

Aus der Medizinischen Klinik III der Universität zu Lübeck

Direktor Prof. Dr. Ingo Eitel

Betreut am

Cardioangiologischen Centrum Bethanien /

Agaplesion Markus Krankenhaus

Frankfurt am Main

**Vergleichende Untersuchung zum Akuterfolg der neuen
Ballontechniken zur Pulmonalvenenisolation
bei Vorhofflimmern: Kryoballon versus Laserballon**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

Sektion Medizin

vorgelegt von

Jana Last

aus Frankfurt am Main

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Kyoung-Ryul Julian Chun
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Eichler

Tag der mündlichen Prüfung: 08.04.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.04.2022
- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1 Überblick	10
1.2 Diagnose und Einteilung.....	11
1.3 Epidemiologie	13
1.4 Pathophysiologie	14
1.5 Therapiemanagement.....	16
1.5.1 „Anticoagulation“ (Thromboembolie-Prophylaxe)	16
1.5.2 „Better symptom control“ (Frequenz- und Rhythmuskontrolle).....	18
1.5.3 „Cardiovascular and Comorbidity optimisation“ (Behandlung von Risikofaktoren und Komorbiditäten)	21
1.6 Katheterablation	21
1.6.1 Radiofrequenzablation.....	25
1.6.2 Kryoballon-Ablation.....	27
1.6.3 Endoskopische Laserballon-Ablation.....	29
1.6.4 Komplikationen	31
1.6 Chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns.....	31
1.7 Fragestellung der Dissertation.....	33
2. Patienten und Methodik	34
2.1 Studiendesign	34
2.2 Patienten.....	35
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	35
2.2.2 Rekrutierung	36
2.2.3 Behandlungsort.....	36
2.3 Ethikkommission	36
2.4 Materialien.....	37
2.4.1 Kryoballon-Ablationssystem	37
2.4.2 Laserballon- Ablationssystem	40
2.5 Voruntersuchungen.....	43
2.6 Elektrophysiologischer Eingriff	44
2.6.1 Phase1: Vorbereitung und Sedierung des Patienten.....	44
2.6.2 Phase 2: Präablations-Prozedur.....	45

2.6.3 Phase 3a: Kryoballon-Ablation	47
2.6.4 Phase 3b: Laserballon-Ablation.....	53
2.6.5 Postablations-Prozedur	55
2.7 Stationäre Nachsorge.....	56
2.8 Untersuchte Parameter	56
2.9 Studienendpunkte	57
2.10 Abbruchkriterien.....	58
2.11 Randomisierung	58
2.12 Statistik.....	59
 3.0 Ergebnisse	59
3.1 Patienten.....	59
3.2 Katheterablation	62
3.2.1 Akute Pulmonalvenenisolation (primärer Endpunkt).....	62
3.3 Periprozedurale Daten.....	64
3.3.1 Prozedurzeiten und Röntgendifferenzdaten	65
3.3.2 Kryoballon-Ablation.....	67
3.3.3 Laserballon-Ablation	76
3.4 Komplikationen und sekundäre Endpunkte	80
3.4 VHF-Frührezidive und stationäre Nachsorge.....	82
 4. Diskussion.....	83
4.1 Patientencharakteristika	84
4.2 Effektivität	86
4.2.1 Akuterfolg der PVI.....	86
4.2.2 Unterschiede zwischen Patienten mit paroxysmalem VHF und persistierendem VHF.....	87
4.3 Periprozedurale Daten.....	87
4.3.1 Prozedurzeiten und Röntgendifferenzdaten	87
4.3.2 „Single shot“ – versus „Punkt zu Punkt“ – Technik.....	89
4.3.3 Kryo versus Laser.....	92
4.3.5 Handhabung	92
4.4 Sicherheit und Komplikationen.....	95
4.4.1 Phrenikusparese	95
4.4.2 Gefäßverletzungen	96
4.4.3 Ösophagusläsionen	97
4.4.4 Thrombo-embolische Ereignisse	98
4.4.5 Pulmonalvenenstenose	98

4.5 Klinische Nachsorge	99
4.6 Limitationen	100
4.7 Ausblick.....	101
4.7.1 Neue Ballongenerationen der beiden Ablationssysteme	101
4.7.2 Neue Technologien.....	103
5. Zusammenfassung	105
Literaturverzeichnis.....	108
Anhang.....	123
Danksagung	126
Lebenslauf.....	127

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EKG mit normofrequentem Vorhofflimmern.....	11
Abbildung 2: Mechanismen zur Entstehung des Vorhofflimmerns.	15
Abbildung 3: Ablationsmethoden von Vorhofflimmern.	23
Abbildung 4: EKG mit Darstellung einer elektrisch isolierten Pulmonalvene.	26
Abbildung 5: Die technologische Weiterentwicklung des Kryoballons.....	29
Abbildung 6: Weiterentwicklung der Maze – Operation.	32
Abbildung 7: Kryoballon-Ablationssystem.	38
Abbildung 8: Kryoballonkatheter.	39
Abbildung 9: Komponenten des endoskopischen Ablationssystems.....	40
Abbildung 10: Laserballonkatheter.	42
Abbildung 11: Ablauf des elektrophysiologischen Eingriffes.	44
Abbildung 12: Angiographische Darstellung der Pulmonalvenen.....	47
Abbildung 13: Angiographische Darstellung der Kryoballonablation.	48
Abbildung 14: „Spike Visualization“ und TTI nach 15 Sekunden.....	50
Abbildung 15: Kathetermanöver mit dem Kryoballon.	51
Abbildung 16: Diaphragmales "compound motor action potential".....	52
Abbildung 17: Angiographische Darstellung der Laserballonablation	54
Abbildung 18: Randomisierung der Patienten in die Behandlungsgruppen.	60
Abbildung 19: Pulmonalvenen, die nicht mit dem jeweiligen Ballonsystem isoliert werden konnten.	66
Abbildung 21: Durchleuchtungszeiten Flächendosisprodukte.....	67
Abbildung 22: Isolationsraten der Pulmonalvenen.	68
Abbildung 23: Ablationen ohne und mit Bonusapplikationen pro Pulmonalvene. .	69
Abbildung 24: Kumulative Applikationszeit an der jeweiligen Pulmonalvene.	70
Abbildung 25: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Time to Isolation.	72
Abbildung 26: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Ballontemperaturen.	73
Abbildung 27: Darstellung der Ösophagustemperaturen.....	74
Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Kathetermanöver.....	75
Abbildung 29: Isolationsraten nach 1. Ablationsrunde.....	76
Abbildung 30: Totale Applikationsanzahl pro Vene.	78
Abbildung 31: Energietitration an der jeweiligen PV.	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte EHRA-Klassifikationen.	12
Tabelle 2: CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score und Schlaganfall-Risiko.	17
Tabelle 3: HAS-BLED-Score und Blutungs-Risiko.	18
Tabelle 4: Klinische Basisdaten der Patienten in beiden Gruppen.	61
Tabelle 5: Vergleich klinischer Basisdaten der Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF.	61
Tabelle 6: Isolationsraten mit dem jeweiligen Ballonsystem.....	63
Tabelle 7: Unterschiede der Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern bezüglich des Herzrhythmus und der Wiederherstellung vom Sinusrhythmus während der Prozedur.	65
Tabelle 8: Isolationsraten nach "Single shot"- und nach multiplen Applikationen. 68	68
Tabelle 9: Applikationsanzahlen an den jeweiligen Pulmonalvenen.	69
Tabelle 10: "Spike Visualization" und "Real Time PVI" der jeweiligen PV.....	71
Tabelle 11: Isolationsraten der jeweiligen Pulmonalvenen.	76
Tabelle 12: Häufigkeiten der Ballon-Repositionierung/en pro Pulmonalvene.....	80
Tabelle 13: Peri- und postprocedurale Komplikationen.....	82
Tabelle 14: Frührezidive bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern.	83

Abkürzungsverzeichnis

VHF	=	Vorhofflimmern
PV	=	Pulmonalvenen
PVI	=	Pulmonalvenenisolation
KB	=	Kryoballon
LB	=	Laserballon
EKG	=	Elektrokardiogramm
ESC	=	European Society of Cardiology
SR	=	Sinusrhythmus
EHRA	=	European Heart Rhythm Association
KHK	=	Koronare Herzerkrankungen
AV	=	Atrioventrikulär
CFAE	=	Komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme
CS	=	Koronarsinus
LSPV	=	Linke obere Pulmonlavene
LIPV	=	Linke untere Pulmonalvene
RSPV	=	Rechte obere Pulmonalvene
RIPV	=	Rechte untere Pulmonalvene
VCS	=	Vena cava superior
VCI	=	Vena cava inferior
OAK	=	Orale Antikoagulation
VKA	=	Vitamin – K – Antagonist
DOAK	=	Direktes orales Antikoagulans
pAVK	=	periphere arterielle Verschlusskrankheit
EKV	=	Elektrische Kardioversion
AAD	=	Antiarrhythmikum
TEE	=	Transösophageale Echokardiographie
RFC	=	Radiofrequenzstromenergie
N ₂ O	=	Distickstoffmonoxid
KB-2	=	Kryoballon 2. Generation
EAS	=	Endoskopisches Ablationssystem
LB-2	=	Laserballon 2. Generation
TIA	=	Transitorische ischämische Attacke
PNP	=	Nervus phrenicus Parese

CCB	=	Cardioangiologisches Centrum Bethanien
INR	=	International Normalized Ratio
TPZ	=	Thromboplastinzeit
ALAT	=	Alanin – Aminotransferase
ASAT	=	Aspartat – Aminotransferase
TSH	=	Thyreotropin
Fr	=	French
RAO	=	Right anterior oblique
LAO	=	Left anterior oblique
TTI	=	Time to isolation
LCPV	=	Linke gemeinsame Pulmonalvene
RCPV	=	Rechte gemeinsame Pulmonalvene
CMAP	=	Compound motor action potential
CK	=	Creatinkinase
BMI	=	Body-Mass-Index
LV-EF	=	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

1. Einleitung

1.1 Überblick

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen. Das VHF ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und führt bei einem Großteil der Patienten zu einer beträchtlichen Einschränkung der Lebensqualität (1-3). Aufgrund von Komplikationen wie Schlaganfall und Herzinsuffizienz und der damit verbundenen Zunahme an Hospitalisierungen, gepaart mit dem demografischen Wandel, ist VHF von großer sozioökonomischer Bedeutung für unsere Gesellschaft und das globale Gesundheitssystem (1, 2, 4).

Die Meilensteine der Behandlung stellen neben der Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen die Frequenz- und Rhythmuskontrolle dar. Hierbei kommen sowohl medikamentöse als auch interventionelle Therapiemöglichkeiten zum Einsatz.

Zu den Strategien der Rhythmuskontrolle zählt auch die interventionelle Ablationstherapie im Rahmen einer elektrophysiologischen Behandlung. Diese beruht auf der Kenntnis, dass die Pulmonalvenen (PV) einen entscheidenden Trigger bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des VHF darstellen. Muskelfasern, die von dem linken Atrium in den proximalen Anteil der PV ziehen, können hierbei über schnell aufeinander folgende Depolarisationen Vorhofflimmern initiieren (5). Diese wichtigen Beobachtungen legten den Grundstein für das Prinzip der katheter-geführten Pulmonalvenenisolation (PVI) im Rahmen einer Ablationstherapie. Den Goldstandard der PVI stellte die Radiofrequenz – Ablation dar, die zirkumferentielle Ablationslinien nach einem „Punkt für Punkt“ - Prinzip um das PV-Ostium setzt. Da dieses komplexe Verfahren jedoch eine lange Lernkurve und viel Erfahrung voraussetzt und somit nur hoch spezialisierten Zentren vorbehalten ist (6, 7), wurden neue Ballon-Technologien mit vereinfachter Handhabung zur PVI entwickelt (8). Hierbei haben sich sowohl der Kryoballon (KB) als auch der Laserballon (LB) als erfolgreiche und sichere Verfahren durchgesetzt. In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die zweiten Generationen der Ballon-Technologien verglichen mit deren Vorgängermodellen effizienter, sicherer und einfacher zu bedienen sind (9, 10). Jedoch fehlen bislang vergleichende Daten der beiden Ballon-Technologien der zweiten Generationen.

1.2 Diagnose und Einteilung

VHF wird anhand eines typischen Elektrokardiogramm (EKG) – Bildes diagnostiziert, das eine absolute Arrhythmie mit irregulären RR-Intervallen ohne eindeutig abgrenzbare P-Wellen für ≥ 30 Sekunden vorweist (1, 2) (siehe Abbildung 1).

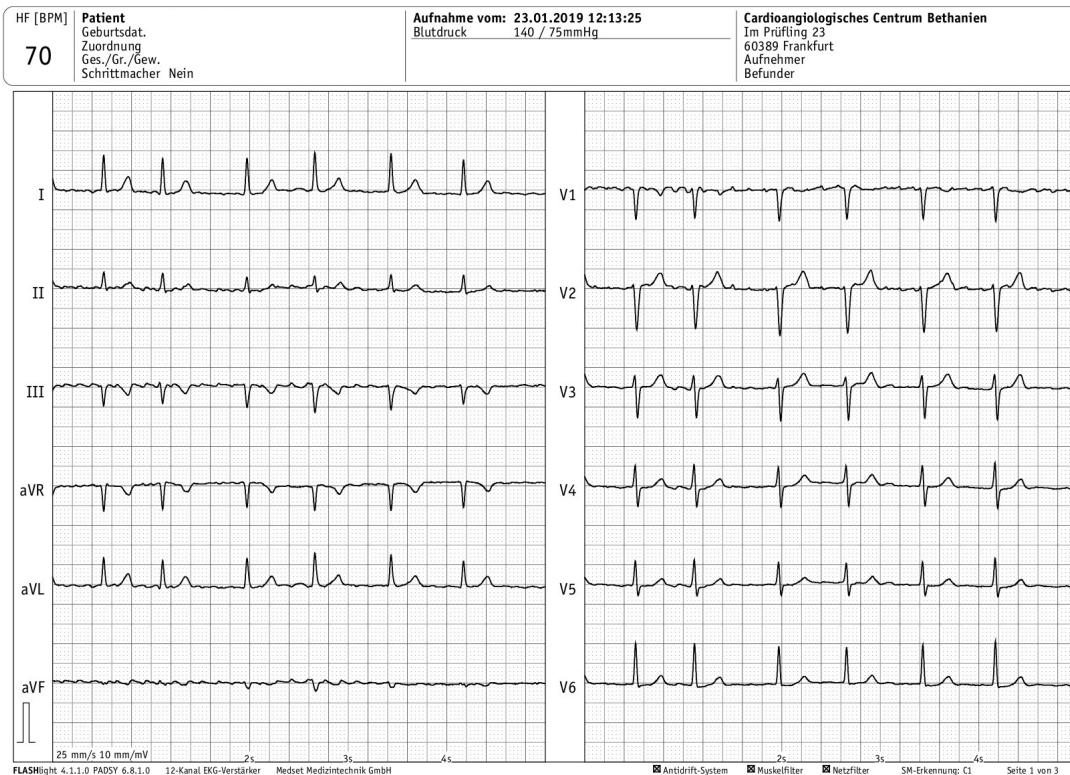


Abbildung 1: Normofrequentes Vorhofflimmern im 12-Kanal Elektrokardiogramm.

Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) von 2020 teilen VHF in 5 verschiedene Typen ein:

- Erstmals diagnostiziertes VHF
- Paroxysmales VHF: VHF-Episoden, die innerhalb von 7 Tagen spontan konvertieren oder erfolgreich in den Sinusrhythmus (SR) kardiovertiert werden
- Persistierendes VHF: VHF-Episoden, die länger als 7 Tage anhalten, terminiert durch spontane Konversion oder Kardioversion
- Lang anhaltendes persistierendes VHF: Ununterbrochenes VHF mit einer Dauer von mindestens einem Jahr, bei dem eine Rythmuskontrolle angestrebt wird

- Permanentes VHF: VHF, dessen Vorliegen akzeptiert und bei dem keine rhythmuskontrollierende Therapie mehr durchgeführt wird.

Der 2018 veröffentlichte Experten-Konsens zur Katheterablation und chirurgischen Ablation von Calkins et al. beschreibt einen zusätzlichen 6. Typ: Frühes persistierendes VHF. Dieser wird definiert als eine VHF-Episode, die länger als 7 Tage aber kürzer als 3 Monate andauert (11).

Obwohl der VHF-Typ der Gleiche sein kann, können die dem VHF zugrundeliegenden Entstehungsmechanismen innerhalb eines betroffenen Patientenkollektivs erheblich variieren (Entstehungsmechanismen und Pathophysiologie siehe Kapitel 1.4, Seite 14).

Bei einem Großteil der Patienten handelt es sich um eine progressive Erkrankung, die üblicherweise von seltenen paroxysmalen Episoden, über längere häufigere Attacken bis hin zum persistierenden VHF fortschreitet (12).

Sowohl symptomatische als auch asymptomatische VHF-Episoden prägen das klinische Beschwerdebild (13). Die Symptomatik kann von Müdigkeit und Palpitation über Herzrasen und Luftnot bis hin zu einer verminderten Belastbarkeit variieren. Schwerwiegende Folgen stellen lebensbedrohliche Erkrankung wie die Herzinsuffizienz und der Schlaganfall dar. Um die klinischen Symptome in der Patientenversorgung besser quantifizieren zu können, wird die Verwendung der modifizierten European Heart Rhythm Association (EHRA) - Klassifikationen (siehe Tabelle 1) empfohlen (1, 2).

Tabelle 1: Modifizierte EHRA-Klassifikationen. Modifiziert nach Wynn et. al, 2014 (14). VHF = Vorhofflimmern.

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
I	keine	VHF verursacht keinerlei Beschwerden
II a	leicht	Die normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-Symptome nicht beeinträchtigt
II b	mittelschwer	Die normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-Symptome nicht beeinträchtigt, aber die Patienten sind durch die Symptome beunruhigt

III	schwer	Die normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-Symptome beeinträchtigt
IV	behindernd	Normale Alltagstätigkeit ist nicht mehr möglich

1.3 Epidemiologie

VHF ist mit einer Prävalenz von 2-3% in Europa und den USA und von 1-2% weltweit die häufigste anhaltende Rhythmusstörung, die vor allem in den westlichen Industrienationen mit steigender Inzidenz zunimmt (1, 2, 15, 16). Es wird geschätzt, dass sich die Anzahl der in Europa an VHF erkrankten Patienten bis 2060 mehr als verdoppeln wird, was einer Population von ca. 17,9 Millionen Menschen entspräche (17, 18). Die Wahrscheinlichkeit an VHF zu erkranken nimmt mit dem Alter zu und liegt bei 80-Jährigen bei 10-17% (19). Diese steigenden Erkrankungszahlen lassen sich einerseits durch den demografischen Wandel und dem daraus resultierenden wachsenden Anteil der älteren Bevölkerung sowie einem veränderten Lebensstil und den damit assoziierten Komorbiditäten erklären (16). Auch die sensitivere Diagnostik spielt eine Rolle bei der Zunahme der Erkrankungshäufigkeit.

VHF tritt gehäuft mit anderen kardio-vaskulären Erkrankungen wie koronare Herzerkrankung (KHK), Klappenvitien oder Kardiomyopathien auf. Relevante Komborbiditäten stellen unter anderem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Schlaganfall und Niereninsuffizienz dar. Patienten mit VHF haben eine 5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit an einem Schlaganfall zu erkranken und weisen eine 2-fach erhöhte Mortalität auf (12, 19). Obwohl VHF häufiger bei Männern vorkommt, stellt sich die Mortalitätsrate bei Frauen höher dar (1,5% versus 2.2%) (17, 20).

1-3% unserer Gesundheitsausgaben werden alleine dem VHF und der Behandlung assoziierter Komorbiditäten zugeschrieben. Diese Zahlen machen deutlich, welche Herausforderung VHF für unser Gesundheitssystem ist, und wie wichtig sowohl die Prävention als auch eine zielgerichtete und effektive Therapie sind (15).

1.4 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns ist von komplexer Natur, der verschiedene Entstehungsmechanismen zugrunde liegen und die bis heute noch viele offene Fragen aufwirft.

Prinzipiell kann der Grundmechanismus durch eine chaotische, unregelmäßige und schnelle elektrische Erregung der Herzvorhöfe erklärt werden. Bei intakter Funktion des Atrioventrikulär (AV) - Knoten kommt es zu einer irregulären Überleitung auf den Ventrikel, die sich in einem unregelmäßigen Herzrhythmus äußert (21). Die Frequenz kann dabei, abhängig von der AV-nodalen Überleitung, von tachykard über normofrequent bis bradykard variieren.

1959 präsentierte die Arbeitsgruppe um Moe et. al die „multiple wavelet hypothesis“ als einen möglichen grundlegenden Mechanismus des VHF. Demnach kommt es zur Ausbildung von mehreren unabhängigen elektrischen Erregungskreisen, die sich über die Vorhofmuskulatur als ungeordnete Mikro-Reentry-Kreise ausbreiten. Solange eine gewisse Anzahl dieser kreisenden Wellenfronten vorherrscht, halten sie das VHF aufrecht (22). Zahlreiche weitere Studien ergaben ähnliche Resultate (23-25).

Eine heute weit verbreitete und wegweisende Hypothese beruht auf der Initiierung von VHF durch fokale Trigger im Atrium. Haissaguerre et. al demonstrierten 1998, dass die PV eine entscheidende Quelle solcher fokaler Trigger darstellen (5). Genauer handelt es sich dabei um in die PV einstrahlende Muskelfasern, die ähnliche elektrische Eigenschaften aufweisen wie der Sinusknoten und das elektrische kardiale Leitungssystem (26, 27). Aufgrund dieser speziellen elektrophysiologischen Charakteristiken, die sich in einer verstärkten Neigung zu spontanen Depolarisationen mit verkürzter Refraktärzeit und einer dekrementalen Leitungseigenschaft (bei hoher Impulsfolge wird die Leitung von Impuls zu Impuls langsamer, bis eine Überleitung ausfällt) äußern, kann es zu spontaner fokaler elektrischer Aktivität kommen. Auf diesem Wege wird die Entstehung von VHF über die Bildung von Mikro-Reentry-Kreisen im Vorhofmyokard begünstigt. Die PV – Ostien spielen nicht nur bei der Initiierung sondern auch bei dem Erhalt des VHF eine entscheidende Rolle (28). Diese Erkenntnis bildet die Grundlage für die heute mehrheitlich angewandte Strategie der PVI im Rahmen einer katheter-geführten Ablation.

Neben den PV sind weitere mögliche ektopische Trigger im linken und seltener im rechten Vorhof bekannt (5).

Ein weiteres mögliches pathophysiologisches Substrat des VHF ist Areale mit komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE) dar (29). Auch scheint das autonome Nervensystem eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von VHF zu spielen. Ansammlungen von Ganglien in Plexi an der posterioren Wand des linken Atriums (im Bereich des epikardialen Gewebes und der Marshall-Vene), die über vagale und sympathische Stimulationen ein elektrisches „Remodelling“ der myokardialen Ionenkanäle bewirken, tragen zu veränderten Leitungseigenschaften im Vorhof und somit zur Entstehung und zum Erhalt des VHF bei (30, 31) (siehe Abbildung 2).

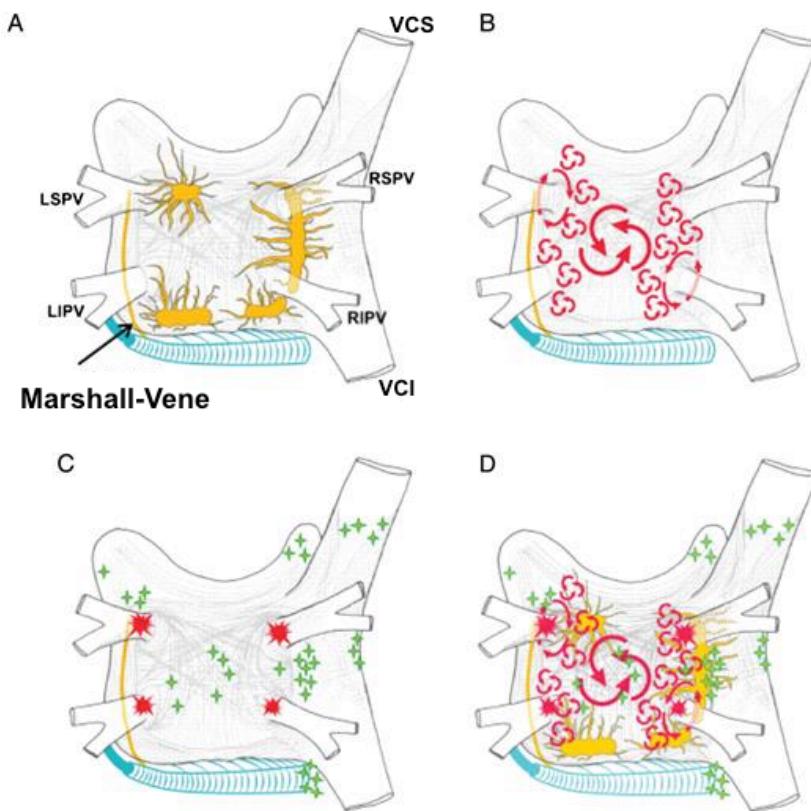


Abbildung 2: Mechanismen zur Entstehung des Vorhofflimmerns. Darstellung des linken Atriums von posterior. 1A) In gelb sind die 5 wichtigsten Ganglion-Plexi und Axone dargestellt. In blau ist der Koronarsinus (CS) und die Marshall-Vene, welche sich von dem CS zu der Region zwischen den beiden oberen PV und dem linken Vorhofovhr erstreckt, dargestellt. 1B) Darstellung von großen und kleinen Reentry-Kreisläufen in rot. 1C) Lokalisation von fokalen Triggern: Rot = PV-Ostien; Grün = ektopische Vorhoftrigger. 1D) Kombination der Mechanismen und Strukturen. PV = Pulmonalvene; LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene; VCS = Vena cava superior; VCI = Vena cava inferior. Modifiziert nach Calkins et. al, 2012 (6).

Darüber hinaus führen chronische Belastungen des Myokards durch Erkrankungen wie strukturelle Herzerkrankungen, arterieller Hypertonus, Diabetes oder das VHF an sich zu einem dilatierten und hypertrophierten Vorhof, der einen strukturellen Umbau des Muskels mit zunehmender Fibrosierung bedingt (32). Auch hierdurch entsteht eine veränderte Leistungsfähigkeit, die einerseits das durch den jeweiligen Mechanismus getriggerte VHF aufrecht erhält und andererseits auch selbst VHF auslösen kann (33, 34). Um irreversiblen Umbauprozessen vorzubeugen, ist somit ein frühe Behandlung des VHF essentiell (35).

Ungefähr ein Drittel aller an VHF erkrankten Patienten weisen eine genetisch bedingte Komponente der Erkrankung auf. Vor allem bei jungen Patienten mit VHF zeigt sich hier eine starke Korrelation (36). Einige Arbeitsgruppen konnten bereits mehrere prädisponierende Genvarianten (größtenteils Einzelbasen-Polymorphismen) identifizieren (37-39).

1.5 Therapiemanagement

Das Therapiemanagement des VHF hat sich in den letzten Jahren rasant weiterentwickelt (15). Die aktuellen ESC-Leitlinien von 2020 empfehlen ein übersichtliches Behandlungskonzept bestehend aus 3 Säulen, der „ABC-pathway“:

- „Anticoagulation“ (Thromboembolie-Prophylaxe)
- „Better Symptom control“ (Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle)
- „Cardiovascular and Comorbidity optimisation“ (Behandlung von Risikofaktoren und Komorbiditäten)

Hierbei sind die Behandlung von Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie die Thromboembolie-Phrophylaxe von prognostischer Relevanz, während die Frequenz- und Rhythmuskontrolle primär der Symptomkontrolle dienen (1, 2).

Zum besseren Überblick wird im Folgenden jede Säule einzeln genauer erläutert.

1.5.1 „Anticoagulation“ (Thromboembolie-Prophylaxe)

Die Thromboembolie - Prophylaxe stellt, in Anbetracht ihres prognostischen und lebensverlängernden Faktors durch Prävention schwerwiegender Komplikationen

wie Schlaganfällen, eine bedeutende Rolle im Therapiemanagement von VHF dar (40, 41). Sie wird in Form einer oralen Antikoagulation (OAK) mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder einem direkten oralen Antikoagulans (DOAK) durchgeführt. Nach aktueller Studienlage sollte die OAK mit einem DOAK aufgrund niedrigerer Raten an Blutungskomplikationen erfolgen (42-44). VKA sind beim Vorliegen von Kontraindikationen für DOAKs oder bei valvulärem VHF (VHF bei mittel- bis hochgradiger Mitralklappenstenose), sowie bei Vorhandensein einer mechanischen Herzklappe indiziert. Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin oder Clopidogrel stellen bei der Thromboembolie - Prophylaxe keine effektive Alternative dar (45, 46).

Die Stratifizierung des Schlaganfallrisikos und die damit verbundene Indikation zu einer Thromboembolie - Prophylaxe sollte anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores (siehe Tabelle 2), der seit 2010 in den europäischen Leitlinien empfohlen wird, erfolgen (12, 47). Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Scores von 0 benötigen keine OAK, wohingegen für Patienten mit einem hohen Schlaganfall-Risiko (äquivalent zu einem Score ≥2 Punkten für Männer und ≥3 Punkten für Frauen) ein Empfehlungsgrad IA bezüglich der Gabe eines OAK besteht. Auch viele Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 (bei Männern) bzw. 2 (bei Frauen) können von einer OAK profitieren, wobei individuelle Risiken abzuwägen und der Patientenwunsch zu berücksichtigen sind (Empfehlungsgrad IIa) (1, 2, 48).

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score und Schlaganfall-Risiko/Jahr. Bei einem Score von 1 Punkt: Schlaganfall-Risiko von 1,2%, bei einem Score von 2 Punkten: Schlaganfall-Risiko von 2,3 %, bei einem Score von 6 Punkten: Schlaganfall-Risiko von 9,8%. TIA = Transitorische ischämische Attacke; KHK = Koronare Herzerkrankung, pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankung. Modifiziert nach Lip et al., 2010 (47).

	Risikofaktor	Punkte
C	Herzinsuffizienz	1
H	Arterielle Hypertonie	1
A ₂	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Früherer Schlaganfall/ TIA/Thromboembolie	2

V	Vaskuläre Vorerkrankung (z. B. KHK, pAVK, Myokardinfarkt)	1
A	Alter 65 – 74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

Bei hohem Schlaganfallrisiko und eindeutiger Kontraindikation gegen eine OAK kann ein Verschluss des linken Vorhofohrs in Erwägung gezogen werden (Empfehlungsgrad IIb) (1, 2).

Da sich die Risikofaktoren eines Schlaganfalls meist mit denen einer Blutung überschneiden, sollte bei Patienten mit OAK eine Stratifizierung des Blutungs-Risikos nach dem HAS-BLED – Score (siehe Tabelle 3) erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa). Grundsätzlich sollte jedoch nicht auf ein OAK aufgrund eines hohen Blutungs-Scores verzichtet werden (1, 2).

Tabelle 3: HAS-BLED-Score und Blutungs-Risiko. Bei einem Score ≤2 Punkten: niedriges bis moderates Blutungsrisiko, bei einem Score >2 Punkten: hohes Blutungs-Risiko. NSAR: Nicht-steroidales Antirheumatisches Arzneimittel. Modifiziert nach Pisters et al., 2010 (49).

	Klinik	Punkte
H	Arterielle Hypertonie (RR ≥160mmHg)	1
A	eingeschränkte Leber-/Nierenfunktion (je 1 Punkt)	1 - 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutung oder/und Blutungsneigung	1
L	Labile INR-Werte	1
E	Alter > 65 Jahre	1
D	Alkohol-/ Medikamentenabusus (z.B. NSAR) (je 1 Punkt)	1 - 2

1.5.2 „Better symptom control“ (Frequenz- und Rhythmuskontrolle)

Bei der langfristigen Therapie des VHF wird grundsätzlich zwischen zwei Strategien unterschieden: Frequenz- oder Rhythmuskontrolle. In zahlreichen

klinischen randomisierten Studien wurden beide Therapiestrategien hinsichtlich eines prognostischen Nutzens vergleichend untersucht. In der Vergangenheit konnte in den großen Studien kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalitätsrate bei Frequenz- oder Rhythmuskontrolle gezeigt werden (50-53). Daher werden beide Strategien auch weiterhin beim Therapiemanagement der aktuellen europäischen Leitlinien von 2020 primär der Symptomkontrolle zugeordnet (1, 2).

Zur Frequenzkontrolle wird eine medikamentöse Therapie empfohlen (Empfehlungsgrad I). Hierfür eignen sich Betablocker, Kalziumantagonisten, Diigitalispräparate oder ein Kombinationspräparat der zuvor aufgeführten Medikation. Die Wahl des geeigneten Medikaments richtet sich primär nach der linksventrikulären Funktion der Patienten. Eine Einstellung der Zielfrequenz auf < 110 Schläge/Minute stellt zunächst eine ausreichende Absenkung der Herzfrequenz dar, sofern die Symptomatik keine strengere Frequenzkontrolle erfordert (54).

Zur rhythmuserhaltenden Therapie werden sowohl medikamentöse als auch interventionelle Verfahren angewandt. Zur akuten Wiederherstellung des Sinusrhythmus dient die Kardioversion. Aufgrund der Dringlichkeit sollte bei VHF mit häodynamischer Instabilität eine zeitnahe elektrische Kardioversion (EKV) erfolgen. Andernfalls kann, je nach Patientenwunsch, eine EKV oder eine medikamentöse Kardioversion mit einem Antiarrhythmikum (AAD) der Klasse IC oder III durchgeführt werden. Die Wahl des AADs richtet sich hierbei danach, ob eine ischämische und/oder strukturelle Herzerkrankung vorliegt oder nicht.

Besteht das VHF bereits seit mehr als 48 Stunden, sollte aufgrund der Gefahr von möglichen atrialen Thromben eine Antikoagulation spätestens 3 Wochen vor einer Kardioversion begonnen und danach für mindestens 4 Wochen fortgesetzt werden. Bei Erforderlichkeit einer zeitnahen Kardioversion kann mit Hilfe einer transösophagealen Echokardiografie (TEE) der Ausschluss von atrialen Thromben erfolgen (2).

Insbesondere bei Patientin mit paroxysmalen Vorhofflimmern und erst kürzlich bestehender Episode (12-48 Stunden) kann zunächst eine medikamentöse Frequenzkontrolle mit einer anfänglichen Zielfrequenz von <110 pro Minute

angestrebt werden, da es bei dieser Patientengruppe häufig zur Spontankonversion in den Sinusrhythmus innerhalb von 24 Stunden kommt.

Eine langfristige Rhythmuskontrolle ist grundsätzlich erst dann indiziert, wenn der/die Patient*in, trotz adäquater frequenz-kontrollierender Therapie, weiterhin symptomatisch ist. Hierfür sollte zunächst mit einem AAD der Klasse IC oder III begonnen werden (Empfehlungsgrad I). Aufgrund von proarrhythmischen Wirkungen und extrakardialen Komplikationen der AAD, ist eine kurze Therapiedauer wünschenswert. Auch ist ein kurzfristiger Einsatz zur Reduktion von VHF-Rezidiven nach einer Kardioversion oder Ablation möglich (1, 2, 55, 56). Die Wahl des AAD sollte sich nach zugrundeliegenden Komorbiditäten und dem Risikoprofil der Patienten richten. Die Katheterablation wird in Kapitel 1.6 (siehe Seite 21) genauer erläutert.

