreuung während der gesamten Promotionsphase.

Herrn Yassine Dammene möchte ich für die Unterstützung bei der Auswertung der Röntgendaten danken.

Das Herzkatheterpersonal der Medizinischen Klinik II des Klinikums Kassel leistete wertvolle Hilfe bei der Datenerfassung. Auch ihnen möchte ich an dieser Stelle danken. Des Weiteren gilt mein Dank meinem Bruder und Herrn Andrew Smith als kritische Korrekturleser.

Mein größter Dank gilt meiner Ehefrau für die Unterstützung und Motivation während der Erstellung der Promotionsarbeit.