Bei vielen Elektrophysiologen und Kardiologen besteht die Überzeugung, dass ein bestehender regelmäßiger SR im Rahmen einer rhythmuserhaltenden Therapie von prognostischem Nutzen für die Patienten ist. Diese Annahme hat auch ihre Rechtfertigung: Eine der für diese Arbeit spannenden Neuerungen ist die Aufwertung der Rhythmuskontrolle zur First-line Therapie (Klasse I-Empfehlung für Patienten mit symptomatischem VHF) in den aktuellen ESC-Leitlinien von 2020. Grundlage dieser neuen Empfehlung waren die kürzlich im New England Journal veröffentlichten Ergebnisse der großen multi-zentrischen randomisierten und prospektiven EAST (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial) – AFNET (German Atrial Fibrillation Network) - 4 Studie. Diese zeigten, dass eine frühe Rhythmuskontrolle im Vergleich zum herkömmlichen Therapiekonzept der alleinigen Frequenzkontrolle bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF das Risiko von unerwünschten kardio-vaskulären Endpunkten (Tod, Schlaganfall, Hospitalisierung) signifikant vermindert (3,9 % pro 100 Lebensjahre vs. 5% pro 100 Lebensjahre; p=0,005) (57).

Bei der großen AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) – Studie ergab eine risiko-adjustierte Subgruppenanalyse zum Vorhandensein von SR in der Nachbeobachtungsphase der beiden Studienarme ebenfalls eine verminderte Mortalität bei Patienten mit bestehendem SR (58).

Auch weitere aktuelle Studien sprechen für eine Föderierung der Rhythmuskontrolle hinsichtlich eines prognostischen Nutzens. Dies scheint vor allem bei Patienten mit VHF und Herzinsuffizienz relevant zu sein, was unter anderem die multi-zentrische CASTLE-AF-Studie zeigen konnte (59-62).

Welche der beiden Strategien nun gewählt werden sollte, ist letztlich individuell zu erwägen und sollte sich maßgeblich nach Patientenalter, Symptomen, Erkrankungstyp und -dauer, kardialer Funktion, vorhandenen Komorbiditäten/Risikofaktoren und dem Patientenwunsch richten (63).

1.5.3 „Cardiovascular and Comorbidity optimisation“ (Behandlung von Risikofaktoren und Komorbiditäten)

Die Inzidenz von VHF ist mit einigen patientenbezogenen Risikofaktoren wie z.B: höheres Lebensalter, Adipositas, sowie übermäßiger Alkohol- und/oder Zigarettenkonsum assoziiert. Zusätzlich erhöhen eine Reihe von Komorbiditäten das Risiko an VHF, wiederkehrendem VHF und VHF-assoziierten Komplikationen zu erkranken. Hierzu zählen vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes, sowie Lungen- und Nierenerkrankungen (2). Daher ist eine frühzeitige und effektive Behandlung der Risikofaktoren und Komorbiditäten für das Therapiemanagement des VHF essentiell (64, 65).

1.6 Katheterablation

Eine weitere Methode zur Rhythmuskontrolle stellt die Katheterablation dar. Seit den wegweisenden Arbeiten von Haissaguerre et al. (1998) hat sich die PVI als Grundbaustein der Katheterablation etabliert und ist das heute anerkannteste und weit verbreitetste interventionelle Verfahren zur Behandlung von VHF (5, 6). Die elektrische Isolation wird durch eine elektrische Diskonnektion der vom linken Atrium in die PV ziehenden Muskelfasern erreicht. Hierfür werden zirkuläre transmurale Ablationslinien um die PV-Ostien gesetzt. Die hierfür verwendete Energie belief sich zunächst ausschließlich auf Radiofrequenzstrom (RFC). Mit der Zeit entwickelten sich unterschiedliche Ablationsmethoden zur PVI: Sequentiell (um jede PV wird eine Ablationslinie gezogen) und zirkumferentiell (große kreisförmige Ablationslinie um die jeweils ipsilateralen PV), wobei sich letztere als die effektivere Methode der Ablation mit RFC bewährt hat (66). Ein punktuelles Ablationsverfahren

innerhalb der PV zur Isolierung ektoper Foci aus den PV wird aufgrund erhöhten Auftretens von Pulmonalvenenstenosen nicht mehr angewandt (66).

Im Laufe der Jahre wurden neben der RFC weitere Techniken und Systeme zur PVI entwickelt. Hierbei konnten sich vor allem ballon-gestützte Ablationserfahren durchsetzen. Das Grundprinzip ist diesen allen gemein: Über den am PV-Ostium platzierten Ballon-Katheter wird die jeweilige Ablationsenergie zirkulär auf das Gefäß übertragen. Ziel dieser innovativen Techniken ist es, die Prozedur der PVI, in Anbetracht des komplexen und langwierigen Verfahrens mit der RFC, zu vereinfachen und somit auch weniger erfahrenen Elektrophysiologen und Zentren zugänglich zu machen.

Neben der PVI existieren noch weitere Ablationsstrategien, wie die Ablation von fokalen Trigger im linken Vorhof, die Anlage linearer Läsionen in den Vorhöfen oder die Ablation von CFAE (siehe Abbildung 3 Seite 23). Jedoch konnte bei keiner dieser Strategien ein zusätzlicher Nutzen zur PVI im Rahmen einer erstmalig durchgeführten Katheterablation gezeigt werden (67, 68). Bei VHF-Rezidiven nach initialer PVI können sie eine geeignete Alternative bei einer erneut notwendigen Ablationstherapie darstellen. Besteht ein gleichzeitiges Vorhofflimmern, ist die Anlage einer linearen Ablation zur Blockade des cavotrikupidalen Isthmus sinnvoll (Experten-Konsens zur Katheterablation von 2018: Klasse I – Empfehlung) (11).

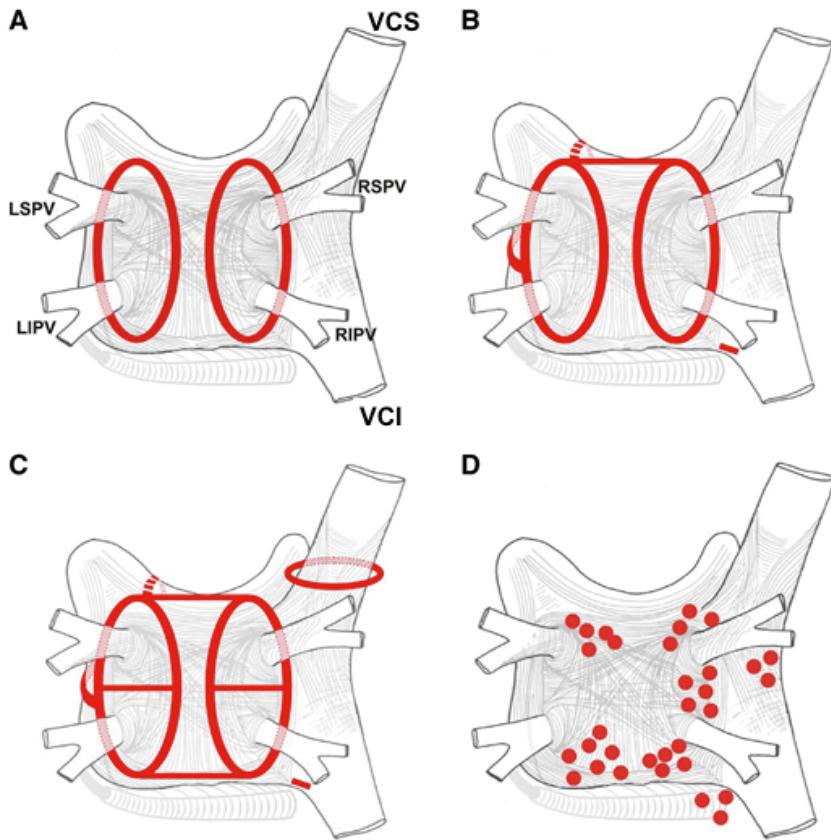


Abbildung 3: Ablationsmethoden von Vorhofflimmern. Linkes Atrium von posterior. A) zirkumferentielle PVI B) zirkumferentielle PVI mit häufig gesetzten linearen Läsionen (rote Linien) im linken Atrium (Dachlinie, Mitralisthmuslinie). Auch eine Linie zur Blockade des cavotrikupidalen Isthmus ist gezeigt. C) ähnlich zu B, plus weitere lineare Läsionen. D) Ablation von möglichen Arealen mit CFAE (rote Punkte). PVI = Pulmonalvenenisolation; CFAE = komplex fraktionierte atriale Elektrogramme. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene; VCS = Vena cava superior; VCI = Vena cava inferior; PV = Pulmonalvene. Modifiziert nach Calkins et. al, 2012 (6)

Grundsätzlich wird die Katheterablation als eine „second-line“ Therapie zur Rhythmuskontrolle nach bereits versagter AAD - Therapie und weiterbestehender Symptomatik für Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF (Empfehlungsgrad I) empfohlen (1).

Zahlreiche Studien (69-71) – darunter auch eine Metaanalyse (72) – konnten belegen, dass die Katherablation verglichen mit der medikamentösen Therapie die effektivere Therapie zur Wiederherstellung und zum Erhalt des SRs bei Patienten mit paroxysmalem VHF ist. Zwar kann sie theoretisch mehr schwerwiegende Komplikationen verursachen, solange sie jedoch in spezialisierten Zentren

durchgeführt wird, ist die Katheterablation auch bezüglich Sicherheit den AADs nicht unterlegen (2). Limitierende Faktoren bei diesen Studien waren jedoch die Wahl eines meist kleinen, bedingt repräsentativen Patientenkollektivs, das aus mehrheitlich jüngeren Patienten ohne relevante Komorbiditäten bestand. Auch gibt es einige Daten, die ein ähnlich gutes Ergebnis der Katheterablation hinsichtlich Effektivität und Sicherheit bei Patienten mit persistierendem und lang anhaltendem persistierendem VHF zeigen (73, 74).

Aktuellere Studien (CABANA (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation)-, CASTLE-AF (Catheter Ablation versus Standard Conventional Treatment in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation) -Studie) postulieren nun auch einen prognostischen Nutzen durch die Rhythmuskontrolle im Rahmen einer Katheterablation (62, 75). Analysen zur CABANA-Studie ergaben zusätzlich eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit VHF nach Katheterablation verglichen mit einem AAD (76). Diese Daten lassen nicht nur eine Favorisierung der Katheterablation gegenüber der medikamentösen Rhythmuskontrolle, sondern auch gegenüber der Frequenzkontrolle im Rahmen des einheitlichen Therapiemanagements von VHF annehmen. Basierend auf den wegweisenden Ergebnissen der CABANA- und CASTLE-AF-Studien stellt nun auch die Katheterablation in den aktuellen ESC-Leitlinien von 2020 einen entscheidenden Pfeiler der „first-line“-Therapie bei Patienten mit VHF dar (VHF und Herzinsuffizienz: Klasse I B Empfehlung für Patienten mit VHF und Tachykardie-induzierter Kardiomyopathie; Klasse IIa B Empfehlung für Patienten mit VHF und Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion).

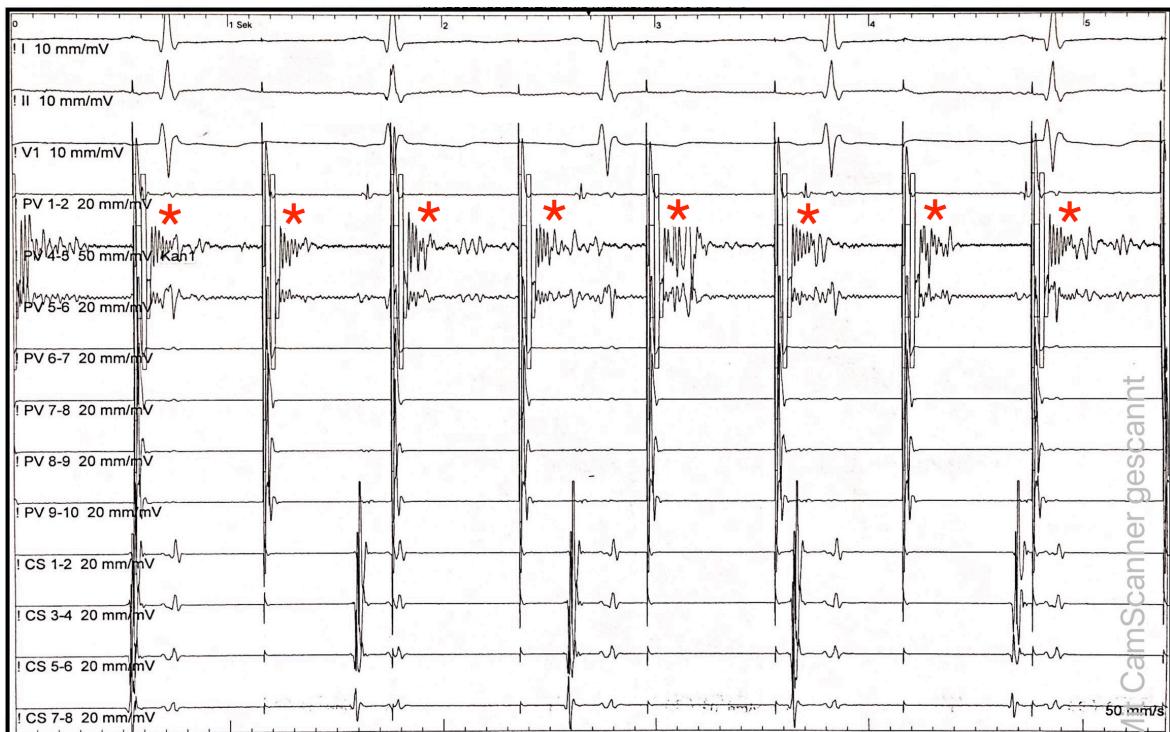
Zusätzlich hat die Katheterablation eine Aufwertung bei der Therapie von Patienten mit persistierendem VHF erhalten: Klasse IA-Empfehlung zur Rhythmuskontrolle mittels Katheterablation nach erfolgloser medikamentöser antiarrhythmischer Therapie (zuvor in den ESC Leitlinien 2016: Klasse IIA Empfehlung) (1).

In den Anfang diesen Jahres im New England Journal of Medicine veröffentlichten Ergebnissen der EARLY-AF (Early aggressive Invasive Intervention for Atrial Fibrillation)- und STOP-AF first (Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation)- Studien wurden die beiden Therapiestrategien der Rhythmuskontrolle (Ablation (hier Kryoballon) vs. medikamentöse Therapie) im Rahmen einer „first-line“-Therapie verglichen. Hier konnte erneut gezeigt werden, dass die Ablation die

signifikant effektivere Methode zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus (57,1% vs 32,2% bzw. 74,5% vs. 45%) und zugleich eine ebenwertig sichere Methode darstellt (77, 78). Auch diese Daten rechtfertigen den wachsenden Zuspruch und die zunehmende Anwendung der Katheterablation in der „first-line“-Therapie des VHF.

1.6.1 Radiofrequenzablation

Das am längsten etablierte und herkömmlichste Verfahren zur PVI stellt die Ablation mit Radiofrequenzstromenergie dar. Hierbei werden die Gewebsläsionen durch Widerstandswärme, welche durch über den Katheter eingeleiteten Wechselstrom entsteht, erzeugt. Durch einen transvenösen Zugang wird der Radiofrequenzkatheter in den rechten Vorhof eingeführt und nach transseptaler Punktation im linken Vorhof platziert. Nach Durchführung von PV-Angiographien erfolgt mit Hilfe von dreidimensionalen elektroanatomischen Mappingsystemen (z.B. CARTO, NavX), ohne die Notwendigkeit von zusätzlicher Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen, eine Rekonstruktion des linken Vorhofs und eine Lokalisation des Katheters. Anschließend wird mit dem Katheter nach einem „Punkt zu Punkt“ – Prinzip eine zirkumferentielle Ablationslinie um die PV-Ostien gezogen. Durch einen zusätzlichen zirkulären Elektrodenkatheter wird die PVI überprüft („Entrance Block“). Kann auch ein „Exit Block“ unter der Abgabe differenzierter Stimulationsmanöver mit Hilfe eines weiteren Katheters nachgewiesen werden, ist die erfolgreiche PVI gewährleistet (siehe Abbildung 4, Seite 26).



*Abbildung 4: Vollständig isolierte Pulmonalvene. Die oberen drei Ableitungen zeigen die Ableitungen I, II und V1 des Oberflächen - EKGs, die Ableitungen PV 1-10 zeigen die elektrische Aktivität in der Pulmonalvene, die Ableitungen CS 1-8 zeigen die elektrische Aktivität im CS. *) zeigt die Abgabe differenzierter Stimulationsmanöver aus der Pulmonalvene, die nicht in das linke Atrium fortgeleitet werden (= keine Veränderung der elektrischen Aktivität im Oberflächen - EKG). Die Pulmonalvene ist erfolgreich elektrisch isoliert. EKG = Elektrokardiogramm, CS = Koronarsinus .*

Je nach Interventionstechnik ist für die Einführung des Stimulationskatheters eine zweite transseptale Punktionsnotwendig. Eine effektive transmurale Läsion ist bei der Radiofrequenzablation von vielen Faktoren (Temperatur, Widerstand, Energilevel, Dauer, Gewebekontakt) abhängig (79). So formen Applikationen mit einem hohen Energilevel und gutem Gewebekontakt größere und effektivere Gewebläsionen (11). Um der Entstehung von Thromben und einer Überhitzung der Katheterspitze entgegenzuwirken, wird der Katheter kontinuierlich mit Kochsalzlösung umspült.

Neben der PVI findet die RFC auch Anwendung bei weiteren Ablationsstrategien wie der Ablation von CFAE oder dem Setzen von Dach- oder Mitralkisthmuslinien im Vorhof (siehe Kapitel 1.6 Seite 21 und Abbildung 3 Seite 23).

Zusammenfassend stellt die Radiofrequenz-Ablation ein sehr effektives Verfahren zur PVI und Rhythmuskontrolle bei VHF dar (71, 72). Jedoch können Sicherheit und Effektivität der Prozedur, aufgrund der Komplexität und damit verbundenen langen

Lernkurve, nur in spezialisierten Zentren mit erfahrenen Elektrophysiologen gewährleistet werden.

1.6.2 Kryoballon-Ablation

Die PVI mittels dem Kryoballon (Arctic Front™, Medtronic, Doublin, Ireland) hat sich seit der Zulassung des Systems in Europa (2006) und den USA (2010) zu der aktuell gebräuchlichsten Methode zur PVI bei VHF neben dem „Punkt zu Punkt“ –Prinzip mit der RFC etabliert. Der KB hat mit dem Prinzip der „single shot“ -Methode das Verfahren zur PVI revolutionär verändert und vereinfacht: Durch bereits einmalige Positionierung und Energieabgabe („single shot“) des Ballons an der PV kann ein zirkuläres Läsionsareal entlang des Ostiums erzeugt und somit eine Isolation der PV erzielt werden. Somit können, im Vergleich zur Ablation mit dem RFC, Prozedur- und Durchleuchtungszeit verkürzt und die Strahlenbelastung für die Patienten verringert werden. Die in 2016 veröffentlichten Ergebnisse der großen multi-zentrischen „FIRE and ICE“ – Studie konnten zeigen, dass die PVI mit dem KB eine effektive und sichere Alternative zur Prozedur mit der RFC darstellt. Nach einer Beobachtungszeit von 1,5 Jahren wiesen die Patienten aus der KB- und RFC-Gruppe eine ähnliche Rate an VHF-Rezidiven (35,9% versus 34,6%) und Komplikationen auf (7). Auch eine Metanalyse zu 16 Studien, die jeweils die Kryoballon-Ablation mit der Radiofrequenz-Ablation verglichen, belegte ähnliche Ergebnisse (80). Zusammenfassend ist die Kryoballon-Ablation sowohl in der Behandlung von paroxysmalem als auch persistierendem VHF eine effiziente und sichere Methode zur PVI (81-84).

Bei der Kryoballon-Ablation erfolgt die Läsionsbildung durch Kälte mit Hilfe von kryothermaler Energie. Hierfür wird flüssiger Distickstoffmonooxid (N_2O) in den Ballon eingeleitet, wobei das Kühlmittel seinen Aggregatzustand von flüssig zu gasförmig wechselt. Durch den mit hohem Duck erfolgten Übertritt von einem kleinen Lumen (Ballonkatheter) in einen größeren Raum mit geringerem Umgebungsdruck (Ballon) entsteht ein starker Temperaturabfall (Joule Thompson Effekt) im Inneren des Ballons mit minimalen Temperaturen um bis zu $-80^{\circ}C$. Das sich dabei bildende Eis führt zu einem Anheften des Ballons an das umliegende Gewebe, welches auf eine Temperatur von bis zu $-60^{\circ}C$ herabsinkt. Im Gewebe kommt es durch den Temperaturabfall zum Funktionsverlust von Ionenkanälen und

folglich zum Absinken des zellulären pH-Wertes. Gleichzeitig bilden sich sowohl in der Extra- als auch Intrazellulärmatrix Eiskristalle (ab einer Temperatur von -40°C). Im Weiteren folgen biochemische Vorgänge mit Schädigung der Zellwand-Lipide und der intrazellulären Enzyme bis hin zum kompletten Funktionsverlust der Zellorganellen und zum Zelluntergang. Außerdem kommt es kältebedingt zum Erliegen der Mikrozirkulation innerhalb des Gewebes. Somit kann bei verminderter Gewebeperfusion und wiederholter Kälteabgabe mit dem KB eine tiefere Gewebsläsion erreicht werden.

Durch die Wiedererwärmung des Gewebes nach Beendigung der Kälteapplikation beginnen die Eiskristalle zu konfluieren. Dadurch kommt es zu einem weiteren Gewebsschaden und zu einer Ödembildung im Rahmen von lokalen Entzündungsreaktionen. Letztendlich resultiert eine Gewebsnekrose, die sich im Verlauf fibrotisch umbaut und als Narbe verbleibt. (85) Somit wird die elektrische Leitfähigkeit der in die PV ragenden Kardiomyozyten unterbrochen und eine Isolation der PV erreicht.

Die Beschreibung des detaillierten Vorgangs zur PVI mit dem Kryoballon-Ablationssystem wird in Kapitel 2.4.1 (siehe Seite 38) erläutert.

Seit 2012 ist eine technologische Weiterentwicklung des KB, die 2. Generation (KB-2) (Arctic Front Advance™, Medtronic, Doublin, Ireland) in Europa und den USA zugelassen. Der KB-2 verfügt über 8 anstatt 4 Zufluss-Ports für das Kühlmittel, wodurch eine verbreiterte halbkugel-förmige (vom Äquator bis zur Spitze des Ballons) und somit gleichmäßiger und effektivere Kühlung des Ballons gewährleistet werden kann (siehe Abbildung 5, Seite 29). Die Einführung der neuen Generation bedingte eine veränderte Energie-Titration des Verfahrens, das in neuen Dosis-Protokollen realisiert wurde. Durch die effektivere Kühlung des Ballons konnte nun die maximale Applikationszeit von 300 auf 240 Sekunden gesenkt und die totale Applikationszahl vermindert werden (63, 86-89). Ergebnisse aus einer randomisierten Studie von unserer Arbeitsgruppe zeigten eine erfolgreiche akute PVI bei 100% der mit dem KB-2 behandelten Patienten und eine langanhaltende Effektivität mit bestehendem SR nach einem Jahr Beobachtungszeit bei 83,6 % der Patienten. Diese Ergebnisse konnten in zahlreichen weiteren Studien sowie einer Metananalyse (10, 87, 90-93) bestätigt werden. Auch konnte eine verkürzte

Prozedur- und Durchleuchtungszeit bei der Katheterablation mit dem KB-2 erzielt werden.

Nach Beginn unserer Studie, die Inhalt dieser Promotion ist, stellte Medtronic eine 3. Generation des KBs vor. Durch eine verkürzte Katheterspitze am distalen Teil des Katheterballons soll eine bessere Steuerbarkeit und eine mehr proximale Platzierung des zirkulären Mappingkatheters in der PV gewährleistet werden. Studien konnten bereits zeigen, dass sich mit Hilfe des Ballons der 3. Generation der Ablationsvorgang effizienter gestalten lässt, indem eine höhere Rate an Aufzeichnungen von Echtzeitelektrogrammen aus den PV, welche für die Feststellung der PVI essentiell sind, ermöglicht werden kann (94).

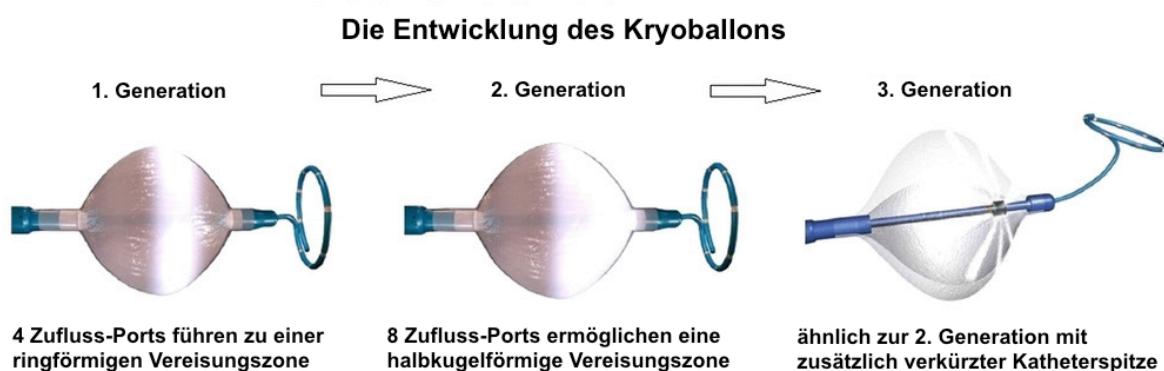


Abbildung 5: Die technologische Weiterentwicklung des Kryoballons. Modifiziert nach Chen et al., 2018 (63).

1.6.3 Endoskopische Laserballon-Ablation

Neben der Kryoballon-Ablation findet auch der Laserballon in Kombination mit einem endoskopischen Ablationssystem (EAS) (HeartLight™, CardioFocus, Marlborough, MA, USA) Anwendung zur PVI bei VHF. Ähnlich der Radiofrequenz-Ablation verfährt diese Methode nach einem „Punkt zu Punkt“ – Prinzip: Unter visueller Kontrolle durch eine endoskopische Optik werden mittels eines Diodenlasers punktförmige Laserapplikationen zu einer zirkulären Läsionslinie entlang des PV-Ostiums abgegeben, während ein mit Deuterium (D_2O) gefüllter Ballon das durch die PV strömende Blut verdrängt und freie Sicht auf den zu abladierenden Ansatz des PV-Ostiums ermöglicht. Der Laser erzeugt hierbei Gewebsläsionen mit einer maximalen Tiefe von 2-3 mm, welche eine ausreichende

Transmuralität und somit effektive Diskonnektion und Isolation der in die PV reichenden Muskelfasern gewährleisten können (95).

Kurz nach seiner Zulassung 2009 in Europa wurde bereits eine 2. Generation des LB (LB-2) mit technologischer Weiterentwicklung vorgestellt (96). Der LB-2 besitzt im Unterschied zur 1. Generation einen verstellbaren Ballondiameter (9 – 35 mm) und einen Laser mit titrierbarer Energie (5,5 – 12 Watt). So kann trotz variabler PV-Anatomie ein guter Gewebekontakt zum PV-Ostium gewährleistet und gleichzeitig ein effektives und individuelles Applikationsschema gewählt werden. Somit kam es zur Anwendung verschiedenster Energie-Dosisprotokolle ohne dabei jedoch die optimale Applikationsenergie für eine effektive Ablation zu kennen. 2012 konnte eine Studie unserer Arbeitsgruppe um Bordignon et al. zeigen, dass Ablationen mit dem EAS im Rahmen eines „High Dose“ – Protokolls (Energieapplikationen von > 8,5 – 12 Watt) zu einer verbesserten akuten Effektivität (akute PVI) sowie chronischen Effektivität (VHF-Rezidivfreiheit) verglichen mit einem „Low Dose“ – Protokoll (Energieapplikationen von ≤ 8,5 – 5,5 Watt) führen. Darüberhinaus konnte im Rahmen der „High – Dose“ – Ablation die Prozedurzeit signifikant verkürzt und die Applikationsanzahl verringert werden (97). Diese Kenntnis führt zu der heute weit verbreiteten Anwendung des „High Dose“ – Protokolls im Rahmen einer individualisierten Energieabgabe abhängig vom Applikationsort: „High Dose“ an den linken PV in der anterioren Region versus „Low Dose“ an den PV in der posterioren Region nahe zum Ösophagus.

Verglichen mit der RFC, konnte auch das EAS in einigen Studien unserer Arbeitsgruppe sowie anderer Zentren eine gute akute Effektivität (erfolgreiche PVI: 96% - 100%) und Sicherheit bei sowohl paroxysmalem als auch persistierendem VHF vorweisen. Auch bezüglich einer lang anhaltenden Effektivität in einer einjährigen Nachbeobachtungsphase war das EAS der RFC mit einer VHF-Rezidivfreiheit von 71-73% nicht unterlegen. Prozedur- und Beleuchtungszeit waren bei beiden Ablationsmethoden ähnlich (98-102).

2018 präsentierte CardioFocus den Heartlight X3 – Ballon, eine 3. Generation des LB. Die neue Technologie ermöglicht über einen in den Ballonkatheter integrierten elektrischen Motor eine automatisierte Drehbewegung des Katheters, welche eine schnellere und präzisere Applikationsabgabe gewährleistet und den Isolationsvorgang effizienter und kürzer gestalten lässt (103).

Das EAS mag zwar nicht die gleiche Popularität und breitflächige Anwendung wie der KB erfahren, stellt aber trotzdem, wie die Kryoballon-Ablation, eine zur RFC vergleichbare effektive und sichere Methode zur PVI bei VHF dar.

1.6.4 Komplikationen

Auch wenn die Inzidenz an Komplikationen (6,24%) während der linksatrialen Ablation grundsätzlich gering ist, kann es potenziell zu lebensbedrohlichen periprozeduralen Ereignissen wie Perikardtamponaden (0,2-5%), transitorische ischämische Attacken (TIA)/ Schlaganfällen (0-2%) oder atrio-ösophagalen Fisteln (0,02-0,11%) bis hin zum Tod (0,1-0,4%) kommen. Hierbei ist zu erwähnen, dass die aufgeführten Daten überwiegend aus erfahrenen Zentren mit hohen jährlichen Prozedurzahlen stammten.

Eine weitere typische Komplikation ist die Parese des Nervus phrenicus (PNP), die vor allem bei der ballon-geführten Ablation der rechten PV zu beobachten ist. Durch die direkte Irritation bzw. Schädigung des Nervens im Rahmen der Energieapplikation kommt es zu einer Dysfunktion und einem Hochstand des Diaphragmas. Die klinische Symptomatik kann sowohl asymptomatisch als auch symptomatisch in Form von Tachypnoe, Dyspnoe, Husten oder thorakalen Schmerzen verlaufen. Es wird zwischen der transienten und persistierenden PNP unterschieden. Während sich die transiente PNP noch periprozedural wieder erholt, kann die persistierende PNP über Wochen bis Monate bestehen und symptomatisch werden. Die transiente PNP tritt mit einer Inzidenz von 3,5 – 11,2% am Wahrscheinlichsten während der Kryoballon – Ablation auf. Die persistierende PNP wiederum ereignet sich häufiger bei der Ablation mit dem LB als mit dem KB (3,5 % versus 0,5 %) (11).

1.6 Chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns

1987 wurde erstmalig die von James Cox vorgestellte Maze-Operation als eine chirurgische Therapieoption zur Beseitigung des VHF's durchgeführt. Nach einem „Cut and Stew“ - Verfahren werden hierbei im rechten und linken Atrium gezielt operative Schnitte gesetzt und wieder vernäht. Die daraus entstehenden Narbenbildungen führen zur Unterbrechung vorherrschender Makro-Reentry-Kreise innerhalb des Atriums und verhindern somit die Initiierung von VHF und

Vorhofflimmern. Zusätzlich kommt es bei Anwendung dieser Technik sowohl zu einer Isolation der PV als auch der posterioren Wand des linken Atriums und der Entstehung eines elektrischen „Labyrinths“ (maze), das durch eine gezielte Erregungsleitung von elektrischen Impulsen aus dem Sinus-Knoten zum AV-Knoten einen beständigen SR gewährleisten soll (23).

Trotz guter Effektivität konnte die Maze-Prozedur aufgrund ihrer Komplexität und Invasivität sowie der häufigen Notwendigkeit von Herzschrittmachern und dem vermehrten Vorkommen linksatrialer Dysfunktion postprozedural keinen weitreichenden Zuspruch finden (104). So wurde das „Cut and Stew“ Verfahren hin zu einem chirurgisch ablativen Verfahren, das, angelehnt an die katheter-geführte Ablation, mittels RFC und Kryoablation lineare Ablationslinien setzt, weiterentwickelt. Dieses Verfahren gilt heute im Rahmen der minimal invasiven Maze IV-Operation als Goldstandard der chirurgischen Therapie des VHF (siehe Abbildung 6). Einen innovativen Ansatz verkörpert das zuletzt vorgestellte interdisziplinäre Hybrid-Verfahren, bei dem eine chirurgische Ablation von epikardial mit einer elektrophysiologischen Katheter-geführten Ablation von endokardial kombiniert wird.

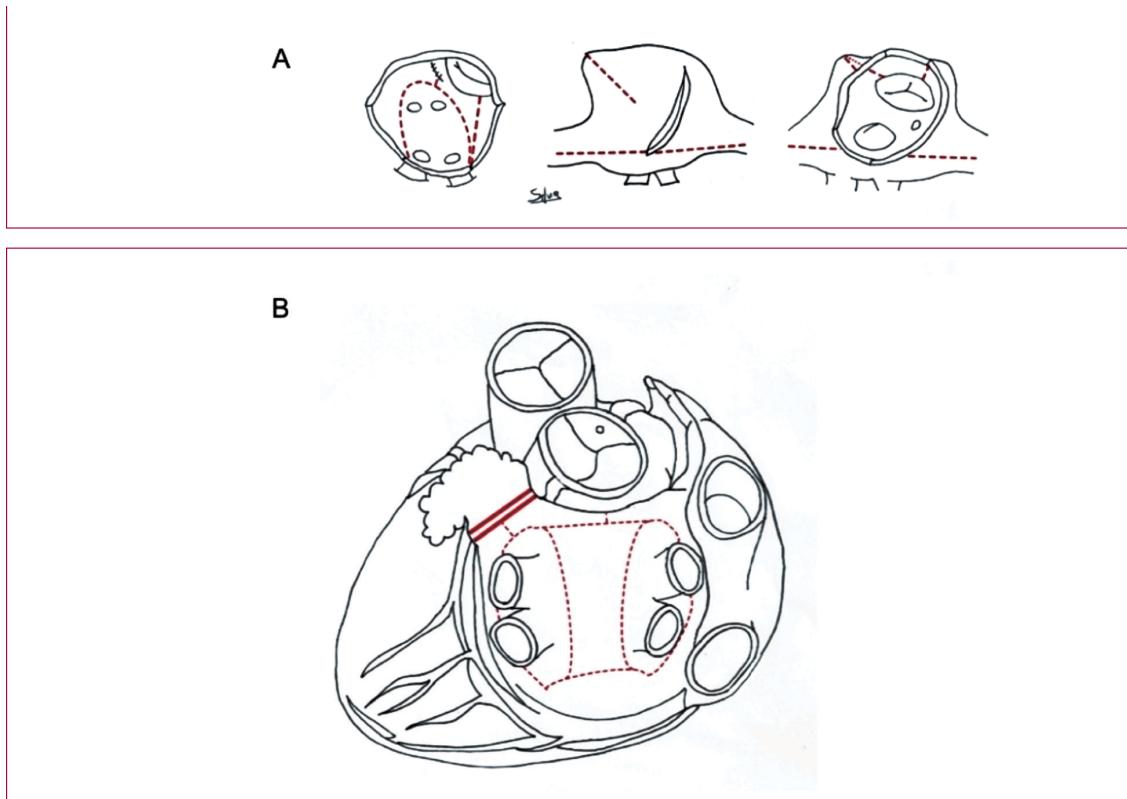


Abbildung 6: Weiterentwicklung der Maze – Operation. A) ursprüngliche batriale Maze – Operation mit typischen chirurgischen Schnittlinien (gestrichelte rote Linie). B) 3D-Darstellung der chirurgischen Ablation von epikardial mit einer elektrophysiologischen Katheter-geführten Ablation von endokardial.

B) minimal invasive Maze IV – Operation mit typischen Ablationslinien (gestrichelte rote Linien) und zusätzlicher Isolation des linken Vorhofohrs (durchgezogene rote Linien). Modifiziert nach Kirchhof et al., 2016 (2)

Zwar lassen die FAST (Atrial Fibrillation Catheter Ablation Versus Surgical Ablation Treatment)- Studie (105) und kleinere Studien (106) annehmen, dass die Maze IV-Operation eine effektivere Alternative als die Katheter-Ablation zum Erhalt des SRs im Rahmen der Rhythmuskontrolle darstellt, jedoch erhält sie aufgrund ihrer Invasivität und der damit verbundenen signifikant erhöhten Inzidenz an Komplikationen nur in begründeten Einzelfällen eine Empfehlung als alleinige Operation bei Patienten mit therapie-refraktärem VHF. Demnach kann nach den Empfehlungen der europäischen Leitlinien abhängig von Risikoprofil und Wunsch des Patienten nach erfolgloser medikamentöser Therapie oder/und Katheter-Ablation ein Hybrid-Verfahren erwogen werden (Empfehlungsgrad IIb). Bei Patienten, die sich einer offenen Herzoperation unterziehen (z.B. Klappenoperation oder Koronararterien-Bypass) und unter symptomatischem VHF leiden, stellt die Maze-Prozedur eine geeignete Therapieoption dar (Empfehlungsgrad IIa) (1, 2).

1.7 Fragestellung der Dissertation

Die PVI im Rahmen einer katheter-geführten Ablation hat sich über die Jahre zu einem effektiven und sicheren Verfahren zur Rhythmuskontrolle und Therapie von Patienten mit VHF etabliert (72). Aktuelle Daten lassen annehmen, dass sie neben der Symptomkontrolle auch von prognostischem Nutzen für die Patienten ist und zukünftig eine bedeutende Rolle in der Erstlinien-Therapie des VHF spielen könnte (62, 107). Somit werden effiziente Methoden, die zugleich sicher, einfach bedienbar und zeitsparend sind, immer relevanter für die heutige Strategie zur PVI bei VHF. Die Ballon-geführten Ablationsmethoden, wie der KB und LB, wurden zur Verwirklichung dieser Intention eingeführt. Während die ersten Generationen dieser Techniken bereits effektive Ergebnisse vorwiesen, versprachen deren technologische Weiterentwicklungen eine optimiertere Effektivität und Sicherheit. Obwohl es bislang keine Studie mit vergleichenden Daten zu den zweiten Generationen beider Ballons gibt, scheint der KB die aktuell favorisierte Wahl darzustellen, wie seine breitflächigere Verwendung und seine Empfehlung als Therapieoption zur RFC in den europäischen Leitlinien zeigen.

Ziel der Studie war es daher, die beiden zweiten Generationen der Ballontechniken mit ihren erneuerten Prozedurprotokollen hinsichtlich ihrer Effektivität, Sicherheit und Anwendbarkeit zu vergleichen. Neben der akuten Erfolgsrate und der Inzidenz von Komplikationen wurden periprozedurale Daten wie Prozedur- und Durchleuchtungszeit, Applikationsanzahl und – leistung, sowie verfahrensspezifische Charakteristiken untersucht und verglichen.

In dieser Studie sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Sind beide Technologien gleichgut zur PVI geeignet?
2. Gibt es spezielle periprozedurale Faktoren, die einen Einfluss auf die Effektivität haben?
3. Was sind die Vor- und Nachteile der beiden neuen Technologien?
4. Ist eine einfache Handhabung und sichere Anwendbarkeit bei beiden Ballonkatheter gewährleistet?
5. Ergeben sich Präferenzen für eine der beiden Methoden? Wie begründen sich diese?

Durch Beantwortung dieser Fragen sollt die vorliegende Studie mehr Aufschluss über die geeignete Therapiewahl zur PVI bei VHF geben.

2. Patienten und Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie, die monozentrisch durchgeführt wurde.

Ziel der Studie war es, die zweiten Generationen der Kryo- und Laserballon-Ablationssysteme hinsichtlich ihres Akuterfolgs zur PVI bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF zu untersuchen.

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns lagen keine Daten zu einer vergleichenden Untersuchung der 2. Generationen des Kryo- und Laserballons vor. Daher erfolgte keine Fallzahlberechnung, sondern eine Pilotstudie mit 200 Patienten. Die

Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis in beide Behandlungsgruppen randomisiert.

2.2 Patienten

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien zählten:

- Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem nicht valvulärem Vorhofflimmern
- Alter von 18 - 80 Jahren
- Einen Durchmesser des linken Atriums von <50 mm
- Eine linke ventrikuläre Ejektionsfraktion von >45 %
- Eine erfolglose Therapie mit mindestens einem Antiarrhythmikum der Klasse I-III oder einem Betablocker
- Zustimmung zur schriftlichen Einverständniserklärung

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Kontraindikationen der Pulmonalvenen-Isolation
- Vorangegangene Therapieversuche zur Pulmonalvenen-Isolation
- Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation
- Vorliegen intrakardialer Thromben
- Vorliegen einer mittelgradigen Mitralsstenose
- Vorliegen einer Mitralsuffizienz $\geq III^\circ$
- Schwangerschaft
- Teilnahme an anderen klinischen Studien
- Ablehnung der klinischen Nachsorgeuntersuchungen

2.2.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte an dem Cardioangiologischen Centrum Bethanien (CCB), Agaplesion Markus Krankenhaus in Frankfurt in der Zeit vom 04.05.2017 bis 11.04.2019. Die Daten der Patienten wurden in Studienprotokollen und vordefinierten Exceltabellen erfasst und werden mit der jeweiligen Einverständniserklärung der Patienten für 15 Jahre aufbewahrt.

Jeder rekrutierte Patient wurde präprozedural über das Vorgehen als auch die Risiken und Vorteile der elektrophysiologischen Behandlung mit dem Kryo- bzw. Laserballon, sowie über die medikamentösen und konservativen Behandlungsalternativen, von ärztlichem Personal aufgeklärt und bezüglich möglicher Ausschlusskriterien und Kontraindikationen untersucht. Zudem mussten alle Patienten mit Unterschrift der Einverständniserklärung in die Teilnahme an der Studie eingewilligt haben.

Ein Vorgehen nach „Good clinical practice“ wurde während des gesamten Studienverlaufs berücksichtigt.

2.2.3 Behandlungsart

Das CCB ist ein Medizinisches Versorgungszentrum, das an die medizinische Klinik III des kirchlich getragenen Agaplesion Markus Krankenhauses in Frankfurt am Main angebunden ist. Hier werden jährlich rund 1500 elektrophysiologische Eingriffe durchgeführt. Das Team der Elektrophysiologen behandelt bereits seit 2010 Patienten mit der Kryo- und Laserablation in dem CCB Frankfurt und stellt deutschlandweit eines der führenden Zentren in der ballongeführten PVI bei VHF dar. Die 2. Generation des Kryo- und Laserballons werden regelmäßig seit ihrer Einführung (KB: 2012; LB: 2010) zur Erstablation bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF eingesetzt. Die Zuweisung der Patienten zur Vorhofflimmerablation erfolgte sowohl von niedergelassenen Ärzten und aus anderen Kliniken als auch aus dem CCB selbst.

2.3 Ethikkommission

Die Studie wurde am 25. April 2017 mit einem positivem Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main bewertet. Das zugehörige Aktenzeichen lautet

III/1/sja/sla FF 04/2017 (siehe Anhang Seite 123). Auch ist die Studie im Deutschen Register Klinische Studien registriert (DRKS00000782).

2.4 Materialien

Im Rahmen der Studie wurden die Ergebnisse der durchgeführten EKGs, transthorakalen Echokardiografien (TTE) und TEEs zur anatomischen und funktionalen Bestimmung des Herzens vor und nach der jeweiligen Prozedur verwendet. Auch die Ergebnisse der labormedizinischen Verfahren zur Bestimmung wichtiger Parameter wie Blutbild, Elektrolyte, „International Normalized Ratio“ (INR), Thromboplastinzeit (TPZ), Kreatin, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und Thyoptroin (TSH) wurden verwendet.

Die PVI im Rahmen der Ablationstherapie erfolgte mit dem endoskopischen Ablationssystem (HeartLight™, Cardiofocus, Marlborough, MA, USA) oder dem Kryoballon-Ablationssystems (Artic Front Advance™, Medtronic, Doublin, Ireland). Des Weiteren wurden die Vitalparameter intraprozedural mit Hilfe von entsprechenden Monitoren überwacht und die Ösophagus-Temperatur mit einer transoral eingeführten Sonde mit 3 Thermistoren (SensiTherm, St. Jude Medical, Minnesota, USA; Circa Probe, Circa Scientific, Englewood, Colorado, USA) kontrolliert.

2.4.1 Kryoballon-Ablationssystem

Bei dem Kryoballon-Ablationssystem wird flüssiges N₂O als Ablationsmittel zur Erzeugung von Läsionen an den PV-Ostien benutzt.

Zu dem Ablationssystem der 2. Generation gehören folgende Komponenten (siehe Abbildung 7, Seite 38):

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

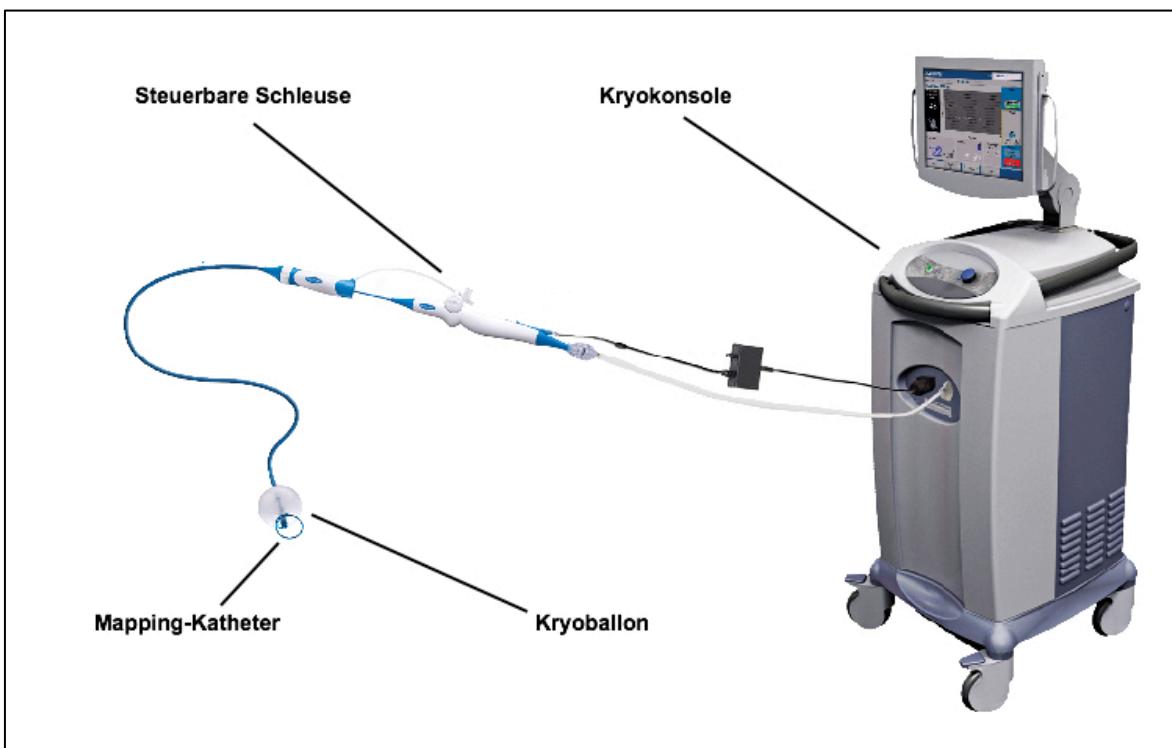


Abbildung 7: Kryoballon-Ablationssystem. Modifiziert nach Medtronic Inc., (Quelle: <https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/ablation-atrial-fibrillation/cryoconsole-cardiac-cryoablation.html>)

Die Kryokonsole wird über ein farbiges Touch-Screen-Display bedient und ist die zentrale Komponente zur Steuerung und Kontrolle der Ablationsprozedur. Innerhalb der Kryokonsole befindet sich ein Reservoir mit dem Ablationsmittel.

Die steuerbare Schleuse hat einen Innendurchmesser von 12 French (Fr) und einen Außendurchmesser von 15 Fr. Durch sie wird der Ballonkatheter geführt und an den PV-Ostien positioniert. Die Schleuse kann mit eingeführtem Ballonkatheter maximal bis 135° gebogen werden.

Der Ballonkatheter (siehe Abbildung 8, Seite 39) setzt sich aus einem nicht dehnbaren Ballon und einem 10,5 Fr Katheter zusammen, der bidirektional bis maximal 45° deflektiert werden kann. Der Kryoballon ist in 2 Größen (25mm und 28mm) erhältlich und besteht aus einem inneren und einem äußeren Ballon aus Polyurethan. Der äußere Ballon dient der Sicherheit und würde im unwahrscheinlichen Falle eines Defektes des inneren Ballons das Austreten des flüssigen Stickstoffes in die PV und den linken Vorhof des Patienten verhindern. Zwischen beiden Ballons wird während der gesamten Prozedur ein Unterdruck aufrechterhalten. Das Ablationsmittel wird aus der Kryokonsole durch das innere

Lumen des Ballonkatheters mit einem Druck von 2-3 psi (pound-force per square inch; entspricht näherungsweise 138-207 mbar) über einen Injektionsschlauch mit 8 Drüsen in den distalen Teil des Ballons eingespült. Somit kann eine homogene Kühlung des distalen Teiles des Ballons und eine größere Läsionsfläche im angrenzenden Gewebe gewährleistet werden. Der bei diesem Vorgang verdampfende Stickstoff wird dann von der Konsole wieder eingesaugt. Es handelt sich somit um ein geschlossenes System. Durch ein, in den Ballon integriertes, Thermoelement können zu kühle Temperatur innerhalb des Ballons verhindert werden.

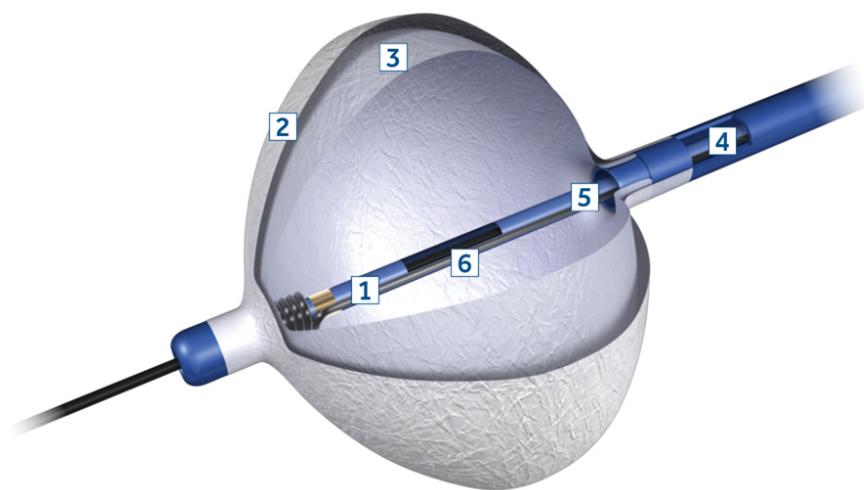


Abbildung 8: Kryoballonkatheter. 1: Inneres Katheterlumen; 2: Äußerer Ballon; 3: Innerer Ballon; 4: Zugdrähte zur Unterstützung der Biegung des Katheters; 5: Thermoelement; 6: Injektionsschlauch. (Quelle: <https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/ablation-atrial-fibrillation/arctic-front-cardiac-cryoablation-catheter.html>)

Der, durch die Mitte des Ballonkatheters verlaufende und etwas weiter distal über den Ballon in das Pulmonalvenenostium hineinragende, zirkuläre Mappingkatheter, ist ein diagnostischer Katheter. Sein distales Ende ist schlafenförmig geschwungen und, je nach Schluafengröße (15mm, 20mm, 25 mm), mit 8-10 gleichmäßig verteilten Elektroden versehen. Mit Hilfe dieser Elektroden können sogenannte Pulmonalvenenpotentiale, Echtzeit-Elektrogramme der Pulmonalvenen, aufgenommen werden. Des Weiteren kann der Achieve Advance Mappingkatheter zur kardialen Stimulierung genutzt werden.

2.4.2 Laserballon- Ablationssystem

Das EAS mit der zweiten Generation des Laserballon-Katheters (HeartLight, CardioFocus, Marlborough, MA, USA) wurde erstmalig 2010 von Schmidt et al. (96) beschrieben. Hierbei erzeugt Laserenergie Gewebeäsläsionen an den Ostien der PV. Das EAS setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen (siehe Abbildung 9):

- Laserkonsole (HeartLight Console™, CardioFocus, Marlborough, MA, USA)
- Biegbare Schleuse (Deflectable Sheath™, CardioFocus, Marlborough, MA, USA)
- Ablationskatheter mit Laserballon (Excalibur™, CardioFocus, Marlborough, MA, USA)
- Endoskop (Endoscope, CardioFocus, Marlborough, MA, USA).

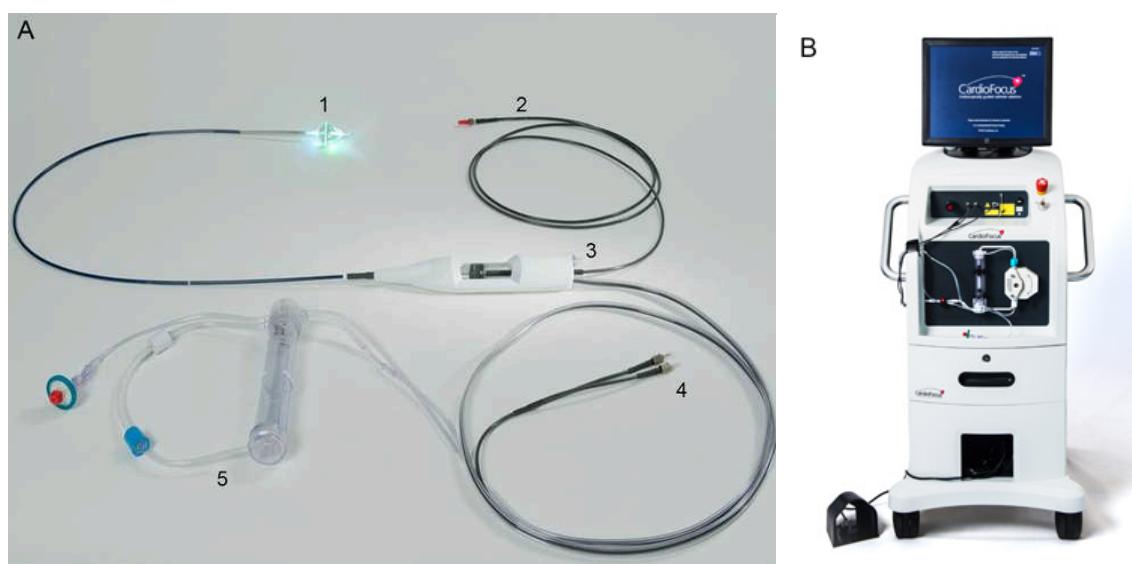


Abbildung 9: Komponenten des endoskopischen Ablationssystems. Bild A: 1) Ballonkatheter, 2) Endoskop, 3) Element zur Steuerung der Katheter, 4) Verbindung zur Laserkonsole, 5) Vorrichtung zur Katheterspülung, modifiziert nach Osca et. al, 2014. Bild B: Laserkonsole. (Quelle: <https://www.maurawayman.com/editorial-2>).

Ähnlich zum Kryoballon-Ablationssystem erfolgt die Steuerung und Kontrolle des Ablationsvorgangs mittels der Laserkonsole. Auch diese wird über ein farbiges Touch-Screen-Display bedient.

Die biegbare Schleuse weist einen Innendurchmesser von 12 Fr und einen Außendurchmesser von 15 Fr auf. Sie kann bis maximal 180° flektiert werden und dient als Leitschiene für den Ballonkatheter.

Der Ballonkatheter setzt sich aus einem, mit mehreren Lumen versehenen, 12 Fr Katheter und dem am distalen Ende des Katheterschafts sitzenden Laserballon zusammen. Durch das zentrale Lumen des Katheters verläuft der Lasergenerator. In den weiteren Lumina um den Lasergenerator befinden sich das fiberoptische Endoskop (2 Fr), ein Lichtwellenleiter und der Zuflussraum für das kühlende Deuterium. Über distale Löcher am Katheterschaft wird das Deuterium wieder aus dem Ballon gesaugt. Sowohl am Ballonansatz als auch am distalen Ende des Katheterschaftes befinden sich röntgendichte Z-förmige Marker, welche die Orientierungen nach anterior, posterior, superior und inferior erleichtern sollen. Die Größe des dehbaren Ballons (9-35 mm) kann in 9 unterschiedlichen Stufen variiert und somit individuell an den PV - Durchmesser angepasst werden (siehe Abbildung 10, Seite 42). Der Ballon wird mit Deuterium, welches gleichzeitig der Kühlung des Ballons dient, inflatiert und während des gesamten Ablationsvorganges gespült. Dadurch kann eine Hitzeentwicklung mit nachfolgender Schädigung des Ballons verhindert, sowie der Entstehung von Thromben entgegen gewirkt werden. Bei dem therapeutischen Laser handelt es sich um einen Diodenlaser, der mit einer Wellenlänge von 980nm nicht sichtbar ist. Daher wird zur Visualisierung des therapeutischen Lasers ein zusätzlicher farbiger Laserstrahl auf das zu abladierende Areal an der PV projiziert. Die Laserenergie kann mit Leistungen von 5,5 bis 12 Watt variabel eingestellt werden.

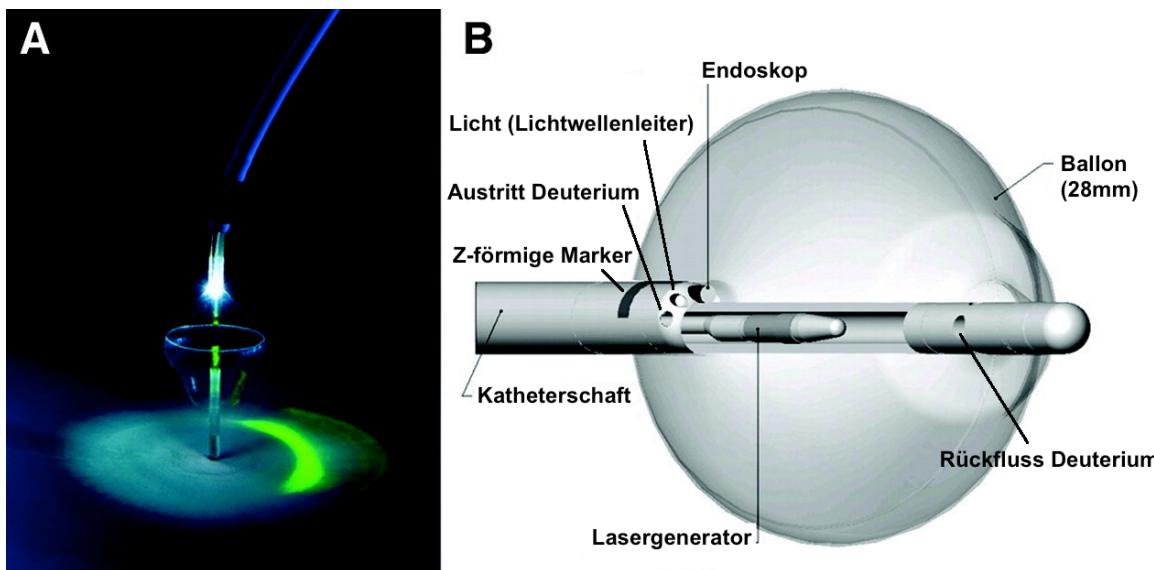


Abbildung 10: A: Laserballonkatheter, dargestellt mit dem grünen Lichtbogen, der auf die zu abladierende Region projiziert wird. B: Aufbau Laserballon-Katheter. Modifiziert nach Reddy et al., 2009 (108) .

Der inflatierte Ballon verdrängt das durch die PV strömende Blut, wodurch, über das in dem Katheterschaft verlaufende fiberoptische Endoskop, eine Sicht auf das Myokard des linken Atriums und der PV-Ostien realisiert werden kann.

Die kreisförmige Ablation um das PV-Ostium wird durch ein „Punkt zu Punkt“-Prinzip realisiert, wobei einzelne Applikationen, die sich zu 30-50% überlappen sollten, aneinander zu einer Linie gesetzt werden. Eine Applikation dauert, abhängig von der gewählten Leistung, 20-30 Sekunden. Sowohl der Diodenlaser als auch der farbige Laserstrahl können, unabhängig von dem Ballon, bewegt und ausgerichtet werden. Somit ist ein flexibles Ablationsdesign anhand der gegebenen PV-Anatomie möglich.

Mit Hilfe einer Software (LightTrack™, CardioFocus, Marlborough, MA, USA) werden alle mit dem Endoskop aufgenommenen Bilder der gesetzten Applikationen gespeichert und auf einem Bildschirm dargestellt. Dadurch kann eine ausreichende Überlappung und ein lückenloses Liniendesign der Applikationen überprüft und gewährleistet werden. Des Weiteren werden die abgegebene Leistung und Dauer pro Applikation gespeichert. (96)

2.5 Voruntersuchungen

Am Morgen vor der elektrophysiologischen Prozedur erfolgte eine Blutabnahme zur Kontrolle von Laborwerten wie Blutbild, INR, TPZ, Kreatin, ALAT, ASAT, Elektrolyte, TSH und D-Dimere. Jeder Patient wurde körperlich untersucht und es wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Kurz vor dem interventionellen Eingriff wurde ein TEE durchgeführt, um Thromben im linken Vorhof und Vorhofohr ausschließen zu können.

Des Weiteren wurden folgende klinische Parameter der Patienten erhoben:

- Geschlecht des Patienten
- Geburtsdatum
- Datum der Ablation
- Alter des Patienten am Tag der elektrophysiologischen Prozedur
- Größe, Gewicht und BMI des Patienten
- Art des zugrundeliegenden VHF (paroxysmal oder persistierend)
- Dauer der Erkrankung VHF (in Jahren)
- Dauer der aktuellen VHF-Episode (in Monaten)
- Das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus
- Das Vorliegen eines Diabetes Mellitus
- Das Vorliegen eines (diagnostizierten) Schlaganfalls in der Patientenvorgeschichte/Anamnese
- Die Herzinsuffizienzklasse nach dem Einteilungsschema der New York Heart Association - Klassifikation
- Das Vorliegen einer KHK
- Das Vorliegen anderer Herzerkrankungen
- Die in der TTE gemessene Größe des linken Vorhofs (in mm)
- Die in der TTE gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (in %)
- Die Anzahl der medikamentös erfolglosen Behandlungsversuche mit einem AAD
- Die aktuelle Behandlung mit einem AAD mit Angabe der jeweiligen AAD-Klasse

- INR zum Zeitpunkt der elektrophysiologischen Prozedur (wenn eine Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten erfolgte)
- Der Name des DOAK (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), falls dieses zuvor eingenommen war.

2.6 Elektrophysiologischer Eingriff

Die Durchführung der Ablationsprozedur erfolgte unter sterilen Bedingungen im Herzkatheterlabor und wurde zum besseren Überblick in 5 Phasen unterteilt (siehe Abbildung 11):

- Phase 1: Vorbereitung und Sedierung des Patienten
- Phase 2: Präablations-Prozedur, von der venösen Punktionsstelle bis zur angiographischen Darstellungen der Pulmonalvenen
- Phase 3a: Kryoballon-Ablation
- Phase 3b: Laserballon-Ablation
- Phase 4: Postablations-Prozedur, ab Verschluss der venösen Punktionsstelle bis zur Verlegung auf Station

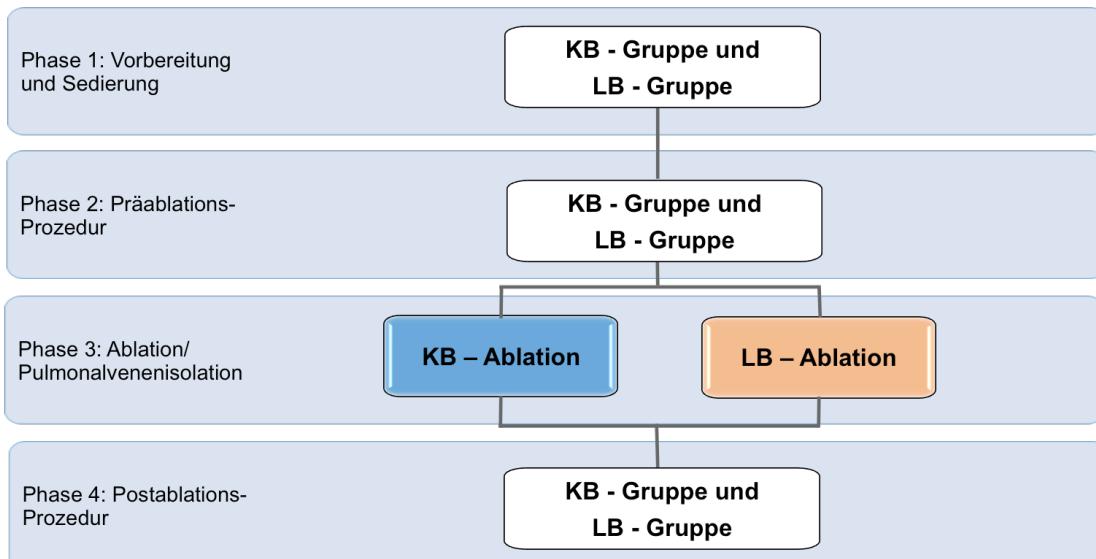


Abbildung 11: Ablauf des elektrophysiologischen Eingriffes. KB = Kryoballon; LB = Laserballon.

2.6.1 Phase1: Vorbereitung und Sedierung des Patienten

Der Patient wurde nach Lagerung auf dem Kathetertisch für das Monitoring der Vitalparameter vorbereitet. Es erfolgte die Anlage von Elektrodenpads eines 12-Kanal-EKGs sowie eines Pulsoxymeters am Finger des Patienten. Über eine nicht-

invasive Blutdruckmessung am linken Oberarm konnte die Überwachung des Blutdrucks gewährleistet werden. Zusätzlich diente das Anlegen von Defibrillationspads an Vorder- und Rückseite des Brustkorbs der Möglichkeit zur sofortigen Interventionsbereitschaft im Falle interventionsbedingter Rhythmusstörungen.

Als Nächstes erhielt der Patient die Medikation zur Sedierung mit der jeweiligen Gabe eines Bolus von 2,5 mg Midazolam, 25 µg Fentanyl und 3 ml 1% Propofol. Diese wurde durch eine kontinuierliche Infusion von Propofol über einen Perfusor während des gesamten Eingriffs aufrechterhalten.

Nachdem der Patient an der Punktionsstelle (rechte Leiste) desinfiziert wurde, erfolgte die sterile Auskleidung des Herzkathetertisches.

Kurz vor der venösen Punktion ermöglichte die transorale Einführung einer Temperatursonde in die Speiseröhre die kontinuierliche Temperaturüberwachung innerhalb des Ösophagus während der Prozedur. Dieses Vorgehen galt der Prävention möglicher temperaturbedingter Schädigungen des Ösophagus, die eine seltene Komplikation der beiden ballongestützten Ablationsverfahren darstellen.

2.6.2 Phase 2: Präablations-Prozedur

Zunächst wurde die Punktion der rechten Vena femoralis durchgeführt und somit der Zugang zum venösen System und Herzen gewährleistet. Nach dem Verfahren der Seldinger-Technik erfolgte die Anlage zweier 8 Fr Schleusen. Unter fluoroskopischer Kontrolle wurde durch die erste Schleuse ein oktapolärer Elektrodenkatheter mit einem Diameter von 6 Fr (Inquiry, St. Jude Medical) in dem Koronarsinus platziert. Im nächsten Schritt erfolgte mit einer über die zweite Schleuse eingeführten Punktionsnadel die Punktion des Vorhofseptums (transeptale Punktion) nach modifizierter Brockenbrough-Technik (inferiore Region der Fossa Ovalis). Eine 8.5 Fr SL1 Schleuse (St. Jude Medical) wurde transseptal in das linke Atrium vorgeschnitten, wodurch der Zugang zu den PV realisiert war. Während der transseptalen Punktion diente der Katheter im CS zur anatomischen Orientierung im Herzen des Patienten und markierte die Ebene der Mitral- und Trikuspidalklappen (Herzklappen zwischen Vorhöfen und Kammern des Herzens). Die transseptale Punktion erfolgte unter kontinuierlicher Druckregistrierung. Dadurch konnte die anvisierte Lage der Punktionsnadel im linken Vorhof mit einer

sich daraus ergebenden Drucksteigerung kontrolliert und sichergestellt werden. Durch den, unmittelbar nach Punktionsverabreichten Bolus unfraktionierten Heparins (70IE/kg Körpergewicht) in den linken Vorhof, wurde eine „Activated clotting time“ (ACT) von 300-350 Sekunden angestrebt, um die Bildung von Thromben durch die Heparingabe zu verhindern. Die ACT wurde in halbstündlichen Abständen gemessen und gegebenenfalls durch eine erneute Heparingabe nachjustiert. Nach der transseptalen Punktion wurde die Punktionsnadel zurückgezogen und ein 7 Fr Multipurpose Katheter in den linken Vorhof zur angiographischen Darstellungen der Pulmonalvenenostien eingeführt. Diese erfolgten nacheinander unter Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel in einer fluoroskopischen Projektion von 30° rechts anterioren oblique (RAO) für die septalen PV und die linke obere Pulmonalvenen (LSPV) und 40° links anterior oblique (LAO) für die linke untere Pulmonalvene in folgender Reihenfolge: Linke obere Pulmonalvene (LSPV), linke untere Pulmonalvene (LIPV), rechte obere Pulmonalvene (RSPV), rechte untere Pulmonalvene (RIPV) (siehe Abbildung 12, Seite 47). Somit konnten die Anatomie und der ostiale Diameter der PV bestimmt werden. Die fluoroskopischen Bilder der PV wurden für den weiteren Ablationsvorgang gespeichert.

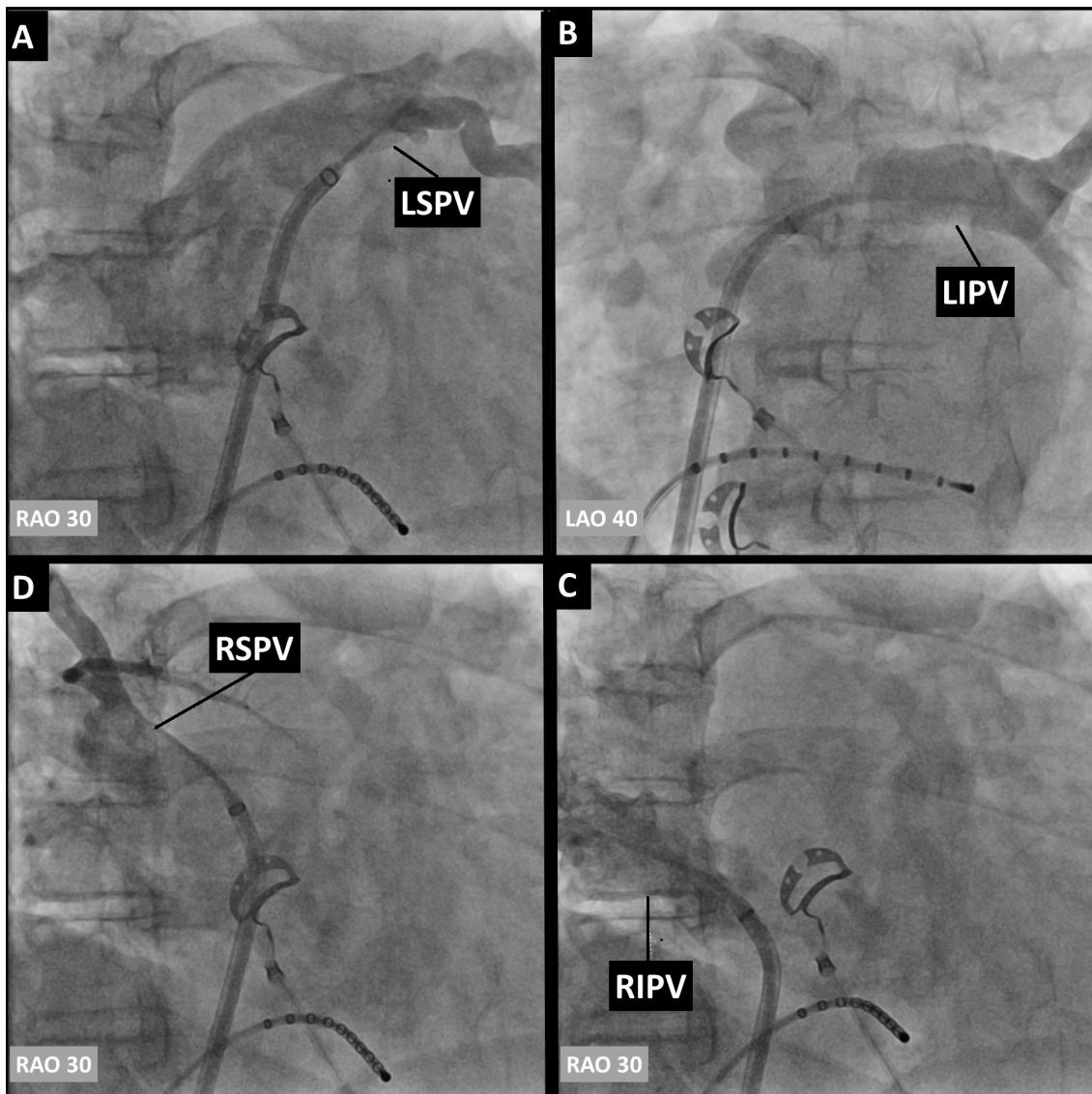


Abbildung 12: A) Angiographische Darstellung der LSPV; B) Angiographische Darstellung der LIPV; C) Angiographische Darstellung der RSPV; D) Angiographische Darstellung der RIPV. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

2.6.3 Phase 3a: Kryoballon-Ablation

Zunächst erfolgte, über einen Führungsdraht, der Austausch der transseptalen 8 Fr Schleuse durch die steuerbare 12 Fr Schleuse des Kryoballon-Ablationssystems. Anschließend wurde der 28mm KB in das linke Atrium eingebracht. Durch das zentrale Lumen des Ballonkatheters wurde der zirkumferentielle Mapping Katheter (Achieve™, 20 mm) zunächst in die LSPV distal des Ballons vorgeschoben. Dann erfolgte die Inflation des LB im linken Vorhof und über den Mapping Katheter die Positionierung des LBs am PV-Ostium. Bei allen mit dem KB behandelten Patienten

wurden ausschließlich der 28mm Ballon und ein 20mm Mapping Katheter verwendet. Durch genaue Positionierung und manuelles Andrücken des KB an dem PV-Ostium sollte eine optimale Okklusion (= Grad 4) der PV sichergestellt werden. Der Okklusionsgrad (1-4) konnte anhand von fluoroskopischen Kontrollen (RAO 30°: RSPV, RIPV, LSPV; LAO 40°: LIPV) festgestellt werden. Das hierfür benötigte Kontrastmittel wurde über das zentrale Lumen des Ballonkatheters geliefert. Wenn kein Austritt des Kontrastmittels aus der PV in den linken Vorhof festgestellt werden konnte, war ein Okklusionsgrad von 4 gewährleistet (siehe Abbildung 13).

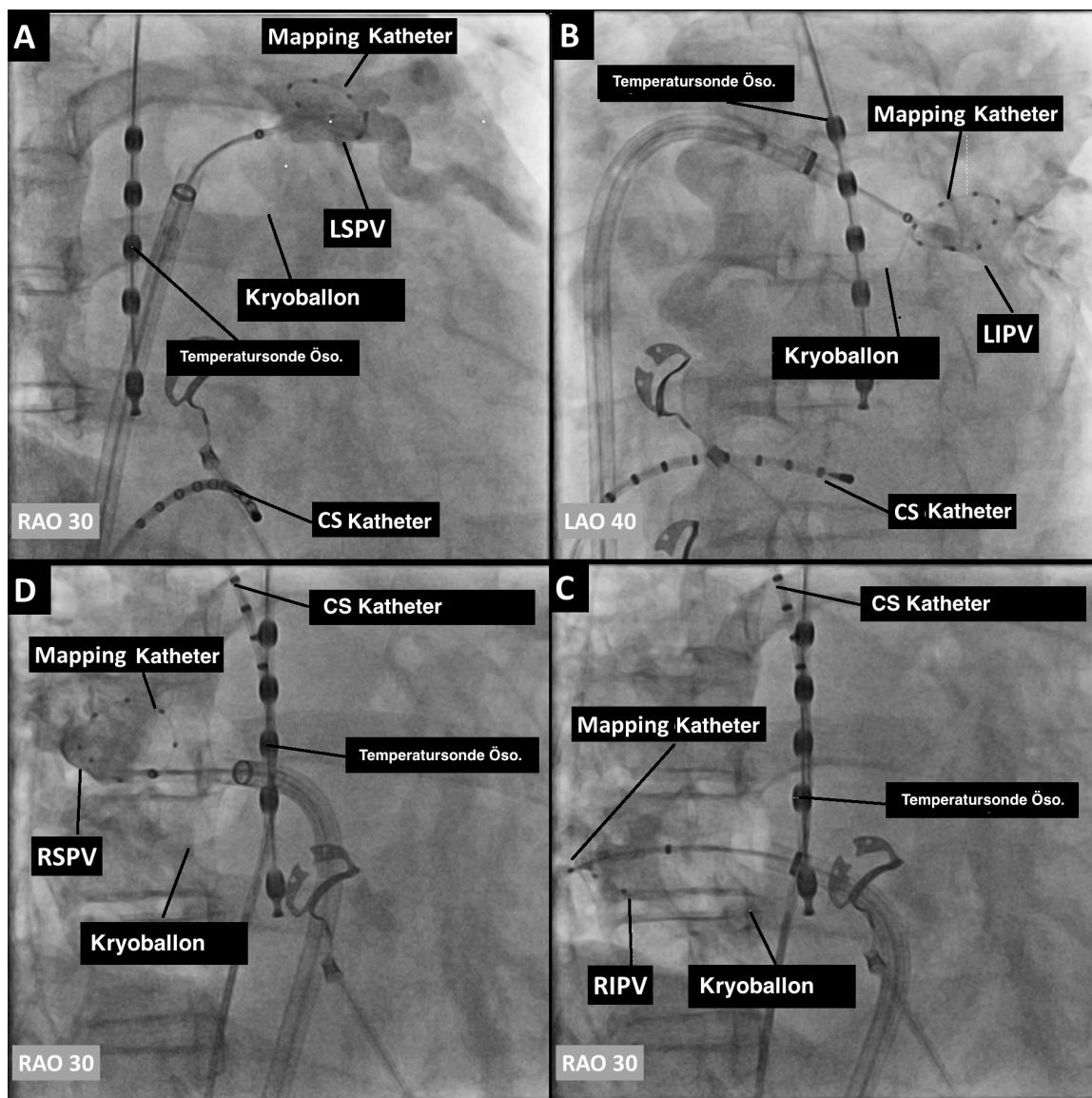


Abbildung 13: Angiographische Darstellung der Kryoballonablation an den einzelnen Pulmonalvenen. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene; CS = Koronarsinus, Öso. = Ösophagus.

Danach begann die Ablationstherapie mit der Einspülung des unter Druck gesetzten flüssigen N₂O in den Ballon. Es erfolgte die Kälte-Applikation mit einer Zielzeit von 240 Sekunden. Während der Ablation konnte mit Hilfe des Thermoelements im Ballonkatheter die Temperatur im KB aufgezeichnet werden. Ein schnelles Absinken der Ballontemperatur stellte einen Prädiktor für eine schnelle und suffiziente PVI dar (109). Mit Hilfe des in der PV platzierten Mapping-Katheters konnte während der Ablation eine Registrierung von elektrischen Pulmonalvenenpotentialen erfolgen („Spike Visualization“). Nur in wenigen Fällen war dies aufgrund einer zu distalen Lage des Mapping-Katheters nicht möglich. Waren Pulmonalvenensignale ableitbar, konnte die PVI in Form eines elektrischen Leitungsblockes von dem linken Vorhof in die PV („Entrance-Block“) mit Verschwinden der Potentiale in der PV aufgezeichnet werden („Real Time PVI“) (110, 111). Nun erfolgte die Überprüfung des Ablationserfolges durch hochamplitudige Stimulation aller Elektroden des Mapping-Katheters in der PV. Die Erfassung eines Leitungsblockes aller elektrischen Signale aus der PV in das linke Atrium („Exit-Block“) stellte eine erfolgreiche PVI sicher (siehe Abbildung 4, Seite 26). Falls keine PVI nach erster Applikation mit dem KB erzielt werden konnte, wurde eine neue Positionierung des Ballons vorgenommen und eine weitere Kälteapplikation nach gleichem Vorgehen abgegeben. Wenn auch nach der 5. Applikation keine suffiziente Isolation der PV erreicht war, erfolgte ein Wechsel auf einen fokalen Katheter. Durch gezieltes Setzen von punktförmigen Läsionen mit einem fokalen Radiofrequenz-Katheter wurde die Isolation nun vervollständigt („Touch-up“ Ablation).

Insofern eine „Spike Visualization“ realisiert werden konnte, wurde während der KB-Ablation die Zeit vom Start der Ablation bis zur erfolgreichen Isolation der PV („Time to Isolation“) erfasst (siehe Abbildung 14, Seite 50) und ein Vorgehen nach dem ICE-T-Protokoll angewandt. Dieses sieht nur im Falle einer „Time to Isolation“ (TTI) von mehr als 75 Sekunden eine zusätzliche Bonus-Applikation von 240 Sekunden vorgesehen (88, 110).

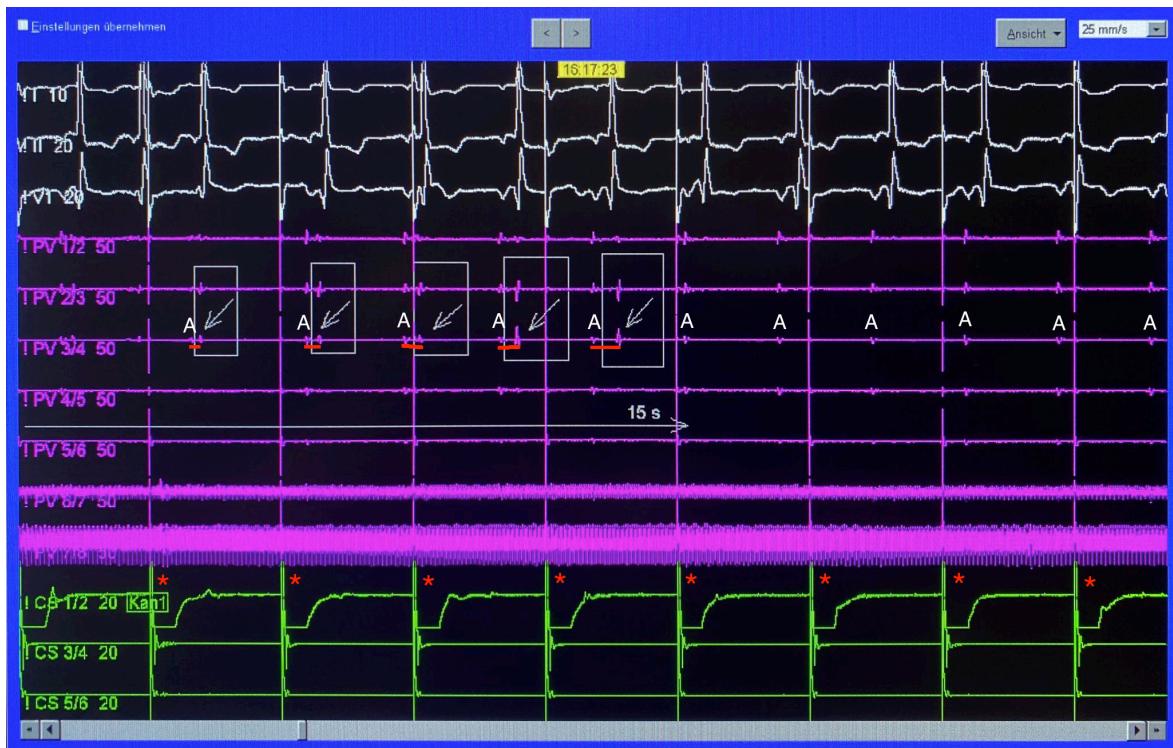


Abbildung 14: „Spike Visualization“ mit TTI nach 15 Sekunden. Darstellung einer „Real time“ PVI während der KB-Ablation. Die oberen drei Ableitungen zeigen die Ableitungen I, II und V1 des Oberflächen - EKGs, die Ableitungen PV 1-10 zeigen die elektrische Aktivität in der PV. A markiert die elektrische Aktivität im Vorhof, der weiße Pfeil zeigt auf die elektrische Aktivität in der PV. Die rote Linie spiegelt die sich immer weiter verzögernde elektrische Leitung vom Vorhof in die PV während des Ablationsvorgang wider bis die elektrische Leitung nach 15 Sekunden letztentendlich komplett diskonnektiert ist (langer weißer horizontaler Pfeil): Die PV ist erfolgreich elektrisch isoliert, es ist keine elektrische Aktivität in der PV und somit keine Leitung vom Vorhof in die PV mehr festzustellen. *) zeigt die Abgabe von Stimulationen aus der VCS zur Überwachung der Funktion des Nervus phrenicus während der Ablation. Hierzu wurde der CS-Katheter in der VCS platziert. TTI = Time to isolation; EKG = Elektrokardiogramm; CS = Koronarsinus; PV = Pulmonalvene; VCS = Vena cava superior.

Anschließend wurde die LIPV nach gleichem Muster abladiert. Auch bei den rechten PV wurde oben beschriebenes Ablationsvorgehen angewandt. An 3. Stelle erfolgte die PVI an der RIPV, gefolgt von der RSPV. Im Falle einer vorhandenen großen linken gemeinsamen Pulmonalvene (LCPV) bzw. rechten gemeinsamen Pulmonalvene (RCPV) wurde diese zuerst bzw. zuletzt abladiert.

Um einen vollständigen Gewebekontakt des Ballons mit dem Antrum der PV trotz unterschiedlicher PV-Anatomien gewährleisten zu können, wurden spezifische Kathetermanöver angewandt. Das sogenannte „Hockey-Stick“ - und „Pull-Down“- Manöver hat sich für die Ablation von unteren PV mit an dem Ostium nahe

gelegenen Abzweigungsästen bewährt (siehe Abbildung 15, Seite 51). Eine detaillierte Beschreibung der Kathetermanöver wurde erstmals 2009 in einer Arbeit unserer Studiengruppe um Chun et. al vorgestellt und ist dort nachzulesen (112).

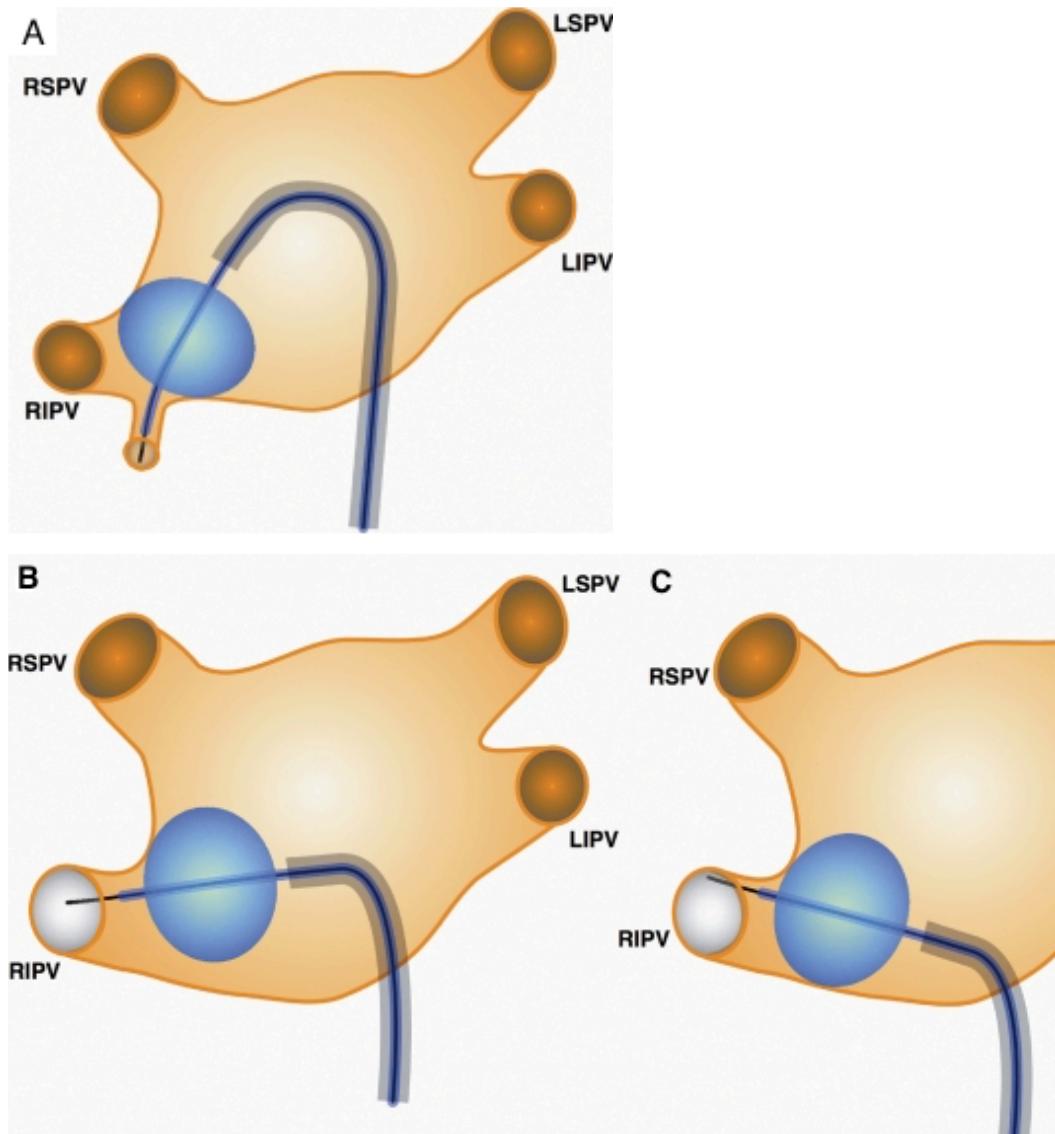


Abbildung 15: Kathetermanöver mit dem Kryoballon. A) „Hockey-Stick“ - Manöver, B) Ballonposition vor dem „Pull-Down“ - Manöver, C) Ballonposition nach dem „Pull Down“ - Manöver. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene. Modifiziert nach Chun et. al, 2009 (112).

Aufgrund der anatomischen Nähe des rechten Phrenicusnervens zu den rechten PV und der daraus resultierenden Gefahr einer durch die KB-Ablation erzeugten Phrenicussparase, wurden während der Ablation an den rechten PV verschiedene Manöver zur Überprüfung und Sicherung der Nervenfunktion angewandt. Dazu

wurde vor Isolation der rechten PV der oktapolare Elektrodenkatheter aus dem CS in die obere Hohlvene geführt, um den rechten Nervus phrenicus während der Ablation an den rechten PV stimulieren (2,9ms, 12V, Zykluslänge 1200ms) zu können. So konnte über gleichzeitige Palpation des rechten Diaphragmas die Funktion des Nervens überprüft werden (113). Zusätzlich sollte das sogenannte „compound motor action potential“ (CMAP) (114) eine differenziertere Überwachung der Phrenicusfunktion gewährleisten (siehe Abbildung 15). Kam es zur Abschwächung der Phrenicusfunktion, wurde die Kälte-Applikation unmittelbar gestoppt und der KB deflatiert.

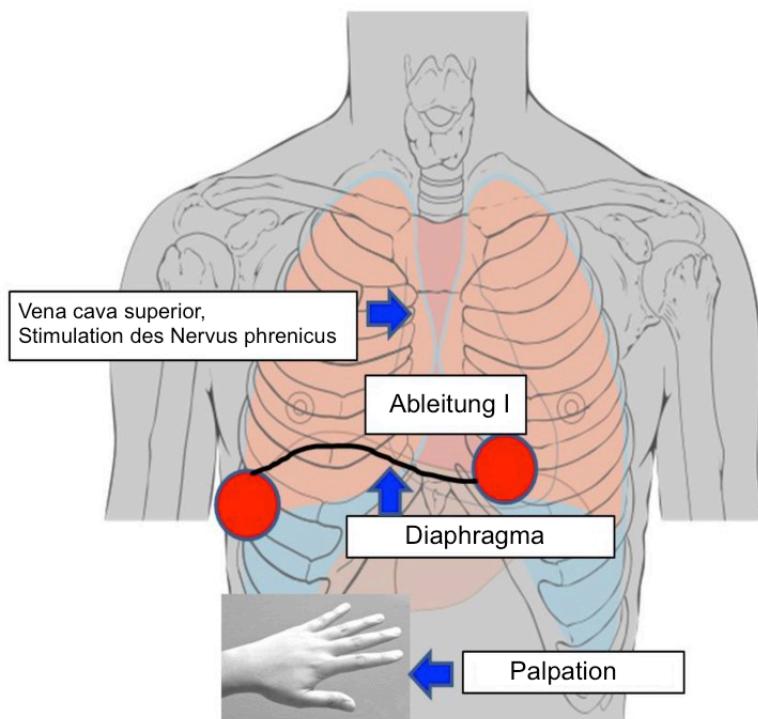


Abbildung 16: Diaphragmales CMAP. Für das CMAP des Diaphragmas wird die 1. Extremitätenableitung neu adjustiert: die Elektrode für den linken Arm wird 5 cm oberhalb des Processus xiphoideus auf Höhe des linken Klavikulaansatzes geklebt; die Elektrode für den rechten Arm wird in Höhe des Processus xiphoideus auf der rechten vorderen Axillarlinie positioniert. Über kontrollierte Stimulierung des rechten Nervus phrenicus von der rechten Vena cava superior können nun die CMAPs in der Ableitung I aufgezeichnet und gleichzeitig die Kontraktion des Diaphragmas palpirt werden. CMAP = compound motor action potential. Modifiziert nach Meissner et. al, 2016 (115).

Des Weiteren führten ein Absinken der Ösophagustemperatur unter 15 °C zu einem Abbruch der Kälteapplikation vor Erreichen der Zielzeit von 240 Sekunden (116).

2.6.4 Phase 3b: Laserballon-Ablation

Da zu dem EAS, im Unterschied zum Ablationssystem des Kryoballons, kein Mappingkatheter zählt, war vor Verwendung des EAS eine Registrierung der elektrischen Ausgangspotentiale in den PV notwendig. Dies wurde mit einem zusätzlichen Spiralkatheter (Biosense Webster Inc., Diamond bar, USA), der über die transseptale Schleuse in das linke Atrium eingeführt wurde, ermöglicht. Anschließend erfolgte über einen in der LSPV platzierten Führungsdraht der Austausch der 8 Fr Schleuse gegen die biegbare 12 Fr Schleuse des EAS. Nun konnte der LB über die Schleuse an dem Ostium der LSPV positioniert und mit Deuterium inflatiert werden (siehe Abbildung 17, Seite 54). Hierbei wurde versucht einen bestmöglichen Okklusionsgrad von 1 (Grad 1-4), der einer optimalen Sicht von 360° auf das PV-Ostium entsprach, zu erzielen (Grad 1: 360°; Grad 2: 359-270°; Grad 3: 269-180°; Grad 4: <180°) (102). Im nächsten Schritt erfolgte die zirkuläre Ablation der LSPV unter visueller Sicht durch das Endoskops (siehe Kapitel 2.4.2, Seite 40).

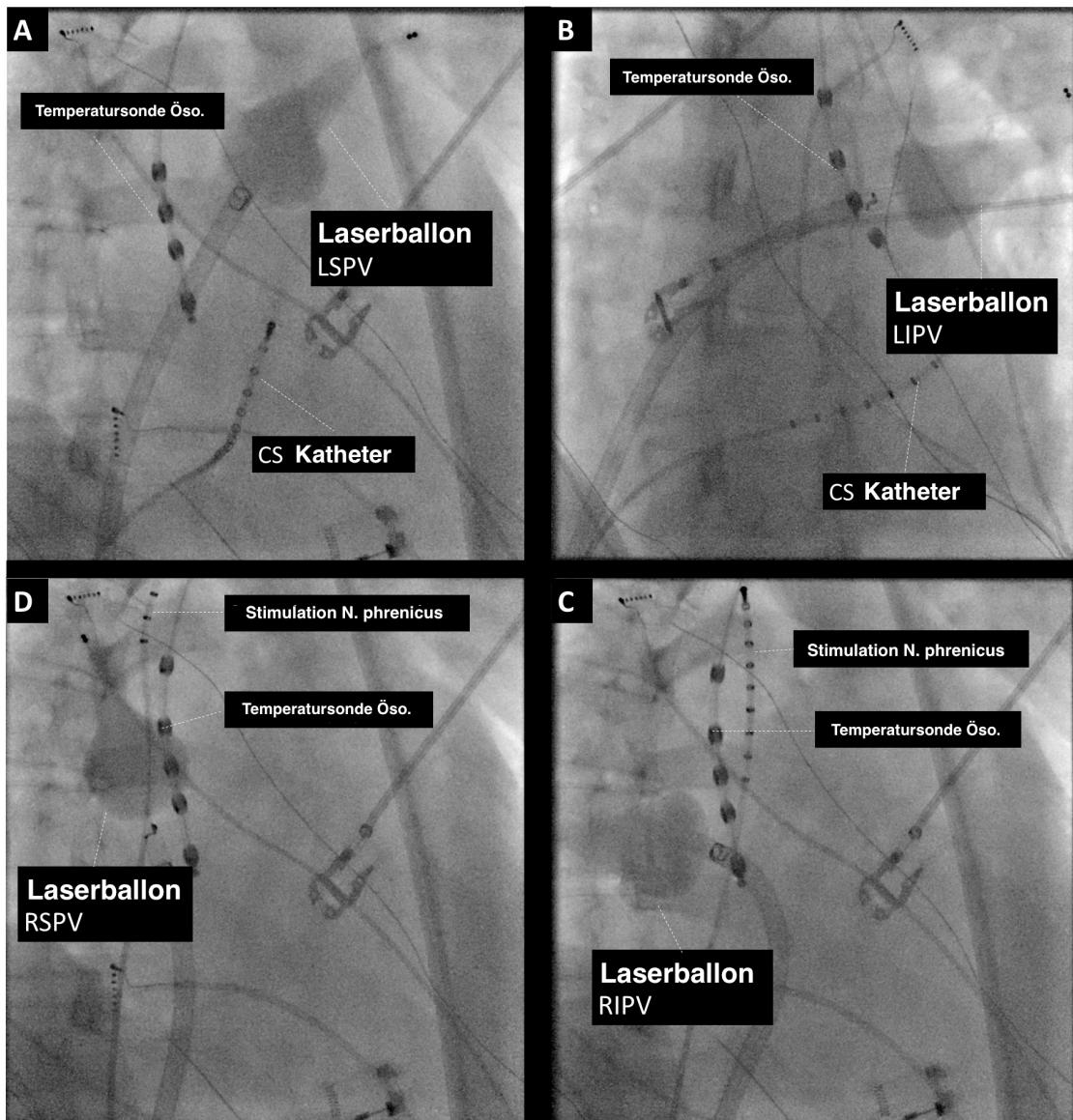


Abbildung 17: Angiographische Darstellung der Laserballonablation an den einzelnen Pulmonalvenen. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene; CS = Koronarsinus, Öso. = Ösophagus, N.= Nervus.

Die ordnungsgemäße Abgabe der Applikationen konnte mit Hilfe der LightTrack™ Software auf einem gesonderten Bildschirm verfolgt und überprüft werden. Im Falle einer unvollständigen Okklusion wurde der Ballonkatheter repositioniert. Die exzentrische Lage der Katheterspitze machte meist eine Repositionierung des Ballonkatheters zur vollständigen Visualisierung des Gewebes notwendig. Hierfür wurden sowohl für die unteren als auch oberen PV spezielle Kathetermanöver wie die „Controlled rotation“ (obere PV) und „Flex-Down“-Technik entwickelt und auch bei diesen Prozeduren angewandt (102). Die Leistung pro Laserapplikation erfolgte

zwischen minimal 8,5 Watt und maximal 12 Watt nach dem „High-Dose“-Protokoll (siehe Kapitel 1.6.3, Seite 29) (97). Davon ausgenommen war der spezielle Fall einer unvermeidbaren Ablation distal der Katheterspitze. Da das PV-Gewebe hier empfindlicher ist, wurden Applikationen mit niedriger Energie von nur 5,5 Watt für 30 Sekunden abgegeben. Stieg die Ösophagustemperatur auf $>39^{\circ}\text{C}$, erfolgte eine Kühlung sowie Umpositionierung des Ballonkatheters. Auch hier wurde die folgende Energieapplikation mit 5,5 Watt weitergeführt.

Anschließend erfolgte nach gleichem Schema die Ablation der LIPV, gefolgt von der RSPV und RIPV. Im Falle einer vorhandenen LCPV bzw. RCPV wurde diese zuerst bzw. zuletzt abladiert.

Auch bei der Ablation der rechten PV mit dem LB wurde die Funktion des Phrenicusnervens mit den in Kapitel 2.6.3 (siehe Seite 51-52) beschriebenen Methoden beurteilt und überwacht.

Nachdem alle PV mit dem LB zirkulär abladiert waren, wurde der Ballonkatheter in der RIPV geparkt und die Schleuse in den rechten Vorhof zurückgezogen. Nun wurde erneut der Spiralkatheter in den linken Vorhof eingeführt und die PVI an allen PV überprüft. Falls weiterhin PV-Potentiale feststellbar waren, konnte anhand der Aktivierungssequenz der Elektroden des Katheters der Ort der Leitungslücke in der PV identifiziert und mit dem Ballonkatheter erneut abladiert werden. Hierbei wurde, insofern möglich, der Spiralkatheter distal vor dem Ballon in der PV positioniert, um eine, analog zur KB-Ablation, „Real-Time PVI“ realisieren zu können. Auch bei der Laserballon-Ablation erfolgte die Überprüfung eines „Exit-Blockes“ mit hochamplitudiger Stimulation aller PV durch den Spiralkatheter. Nur wenn sowohl ein „Entrance-“, als auch „Exit-Block“ an allen PV nachgewiesen werden konnten, war eine erfolgreiche PVI gewährleistet (siehe Abbildung 4, Seite 26) und die Ablation konnte beendet werden. War eine Isolation der PV trotz wiederholter Ablation mit dem LB nicht realisierbar, wurde auch hier wie bei der KB-Ablation auf einen fokalen Katheter gewechselt und eine „Touch-up“ Isolation durchgeführt.

2.6.5 Postablations-Prozedur

Nach erfolgreicher PVI wurden alle Katheter und Schleusen aus dem Patienten entfernt und ein Druckverband über der punktierten Leistenregion angelegt. Unmittelbar nach der Prozedur wurde ein TTE zum Ausschluss eines

Perikardergusses durchgeführt. Sobald die Patienten ihr Bewusstsein wieder erlangt hatten, erfolgte die Verlegung auf Station.

2.7 Stationäre Nachsorge

Nach dem elektrophysiologischen Eingriff wurden die Patienten für 48 Stunden stationär überwacht. Hierbei sicherte die Anlage einer Telemetrie die Aufzeichnung des Herzrhythmus während des gesamten stationären Aufenthaltes. Tägliche Kontrollen der Laborwerte (kleines Blutbild, TPZ, partielle Thromboplastinzeit, Natrium, Kalium, Kreatin, Harnstoff, Laktatdehydrogenase, Creatinkinase (CK), CK-MB, C-reaktives Protein, TSH, ASAT, ALAT) wurden vorgenommen, um mögliche Blutungen oder Nierenfunktionsstörungen ausschließen zu können.

Sechs Stunden nach der Intervention erhielten alle Patienten niedermolekulares Heparin (0,5mg/kg Körpergewicht). Am ersten postinterventionellen Tag erfolgte ein erneutes TTE zum Ausschluss eines Perikardergusses. Auch wurde am gleichen Tag die therapeutische Antikoagulation mittels eines VKA oder DOAK angesetzt bzw. fortgeführt und für mindestens 8 Wochen beibehalten. Eine eventuell länger andauernde Antikoagulation wurde anhand des individuell berechneten CHA₂DS₂-VASc-Scores ermittelt. Um einen gastroösophagealen Reflux zu unterdrücken und einer aterioösophageale Fistelbildung vorzubeugen, erfolgte eine prophylaktische Gabe mit einem Protonenpumpeninhibitor für 2 Wochen. Am Entlassungstag wurde nochmals ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Falls es, noch während des stationären Aufenthaltes, zu einem Frührezidiv eines Vorhofflimmerns oder einer atrialen Tachykardie gekommen war, sollten die betroffenen Patienten mit einer EKV oder einem AAD der Klasse I-III therapiert werden.

Verlief sowohl die elektrophysiologische Prozedur als auch der stationäre Aufenthalt komplikationslos, konnten die Patienten am 2. postprozeduralen Tag entlassen werden.

2.8 Untersuchte Parameter

Sowohl für die Kryo- als auch die Laserablation wurden diverse periprozedurale Parameter erfasst und in speziell angefertigten Protokollen dokumentiert. Anhand der Auswertung dieser Parameter sollten die Effektivität, Sicherheit und Anwendbarkeit der Ablationssysteme im Rahmen dieser Studie beurteilt und

verglichen werden können. Hierbei wurde jeder Parameter für jede Vene einzeln dokumentiert, sodass auch ein differenzierter Vergleich der Ablationsdaten zwischen den jeweiligen PV-Segmenten möglich war.

Der Zeitaufwand und die Sicherheit der beiden Systeme wurden unter anderem durch die Dokumentation der Prozedurzeit, Ablationszeit, Gesamtdurchleuchtungszeit und des Flächendosisproduktes bewertet. Letztere beide wurden mit Hilfe der Software der Herzkatheteranlage bestimmt. Defekte der Ballons und/oder des Ablationssysteme wurden bezüglich der Sicherheit und Anwendbarkeit ebenfalls beachtet und notiert.

2.9 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie stellte die erfolgreiche elektrische PVI im Rahmen der Kryoballon- bzw. Laserballon-Ablation dar. Die Isolation der PV ist definiert als die Abwesenheit von elektrischen Potenzialen innerhalb der PV bzw. die elektrische Diskonnektion der PV vom linken Vorhof.

Für beide Ablationsverfahren stellten die folgenden peri- und postprozedural erfassten Parameter sekundäre Endpunkte dar:

- Behandlungszeit
- Ablationszeit
- Durchleuchtungszeit
- „Area-Dose-Product“ (Flächendosisprodukt)
- Periinterventionelle schwere behandlungsbedürftige Blutung
- PNP
- Herzbeuteltamponade
- Thromboembolie (z.B. TIA oder Apoplex)
- Tod des Patienten.

Bei Anwendung der Kryoablation waren zusätzliche sekundäre Endpunkte:

- „Time to isolation“ (TTI)

- „Real-Time PVI“
- „Spike Visualization“
- „single shot“ - PVI
- Anzahl der Ballon-Applikationen
- Abgabe einer Bonus-Applikation
- Katheter-Manöver
- minimale Ballon-Temperatur
- Temperatur des Ösophagus
- vorzeitiger Applikationsabbruch

Bei Anwendung der Laserablation waren zusätzliche sekundäre Endpunkte:

- Anzahl der Repositionierungen
- Anzahl der Laser-Applikationen
- minimal und maximal applizierte Energie
- Erreichen einer PVI nach Vollendung des ersten Ablationskreises

2.10 Abbruchkriterien

Eine Inzidenz von > 10 % an schwerwiegenden unerwarteten Ereignissen, die durch die Ablationsprozedur bedingt waren, stellte ein Kriterium zum Abbruch der Studie dar. Als weiteres Abbruchkriterium galt das Ereignis einer unerwarteten, bis zum Beginn der Studie nicht bekannten Komplikation der beiden Ablationssysteme.

2.11 Randomisierung

Vor Beginn der Studie wurden 2 Losboxen erstellt, eine Box für paroxysmales VHF und eine Box für persistierendes VHF, die jeweils 50 gefaltete Zettel mit der Aufschrift Kryoballon und 50 gefaltete Zettel mit der Aufschrift Laserballon enthielten. Dabei wurde darauf geachtet, dass alle gefalteten Zettel eine ähnliche Größe hatten und die Aufschrift nach innen gefaltet und somit von außen nicht ersichtlich war. Unmittelbar vor dem elektrophysiologischen Eingriff zog der/die behandelnde Elektrophysiolog*in einen Zettel aus der passenden Box. Somit

erfolgte die Zuweisung des/der Patient*in zu einer der beiden Ablationssysteme zufällig und die Randomisierung war gewährleistet.

2.12 Statistik

Die Daten wurden mit den Programmen Excel und SPSS erhoben und analysiert. Zur graphischen Darstellung der Daten wurde das Programm Graphpad Prism verwendet.

Kontinuierliche Werte wurden anhand des Mittelwertes \pm Standardabweichung oder/und dem Median und der Spannweite beschrieben.

Eine graphische Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung erfolgte nur im Falle einer Normalverteilung aller bzw. der Mehrheit der dargestellten Datensätze. Bei nicht normalverteilten Werten wurden der Median und die Spannweite zur graphischen Darstellung verwendet. Um statistische relevante Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen zu testen, wurden für stetige normalverteilte Werte der t-Test und für stetige nicht normalverteilte Werte der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Testung mehrerer abhängiger nicht normalverteilter Variablen erfolgte nach dem Friedman-Test.

Nomiale Variablen wurden unter Angaben der Summe und/oder relativen bzw. absoluten Häufigkeiten beschrieben und in Form von Balkendiagrammen dargestellt. Unterschiede zwischen Gruppen wurden bei nominalen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test (unabhängige Variablen) bzw. dem Cochrans Q-Test (mehrere anhängige Variablen) geprüft. Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt.

3.0 Ergebnisse

3.1 Patienten

Im Zeitraum vom 04.05.2017 bis 11.04.2019 wurden 200 Patienten in die Studie eingeschlossen und jeweils 50 Patienten mit paroxysmalem und 50 Patienten mit persistierendem VHF in eine Kryoballon-Gruppe (Gruppe 1) und in eine Laserballon-Gruppe (Gruppe 2) randomisiert (siehe Abbildung 18).

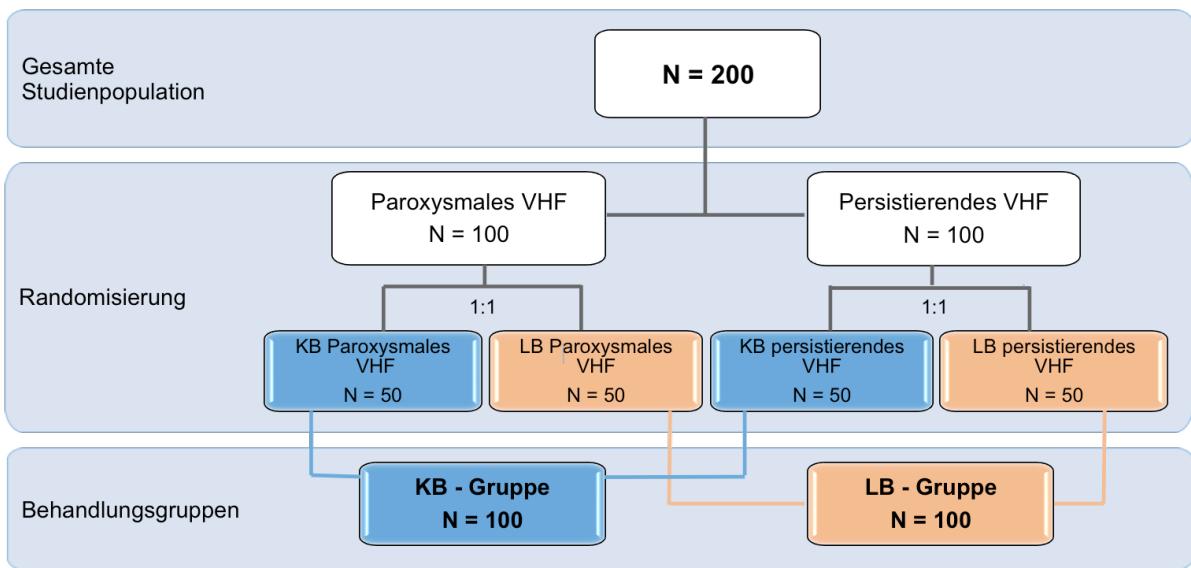


Abbildung 18: Randomisierung der Patienten in die Behandlungsgruppen. VHF = Vorhofflimmern; KB = Kryoballon; LB = Laserballon.

Eine annähernd gleichmäßige Verteilung der Geschlechter war mit 42 Frauen (42%) in dem KB-Arm und 48 Frauen (48%) in dem LB-Arm gewährleistet. Das Durchschnittsalter betrug in Gruppe 1 65 ± 9 und in Gruppe 2 66 ± 9 Jahre. Der Body-Mass-Index (BMI) lag bei 28 ± 5 (KB) bzw. 28 ± 6 (LB) kg/m^2 , so dass es sich primär um eine adipöse Studienpopulation handelte. Unter den relevanten Komorbiditäten war die arterielle Hypertonie mit insgesamt 66,5 % (KB: 65%; LB: 68%) am Häufigsten vertreten. Dem gegenüber wiesen nur 1,5% aller Patienten (KB: 1% versus LB: 2%) eine Herzinsuffizienz auf. Weitere vaskuläre Erkrankungen, die in beiden Gruppen ähnlich häufig vorkamen, stellten der Diabetes mellitus (10,5%), der Schlaganfall (3%) sowie weitere Herzerkrankungen wie Klappenvitien (13,5%) dar. Ein größerer Unterschied zwischen beiden Armen zeigte sich bei den Patienten mit KHK: 12% in der KB-Gruppe versus 21% in der LB-Gruppe ($p=0,086$). Die echokardiografisch bestimmten strukturellen Herzparameter lagen sowohl in dem KB- als auch in dem LB-Arm im Normbereich. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) betrug in beiden Gruppen 62 ± 6 % und die Größe des linken Atriums lag bei 39 ± 5 mm (KB) bzw. 40 ± 5 mm (LB). Die klinischen Basisdaten der Patienten sind im Einzelnen in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Klinische Basisdaten der Patienten in beiden Gruppen. Der Median ist zusätzlich bei den nicht normalverteilten Parametern aufgeführt. BMI = Body-Mass-Index; KHK = koronare Herzerkrankung; LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	Gesamt n=200	KB n=100	LB n=100	p-Wert
Weiblich, % (n)	45 (90)	42 (42)	48 (48)	0,394
Alter (Jahre), Mittelwert ± Standardabweichung (Median)	66±9 (66)	65±9 (65)	66±9 (65)	0,222
Größe (cm), Mittelwert ± Standardabweichung	174±10	175±10	174±10	0,354
Gewicht (kg), Mittelwert ± Standardabweichung (Median)	86±19 (85)	87±19 (88)	85±19 (84)	0,203
BMI (kg/m ²), Mittelwert ± Standardabweichung (Median)	28±5 (28)	28±5 (28)	28±6 (28)	0,483
Arterieller Hypertonus, % (n)	66,5 (133)	65 (65)	68 (68)	0,653
Diabetes mellitus, % (n)	10,5 (21)	12 (12)	9 (9)	0,489
Schlaganfall, % (n)	3 (6)	2 (2)	4 (4)	0,401
Herzinsuffizienz, % (n)	1,5 (3)	1 (1)	2 (2)	0,561
KHK, % (n)	16,5 (33)	12 (12)	21 (21)	0,086
Andere Herzerkrankungen, % (n)	13,5 (27)	15 (15)	12 (12)	0,535
linkes Atrium (mm), Mittelwert ± Standardabweichung	39±5	39±5	40±5	0,187
LV-EF (%), Mittelwert ± Standardabweichung (Median)	62±6 (60)	62±6 (60)	62±6 (60)	0,472

Beim Vergleich der klinischen Basisdaten zwischen den Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern fielen signifikante Unterschiede bei dem Gewicht, dem BMI, der Größe des linken Atriums, der LV-EF sowie dem Vorkommen eines arteriellen Hypertonus auf. Die Patienten mit persistierendem VHF waren im Mittel 10 kg schwerer (durchschnittlicher BMI: 29±5 kg/m²). 75% der an persistierendem VHF erkrankten Patienten wiesen eine arterielle Hypertonie auf. Auch war in diesem Patientenkollektiv die Größe des linken Atriums im Mittel um 3 mm größer und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion um 3% niedriger als bei den Patienten mit paroxysmalem VHF (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich klinischer Basisdaten der Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF. Der Median ist zusätzlich bei den nicht normalverteilten

Parametern aufgeführt. Parox. VHF = paroxysmales Vorhofflimmern; Pers. VHF = persistierendes Vorhofflimmern; Stabw. = Standardabweichung. BMI = Body-Mass-Index; LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

	Gesamt n=200	Parox. VHF n=100	Pers. VHF n=100	p-Wert
Weiblich, %(n)	45 (90)	53 (53)	37 (37)	0,023
Alter in Jahre , Mittelwert ± Stabw. (Median)	66± 9 (66)	64±10 (65)	67±9 (69)	0,057
Größe in cm, Mittelwert ± Stabw.	174±10	173±11	175±9	0,090
Gewicht in kg, Mittelwert ± Stabw. (Median)	86±19 (85)	81±18 (81)	91±18 (90)	<0,001
BMI in kg/m ² , Mittelwert ± Stabw. (Median)	28±5 (28)	27±6 (27)	29±5 (29)	0,001
Arterieller Hypertonus, % (n)	66,5 (133)	58 (58)	75 (75)	0,011
Diabetes mellitus, % (n)	10,5 (21)	10 (10)	11 (11)	0,818
Schlaganfall, % (n)	3 (6)	3 (3)	3 (3)	1
Herzinsuffizienz, % (n)	1,5 (3)	0	3 (3)	0,081
Koronare Herzkrankheit, % (n)	16,5 (33)	13 (13)	20 (20)	0,182
Andere Herzerkrankungen, % (n)	13,5 (27)	9 (9)	18 (18)	0,063
linkes Atrium in mm, Mittelwert ± Stabw.	39±5	38±5	41±5	<0,001
LV-EF in %, Mittelwert ± Stabw. (Median)	62±6 (60)	63±5 (60)	60±6 (60)	0,001

3.2 Katheterablation

3.2.1 Akute Pulmonalvenenisolation (primärer Endpunkt)

Im Rahmen der Studie wurden 390 PV (90 LSPV, 90 LIPV, 10 LCPV, 100 RSPV, 100 RIPV) in der KB-Gruppe und 385 PV (88 LSPV, 88 LIPV, 12 LCPV, 97 RSPV, 97 RIPV, 3 RCPV) in der LB-Gruppe identifiziert. Der primäre Endpunkt und die somit erfolgreiche Isolation der Pulmonalvenen mit dem Ballonsystem konnte zu 99,5 % (388) in der KB-Gruppe und zu 96,1% (370) in der LB-Gruppe erreicht werden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, p=0,002 (siehe Tabelle 6).

Die Isolationsraten der Ballonsysteme für jede einzelne PV sind in Tabelle 6 aufgeführt. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der LB- und KB-Gruppe.

Tabelle 6: Isolationsraten mit dem jeweiligen Ballonsystem. KB = Kryoballon; LB = Laserballon; LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene. *¹Aufgrund der geringen Fallzahl ist keine statistische Berechnung erfolgt. *² Keine RCPV vorhanden.

	KB	LB	p-Wert
LSPV, % (n)	100 (90/90)	96,6 (85/88)	0,12
LIPV, % (n)	100 (90/90)	97,7 (86/88)	0,24
LCPV, % (n)	100 (10/10)	100 (12/12)	* ¹
RSPV, % (n)	100/100 (100)	96,9 (94/97)	0,12
RIPV, % (n)	98 (98/100)	93,8 (91/97)	0,17
RCPV, % (n)	* ²	100 (3/3)	* ¹
Gesamt, % (n)	99,5 (388/390)	96,1 (370/385)	0,002

Bei 2 PV (0,5%) in der KB-Gruppe und bei 14 PV (3,6%) in der LB-Gruppe konnte der primäre Endpunkt nicht erreicht werden und ein Wechsel auf einen zusätzlichen fokalen RFC-Katheter war zur Vervollständigung der Isolation der PV notwendig.

In dem LB-Arm kam es während 6 Prozeduren (6%, (6/100)) zu technischen Defekten des EAS (5 x Ballon, 1 x Konsole), wodurch 12 PV (3,1%) nicht isoliert werden konnten. Dies bedingte 85,7 % (12/14) der nicht erzielten PVI mit dem LB.. Bei den restlichen 2 PV (1 x RIPV, 1 x LSPV) war eine Isolation trotz einwandfrei funktionierendem LB-Ablationssystem nicht realisierbar.

Auch während einer Prozedur mit dem KB ereignete sich ein Ballondefekt, trotzdem war eine erfolgreiche Isolation der PV mit dem Ballon möglich (LB: 3,1% (12/385) versus KB: 0% (0/390); p<0,001) (siehe Abbildung 19).

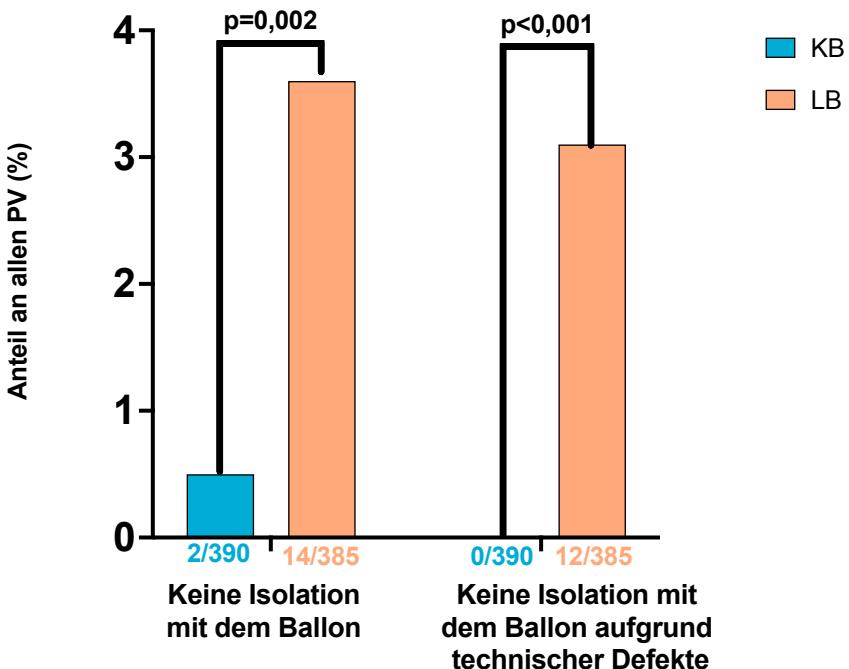


Abbildung 19: Anteil der Pulmonalvenen, die nicht mit dem jeweiligen Ballonsystem isoliert werden konnten. PV = Pulmonalvenen; KB = Kryoballon; LB = Laserballon.

Bei 8 Patienten (4%; KB: 3% und LB: 5%, $p=0,721$) wurde eine zusätzliche Blockade des cavotriskupidalen Isthmus vorgenommen.

Insgesamt konnten alle 390 PV (100%) in der KB-Gruppe und 384 PV (99,7%) in der LB-Gruppe während des interventionellen Eingriffes erfolgreich isoliert werden. Bei einer Patientin aus dem LB-Arm konnte bei Zustand nach einer rechtsseitigen oberen Lungenresektion die Ablation einer PV (0,3%, RSPV) nicht durchgeführt werden.

3.3 Periprozedurale Daten

Zu Beginn des interventionellen Eingriffes waren 42 Patienten (42%) aus der KB-Gruppe und 54 Patienten (54%) aus der LB-Gruppe im VHF. Bei 37 Patienten (37%) des KB-Armes und 43 Patienten (43%) des LB-Armes wurde eine Kardioversion während der Prozedur notwendig ($p=0,386$). Eine Terminierung des VHF durch die Isolation der PV trat zwar nominal häufiger mit dem LB (17/54, 31,5%) verglichen mit dem KB (12/42, 28,6%) auf, jedoch war auch hier kein signifikanter Unterschied zu beobachten ($p=0,758$).

Im Gegensatz dazu konnten bei einem Vergleich dieser Parameter zwischen den Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF signifikante Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Häufigkeiten und Unterschiede der Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern bezüglich des Herzrhythmus und der Wiederherstellung vom Sinusrhythmus während der Prozedur. EKV = Elektrokardioversion; PVI = Pulmonalvenenisolation; SR = Sinusrhythmus; VHF = Vorhofflimmern.

	Paroxysmales VHF	Persistierendes VHF	p-Wert
VHF zum Beginn der Ablation, % (n)	25 (25/100)	71 (71/100)	p<0,001
EKV während Ablation, % (n)	17 (17/100)	63 (63/100)	p<0,001
Terminierung VHF durch PVI, % (n)	52 (13/25)	22,5 (16/71)	p=0,006

3.3.1 Prozedurzeiten und Röntgendifferenzen

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich bei der Auswertung der totalen Prozedurzeit (ab Punktion der Leistenvene bis zum Entfernen des KB-Katheters aus dem/der Patienten*in).

Während diese im KB-Arm bei durchschnittlich 51 ± 21 Minuten pro Prozedur lag, dauerte eine Prozedur mit dem EAS mit durchschnittlich 95 ± 22 Minuten signifikant länger (p<0,001). Die durchschnittliche totale Ablationszeit aller PV in der KB-Gruppe lag mit 17 ± 4 Minuten ebenfalls signifikant niedriger als die der LB-Gruppe (totale Ablationszeit: 73 ± 16 Minuten, p<0,001, siehe Abbildung 20).

Procedur- /Ablationszeiten

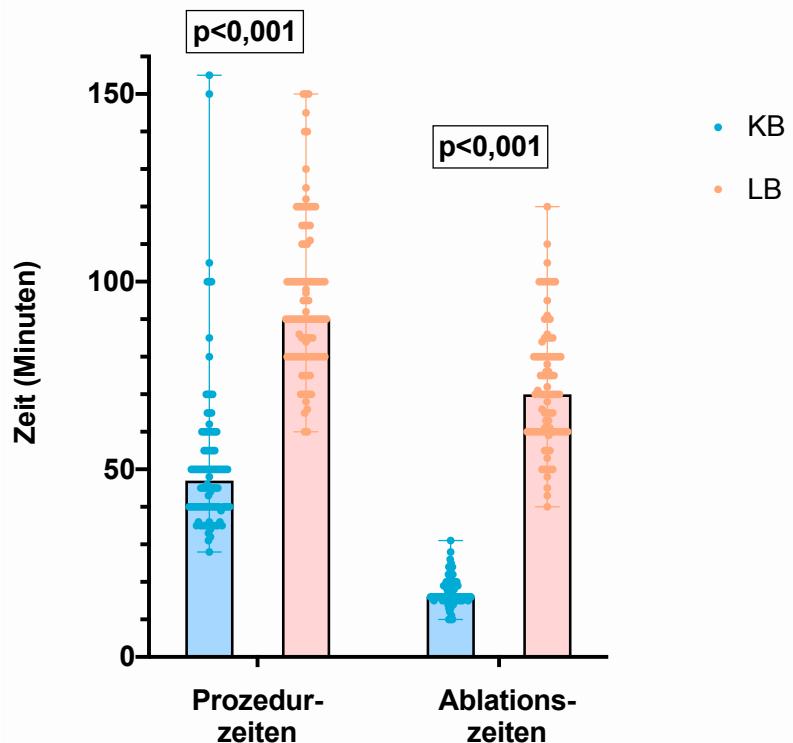


Abbildung 20: Procedur- und Ablationszeiten der beiden Gruppen. Die Balkendiagramme stellen die Mediane \pm Spannweite. Der p-Wert wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Auch bei der Auswertung der Röntgendifferenzen konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Obwohl die Durchleuchtungszeit in der LB-Gruppe mit einem Median von 8 Minuten (Spannweite LB: 3-26 Minuten) höher als in dem KB-Arm mit einem Median von 6 Minuten (Spannweite KB: 3-48 Minuten) ($p < 0,001$) (Mittelwert LB: 8 ± 3 Minuten versus Mittelwert KB: 8 ± 6) lag, war der Median des Gesamtflächendosisprodukt während den Prozeduren mit dem KB signifikant höher: $860 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2$ (KB, Spannweite: 123 - 7223) versus $702 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2$ (LB, Spannweite: 144 - 2582) (siehe Abbildungen 21, Seite 69).

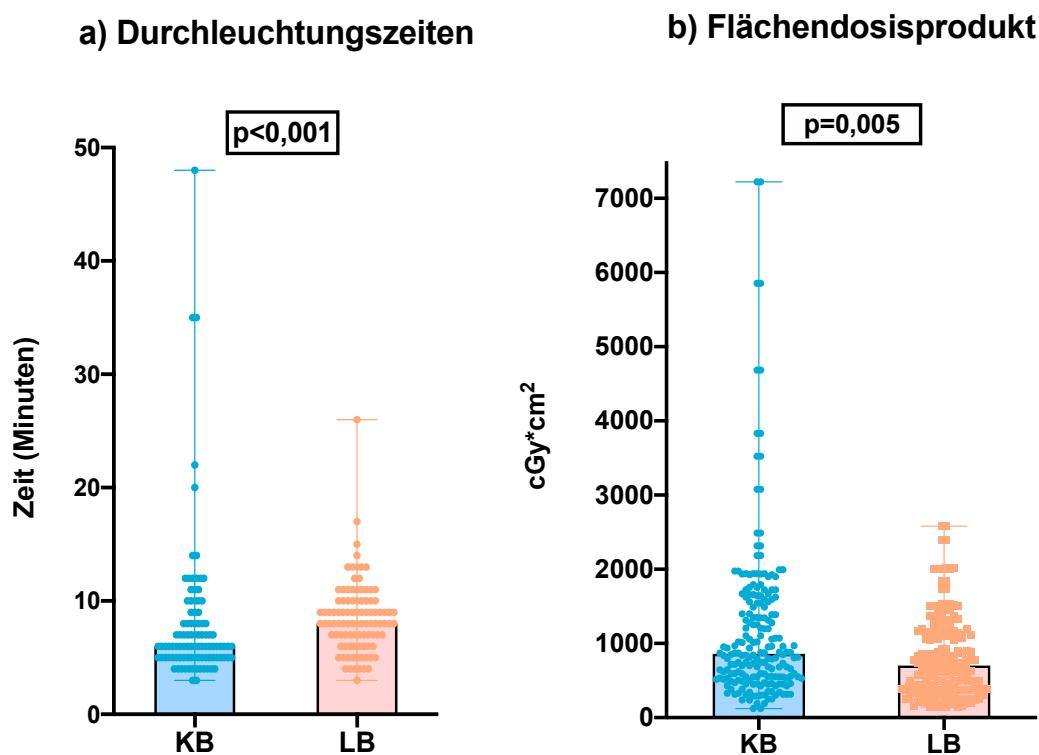


Abbildung 21: a) Durchleuchtungszeiten und b) Flächendosisprodukte beider Gruppen. Balkendiagramme: Darstellung des Medians und der Spannweite. Der p-Wert wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test berechnet.

3.3.2 Kryoballon-Ablation

Bei 367 von 390 identifizierten PV (94,1%) konnte bereits nach der ersten Kälteapplikation mit dem KB eine Isolation der PV erzielt werden („Single shot“). Es ergaben sich signifikante Unterschiede bei einem Vergleich der „Single shot“-Rate zwischen den einzelnen PV ($p=0,001$). Die linksseitigen PV (LSPV + LIPV + LCPV) waren zu 97,1% bereits nach der ersten Kälteapplikation mit dem Ballon isoliert, während dies bei nur 91% der rechtseitigen PV (RSPV + RIPV) zu beobachten war ($p=0,019$). Zwischen der LIPV und RIPV war die größte Differenz zu beobachten: 100% versus 86% ($p<0,001$) (siehe Abbildung 22, Seite 68).

Isolationsraten

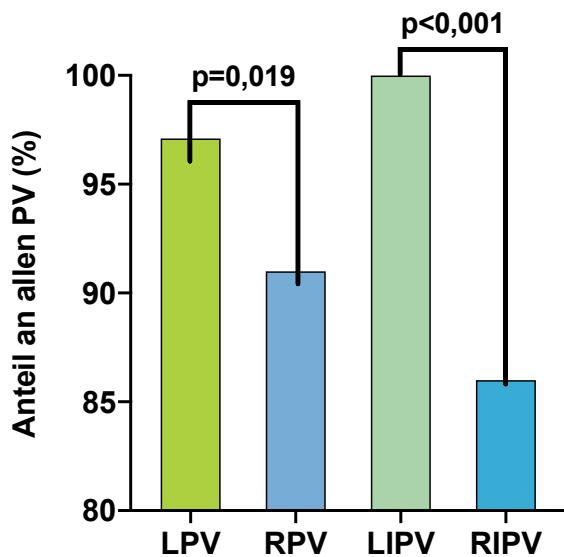


Abbildung 22: Isolationsraten der LPV und RPV bzw. LIPV und RIPV. PV = Pulmonalvene; LPV = linken Pulmonalvenen; RPV = rechten Pulmonalvenen. LIPV = linke untere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

Bei den restlichen 5,6% (23 PV) war die Abgabe mehrerer aufeinander folgender Kälteapplikationen zur Isolation der PV notwendig. Die detaillierten Isolationsraten zu den einzelnen Pulmonalvenen sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Isolationsraten nach "Single shot"- sowie Isolationsraten nach multiplen Applikationen an den jeweiligen Pulmonalvenen. PVI = Pulmonalvenenisolation; Appl. = Applikationen; LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

	„Single shot“	PVI nach 2 Appl.	PVI nach 3 Appl.	PVI nach 4 Appl.	Keine Isolation mit dem Ballon
LSPV, % (n)	95,6 (86/90)	4,4 (4/90)	0	0	0
LIPV, % (n)	100 (90/90)	0	0	0	0
LCPV, % (n)	90 (9/10)	1 (10/10)	0	0	0
RSPV, % (n)	96 (96/100)	2 (2/100)	1 (1/100)	1 (1/100)	0
RIPV, % (n)	86 (86/100)	7 (7/100)	3 (3/100)	2 (2/100)	2 (2/100)
Gesamt, % (n)	94,1 (367/390)	3,6 (14/390)	1 (4/390)	0,8 (3/390)	0,5 (2/390)

Applikationsanzahl und -zeit

Es wurde bei insgesamt 13,6% der PV (53/390) eine Bonus-Applikation durchgeführt, die 11% der totalen Applikationszahl (53/482) ausmachten. Es waren 39,6 % (21/53) aller Bonusapplikationen während den Ablationen an den RIPV (21/100, 21%) notwendig. An der LIPV waren bei nur 2 PV (2,2%) eine Bonus-Applikation erforderlich, während diese bei 15 Ablationen (16,7%) der LSPV, 9 Ablationen der RSPV (9%) und 6 Ablationen (60%) der LCPV abgegeben wurden (siehe Abbildung 23).

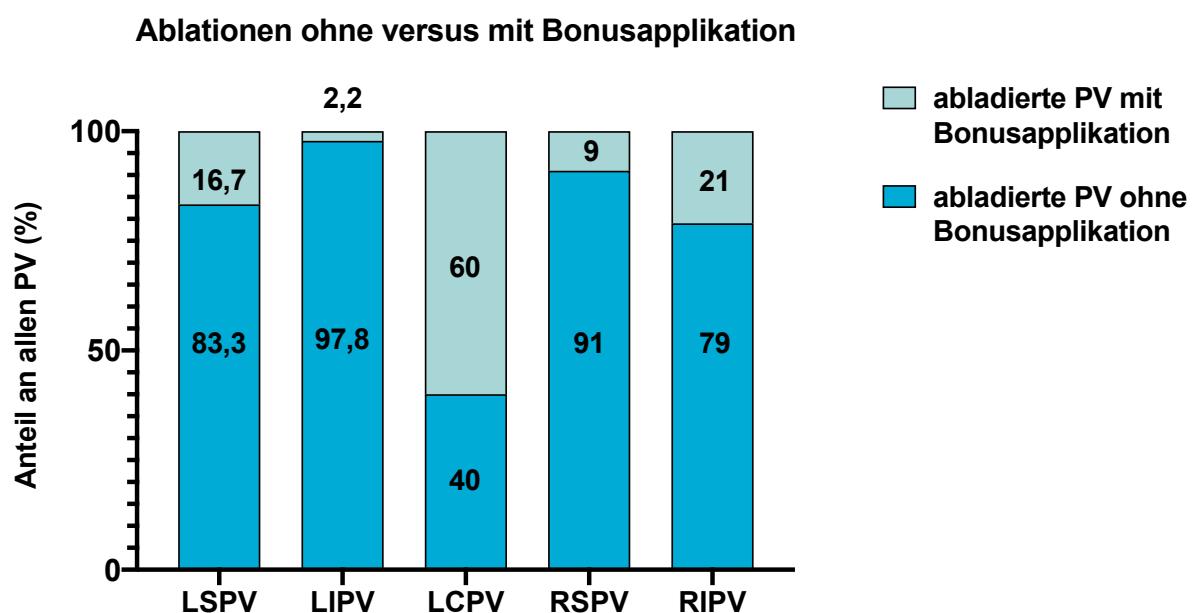


Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der Ablationen ohne und mit Bonusapplikationen pro Pulmonalvene. PV = Pulmonalvene; LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

Die totale Applikationsanzahl (inklusive Bonusapplikationen) für alle 390 abladierten PV lag bei 482, wobei die meisten Kälteapplikationen mit 148 an den 100 RIPV abgegeben wurden, gefolgt von 116 Applikationen an 100 RSPV und 109 Applikationen an 90 LSPV. An den 90 LIPV war eine verhältnismäßig geringe Anzahl von Kälteapplikationen (92) notwendig. Auf 10 LCPV fielen 17 Applikationen und die somit verhältnismäßig größte Applikationsanzahl (siehe Tabelle 9, Seite 70)

Tabelle 9: Applikationsanzahlen zu den jeweiligen Pulmonalvenen. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame

Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

	LSPV (n=90)	LIPV (n=90)	LCPV (n=10)	RSPV (n=100)	RIPV (n=100)	Gesamt (n=390)
Applikationen (n)	94	90	11	107	127	429
Bonusapplikationen (n)	15	2	6	9	21	53
Totale Applikationen (n)	109	92	17	116	148	482

Der Median der insgesamt abgegebenen KB-Applikationen (inklusive Bonus-Applikation) pro Vene lag bei den jeweils unteren und oberen rechten und linken PV bei 1 (Mittelwerte: LSPV: $1,2 \pm 0,5$; LIPV: $1 \pm 0,2$; RSPV: $1,2 \pm 0,5$; LIPV: $1,5 \pm 1$). Nur der Median der LCPV ergab einen Wert von 2 (Mittelwert LCPV: $1,7 \pm 0,7$). So lag der Median für die totale Applikationszahl pro Patient bei 4 (Mittelwert 5 ± 1).

Die mittlere Applikationszeit pro PV stellte sich bei der LIPV (4 ± 1 Minuten) und RSPV (4 ± 2 Minuten) am Kürzesten und bei der LCPV (6 ± 3 Minuten) am Längsten dar. LSPV und RIPV lagen mit 5 ± 2 Minuten dazwischen (siehe Abbildung 24).

Applikationszeiten

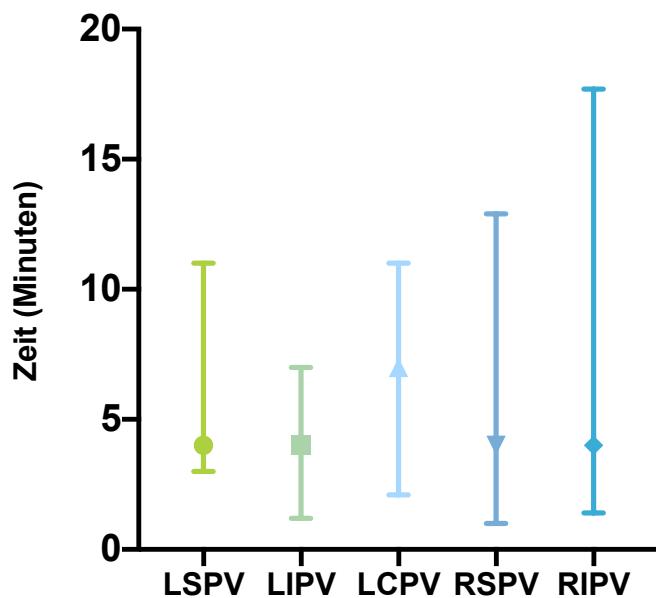


Abbildung 24: Kumulative Applikationszeit an der jeweiligen Pulmonalvene. Darstellung von Median mit Spannweite. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV

= linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

„Spike Viusalization und „Time to isolation“

Bei 95,6% (373) aller abladierten PV konnte eine kontinuierliche Ableitung der elektrischen Aktivität in den PV (Pulmonalvenensignale) über den Mappingkatheter realisiert werden („Spike Visualization“, genaue Erläuterung siehe Kapitel 2.6.3, Seite 49). Nur bei diesen Patienten war es möglich, den genauen Zeitpunkt der Pulmonalvenenisolation („real time PVI“, genaue Erläuterung siehe Kapitel 2.6.3, Seite 49) festzustellen und somit die Zeit ab der Kälteabgabe bis zur erfolgreichen Isolation der PV („Time to Isolation“ (TTI), genaue Erläuterung siehe Kapitel 2.5.3, Seite 48-49) zu bestimmen. Daher konnte bei einem ähnlich hohen Anteil an PV (93,8%) eine „real time PVI“ erzielt werden (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: "Spike Visualization" und "Real Time PVI" der jeweiligen PV. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene, PVI = Pumonalvenenisolation, PV = Pulmonalvene.

	LSPV	LIPV	LCPV	RSPV	RIPV	Gesamt
Spike Visualization, % (n)	97,8 (88)	94,4 (85)	90 (9)	94 (94)	97 (97)	95,6 (373)
Real time PVI, % (n)	97,8 (88)	93,3 (88)	90 (9)	93 (93)	92 (92)	93,8 (366)

Eine Aufzeichnung der TTI erfolgte nur im Falle einer erfolgreichen Isolation während der ersten Kälteapplikation („Single shot“). Die TTI variierte zwischen den einzelnen PV und lag im Mittel bei 39 ± 23 Sekunden (LIPV) bis 56 ± 35 Sekunden (RIPV) (siehe Abbildung 25, Seite 72).

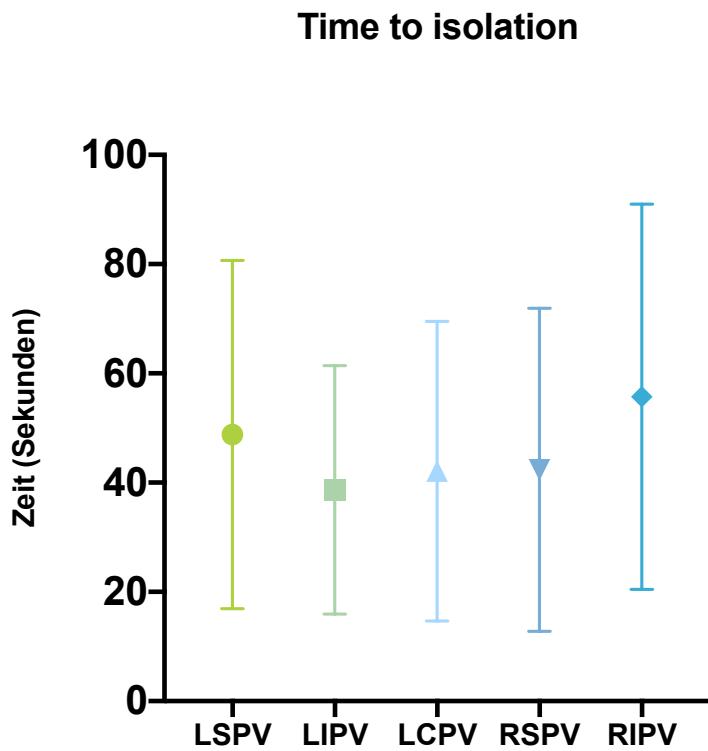


Abbildung 25: Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung der TTI. LSPV = linke obere Pulmonalvene; TTI = Time to isolation; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

Auch zeigte sich bei allen PV eine große Spannweite der Werte, wobei die größte Variabilität der TTI mit 10 – 230 Sekunden an der LSPV zu beobachten war. Am Geringsten variierte die TTI an der LCPV mit Werten von 17 bis 81 Sekunden. Die schnellste „single shot“ - Isolation konnte nach 2 Sekunden an der RIPV erzielt werden, während die längste Isolationszeit nach 230 Sekunden an der LSPV vorlag.

Ballontemperaturen

Die Ballontemperatur zum Zeitpunkt der Isolation war im Mittel mit -36 ± 8 °C an der RIPV am Tiefsten und zeigte eine Spannweite von -2 °C bis -56 °C. Die weiteren Durchschnittswerte lagen an der LSPV bei -35 ± 8 °C (-10 bis -51 °C), gefolgt von der RSPV mit -32 ± 10 °C (-8 bis -58 °C) und der LIPV mit -30 ± 9 °C (-11 bis -54 °C). Die höchste durchschnittliche Temperatur mit -29 ± 13 °C war an der LCPV (-14 bis -48 °C) feststellbar (siehe Abbildung 25, Seite 73).

Die minimale Ballontemperatur lag im Mittel bei -47 ± 5 °C (LIPV) bis -51 ± 5 °C (RSPV) mit einem niedrigsten Wert von -65 °C an der RSPV. Die Spannweite der

minimalen Temperaturen war an der RSPV am Größten (-32°C bis -65°C). Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den PV (siehe Abbildung 26).

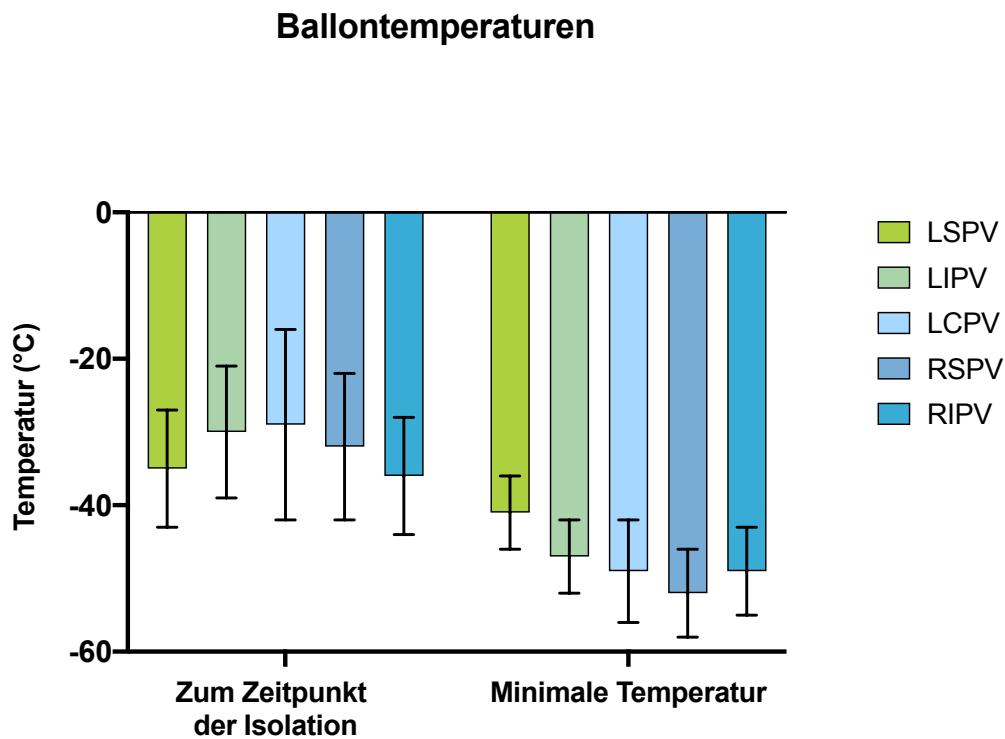


Abbildung 26: Mittelwerte ± Standardabweichung der Ballontemperaturen. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

Ösophagustemperaturen

Die niedrigste durchschnittliche Ösophagustemperatur mit $27,7 \pm 14,2$ °C wurde an der LIPV gemessen. Auch zeigte sich an der LIPV die größte Varianz (7°C – 36,6°C) der Temperaturwerte sowie die höchste Anzahl an Messungen von Ösophagustemperaturen < 15°C (13/90; 14,4%), die bei insgesamt 8 Ablationen an der LIPV (8,9%) einen frühzeitigen Abbruch der Kälteapplikation bedingten. Die mittlere Ösophagustemperatur während der Ablation an der LCPV lag bei $29,6 \pm 6$ °C, gefolgt von $31,8 \pm 4,9$ °C während der Kälteapplikationen an der LSPV. Am Höchsten waren die Temperaturen in der Speiseröhre während der Ablation an den rechten PV (RSPV: $34,3 \pm 1,9$ °C; RIPV: $32,8 \pm 4,6$ °C). Ein paarweiser Vergleich zwischen den PV zu den Ösophagustemperaturen ergab signifikante Unterschiede der Werte der LIPV zu den Werten der 3 anderen PV (die LCPV konnte aufgrund

der geringen Fallzahl nicht mit in die statistische Berechnung eingeschlossen werden.) (siehe Abbildung 27).

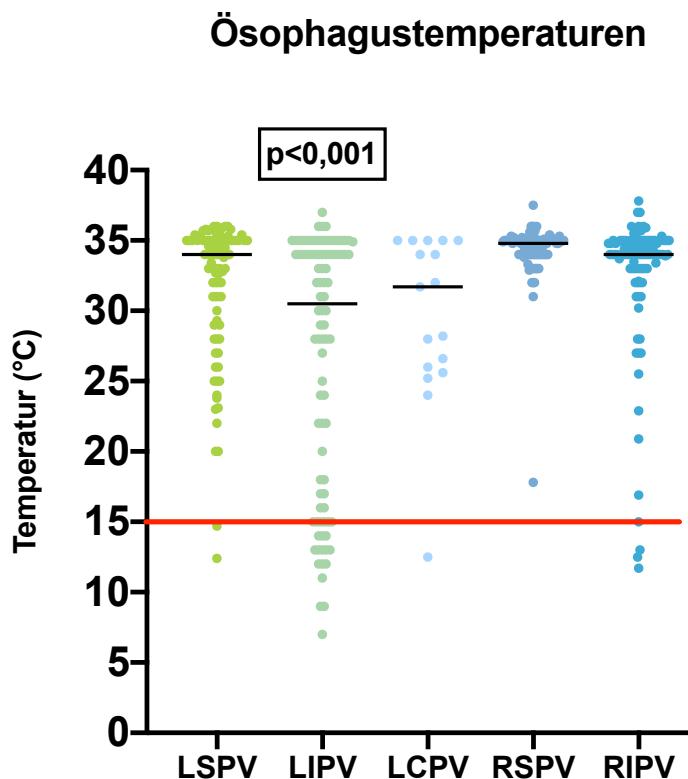


Abbildung 27: Darstellung des Median und der Spannweite der Ösophagustemperaturen während den Ablationen an den Pulmonalvenen. Zum paarweisen Vergleich zwischen den Pulmonalvenen wurde der Friedman-Test verwendet. Nur die LIPV unterschied sich signifikant zu den restlichen PV (LSPV, RSPV, RIPV). LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

An der RIPV sank die Temperatur des Ösophagus während 3 Ablationen (3%) auf unter 15°C, die während einer dieser Ablationen (1%) einen frühzeitigen Abbruch der Applikation bedingte. Auch während der Ablation mit dem KB an der LSPV und an der LCPV wurden bei 2 PV (2,2%) bzw. 1 PV (10%) Ösophagustemperaturen unter 15 °C gemessen. Hier kam es jeweils einmalig zum vorzeitigen Beenden der Kälteapplikation (LSPV: 1,1%; LCPV: 10%). Die Ösophagustemperatur sank mit einem Wert von 7°C auf den am niedrigsten gemessenen Wert während einer Kälteapplikation an der LIPV.

Kathetermanöver

Am Häufigsten wurden das „Direct“-Manöver (35,3%) sowie die Manöverkombinationen aus „Direct und Pull Down“ (40,7%) und „Hockey Stick und Pull Down“ (22,4%) angewandt. Während bei der Ablation an der LSPV hauptsächlich das „Direct“ - Kathetermanöver (102/109; 93,3%) ausgeführt wurde, fand das „Hockey Stick plus Pull Down“ – Manöver mehrheitlich Anwendung während den Kälteapplikationen an der LIPV (80/91, 87,9%). Das „Direct plus Pull Down“ – Manöver wurde sowohl an der RSPV (64,7 %) als auch an der RIPV (72,3%) häufig praktiziert. Die detaillierte Häufigkeitsverteilung der Kathetermanöver je PV ist in Abbildung 28 dargestellt.

Häufigkeitsverteilung der Kathetermanöver

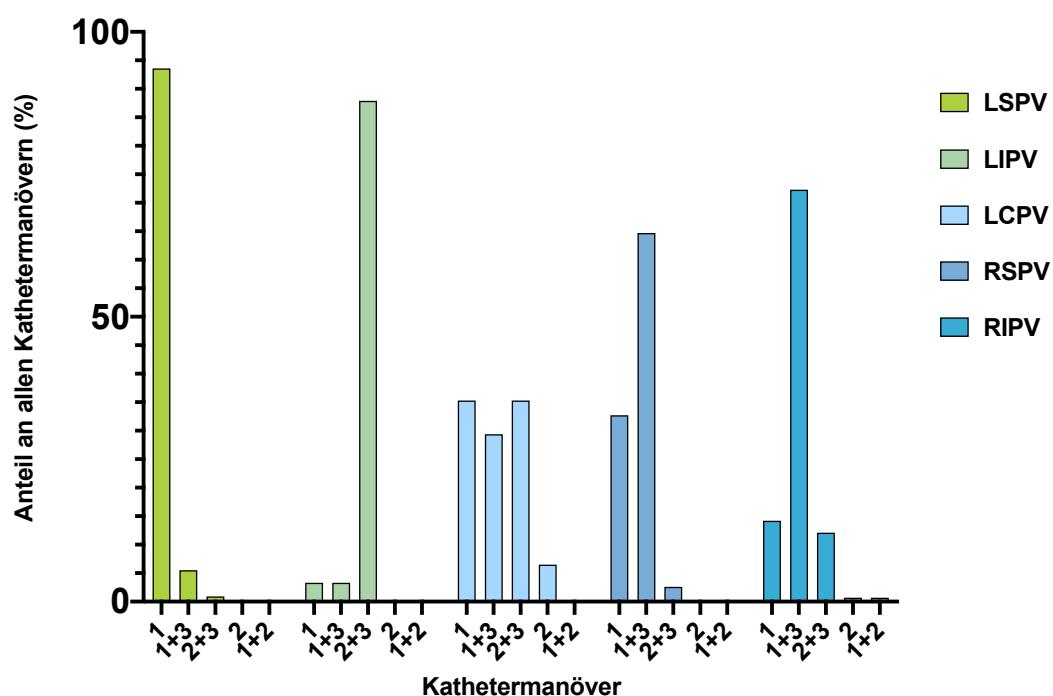


Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Kathetermanöver an den jeweiligen Pulmonalvenen. 1 = "Direct"-Manöver, 1+3 = "Direct plus Pull Down"-Manöver; 2+3 = "Hockey Stick plus Pull Down"-Manöver; 2 = "Hockey Stick"-Manöver; 1+2 = „Direct plus Hockey Stick“-Manöver. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

3.3.3 Laserballon-Ablation

93,2% (359) der mit dem Laserballon abladierten PV konnten nach der ersten vollendeten Applikationsrunde mit dem Laser um das PV-Ostium isoliert werden. Auch bei separater Betrachtung der verschiedenen PV zeigten sich ähnlich hohe Isolationsraten (91,7% - 100%) nach erster Ablationsrunde (siehe Abbildung 29), die sich nicht signifikant voneinander unterschieden ($p=0,857$).

Isolation nach 1. Ablationsrunde

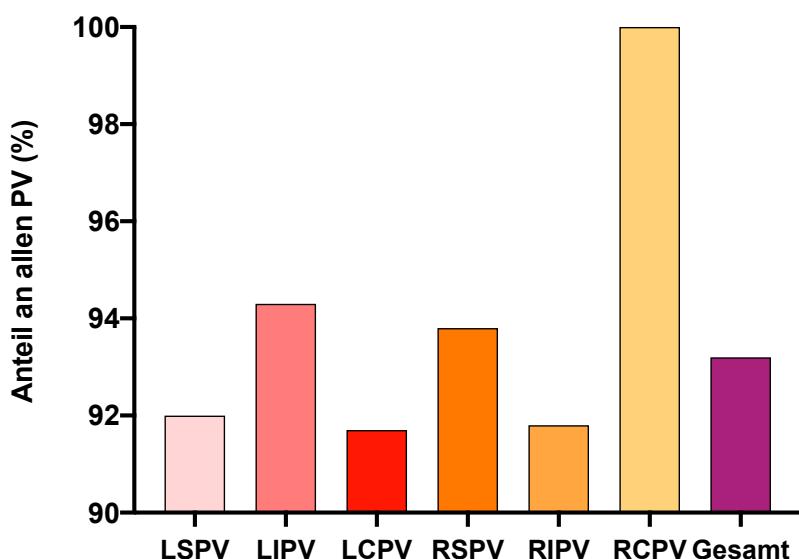


Abbildung 29: Isolationsraten nach 1. Ablationsrunde. PV = Pulmonalvene; LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

An 11 PV (2,9%) waren nach vollendet erster Ablationsrunde mit dem LB zusätzliche Laserapplikationen zur Isolation der PV notwendig. Bei den restlichen 14 PV (3,6%) konnte der primäre Endpunkt mit dem LB nicht erzielt werden. Hierbei war entweder eine Isolation mit dem LB nicht möglich (2 PV; 0,5%) oder ein technischer Defekt des Laserablationssystems bedingte den Wechsel auf den fokalen Katheter (12 PV; 3,1%).

Die Isolationsraten für die jeweiligen PV sind in Tabelle 11 (siehe Seite 77) aufgeführt.

Tabelle 11: Isolationsraten der jeweiligen Pulmonalvenen. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame

Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

	Isolation nach 1. Ablationsrunde	Isolation nach zusätzlichen Applikationen	Keine Isolation mit dem Ballon
LSPV, % (n)	92 (81/88)	4,5 (4/88)	3,4 (3/88)
LIPV, % (n)	94,3 (83/88)	3,4 (3/88)	2,3 (2/88)
LCPV, % (n)	91,7 (11/12)	8,3 (1/12)	0
RSPV, % (n)	93,8 (91/97)	2,1 (2/97)	3,1 (3/97)
RIPV, % (n)	91,8 (90/97)	1 (1/97)	6,2 (6/97)
RCPV, % (n)	100 (3/3)	0	0
Gesamt, % (n)	93,2 (359/385)	2,9 (11/385)	3,6 (14/385)

Applikationsanzahl

Die Anzahl der totalen Laserapplikationen variierten zwischen den einzelnen PV. Auffällig war, dass an den oberen PV (LSPV, RSPV) im Mittel mehr Applikationen als an den unteren PV (LIPV, RIPV) zur erfolgreichen Isolation notwendig waren. Sowohl bei der Ablation der rechten unteren PV als auch der linken unteren PV waren durchschnittlich 24 ± 5 Applikationen um das PV-Ostium ausreichend. Dagegen wurden an der rechten und linken oberen PV im Mittel 4-5 mehr Applikationen benötigt (RSPV: 28 ± 6 ; LSPV: 29 ± 6). Am meisten Applikationen mussten bei der RCPV und der LCPV gesetzt werden (41 ± 8 bzw. 40 ± 7) (siehe Abbildung 30, Seite 78). So lag die mittlere totale Applikationszahl für alle PV pro Patient bei 100 ± 22 .

Totale Applikationsanzahl

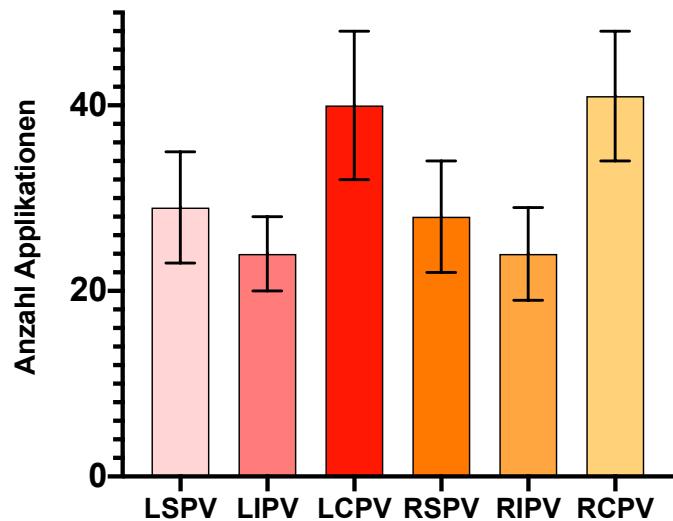
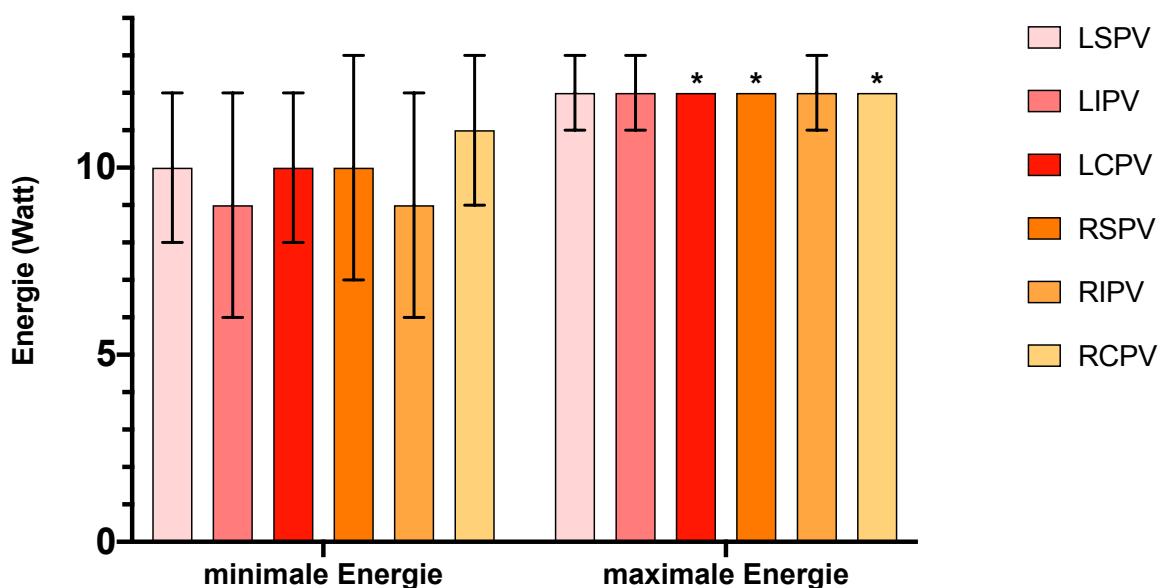


Abbildung 30: Totale Applikationsanzahl pro Vene. Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichungen. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.

Energietitration

Die durchschnittliche minimal applizierte Energie lag bei 9 ± 3 Watt (LIPV) bis 11 ± 2 Watt (RCPV), während der mittlere Wert der maximal abladierten Energie bei allen PV 12 Watt (RSPV, RCPV, LCPV) bzw. 12 ± 1 Watt (RIPV, LSPV, LIPV) war (siehe Abbildung 31, Seite 79). Es ergaben sich weder für die minimal noch für die maximal abladierte Energie signifikante Unterschiede zwischen den PV.

Energietitration



*Abbildung 31: Energietitration zu den jeweiligen PV. Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichungen. *Die maximale Energie lag immer bei 12 Watt. LSPV = linke obere Pulmonalvene; LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.*

Repositionierungen

Bei 18,5 % der mit dem LB abladierten PV konnte bereits nach erster Positionierung des Ballonkatheters (ohne Repositionierung) eine optimale Sicht auf das PV-Ostium gewährleistet werden. Für die restlichen 81,5% der PV waren mindestens eine oder mehrere Repositionierung/en notwendig, um das gesamte PV-Ostium mit dem Laser abladieren zu können. An den meisten PV (59%) war hierfür eine einmalige Respositionierung ausreichend.

Grundsätzlich konnten deutliche Unterschiede zwischen den PV beobachtet werden (siehe Tabelle 12, Seite 80). Während bei 32,3% der abladierten RSPV keine Repositionierung erforderlich waren, mussten an allen PV der großen gemeinsamen PV (12 LCPV und 3 RCPV) mindestens 1 bzw. bis zu 4 Repositionierungen durchgeführt werden. Bei nur insgesamt 2 PV (0,5%) erfolgten 4 Repositionierungen des Ballonkatheters, wovon eine PV (LSPV) auch nach der 4. Repositionierung nicht mit dem LB isoliert werden konnte. Die detaillierte

Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Repositionierungen je PV ist in Tabelle 12 dargestellt.

*Tabelle 12: Häufigkeiten der Ballon-Repositionierung/en pro Pulmonalvene. LSPV = linke obere Pulmonalvene; *RCPV und LCPV wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht mit in die statistische Berechnung eingeschlossen. LIPV = linke untere Pulmonalvene; LCPV = linke gemeinsame Pulmonalvene; RSPV = rechte obere Pulmonalvene; RIPV = rechte untere Pulmonalvene.*

	keine Repositionierung	1 Repositionierung	2 Repositionierungen	3 Repositionierungen	4 Repositionierungen
Gesamt, % (n)	18,5 (69)	59,1 (220)	16,4 (61)	5,4 (20)	0,5 (2)
RSPV, % (n)	32,3 (30)	46,2 (43)	15,1 (14)	6,5 (6)	0
RIPV, % (n)	21,7 (20)	54,3 (50)	18,5 (17)	5,4 (5)	0
RCPV, % (n)	0	0	33,3 (1)	66,7 (2)	0
LSPV, % (n)	15,1 (13)	67,4 (58)	14 (12)	2,3 (2)	1,2 (1)
LIPV, % (n)	7 (6)	74,4 (64)	16,3 (14)	2,3 (2)	0
LCPV, % (n)	0	41,7 (5)	25 (3)	25 (3)	8,3 (1)
p-Wert*	<0,001	<0,001	0,713	0,063	0,392

3.4 Komplikationen und sekundäre Endpunkte

Prozedur-assoziierte Komplikationen traten bei insgesamt 18 Patienten (9%) auf, 12 Patienten aus dem KB-Arm und 6 Patienten aus dem LB-Arm (siehe Tabelle 13, Seite 82). Somit betrug die Komplikationsrate von 12 % (12/100) in dem KB-Arm das Doppelte derer in dem LB-Arm (6/100; 6%) ($p = 0.216$).

Die transiente Phrenicus-Parese, die durch eine vollständige Erholung der Nervenfunktion bis zur Krankenhausentlassung inklusive potentiellen Fehlbeurteilungen aufgrund von „loss of capture“ (Verlieren des Stimulationssignals des rechten Nervus phrenicus (siehe Kapitel 2.6.3, S. 51-52) definiert ist, trat insgesamt am Häufigsten (8/200; 4%) und ausschließlich in der KB-Gruppe (8/100; 8%) mit einem signifikanten Unterschied zur LB-Gruppe (0/100) auf ($p=0,007$). Auch innerhalb der KB-Gruppe stellte diese mit 66.7% (8/12) den größten Anteil aller beobachteten Komplikationen dar. Auffällig war, dass sich alle transienten Phrenicus-Paresen während der KB-Ablation an den rechten PV (5 x RSPV; 3 x RIPV) ereigneten.

Dahingegen wurde die persistierende Phrenicus-Parese, welche aufgrund einer fortbestehenden Dysfunktion des Nervens nach Krankenhausentlassung (Wochen-Monate) meist klinisch symptomatisch wird, bei nur 3 Patienten (1.5%) beobachtet. Hiervon wurden 1 Patient (1%) mit dem KB und 2 Patienten (2%) mit dem LB behandelt. Auch die persistierenden Phrenicus-Paresen ereigneten sich sowohl in der KB-Gruppe als auch in der LB-Gruppe ausschließlich während der Ablation der rechten PV (KB: 1 x RIPV; LB: 2 x RSPV).

Des Weiteren konnte bei 1 Patienten (0,5%), der mit dem LB abladiert wurde, mögliche prozedur-assoziierte neurologische Ereignisse beobachtet werden. Hierbei äußerte sich die Symptomatik mit postprozedural anhaltenden Sehstörungen. Im darauffolgenden MRT konnten frische, embolisch bedingte, zerebrale Ischämien nachgewiesen werden. Neben einer oralen Antikoagulation und augenärztlichen Kontrollen waren keine weiteren spezifischen Therapien notwendig gewesen.

Bei 2 Patienten (1%) entwickelte sich postprozedural ein Aneurysma spurium, das in beiden Fällen nach der Intervention mit dem LB auftrat und in einem Fall eine Thrombininjektion, im zweiten Fall eine gefäßchirurgische Intervention erforderlich machten. Auch kam es periinterventionell, nach dem Austausch eines defekten LBs bei einem Patienten, einmalig zu einer asymptomatischen Luftembolie mit passageren, selbstlimitierenden ST-Hebungen. Postinterventionell zeigte der Patient das klinische Bild einer kardialen Dekompensation, die unter diuretischer Therapie erfolgreich behandelt werden konnte.

Die übrigen 3 Komplikationen ereigneten sich alle in der KB-Gruppe mit einer jeweiligen Komplikationsrate von 1% für den KB-Arm bzw. 0.5% für die gesamte Studienpopulation. Hierzu zählte eine postinterventionelle Perikarditis, die mit Antiphlogistika erfolgreich behandelt werden konnte. Bei einer weiteren KB-Ablation kam es während der Prozedur zu Aspirationen des Patienten, gefolgt von postprozedurem Erbrechen. Das darauf folgende Röntgen-Thorax stellte sich infiltrationsfrei dar. Eine spezifische Behandlung war daher nicht notwendig. Zuletzt ist eine Makrohämaturie unter postinterventioneller Antikoagulation mit Edoxaban zu nennen, die im Verlauf Substitutionen von Erythrozytenkonzentraten erforderlich machten. Aufgrund der Blutung wurde die Antikoagulation für einige Tage pausiert. Im Verlauf zeigte sich danach in einem Gefäßultraschall eine kleine Thrombose in der rechten Vena femoralis superior.

Zur verlängerten Hospitalisierung aufgrund der Komplikation kam es bei insgesamt 4 Patienten (2%), 2 Patienten (2%) in der KB-Gruppe und 2 Patienten (2%) in der LB-Gruppe.

*Tabelle 13: Peri- und postprozedurale Komplikationen. *Venöse Thrombose und Makrohämaturie traten bei dem gleichen Patienten auf. PNP = Phrenikusparese; KB = Kryoballon; LB = Laserballon; TIA = Transiente ischämische Attacke.*

	Gesamt (n=200)	KB (n=100)	LB (n=100)	p-Wert
Transiente PNP, % (n)	4 (8)	8 (8)	0	0,007
Persistierende PNP, % (n)	1,5 (3)	1 (1)	2 (2)	1
TIA/Schlaganfall, % (n)	0,5 (1)	0	1 (1)	1
Aneurysma spurium, % (n)	1 (2)	0	2 (2)	0,497
Luftembolie, % (n)	0,5 (1)	0	1 (1)	1
Perikarditis, % (n)	0,5 (1)	1 (1)	0	1
Venöse Thrombose*, % (n)	0,5 (1)	1 (1)	0	1
Makrohämaturie*, % (n)	0,5 (1)	1 (1)	0	1
Gesamt, % (n)	9 (18)	12 (12)	6 (6)	0,216

3.4 VHF-Frührezidive und stationäre Nachsorge

VHF-Frührezidive, die noch während des postinterventionellen stationären Aufenthaltes auftraten, ereigneten sich bei insgesamt 21 (10.5%) Studienteilnehmern. In den beiden Gruppen konnten diese ähnlich häufig beobachtet werden (KB: 9% versus LB: 12%; p=0,65). Bei 4 von 9 mit dem KB behandelten Patienten (44,4%) und bei 8 von 12 mit dem LB abladierten Patienten (66,7%) erfolgte eine Elektrokardioversion mit dem Ziel der Konversion in den SR (p=0,4). Dies gelang in 75% (3/4) der KB- und in 62.5% (5/8) der LB-Fälle. Aufgrund eines Frührezidives postprozedural, wurden 10,5% (21/200) aller Studienteilnehmer mit einem Antiarrhythmikum der Klasse I oder III aus dem Krankenhaus entlassen.

Auch hier zeigte sich eine ähnliche Auftrittswahrscheinlichkeit in beiden Gruppen (KB: 9% (9/100); LB: 12% (12/100). 2 weitere Patienten (1%) des KB-Arms ohne Nachweis eines Frührezidives wurden ebenfalls mit einem Antiarrhythmikum der Klasse I oder III aus dem stationären Aufenthalt entlassen.

Auch ein Vergleich der Ereignisraten an VHF-Frührezidiven zwischen den Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF ergab keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: VHF-Frührezidive bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern. VHF = Vorhofflimmern; paroxy. = paroxysmal; pers. = persistierend; EKV = Elektrokardioversion; AAD = Antiarrhythmikum.

	Gesamt	Paroxy. VHF	Pers. VHF	p-Wert
VHF-Frührezidiv, % (n)	10,5 (21/200)	8 (8/100)	13 (13/100)	0,357
EKV, % (n)	6 (12/200)	3 (3/100)	9 (9/100)	0,134
Erfolgreiche EKV, % (n)	66,7 (8/12)	66,7 (2/3)	66,7 (6/9)	1
AAD bei Entlassung, % (n)	10,5 (21/200)	8 (8/100)	13 (13/100)	0,357

Die stationäre Nachsorgeperiode betrug sowohl in dem KB- als auch in dem LB-Arm im Median 2 Tage. Bei insgesamt 14 Patienten (7%) kam es zur verlängerten Hospitalisierung (Median: 4, Spannweite 3 - 17), die in beiden Gruppen ähnlich häufig auftrat (KB: 5% (5/100), LB: 9% (9/100); p=0,407). Etwas mehr als zwei Drittel dieser Fälle (10/14; 71,4%) wurden durch ein VHF-Frührezidiv verursacht. Die restlichen 28,6% (4/14) ereigneten sich im Rahmen von Komplikationen, wie in 3.3 erläutert.

195 Patienten (97,5%), 98 (98%) in der KB- und 97 (97%) in der LB-Gruppe, konnten mit einem SR aus der stationären Nachsorge entlassen werden.

4. Diskussion

2013 wurde die erste vergleichende Untersuchung zu den damals aktuellsten Generationen des Kryo- und Laserballon (1. Generation KB versus LB-2) zur PVI bei VHF auf Initiative unserer Studiengruppe publiziert (8):

Im Rahmen einer retrospektiven Pilotstudie wurden bei insgesamt 140 Patienten mit paroxysmalem VHF und erfolgloser AAD-Therapie die Effektivität und Sicherheit der beiden Ablationssysteme zur PVI untersucht. Zusammenfassend konnte damals gezeigt werden, dass beide Systeme bereits vor einigen Jahren eine effektive und sichere Therapie zur PVI bei VHF darstellten. Ein Vorzug hätte der Laserballon – Ablation aufgrund einer besseren chronischen Effektivität und einer kürzeren Durchleuchtungszeit gegeben werden können.

Basierend auf diesen ersten Untersuchungsergebnissen wurde die jetzige prospektive randomisierte Studie geplant, deren Studienergebnisse im Folgenden im Kontext mit der bisher publizierten Literatur diskutiert werden.

4.1 Patientencharakteristika

Die in der hier vorliegenden Dissertationsarbeit eingeschlossenen Patienten zeigen ähnliche Charakteristika wie die Patientenpopulationen anderer vergleichbarer Studien (7, 80, 94, 99, 113) und stellen somit ein repräsentatives Kollektiv an Patienten mit VHF dar. Es ergaben sich bzgl. der Patientencharakteristika in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kryoballon- und Laserballon-Gruppe.

Das Durchschnittsalter von 65 Jahren passt zu der mit dem Alter ansteigenden Inzidenz des Vorhofflimmers (19). Auch das primär adipöse Patientenkollektiv spiegelt die bereits bekannte Korrelation von Übergewicht und Adipositas mit Vorhofflimmern wieder (117).

In Übereinstimmung mit der Literatur finden sich zudem in der hier vorgestellten Studienpopulation weitere klinisch relevante Komorbiditäten (7, 80, 94, 99, 113):

Der arterielle Hypertonus stellt in der Literatur mit 57,5 – 82,5 % die häufigste Begleiterkrankung dar (7, 94, 100). Dies konnte in unserem Patientenkollektiv mit einer Hypertonierate von 66,5 % bestätigt werden. Auch die funktionellen Herzparameter unseres Patientenkollektivs zeigten sich mit einem durchschnittlichen Durchmesser des LA von 39 ± 5 mm und einer LV-EF von 62 ± 6 in Übereinstimmung mit der Literatur (80).

Unsere Studie unterscheidet sich von vergleichbaren Studien dadurch, dass Patienten mit einem paroxysmalen Vorhofflimmern und Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern in einem 1:1-Verhältnis eingeschlossen wurden. In

den bisher publizierten Studien wurde im Gegensatz dazu mehrheitlich eine Population mit paroxysmalem VHF (71-86%) untersucht (9, 94, 113). Ziel unserer Randomisierung war es daher unter anderem, zeigen zu können, dass die PVI genauso effektiv bei persistierendem Vorhofflimmern wie bei paroxysmalem Vorhofflimmern eingesetzt werden kann. Hierauf weisen auch die aktuellsten ESC-Leitlinien von 2020 hin (1).

In unserer Studie liegt der Anteil an Frauen mit 45% verglichen mit anderen Studienpopulationen zur Katheterablation des VHF (22-41,3%) relativ hoch. Zwar zeigen Frauen eine niedrigere alters-adjustierte Inzidenz und Prävalenz des VHF als Männer, jedoch ist aufgrund ihrer erhöhten Lebenserwartung die absolute Erkrankungsanzahl mit der der Männer vergleichbar (118). Darüberhinaus haben Frauen ein erhöhtes Risiko, an Komplikationen des VHF zu erkranken (118). Dies kann zu einer erhöhten Sensibilisierung für die Erkrankung und somit zur häufiger gestellten Diagnose bzw. zu einer erhöhten Anzahl an Behandlungen des VHF aufgrund regelmäßigerer Arztbesuche bei Frauen führen. Diese Erklärungen implizieren, dass auch Frauen ein für das VHF repräsentatives Patientenkollektiv darstellen.

Verglichen mit der „Kryoballon versus Laserballon I“ – Studie (8) stellt sich auch hier die Verteilung der Patientencharakteristika bis auf oben genannte Differenz des Frauenanteils beider Studien ähnlich dar. Jedoch ist zu beachten, dass in der „KB versus LB I“ – Studie ausschließlich Patienten mit paroxysmalem VHF eingeschlossen wurden.

Eine separate Auswertung der Patientencharakteristika zwischen den Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF zeigte signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Patientengruppen bezogen auf das Körpergewicht, den BMI, die Hypertonie sowie die funktionellen Herzparameter (Größe LA, LV-EF). Somit spiegeln unsere Ergebnisse die typischen Patientenkollektive für die jeweilige Erkrankungsform wider:

Das erhöhte Körpergewicht und der sich daraus ergebende höhere BMI der Patienten mit persistierendem VHF kann dadurch erklärt werden, dass mit steigendem BMI die Auftrittswahrscheinlichkeit des VHF ansteigt (117). Somit kann ein konstant erhöhter BMI zu länger bestehenden VHF-Episoden im Rahmen des persistierenden VHF führen. Auch die bekannte Korrelation zwischen Übergewicht

und einem vergrößerten linken Vorhof (117), der wiederum die Initiierung von VHF begünstigt, spiegelt sich in unseren Daten wider. Des Weiteren stellt die arterielle Hypertonie einen der Hauptsrisikofaktoren des VHF dar. Somit verwundert auch das häufigere Auftreten der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit persistierendem VHF im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalem VHF (75% versus 58%) nicht. Bereits publizierte Studien zu Katheterablationen bei Patienten mit persistierendem VHF zeigten vergleichbare Ergebnisse (74, 100).

4.2 Effektivität

4.2.1 Akuterfolg der PVI

Die erfolgreiche Isolation aller identifizierten Pulmonalvenen und somit der primäre Endpunkt konnte zu 99,5% in der KB-Gruppe erreicht werden. Dieses Ergebnis war signifikant höher als die erfolgreiche Isolationsrate von 96,1% im LB-Arm. Jedoch ist bei Interpretation dieser Daten zu beachten, dass der überwiegende Anteil der nicht isolierten PV in der LB-Gruppe durch einen technischen Defekt des Laserballonsystems bedingt war. Es kann daher vermutet werden, dass das gehäufte Vorkommen von Produktionsfehlern in dem von uns verwendeten Laserballonsystem der Grund für die niedrigere Isolationsrate in der LB-Gruppe war. Ähnliche Isolationsraten mit dem KB der 2. Generation von 98,9 - 99,7% (93, 94, 113, 119) und dem LB der 2. Generation von 96-100% (99-101) konnten in vergleichbaren Studien erzielt werden und zeigen die Nicht-Unterlegenheit der beiden Systeme bzgl. der akuten PVI bei Patienten mit VHF.

Im direkten Vergleich zur „Kryoballon versus Laserballon I“ – Studie zeigt sich ein Unterschied bzgl. der akuten Effektivität, welche in damaliger Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Ballonsystemen ergab. Während beide Generationen des KB eine exzellente akute Effektivität (KB-1: 99,6% versus KB-2: 99,5%) in beiden Studien vorweisen konnten, zeigte der LB in unserer Studie eine leichte Abnahme der erfolgreichen Rate an akuten PVI (LB-2a: 98,9% versus LB-2b: 96,1%) (8). Dies lässt sich am ehesten durch die bereits oben erwähnten vermuteten Produktionsfehler des LB-Ablationssystems erklären, da in beiden Studien die 2. Generation des LB verwendet wurde und auch in vergleichbarer Literatur bessere Isolationsraten zu finden sind.

4.2.2 Unterschiede zwischen Patienten mit paroxysmalem VHF und persistierendem VHF

Interessante Ergebnisse konnten bei der Auswertung der Daten zum Herzrhythmus zu Beginn der Prozedur, zur Notwendigkeit einer EKV während der Ablation und zur Terminierung des VHF durch die Pulmonalvenenisolation festgestellt werden. Während diese Parameter eine ähnlich häufige Verteilung in der KB- und LB-Gruppe zeigten, stellten sich diese in einem separaten Vergleich der Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF signifikant unterschiedlich dar. Erwartungsgemäß war der Anteil an Patienten mit VHF zu Beginn der Ablation bei Patienten mit persistierendem VHF signifikant höher als bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (71 % versus 25%, p<0,001). Ähnliche Daten konnten auch in der bisher publizierten Literatur gezeigt werden (100). Auffällig war jedoch, dass eine Terminierung des VHF durch die PVI in der Gruppe mit persistierendem VHF bei „nur“ 21% der Fälle gelang und somit im Vergleich zur Patientenpopulation mit paroxysmalem VHF signifikant niedriger lag (52%; p=0,006). Da sich in der Literatur bis dato keine vergleichenden Untersuchungen zur Terminierung des VHF finden lassen, kann vermutet werden, dass sich die Erkrankung bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern bereits in einem weiter fortgeschrittenen Stadium mit einer Zunahme der strukturellen Herzveränderungen befindet, so dass die Erfolgsrate der Terminierung möglicherweise dadurch erschwert ist. Daraus könnte geschlussfolgert werden, dass eine Ablation möglichst in einem frühen Stadium der Erkrankung angestrebt werden sollte.

4.3 Periprozedurale Daten

4.3.1 Prozedurzeiten und Röntgendifferenzen

Bezogen auf die Auswertungen der Prozedur- und der Ablationszeiten konnten die größten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen nachgewiesen werden: Die Prozedurzeit der KB-geführten Ablation war im Vergleich zur LB-geführten Ablation signifikant kürzer (51 ± 21 versus 95 ± 22 , p<0,001). Ein noch größerer Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte bezogen auf die reine Ablationszeit beobachtet werden. Ähnliche Unterschiede bezüglich der Prozedurzeiten unter Verwendung der beiden Ballonsysteme sind in der Literatur

beschrieben. Jedoch fällt auf, dass in der vorliegenden Dissertationsarbeit sowohl für die KB-Ablation als auch für die LB-Ablation deutlich kürzere Prozedurzeiten als in der vergleichbaren Literatur benötigt wurden (KB Mittelwerte: 67-88 Minuten; LB Mittelwerte: 123 – 144 Minuten) (9, 88, 89, 100, 101, 113).

Auch im direkten Vergleich zur „Kryoballon versus Laserballon I“ – Studie zeigen sich erhebliche Unterschiede bei den Prozedurzeiten. Auffällig ist, dass sich im Gegensatz zu unseren Ergebnissen in der damals durchgeföhrten Studie die Prozedurzeiten beider Ballonsysteme kaum unterschieden (KB: 136 ± 30 versus LB: 144 ± 33 ; $p=0,13$). Dies lässt sich vor allem durch die deutlich längere Prozedurzeit mit dem Kryoballon der 1. Generation verglichen mit dem in unserer Studie verwendeten KB der 2. Generation erklären (KB-1: 136 ± 30 versus KB-2: 51 ± 21). Daraus kann geschlossen werden, dass die in Kapitel 1.6.2 (siehe Seite 27) erläuterten Innovationen des KB-2 nachweislich zu einer deutlichen Verkürzung und Effizienzsteigerung der PVI mit dem KB geführt haben. Aber auch die Prozedurzeit mit dem LB konnte in unserer Studie deutlich verringert werden, obwohl es sich in beiden Studien um die gleiche Generation (2. Generation) des LB gehandelt hat. Eine Erklärung für die grundsätzlich kurzen Prozedur- und Ablationszeiten im Rahmen unserer Studie könnte die über Jahre gesammelte Erfahrung und damit verbundene Professionalisierung, sowie effizientere und schnellere Ausführung der beiden Ballonprozeduren in unserem elektrophysiologischen Zentrum sein.

So lässt sich für diesen Punkt zusammenfassend feststellen, dass sowohl der KB als auch der LB der 2. Generation hinsichtlich der Prozedurzeit der RF-Ablation (Mittelwerte: 140 – 283 Minuten) (80, 101, 120) deutlich überlegen sind und in einem direkten Vergleich der beiden Ballonsysteme der KB zu favorisieren ist.

Die Durchleuchtungszeiten stellten sich mit einem Median von 8 Minuten (LB) bzw. 6 Minuten (KB) sowohl für die LB- als auch die KB-Ablation deutlich kürzer als in vergleichbaren Studien dar (86, 99, 120). Während in der „Kryoballon versus Laserballon I“ – Studie die Durchleuchtungszeit während den Ablationen mit dem KB-1 signifikant höher lag, zeigt sich in unserer Studie das gegenteilige Bild mit einer signifikant geringeren Prozedurzeit während der Ablationen mit dem KB-2 verglichen mit dem LB. Auch diese lassen sich im Rahmen der Weiterentwicklung des KB und dadurch veränderten Ablationsprotokollen erklären. Die verbesserte Kühlung des KB führte zu einer Verkürzung der Ablationszeit von 300 auf 240

Sekunden pro Vene. Des Weiteren konnte anhand der Ergebnisse einer früheren Studie aus unserer Arbeitsgruppe von dem grundsätzlichen Abgeben von zusätzlichen Bonusapplikation nach jeder erfolgreichen PVI zugunsten einer an die TTI-gebundenen Abgabe von Bonusapplikationen nach dem „ICE-T“-Protokoll abgesehen werden (siehe Kapitel 2.6.3, Seite 47) (88, 89).

Interessant ist hierbei, dass sich das Flächendosisprodukt signifikant höher während den Ablationen mit dem KB darstellte. Das Flächendosisprodukt ist ein Parameter für die Strahlenbelastung während einer Röntgenaufnahme und wird anhand der Strahlendosis pro exponierte Fläche (cGy^*cm^2) berechnet. In vergleichbaren Studien existieren kaum Daten zu dem Flächendosisprodukt während einer Ballonablation, was eine Interpretation unserer Daten erschwert. Auch in der „KB versus LB I“ – Studie wurde keine Auswertung zu diesem Parameter vorgenommen. Eine Studie zur KB-Ablation um Koektuerk et al. (2015) zeigte einen deutlich höheren Durchschnittswert des Flächendosisprodukts (8746,4 cGy^*cm^2) als der in unserer Studie errechnete Mittelwert von 1195,6 cGy^*cm^2 (Median: 860 cGy^*cm^2). Jedoch lagen in dieser Arbeit im Vergleich zu unserer Studie die Durchleuchtungszeiten im Schnitt 3-fach so hoch (19 ± 7 Minuten) (84). Eine Erklärung für die im Mittel erhöhte Strahlenbelastung trotz kürzerer Durchleuchtungszeit in der KB-Gruppe könnten die häufiger aufgetretenen Ausreißer des Flächendosisprodukts bzw. der Durchleuchtungszeit in der KB-Population sein (siehe Abbildung 21, Seite 67). Des Weiteren wäre ein erhöhter BMI als Ursache für höheren Werte des Flächendosisprodukts denkbar. Da dieser jedoch in der vorliegenden Studie in beiden Behandlungsgruppen sowohl für den Mittelwert als auch den Median gleich hoch lag, ist das höhere Flächendosisprodukt vermutlich nicht durch einen erhöhten BMI verursacht.

Aufgrund unserer Daten lässt sich zusammenfassen, dass die Patienten während der LB-Ablation einer geringeren Strahlenbelastung als während der KB-Ablation ausgesetzt sind.

4.3.2 „Single shot“ – versus „Punkt zu Punkt“ – Technik

Vergleicht man beide Ballonsysteme hinsichtlich ihrer Isolationsraten nach einmaliger kreisrunder Applikationsübertragung auf das PV-Ostium, die im Falle des KB der „Single Shot- Isolation und im Falle des LB der Isolation nach erster

vollendeter Applikationsrunde der Laserenergie entspricht, so zeigen beide Systeme ähnlich Ergebnisse (KB: 94,1% versus LB: 93,2%). Auffällig ist jedoch, dass sich diese Isolationsraten zwischen den linken und rechten PV (97% versus 91%), vor allem zwischen der LIPV und RIPV (100% versus 86%), signifikant bei der KB-Ablation unterschieden, während diesbezüglich für die LB-Ablation keine Unterschiede festgestellt werden konnten.

Auch wenn zur einer separaten Auswertung der Isolationsrate jeder einzelnen PV nur wenig Literatur zu finden ist, lässt sich feststellen, dass unsere Isolationsraten nach einmaliger kreisrunder Applikation bezogen auf den KB vergleichbar mit den bisher publizierten Ergebnissen waren (KB: 94,1% versus 88-94%), während die Isolationsraten bezogen auf den LB in unserer Untersuchung höher als in der bisher publizierten Literatur lagen (LB: 93,2% versus 70-87%) (87, 88, 97, 101, 102).

Die Anzahl der totalen Applikationen pro Patient differierte aufgrund der unterschiedlichen Ablationstechniken erheblich zwischen der KB-Ablation (5 ± 1) und der LB-Ablation (120 ± 22). Dies erklärt auch die signifikant unterschiedlichen Ablationszeiten der beiden Ballonsysteme (KB: 17 ± 4 Minuten versus LB: 73 ± 16 Minuten). Während die Ablation einer PV mit dem KB im Mittel 4 ± 1 Minuten bis 6 ± 3 Minuten beanspruchte, benötigte diese mit dem LB, bei einer Dauer von 20-30 Sekunden pro Laserapplikation, 10 ± 2 Minuten bis 17 ± 3 Minuten.

Des Weiteren konnten in beiden Gruppen varierende totale Applikationsanzahlen zwischen den einzelnen PV beobachtet werden. Aufgrund der größeren PV-Ostien-Durchmesser der großen gemeinsamen PV (LCPV, RCPV) lag die Applikationsanzahl in diesem Bereich erwartungsgemäß für beide Ballonsysteme am Höchsten. Das größere Ostium erschwert die vollständige Okklusion mit dem KB, wodurch es zu einer schlechteren Energieübertragung und somit zu einer Notwendigkeit von mehreren Applikationen kommen kann. Im Falle des Laserballons macht der vergrößerte Ostiumdurchmesser eine höhere Anzahl an Laserapplikationen zu Vollendung des Ablationskreises notwendig.

Zusätzlich fiel auf, dass im Rahmen der LB-Ablation an den oberen PV 4-5 mehr Laserapplikationen pro PV als an den unteren PV erforderlich waren. In der KB-Gruppe mussten die häufigsten Applikationen pro Vene (ausschließlich der großen gemeinsamen PV) an der RIPV und die geringste Anzahl an der LIPV gesetzt

werden. Dies erscheint auch aufgrund der übereinstimmenden Rate an „Single-shot“- Isolationen dieser beiden PV plausibel (siehe oben).

Bei Vergleich zu bisher publizierten Studien konnte in unserer Studie grundsätzlich eine niedrige Anzahl an Applikationen in beiden Gruppen erzielt werden. Bezuglich der LB-Ablation fielen auch in diesen Studien höhere Applikationsanzahlen an den oberen PV verglichen mit den unteren PV auf (9, 84, 86, 90, 102).

Die Ergebnisse der „KB versus LB I“ – Studie bestätigen unsere Ergebnisse: neben höheren Applikationsanzahlen für beide Systeme waren sowohl bei der LB-Ablation mehr Applikationen an den oberen PV als auch bei der KB-Ablation die höchste Applikationsanzahl an der RIPV erforderlich. Des Weiteren lässt sich anhand deutlich höherer Applikationsanzahlen pro PV mit dem KB-1 (8) verglichen mit dem KB-2 eine Effektivitätssteigerung des neueren Ballons und somit der KB-Ablation auch in diesem Punkt feststellen.

Eine Erklärung für diese reproduzierbaren Beobachtungen könnten unterschiedliche Anatomien der einzelnen PV sein, die sich, abhängig vom jeweils verwendeten Ballonsystem, unterschiedlich auf den Ablationsvorgang an den einzelnen PV auswirken.

Einige Studien zur Pulmonalvenenanatomie in den ersten Jahren der Vorhofflimmerablation publizierten Daten zu typischen Charakteristika der PV-Anatomien. Auffällig war bei diesen Studien zum einen der größere Ostiumdurchmesser an den oberen PV, welcher die erhöhte Applikationsanzahl an den oberen PV während der LB erklären könnte. Zum anderen zeigte die rechte untere PV eine gehäuft vorkommende frühe Verästelung, welche die erhöhte Applikationsanzahl und längere Applikationszeit an der RIPV während der KB-Ablation erklären könnte: frühe Verästelungen machen ein Anwenden zusätzlicher Kathetermanöver notwendig und können somit eine erfolgreiche PVI erschweren und verlängern. Diese Annahme passt auch zu der längeren durchschnittlichen TTI (56 ± 35 Sekunden) und geringeren Rate an Real-Time PVI (92%) an der RIPV.

Zusammenfassend stellen beide Ballons mit einer Isolationsrate von nahezu 100% nach einmaliger kreisrunder Applikationsübertragung auf das PV-Ostium sehr effiziente und ebenbürtige Ablationssysteme dar. In Anbetracht der Single shot-Technik des KB-Systems, die eine deutlich geringere Applikationsanzahl und eine damit verbundene kürzere Ablationszeit sowie eine kürzere Narkosezeit mit

vermindertem Risiko an Narkosekomplikationen mit sich bringt, sollte daher in diesem Punkt der KB die Methode der Wahl sein.

4.3.3 Kryo versus Laser

Frühere Ergebnisse einer Studie unserer Arbeitsgruppe zur KB-Ablation haben gezeigt, dass eine niedrige Ballontemperatur (für die oberen PV $\leq -36^{\circ}\text{C}$ und für die unteren PV $\leq -33^{\circ}\text{C}$) ein Prädikator für die erfolgreiche akute PVI ist (109). Im Rahmen der hier vorliegenden Studie konnten an allen PV die empfohlenen minimalen Ballontemperaturen um weitere $11 - 18^{\circ}\text{C}$ unterschritten werden. Darüberhinaus stimmen unsere Werte mit denen in anderen Studien gemessenen minimalen Temperaturen überein (84, 90, 94).

Aufgrund der Ergebnisse einer weiteren Studie aus unserer Arbeitsgruppe, die mit dem Vorgehen nach einem Ablationsprotokoll mit einer ausschließlich hohen Energietitration für die LB-Ablation eine Steigerung der akuten Effektivität um 20% erzielen konnte, wurden auch im Rahmen unserer aktuellen Studie alle Patienten aus der LB-Gruppe konform des High Dose Protokolls mit Energien zwischen 8,5 und 12 Watt abladiert. Die durchschnittlich applizierte Laserenergie lag zwischen 9 ± 3 und 12 ± 1 Watt. Auch in unserer Studie scheint sich dieser Prädiktor für eine erfolgreiche akute PVI im Rahmen der LB-Ablation somit zu bestätigen.

Zusammenfassend haben im Laufe der Jahre sowohl technische Innovationen als auch die Entwicklung neuer Ablationsprotokolle zu einer effektiveren und effizienteren Ablation bei Nutzung beider Ballonsysteme geführt.

4.3.5 Handhabung

Kathetermanöver

Um die PV-Isolation im Rahmen der KB-Ablation sicherer und effizienter zu gestalten, präsentierte bereits 2009 eine Arbeitsgruppe um Chun et al. spezielle Kathetermanöver zur optimalen Positionierung des KB an dem PV-Ostium. Passend zu der jeweiligen typischen Anatomie und Lage der PV wurden unterschiedliche Manöver aufgeführt (112). Wie in der damaligen Arbeit beschrieben, wurde auch in der hier vorliegenden Studie mehrheitlich an den

oberen PV, vor allem an der RSPV, der direkte Applikationsweg mit dem Ballonkatheter verwendet („Direct“-Manöver). Ebenfalls kongruent zu den Empfehlungen kamen in unserer Studie sowohl das „Pull-Down“- als auch das „Hockey-Stick“-Manöver gehäuft an den unteren PV zum Einsatz. Während bei dem direkten Applikationsweg keine Lageänderung des Katheters notwendig ist, muss der Katheter für die Manöver an den unteren PV während des Ablationsvorgangs bewegt werden, um auch den inferioren Teil der PV-Ostien mit dem Ballon abladieren zu können. Dies gestaltet den Ablationsvorgang komplexer und könnte somit eine Erklärung für die höheren Applikationsanzahlen und eine erschwerete Ablation an der RIPV sein.

Da der LB durch sein dehnbares Material individuell an die Anatomie der PV angepasst und während der LB-Ablation die Laserapplikationen unter Sicht und somit individuell passend zur Anatomie der PV gesetzt werden können, sind hier keine für die jeweilige PV spezifischen Kathetermanöver notwendig. Jedoch kann auch während des Ablationsvorgangs mit dem LB eine Repositionierung des Katheters notwendig werden, um einen optimalen Kontakt und eine Sicht auf das PV-Ostium gewährleisten zu können (siehe Kapitel 2.6.4, Seite 53). Denn wie eine Studie unserer Arbeitsgruppe zeigte, stellt der Okklusionsgrad einen Prädiktor für die erfolgreiche akute PVI dar (102). Aufgrund der großen Ostiendurchmesser der großen gemeinsamen PV (LCPV, RCPV) waren folglich an diesen gehäuft Repositionierungen des Katheters erforderlich. Die auffällig höhere Anzahl an Ablationen ohne Katheterrepositionierungen an den RSPV verglichen mit den restlichen PV könnte annehmen lassen, dass sich die Positionierung, Okklusion und somit Ablation dieser PV einfacher darstellt. Eine einmalige Repositionierung des Katheters ist grundsätzlich häufig notwendig, wie auch an unseren Zahlen sichtbar, da meist der Katheterschaft die Sicht auf einen Abschnitt des PV-Ostiums verdeckt, was eine Rotation dessen notwendig macht.

So ist zusammenfassend zu sagen, dass sowohl für die KB- als auch für die LB-Ablation in vielen Fällen eine einmalige Positionierung des Katheters pro Ablationsvorgang nicht ausreichend ist. Während für die KB-Ablation eine gute Kenntnis zur PV-Anatomie und zu den kongruenten Kathetermanövern wichtig ist, steht bei der Laserablation ein präzises Setzen von Laserapplikationen und ein

geschicktes Rotieren des Katheter im Vordergrund. Bei beiden Ablationssystemen ist ein guter Okklusionsgrad entscheidend für eine erfolgreiche Isolation der PV. Aufgrund der sicht-geführten Positionierung sowie der individuellen Größenanpassung des LB-Katheters lässt sich ein guter Okklusionsgrad während der LB-Ablation effektiver umsetzen.

„Real Time PVI“ und „Time to isolation“

Ein spezifisches Feature des KB-Systems stellt die Aufzeichnung von Pulmonalvenenpotentialen während des Ablationsvorgangs mit Hilfe dem über das distale Ende des Ballons herausragenden Mapping-Katheter dar. Die daraus resultierende Möglichkeit zur direkten Bestimmung des Zeitpunkts der PVI („Real Time PVI“) sowie der Dauer von Ablationsstart bis zur erfolgreichen Isolation der PV („Time to isolation“ (TTI)), gestaltet den Ablationsvorgang mit dem KB effizienter, effektiver und sicherer. Dank der optimierten Technik der 2. Generation des KB-Systems konnte sowohl die Rate an TTI gesteigert als auch die TTI verkürzt werden (121). Aryana et al. konnten zeigen, dass eine $TTI \leq 60$ Sekunden mit einer erhöhten chronischen Effektivität (VHF-Rezidivfreiheit nach erfolgreicher PVI) assoziiert ist (122). Ähnliche Erkenntnisse konnten in einer Studie unserer Arbeitsgruppe gewonnen werden, bei der eine längere TTI als unabhängiger Prädiktor von VHF-Rezidiven feststellbar war. Der optimale Trennwert lag bei einer TTI von 43 Sekunden. In der gleichen Studie wurde nachgewiesen, dass die Möglichkeit zur Messung der TTI während der KB-Ablation zu einer Reduzierung der Applikationsanzahl bzw. der Bonusapplikationen und folglich der Ablations- und Prozedurzeit genutzt werden kann („ICE-T“- Protokoll). Nach dem „ICE-T“-Protokoll erfolgt die Abgabe einer Bonusapplikation an einer PV nur dann, wenn die $TTI \geq 75$ Sekunden betrug. Sowohl die akute als auch die chronische Effektivität stellte sich bei einmaliger Ablation mit einer $TTI \leq 75$ Sekunden ähnlich gut wie bei einem Vorgehen mit der Abgabe einer Bonusapplikation nach jeder erfolgten PVI unabhängig von der TTI dar. Zusätzlich trägt die Einführung des ICE-T-Protokoll zu einem sichereren Ablationsvorgang bei, wie die verminderte Komplikationsrate in der Studie zeigen konnte (88).

Aufzeichnungen der „Real-Time“-PVI konnten in unserer Studie häufiger (90-97%) als in oben genannten vergleichbaren Studien (79 – 81%) realisiert werden. Mit 46 ± 31 Sekunden war die in unserer Studie gemessene durchschnittliche TTI

ähnlich zu vergleichbaren Studien (43 ± 20 - 48 ± 16 Sekunden) (86, 88, 94). Jedoch fällt bei unseren Daten die längere TTI von 56 ± 36 Sekunden an der RIPV auf. An der LIPV, RSPV und LCPV konnte die empfohlene $TTI \leq 43$ Sekunden realisiert werden. Da auch in der hier vorliegenden Studie das ICE-T-Protokoll angewandt wurde, könnte die vergleichsweise lange durchschnittliche TTI an der RIPV eine plausible Erklärung für die an dieser PV erforderliche höchste Anzahl an Applikationen darstellen.

Folglich trägt die Aufzeichnung der „Real-Time“ – PVI während der KB-Ablation zu einer wesentlichen Effizienzsteigerung der katheter-geführten Ablation bei. Vor allem die KB-Ablation mit dem Ballon der 2. Generation konnte aufgrund der verbesserten TTI-Messung effizienter und sicherer gestaltet werden. Dies spiegelt sich auch in den kürzeren Ablations- und Prozedurzeiten des KB der 2. Generation in unserer Studie verglichen mit der „Kryoballon versus Laserballon I“-Studie wieder (8)

Auch wenn die LB-Ablation über andere vorteilhafte Features, wie das eingebaute fiberoptische Endoskop, verfügt, stellt das Fehlen der Möglichkeit zur Aufzeichnung der „Real-Time“ – PVI und TTI ein Nachteil im LB-Ablationssystem dar.

4.4 Sicherheit und Komplikationen

4.4.1 Phrenikusparese

Die nummerisch höhere Anzahl an Komplikationen in der KB-Gruppe (12% versus 6%; $p=0,216$) ist größtenteils durch den verhältnismäßig hohen Anteil an transienten Phrenikusparesen (PNP) (8%) während der Ablation und weniger an persistierenden Phrenikusparesen (1%) mit dem KB bedingt. Die höhere Inzidenz an PNP ist eine bekannte und für den KB typische Komplikation. In Studien variiert sie zwischen 3,5 – 24% für die transiente PNP und zwischen 0 und 4% für die persistierende PNP (11, 113). Demzufolge stimmt die Rate an PNP in der hier vorliegenden Studie mit Beobachtungen aus bisherigen Studien überein.

In der LB-Gruppe kam es während 2 Prozeduren (2%) zum Auftreten einer persistierenden PNP. Diese Inzidenz ist ebenfalls mit bisher publizierten Studien vergleichbar. Es ist daher eine signifikant geringere Inzidenz an PNP während der LB-Ablation zu beobachten, wobei es sich größtenteils um eine persistierende PNP

handelt (99, 101). Auch das ausschließliche Auftreten der PNP an den rechten PV in unserer Studie stellt aufgrund der anatomisch bedingten nahen Lage der rechten PV zum rechten Phrenicusnerv eine typische Eigenschaft der PNP in der LB-Gruppe dar (113).

In der „KB versus LB I“-Studie konnte dagegen die PNP in beiden Gruppen ähnlich häufig (KB: 5,7% versus LB: 4,2%) nachgewiesen werden, wobei dieser Unterschied zu unserer Studie vermutlich durch die seltener Inzidenz an PNP mit dem KB-1 verglichen mit dem KB-2 zu erklären ist (8). Zahlreiche Studien zu einem Vergleich zwischen dem KB-1 und KB-2 stellten eine ebenfalls erhöhte Inzidenz an PNP während den Ablationen mit dem Kryoballon der 2. Generation fest (93, 113, 119, 123). Dies lässt sich vermutlich durch die verbesserte Kühlung und somit tiefere Gewebsschädigung des PV-Ostiums im Rahmen der Ablation mit dem KB-2 erklären.

4.4.2 Gefäßverletzungen

Gefäßverletzungen im Bereich der Punktionsstelle im Sinne eines Leistenhämatoms, eines Aneurysma spuriums oder einer arterio-venösen Fistel stellen mit einer Inzidenz von etwa 1,5% eine der häufigsten Komplikationen der links-atrialen Ablation dar (124, 125). In der hier vorliegenden Studie ließ sich bei insgesamt 2 Patienten (1%), beide aus der LB-Gruppe, ein Aneurysma spurium nachweisen. Somit war zwar die Inzidenz von Gefäßkomplikationen numerisch während der Laserballonablation höher, dies war jedoch ohne statistische Signifikanz (KB: 0% vs. LB: 2%, p=0,5). Ähnliche Beobachtungen konnten in der Kryoballon vs. Laserballon I - Studie gemacht werden (2,8 % vs. 4,2%), was eine gering erhöhte Inzidenz von Gefäßkomplikationen im Rahmen der Laserablation im Vergleich zur Kryoablation annehmen lässt (8). Eine Erklärung hierfür könnte die längere Prozedurzeit der LB-Ablation verglichen mit der KB-Ablation und somit die höhere mechanische Beanspruchung der punktierten Gefäßwände sein. Grundsätzlich kam es in der hier vorliegenden Arbeit während beider ballon geführter Verfahren zu einer vergleichsweise geringen Inzidenz an Gefäßkomplikationen, wenn man die Ergebnisse der großen weltweiten Register zu VHF betrachtet (125). Dies ist vermutlich durch die Notwendigkeit lediglich zweier venöser Punktionen in der rechten Leistenregion bei beiden neunen Systeme (KB-

2, LB-2) verglichen zu Funktionen in beiden Leistenregionen bei den herkömmlichen Verfahren bzw. älteren Techniken zu erklären.

4.4.3 Ösophagusläsionen

Aufgrund der anatomischen Nähe des Ösophagus zur Hinterwand des linken Atriums und vor allem den linken Pulmonalvenen stellen Ösophagusläsionen eine gefürchtete Komplikation der Pulmonalvenenisolation dar (11). Größtenteils handelt es sich hierbei um die Ausbildung von ösophagealen Ulzerationen, die sich mehrheitlich reversibel zeigen und mit der Energietitration des jeweiligen Ballonsystems korrelieren (126, 127). Grundsätzlich können ösophageale Läsionen nach Energieapplikationen entstehen, die eine transmurale Schädigung des umliegenden Gewebes bewirken (11). Hohe periprozedural gemessene intraösophageale Temperaturen $>50^{\circ}\text{C}$ führen bei ca. 50 % der Fälle zu einer ösophagealen Läsion, wie eine Arbeit um Deneke et al. zeigte (128). Eine prospektive Studie unserer Arbeitsgruppe aus 2015 hat gezeigt, dass unter Vermeidung von intraösophagealen Temperaturen $<15^{\circ}\text{C}$ während der Kryoablation die Rate an ösophagealen Ulzeration signifikant gesenkt werden kann (18% versus 1,5%) (116). In der hier vorliegenden Studie kam es zu einem Absinken von intraösophagealen Temperaturen von $<15^{\circ}\text{C}$ während insgesamt 19 Kälteapplikationen, wovon sich 13 während der KB-Ablation an der LIPV ereigneten. Durch den sofortigen Abbruch der Kälteapplikation sollte in diesen Fällen wie in der oben genannten Studie eine Ausbildung von ösophagealen Läsionen vermieden werden. Ein Abbruch der Applikation erfolgte bei 11 der 19 Fälle. Eine valide Aussage zur Inzidenz von ösophagealen Ulzeration ist zu dieser Studie nicht möglich, da sowohl nach der Kryoballon- als auch nach der Laserballonablation keine postinterventionelle Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt wurde. Da es jedoch in keiner der beiden Gruppen zum Auftreten von postinterventionellen gastralnen Beschwerden kam, kann angenommen werden, dass es in keiner der beiden Gruppen zu anhaltenden prozedural bedingten klinisch relevanten ösophagealen Läsionen kam.

Die lebensbedrohliche atrial-ösophageale Fistel spielt bei Verwendung der neuen Ballonsysteme klinisch keine relevante Rolle mehr. Von dem Vorkommen von atrial-ösophagealen Fisteln nach der Kryoballonablation wurde bislang nur in wenigen

Einzelfallberichten (129-131) und in einer kürzlich veröffentlichten Studie mit einer Prävalenz < 0,0001 % berichtet (132). Für die Laserballonablation ist bis zum heutigen Zeitpunkt kein einziges Ereignis einer atrial-ösophagealen Fistel in der Literatur beschrieben (9, 11, 99). Sowohl in der LB- als auch in der KB-Gruppe dieser Studie kam es zu keiner Ausbildung einer lebensbedrohlichen atrial-ösophagalen Fistel.

4.4.4 Thrombo-embolische Ereignisse

Thrombo-embolische Ereignisse, insbesondere transitorische ischämische Attacken (TIA) und hirnischämische Insulte zählen zu den gravierendsten Komplikationen der katheter-geführten Ablationen. Mit einer Inzidenz von 0,3-0,5 % für die KB-Ablation (80, 94) und 0,4-1,5% für die LB-Ablation (8, 9, 99) stellen sie eine seltene Komplikation der ballongeführten Ablationen dar. In der Literatur werden viele Entstehungsmechanismen dieser Thromboembolien diskutiert. Hierzu zählen vor allem die Entstehung von Thromben an dem im linken Atrium positionierten Führungs- oder Ablationskatheter, während der intraprozeduralen Elektrokardioversionen sowie durch das Ablösen von präformierten Thromben im linken Atrium mit dem Katheter während der Prozedur (11). In unserer Studie zeigte sich erfreulicherweise eine zur der in der Literatur beschriebene vergleichend niedrige Inzidenz an thrombo-embolischen Ereignissen. Bei nur einem Patienten (0,5%) aus der LB-Gruppe kam es zu einem prozedur-assoziierten symptomatischen hirnischämischen Insult.

4.4.5 Pulmonalvenenstenose

Die Pulmonalvenenstenose stellt eine weitere ernsthafte und vor allem in den ersten Jahren der Pulmonalvenenisolation während der RF-Ablation vorgekommene Komplikation dar. Anhand der über die Jahre gesammelten Erfahrungen hat sich gezeigt, dass eine Vermeidung von sehr weit distal durchgeföhrten Ablationen im Pulmonalvenenostium die Inzidenz von Pulmonalvenenstenosen signifikant reduzieren kann, wodurch sie heutzutage kaum noch eine Rolle bei Durchführung der ballon-geführten Ablationen spielen (7, 11, 101, 133). Auch im Rahmen der hier vorliegenden Studie gab es bei keinem Patienten einen Hinweis auf eine signifikante Stenosierung einer Pulmonalvene.

Neben den bereits diskutierten, kam es periinterventionell zu weiteren seltenen einmaligen Komplikationen (Aspiration, Perikarditis, Makrohämaturie unter DOAK-Therapie + Thrombose), die sich alle während der Ablation mit dem KB ereigneten. Mit einer jeweiligen Inzidenz von 0,5% für die Gesamtpopulation bzw. 1 % für die KB-Gruppen stellen sie in unserer Studie eine seltene Komplikation dar. Auch in der zuvor beschriebenen Literatur spielen sie eine eher untergeordnete Rolle, weshalb auf eine differenzierte Diskussion dieser seltenen Ereignisse verzichtet wurde.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass beide Ballonsysteme ein sicheres Verfahren mit einer sehr geringen Inzidenz an gravierenden Komplikationen darstellen. Jedoch ist die Kryoballonablation und vor allem der KB-2 mit einer signifikant erhöhten Auftrittswahrscheinlichkeit an transienten PNP vergesellschaftet, wodurch sich auch in dieser Studie das doppelt so häufige Auftreten an Komplikationen während der Ablation mit dem KB im Vergleich zum LB erklären lässt (12% vs. 6%, p=0,138). Hierbei ist hervorzuheben, dass es sich bei der transienten Phrenicusparesis um eine intermittierende Schädigung des Nerven handelt, die sich nach Stunden bis wenigen Tagen wieder vollständig zurückbildet und somit keine anhaltende Komplikation und Beeinträchtigung für den Patienten darstellt (134).

4.5 Klinische Nachsorge

Bei 10,5 % aller Studienteilnehmer kam es in unserer Studie zu einem VHF-Rezidiv noch während des postinterventionellen stationären Aufenthaltes, welches in die sogenannte „Blanking-Period“ fällt. Die Blanking-period stellt die Zeitspanne zwischen dem 1. und 3. post-interventionellen Monat dar, welche nach Empfehlungen des Expertenkonsens-Statements der weltweiten Herzrhythmus-Gesellschaften in jedem Studiendesign einer klinischen Studie zur Katheterablation bei VHF-Patienten definiert werden sollte. Beobachtungen haben gezeigt, dass es in der Blanking-Period gehäuft zu VHF-Frührezidiven vermutlich aufgrund früher post-ablative Entzündungsprozesse im Vorhofgewebe kommt. Da diese Frührezidive innerhalb der ersten post-ablative Wochen auftreten, sollten sie nicht als primärer Endpunkt (VHF-Rezidiv) definiert werden (11).

In der hier vorliegenden Studie ergab sowohl ein Vergleich der Frührezidivrate zwischen den Ballonsystemen (KB: 9% versus LB: 12%; p=0,65) als auch zwischen den Vorhofflimmertypen (paroxysmales VHF: 8% versus persistierendes VHF: 13%; p=0,375) keinen signifikanten Unterschied. Daten aus der Literatur haben gezeigt, dass das Auftreten von Frührezidiven während der Blanking-Period einen signifikanten Einfluss auf den Langzeiterfolg der PVI hat und mit einer höheren Rate an späten VHF-Rezidiven (>3 Monate) vergesellschaftet ist (135-138). Zu beachten ist jedoch, dass der Zeitpunkt des VHF-Frührezidivs innerhalb der Blanking-Period eine entscheidende Rolle zu spielen scheint: Frührezidive innerhalb des 1. und 2. Monats sind mit einer signifikant geringeren Inzidenz an VHF-Spätrezidiven assoziiert als VHF-Frührezidive im 3. postinterventionellen Monat (25% vs. 73%; p=0,004) (138, 139). Daher kann der Anteil an VHF-Rezidiven in der hier vorliegenden Studie keine definitive prognostische Aussage über einen Langzeiterfolg machen. Jedoch lässt die Erkenntnis aus vorangegangen Studien annehmen, dass es sich bei einem Großteil der Patienten mit VHF-Frührezidiven noch während des stationären Aufenthaltes um ein im zeitlichen Verlauf abklingendes Ereignis handelt, das somit auch kein definitiver Prädiktor für die Inzidenz eines VHF-Spätrezidivs darstellt.

Allerdings zeigen unsere Daten, dass VHF-Frührezidive bei ca. der Hälfte der Patienten zu einer verlängerten Hospitalisierung post-interventionell führen und die häufigste Ursache eines post-interventionell verlängerten Krankenhausaufenthaltes darstellen. 47,6 % aller Patienten mit VHF-Frührezidiven in der hier vorliegenden Studie waren im Median zwei Tage länger stationär als ursprünglich vorgesehen (insgesamt 4 Tage). Dieser Anteil entspricht mehr als zwei Dritteln aller Patienten mit verlängerter Hospitalisierung. In der bisher publizierten Literatur konnten hierzu keine detaillierten Angaben gefunden werden.

4.6 Limitationen

Eine Limitation der hier vorliegenden Studie ist die Größe der Studienpopulation. Da es zuvor keine prospektive randomisierte Studie gab, die die beiden Ballontechniken zur PVI bei Patienten mit VHF vergleichend untersuchte, handelt es sich bei der hier vorliegenden Studie um ein Pilotprojekt. Daher sahen wir eine Studienpopulation von 200 Patienten als eine repräsentative Größe an.

Da die Ergebnisse der Vorhofflimmerablation untersucherabhängig sein können und die Interventionen dieser Studie monozentrisch von einer kleinen Anzahl an hochspezialisierten Untersuchern durchgeführt wurden, sind zur Verifizierung der Hypothesen weitere große multizentrische prospektive Studien erforderlich, um für den klinischen Alltag valide Ergebnisse zu erhalten.

Einen weiteren limitierenden Punkt dieser Studie stellt die Dauer des Follow-ups dar. In der hier vorliegenden Arbeit wurde primär der Ablationsvorgang mit dem Akut- und Kurzzeiterfolg der Ballontechniken untersucht. Somit kann keine Aussage über den für den Patienten wichtigen Langzeiterfolg im Sinne einer anhaltenden Rezidivfreiheit vom Vorhofflimmern gemacht werden. Hierzu ist eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten, besser 24-36 Monaten, notwendig. Eine 12-monatige Nachbeobachtungszeit war Teil dieses Studiendesigns, welches jedoch aufgrund der zeitlichen Verzögerung des Studienendes nicht in die Auswertung der hier vorliegenden Arbeit miteinbezogen werden konnte. Die Langzeitergebnisse sind Teil einer weiteren Doktorarbeit.

Da die Idee dieser Studie maßgeblich auf der historischen „Kryoballon versus Laserballon I“ – Studie aufbaut, wurden viele der hier vorliegenden Ergebnisse vergleichend zu dieser Studie bewertet. Aufgrund des unterschiedlichen Designs beider Studien (retrospektive versus randomisiert prospektiv) müssen die aus diesem Vergleich gezogenen Erkenntnisse der hier vorliegenden Arbeit durch weitere große prospektive und randomisierte multizentrische Studien bestätigt werden, um statistisch validen Aussagen für den klinischen Alltag gewinnen zu können.

4.7 Ausblick

4.7.1 Neue Ballongenerationen der beiden Ablationssysteme

Auch wenn sowohl die Durchleuchtungs- als auch die Prozedurzeiten für beide Ballonsysteme der 2. Generation im Vergleich zur RF-Ablation insgesamt kürzer sind, so ist die signifikant verkürzte Prozedurzeit während der KB-Ablation verglichen mit der LB-Ablation einer der herausstechenden Unterschiede zwischen den beiden Ballonsystemen in der hier vorliegenden Arbeit. Eine Erklärung hierfür stellt zum Einen das Single-Shot-Prinzip und zum Anderen die Möglichkeit der Aufzeichnung von Echtzeitelektrogrammen während der KB-Ablation dar, die eine

schnellere und optimiertere PVI ermöglichen. Da bei dem LB-Katheter kein Tool für einen integrierten Mapping-Katheter vorgesehen ist, kann keine Aufzeichnung von Echtzeitelektrogrammen während der LB-Ablation erfolgen. Die längere Prozedurzeit lässt sich darüberhinaus zudem anhand des zeitaufwendigen Punkt-zu-Punkt-Verfahrens der LB-Ablation erklären. Diese könnte jedoch durch einen optimalen Okklusionsgrad des LB-Ballons und der damit verbundenen erfolgreichen Isolation nach erster vollendeter Ablationsrunde kürzer gehalten werden. Die nach Beginn dieser Studie präsentierte und kürzlich in Deutschland zugelassene 3. Generation des LB (HeartLight, X3; CardioFocus) (siehe Kapitel 1.6.3, S. 29) kann eine solche Optimierung des Ablationsvorgangs gewährleisten: Durch einen in den Ballonkatheter integrierten elektrischen Motor kann eine automatisierte Drehbewegung des Katheters und somit ein effektiveres Setzen von Ablationspunkten ermöglicht und eine Verkürzung der Prozedurzeit erzielt werden. Zeitkonsumierende Repositionen aufgrund eines schlechten Okklusionsgrades und einer lückenhaften Ablation können so reduziert werden. Bereits erste, kürzlich publizierte Daten zeigen eine signifikante Reduktion der Prozedurzeit mit dem LB der 3. Generation verglichen mit dem der 2. Generation (103).
Aber auch die neuste Technologie des KB verspricht eine effizientere Gestaltung des Ablationsvorgangs. Durch eine kürzere distale Katheterspitze des KB der 3. Generation kann eine höhere Rate an Aufzeichnungen von Echtzeitelektrogrammen ermöglicht und eine Verkürzung der Prozedurzeit ebenfalls erzielt werden (Siehe Kapitel 1.6.2, S. 27).

Weiterhin sollte aufgrund der deutlich reduzierten Durchleuchtungszeiten (6-8 Minuten im Median; siehe Kapitel 3.3.1 S.65 und Kapitel 4.3.1, S.88) mit den Ballonsystemen der 2. Generation die zusätzliche Notwendigkeit von 3D-Mapping-Systemen während der Ablationsvorgänge mit beiden Ballonsystemen zukünftig kritisch hinterfragt werden. Das Erstellen von 3D-Maps des linken Atriums kostet wertvolle Zeit und stellt darüberhinaus ein zusätzliches vom Interventionalisten zu erlernendes Tool dar.

4.7.2 Neue Technologien

Eine innovative Technologie stellt die Verwendung von Elektroporation (pulsed field ablation = PFA) als Energiequelle zur Katheterablation dar. Transmurale Gewebsläsionen können hierbei ohne die Erzeugung von thermaler Energie erzielt werden. Aufgrund der pathophysiologisch bedingten erhöhten Empfindlichkeit der Myozyten gegenüber Elektroporation verglichen mit anderen Zelltypen (Nervenzellen, Gefäßzellen etc.) sowie der nicht-thermalen Energieübertragung ist die Schädigung kollateralen Gewebes während des Ablationsvorganges deutlich vermindert. Diese Eigenschaften führen bzgl. der PFA-geführte Katheterablation zu einer sicheren Prozedur mit einer geringeren Inzidenz an Komplikationen, vor allem an ablations-typischen Komplikationen wie der Phrenicusparesis oder der ösophagealen Läsionen. In den bisher durchgeföhrten Studien zur Katheterablation mit PFA-Energie lag die Komplikationsrate bei 1,2 – 6,6 % (140, 141), welche größtenteils durch kleine vaskuläre Läsionen an den Punktionsstellen bedingt waren. Es kam zu keinem Auftreten von Phrenicusparesen, ösophagealen Läsionen, atrio-ösophagealen Fisteln, Pulmonalvenenstenosen oder eines hirnischämischen Insultes, sofern das vorbeschriebene Energiedosis-Protokoll angewandt wurde. Neben dem positivem Sicherheitsaspekt weist die neue Technologie eine ebenfalls zufriedenstellende Langzeiterfolgsrate (Rezidivfreiheit von VHF/atrialer Tachykardie) von >90% vor (140, 141). Darüber hinaus kann die PVI sowohl nach Single-Shot- als auch durch Punkt-zu-Punkt – Verfahren erzielt werden. Eine neueste Weiterentwicklung der Technologie ermöglicht eine duale RF/PFA-geführte Ablation, wobei während der Prozedur die Energiequelle individuell gewählt und gewechselt werden kann, ohne dass ein Tausch des Katheters oder ein Umstöpseln am Ablationssystems erfolgen muss (141). Zusätzlich scheint durch das Single-shot-Prinzip eine einfache Anwendung gewährleistet zu sein. Aber auch hinsichtlich dieser neuen Technologie sind weitere große, randomisierte, prospektive, multi-zentrische Studien notwendig, um die bereits vielversprechenden Daten statistisch valide belegen und eine breite Anwendung ermöglichen zu können.

Zusammengefasst stellt die Technologie eine interessante Weiterentwicklung der VHF-Ablation dar, welche den Ablationsvorgang untersucherunabhängiger und einfacher anwendbar gestalten könnte.

Ein sicheres und effektives Therapieren von VHF mit einer anhaltenden Rezidivfreiheit von >90% würde einen Meilenstein in der Behandlung von VHF darstellen und könnte, in Anbetracht der epidemiologisch immer weiter wachsenden Anzahl an VHF-Erkrankten in unserer Gesellschaft, zukünftig die Lebensqualität vieler Millionen Menschen weltweit verbessern.

5. Zusammenfassung

Die Pulmonalvenenisolation (PVI) hat sich im Rahmen der katheter-geführten Ablation zu einem effektiven und sicheren Verfahren zur Rhythmuskontrolle und Therapie von Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) entwickelt. Aktuelle Daten lassen annehmen, dass sie neben der Symptomkontrolle auch von prognostischem Nutzen für die Patienten ist und eine bedeutende Rolle in der Erstlinien-Therapie des VHF spielt. Somit sind effiziente und sichere Methoden zur Realisierung der PVI klinisch relevant.

Ballon-geführte Ablationsmethoden, die auf einer Kryoballon- (KB) oder Laserballon (LB) - Ablation basieren, wurden in der Vergangenheit eingeführt. Während die ersten Generationen dieser Techniken bereits gute Ergebnisse aufwiesen, erhoffte man sich von der technologischen Weiterentwicklung der Ballonsysteme eine optimierte Effektivität und Sicherheit.

In der vorliegenden Promotionsarbeit werden daher die Ergebnisse einer prospektiven monozentrischen Pilotstudie dargestellt, in der Effektivität und Sicherheit der Kryo- oder Laserablation unter Verwendung von Ballonsystemen der zweiten Generation miteinander verglichen werden.

Es wurden jeweils 100 Patienten in jeder Behandlungsgruppe prospektiv eingeschlossen.

Es werden die folgenden Fragen durch die Untersuchungen beantwortet:

1. Sind beide Technologien gleichgut zur PVI geeignet?

Beide Ballonsysteme weisen eine nahezu 100-prozentige Rate an erfolgreichen akuten Pulmonalvenenisolationen auf (KB: 99,5%; LB: 96,1%). Somit stellen beide Ballonsysteme eine ähnlich gute Technik zur Durchführung einer PVI in der VHF-Therapie dar.

2. Gibt es spezielle periprozedurale Faktoren, die einen Einfluss auf die Effektivität haben?

Sowohl die „Single-shot“- Technik des KB als auch das „Punkt-zu-Punkt“- Verfahren des LB können erfolgreiche Isolationraten nach einmaliger kreisrunder Applikationsübertragung vorweisen (KB: 94,1%; LB: 93,2%). Jedoch macht die signifikant längere Prozedurzeit während der Ablation mit dem LB- System deutlich, dass das Punkt-zu-Punkt-Verfahren eine zeitkonsumierende

Technik darstellt, während in der hier vorliegenden Dissertationsarbeit eine höhere Strahlenbelastung im Rahmen der KB-Ablation festzustellen war.

3. Was sind die Vor- und Nachteile der beiden neuen Technologien?

Einen Vorteil des KB-Ablationssystems stellt der in den Ballon integrierbare Mapping-Katheter dar. Dieser ermöglicht eine Aufzeichnung der Real-Time-PVI und der Time-to-Isolation, welche den Ablationsvorgang effektiver und kürzer gestalten lassen. Dagegen fehlt dem KB eine dehbare, sich an die jeweilige Anatomie der PV anpassbare Oberfläche, wodurch komplexere Kathetermanöver zur optimalen PV-Okklusion notwendig sind.

Vorteilhaft am LB zeigen sich dessen Dehnbarkeit, die damit verbundene variable Anpassung des Ballons an unterschiedliche PV-Anatomien und das in den Ballon integrierte fiberoptische Endoskop, die eine sicht-geführte und optimierte Okklusion der PV und somit eine effektive und sichere Ablation gewährleisten können. Jedoch kann aufgrund des fehlenden integrierbaren Mapping-Katheters erst nach erster vollendeter Ablationsrunde eine erfolgreiche Isolation der PV festgestellt werden. Im Falle von Leitungslücken entlang des PV-Ostiums muss somit eine erneute zeitkonsumierende Ablation mit dem LB erfolgen.

4. Ist eine einfache Handhabung und sichere Anwendbarkeit bei beiden Ballonkathetern gewährleistet?

Die Single-Shot-Technik der KB-Ablation kann bereits nach einmaliger Energieabgabe eine einfache und schnelle PVI gewährleisten. Die Punkt-zu-Punkt-Technik der LB-Ablation stellt dank der sicht-kontrollierenden Ballonkatheter-Führung ebenfalls ein gut zu erlernendes Verfahren dar.

Beide Ballonsysteme zeichnen sich aufgrund der geringen Anzahl an schwerwiegenden Komplikationen (KB: 1%, LB: 1 %) als sehr sichere Verfahren aus. Die transiente Phrenicusparesis ist zwar eine für die Kryoablation typische Komplikation, welche jedoch aufgrund der vollständigen Erholung des Nervens innerhalb kurzer Zeit keine bleibenden Folgen für den Patienten hinterlässt und somit von keiner signifikanten Relevanz ist.

5. Ergeben sich Präferenzen für eine der beiden Methoden? Wie begründen sich diese?

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die 2. Generationen beider Ballonsysteme effektive und sichere Methoden zur PVI in der VHF-Therapie darstellen. Die KB-Ablation zeichnet sich als das deutlich schnellere Verfahren aus. Neue technologische Weiterentwicklungen, einschließlich der aktuellsten Generationen beider Ballonsysteme, haben das Potential die VHF-Ablation zukünftig einfacher und effizienter zu gestalten.

Literaturverzeichnis

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18(11):1609-78.
3. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2006;119(5):448 e1-19.
4. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(3):313-20.
5. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66.
6. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 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: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2012;9(4):632-96 e21.

7. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2235-45.
8. Bordignon S, Chun KR, Gunawardene M, Fuernkranz A, Urban V, Schulte-Hahn B, et al. Comparison of balloon catheter ablation technologies for pulmonary vein isolation: the laser versus cryo study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(9):987-94.
9. Perrotta L, Bordignon S, Dugo D, Furnkranz A, Chun KJ, Schmidt B. How to learn pulmonary vein isolation with a novel ablation device: learning curve effects using the endoscopic ablation system. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(12):1293-8.
10. Furnkranz A, Bordignon S, Dugo D, Perrotta L, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, et al. Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(8):840-4.
11. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2018;20(1):e1-e160.
12. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12(10):1360-420.
13. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol.* 2015;191:172-7.
14. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014;16(7):965-72.
15. Kirchhof P. The future of atrial fibrillation management: integrated care and stratified therapy. *Lancet.* 2017;390(10105):1873-87.
16. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart.* 2014;9(1):113-9.

17. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2746-51.
18. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2020;1747493019897870.
19. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-20.
20. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace.* 2013;15(4):486-93.
21. European Heart Rhythm A, European Cardiac Arrhythmia S, American College of C, American Heart A, Society of Thoracic S, Calkins H, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007;4(6):816-61.
22. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959;58(1):59-70.
23. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(4):569-83.
24. Pandit SV, Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circ Res.* 2013;112(5):849-62.
25. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):204-16.
26. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(8):803-9.
27. Jones SA, Yamamoto M, Tellez JO, Billeter R, Boyett MR, Honjo H, et al. Distinguishing properties of cells from the myocardial sleeves of the pulmonary veins: a comparison of normal and abnormal pacemakers. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(1):39-48.

28. Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*. 2003;107(13):1816-21.
29. Nademanee K, Lockwood E, Oketani N, Gidney B. Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *J Cardiol*. 2010;55(1):1-12.
30. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec*. 2000;259(4):353-82.
31. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*. 2005;2(6):624-31.
32. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2009;6(4):454-60.
33. Allessie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(6):606-15.
34. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68.
35. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation*. 2002;105(22):2672-8.
36. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(10):917-21.
37. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130(15):1225-35.
38. Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(3):297-306.

39. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2012;44(6):670-5.
40. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
41. Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, et al. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4).
42. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
43. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
44. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000521.
45. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
46. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):225-31.
47. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-72.
48. Joudi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and

CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2016;47(5):1364-7.

49. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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*. 2010;138(5):1093-100.
50. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2667-77.
51. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1690-6.
52. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.
53. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-40.
54. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363-73.
55. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(5):CD005049.
56. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIODarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J*. 2014;35(47):3356-64.
57. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16.
58. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial

- Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Circulation. 2004;109(12):1509-13.
59. Weng CJ, Li CH, Liao YC, Lin CC, Lin JC, Chang SL, et al. Rhythm control better prevents stroke and mortality than rate control strategies in patients with atrial fibrillation - A nationwide cohort study. Int J Cardiol. 2018;270:154-9.
60. Kosior DA, Szulc M, Rosiak M, Rabczenko D, Opolski G, For The Investigators Of The Hot Cafe Polish S. Functional status with rhythm- versus rate-control strategy for persistent atrial fibrillation. Pol Arch Intern Med. 2018;128(11):658-66.
61. Kelly JP, DeVore AD, Wu J, Hammill BG, Sharma A, Cooper LB, et al. Rhythm Control Versus Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Get With The Guidelines-Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2019;8(24):e011560.
62. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaeans L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;378(5):417-27.
63. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, Bologna F, Perrotta L, Nagase T, et al. Atrial fibrillation ablation using cryoballoon technology: Recent advances and practical techniques. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018;29(6):932-43.
64. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(19):2050-60.
65. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):2222-31.
66. Arentz T, Jander N, von Rosenthal J, Blum T, Furmaier R, Gornandt L, et al. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. Eur Heart J. 2003;24(10):963-9.
67. Mohanty S, Gianni C, Mohanty P, Halbfass P, Metz T, Trivedi C, et al. Impact of Rotor Ablation in Nonparoxysmal Atrial Fibrillation Patients: Results From the Randomized OASIS Trial. J Am Coll Cardiol. 2016;68(3):274-82.

68. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1812-22.
69. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293(21):2634-40.
70. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2012;367(17):1587-95.
71. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA.* 2014;311(7):692-700.
72. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2015;17(3):370-8.
73. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* 2014;35(8):501-7.
74. Nyong J, Amit G, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, et al. Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD012088.
75. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnsen TD, Moretz K, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J.* 2018;199:192-9.
76. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(13):1275-85.
77. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2021;384(4):316-24.

78. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2021;384(4):305-15.
79. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Lavergne T, et al. Successful irrigated-tip catheter ablation of atrial flutter resistant to conventional radiofrequency ablation. *Circulation.* 1998;98(9):835-8.
80. Chen YH, Lu ZY, Xiang Y, Hou JW, Wang Q, Lin H, et al. Cryoablation vs. radiofrequency ablation for treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2017;19(5):784-94.
81. Omran H, Gutleben KJ, Molatta S, Fischbach T, Wellmann B, Horstkotte D, et al. Second generation cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(2):182-92.
82. Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, et al. Ice or fire? Comparison of second-generation cryoballoon ablation and radiofrequency ablation in patients with symptomatic persistent atrial fibrillation and an enlarged left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(3):375-84.
83. Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, et al. Second-generation cryoballoon ablation for treatment of persistent atrial fibrillation: Three-year outcome and predictors of recurrence after a single procedure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(1):38-45.
84. Koektuerk B, Yorgun H, Hengeoz O, Turan CH, Dahmen A, Yang A, et al. Cryoballoon Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: One-Year Outcome Using Second Generation Cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1073-9.
85. Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Mondesert B, Rivard L, et al. The biophysics and biomechanics of cryoballoon ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(9):1162-8.
86. Aryana A, Kenigsberg DN, Kowalski M, Koo CH, Lim HW, O'Neill PG, et al. Verification of a novel atrial fibrillation cryoablation dosing algorithm guided by time-to-pulmonary vein isolation: Results from the Cryo-DOSING Study (Cryoballoon-ablation DOSING Based on the Assessment of Time-to-Effect and Pulmonary Vein Isolation Guidance). *Heart Rhythm.* 2017;14(9):1319-25.

87. Ciconte G, de Asmundis C, Sieira J, Conte G, Di Giovanni G, Mugnai G, et al. Single 3-minute freeze for second-generation cryoballoon ablation: one-year follow-up after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):673-80.
88. Chun KR, Stich M, Furnkranz A, Bordignon S, Perrotta L, Dugo D, et al. Individualized cryoballoon energy pulmonary vein isolation guided by real-time pulmonary vein recordings, the randomized ICE-T trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(4):495-500.
89. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, Perrotta L, Bologna F, Chun KRJ. Impact of Cryoballoon Freeze Duration on Long-Term Durability of Pulmonary Vein Isolation: ICE Re-Map Study. *JACC Clinical electrophysiology*. 2019;5(5):551-9.
90. Straube F, Dorwarth U, Schmidt M, Wankerl M, Ebersberger U, Hoffmann E. Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):293-9.
91. Conti S, Moltrasio M, Fassini G, Tundo F, Riva S, Dello Russo A, et al. Comparison between First- and Second-Generation Cryoballoon for Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:5106127.
92. Liu J, Kaufmann J, Kriatselis C, Fleck E, Gerds-Li JH. Second generation of cryoballoons can improve efficiency of cryoablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(1):129-35.
93. Pandya B, Sheikh A, Spagnola J, Bekheit S, Lafferty J, Kowalski M. Safety and efficacy of second-generation versus first-generation cryoballoons for treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis of current evidence. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;45(1):49-56.
94. Aryana A, Kowalski M, O'Neill PG, Koo CH, Lim HW, Khan A, et al. Catheter ablation using the third-generation cryoballoon provides an enhanced ability to assess time to pulmonary vein isolation facilitating the ablation strategy: Short- and long-term results of a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2016;13(12):2306-13.
95. Dukkipati SR, Neuzil P, Skoda J, Petru J, d'Avila A, Doshi SK, et al. Visual balloon-guided point-by-point ablation: reliable, reproducible, and persistent pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):266-73.
96. Schmidt B, Metzner A, Chun KR, Leftheriotis D, Yoshiga Y, Fuernkranz A, et al. Feasibility of circumferential pulmonary vein isolation using a novel endoscopic ablation system. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(5):481-8.

97. Bordignon S, Chun KR, Gunawardene M, Urban V, Kulikoglu M, Miehm K, et al. Energy titration strategies with the endoscopic ablation system: lessons from the high-dose vs. low-dose laser ablation study. *Europace*. 2013;15(5):685-9.
98. Ucer E, Janeczko Y, Seegers J, Fredersdorf S, Friemel S, Poschenrieder F, et al. A Randomized Trial to compare the acute reconnection after pulmonary vein ISolation with Laser-BalloON versus radiofrequency Ablation: RATISBONA trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(5):733-9.
99. Schmidt B, Neuzil P, Luik A, Osca Asensi J, Schrickel JW, Deneke T, et al. Laser Balloon or Wide-Area Circumferential Irrigated Radiofrequency Ablation for Persistent Atrial Fibrillation: A Multicenter Prospective Randomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(12).
100. Bordignon S, Boehmer MC, Klostermann A, Fuernkranz A, Perrotta L, Dugo D, et al. Visually guided pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(4):538-42.
101. Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, Aryana A, Bahnsen TD, Lakkireddy D, et al. Pulmonary Vein Isolation Using the Visually Guided Laser Balloon: A Prospective, Multicenter, and Randomized Comparison to Standard Radiofrequency Ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1350-60.
102. Schmidt B, Gunawardene M, Urban V, Kulikoglu M, Schulte-Hahn B, Nowak B, et al. Visually guided sequential pulmonary vein isolation: insights into techniques and predictors of acute success. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(6):576-82.
103. Heeger CH, Tiemeyer CM, Phan HL, Meyer-Saraei R, Fink T, Sciacca V, et al. Rapid pulmonary vein isolation utilizing the third-generation laserballoon - The PhoeniX registry. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;29:100576.
104. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg*. 1996;224(3):267-73; discussion 73-5.
105. Boersma LV, Castella M, van Boven W, Berrezzo A, Yilmaz A, Nadal M, et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation*. 2012;125(1):23-30.
106. Wang S, Liu L, Zou C. Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery ablation and radiofrequency catheter ablation on treating paroxysmal atrial

- fibrillation: a randomized, controlled short-term trial. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(14):2567-70.
107. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnsen TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-74.
108. Reddy VY, Neuzil P, Themistoclakis S, Danik SB, Bonso A, Rossillo A, et al. Visually-guided balloon catheter ablation of atrial fibrillation: experimental feasibility and first-in-human multicenter clinical outcome. *Circulation*. 2009;120(1):12-20.
109. Furnkranz A, Koster I, Chun KR, Metzner A, Mathew S, Konstantinidou M, et al. Cryoballoon temperature predicts acute pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2011;8(6):821-5.
110. Chun KR, Furnkranz A, Metzner A, Schmidt B, Tilz R, Zerm T, et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation with real-time recordings from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(11):1203-10.
111. Boveda S, Providencia R, Albenque JP, Combes N, Combes S, Hireche H, et al. Real-time assessment of pulmonary vein disconnection during cryoablation of atrial fibrillation: can it be 'achieved' in almost all cases? *Europace*. 2014;16(6):826-33.
112. Chun KR, Schmidt B, Metzner A, Tilz R, Zerm T, Koster I, et al. 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*. 2009;30(6):699-709.
113. Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Perrotta L, Dugo D, De Lazzari M, et al. Incidence and characteristics of phrenic nerve palsy following pulmonary vein isolation with the second-generation as compared with the first-generation cryoballoon in 360 consecutive patients. *Europace*. 2015;17(4):574-8.
114. Franceschi F, Dubuc M, Guerra PG, Khairy P. Phrenic nerve monitoring with diaphragmatic electromyography during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: the first human application. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1068-71.
115. Meissner A, Maagh P, Christoph A, Oernek A, Plehn G. ECG-Guided Surveillance Technique in Cryoballoon Ablation for Paroxysmal and Persistent

- Atrial Fibrillation: A Strategy to Prevent From Phrenic Nerve Palsy. *Int J Med Sci.* 2016;13(6):403-11.
116. Furnkranz A, Bordignon S, Bohmig M, Konstantinou A, Dugo D, Perrotta L, et al. Reduced incidence of esophageal lesions by luminal esophageal temperature-guided second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm.* 2015;12(2):268-74.
117. Gorenek Chair B, Pelliccia Co-Chair A, Benjamin EJ, Borian G, Crijns HJ, Fogel RI, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *European journal of preventive cardiology.* 2017;24(1):4-40.
118. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christoffersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):321-32.
119. Koeketurk B, Yorgun H, Koch A, Turan CH, Keskin K, Dahmen A, et al. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation : Long-term clinical outcomes with first- and second-generation cryoballoons. *Herz.* 2017;42(1):91-7.
120. Ma H, Sun D, Luan H, Feng W, Zhou Y, Wu J, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation versus radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2017;13(3):240-9.
121. Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, Urban V, et al. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(5):492-7.
122. Aryana A, Mugnai G, Singh SM, Pujara DK, de Asmundis C, Singh SK, et al. Procedural and biophysical indicators of durable pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016;13(2):424-32.
123. Casado-Arroyo R, Chierchia GB, Conte G, Levinstein M, Sieira J, Rodriguez-Manero M, et al. Phrenic nerve paralysis during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a comparison between the first- and second-generation balloon. *Heart Rhythm.* 2013;10(9):1318-24.

124. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation*. 2013;128(19):2104-12.
125. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32-8.
126. Metzner A, Schmidt B, Fuernkranz A, Wissner E, Tilz RR, Koester I, et al. Esophageal temperature change and esophageal thermal lesions after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system. *Heart Rhythm*. 2011;8(6):815-20.
127. Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Bohmig M, Bohmer MC, Bode F, et al. Luminal esophageal temperature predicts esophageal lesions after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2013;10(6):789-93.
128. Deneke T, Nentwich K, Berkovitz A, Sonne K, Ene E, Pavlov B, et al. High-Resolution Infrared Thermal Imaging of the Esophagus During Atrial Fibrillation Ablation as a Predictor of Endoscopically Detected Thermal Lesions: Results From the HEAT-AF Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(11):e006681.
129. Kawasaki R, Gauri A, Elmouchi D, Duggal M, Bhan A. Atrioesophageal fistula complicating cryoballoon pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(7):787-92.
130. Lim HW, Cogert GA, Cameron CS, Cheng VY, Sandler DA. Atrioesophageal fistula during cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(2):208-13.
131. Stockigt F, Schrickel JW, Andrie R, Lickfett L. Atrioesophageal fistula after cryoballoon pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(11):1254-7.
132. John RM, Kapur S, Ellenbogen KA, Koneru JN. Atrioesophageal fistula formation with cryoballoon ablation is most commonly related to the left inferior pulmonary vein. *Heart Rhythm*. 2017;14(2):184-9.
133. Nagase T, Bordignon S, Perrotta L, Bologna F, Weise FK, Konstantinou A, et al. Low Risk of Pulmonary Vein Stenosis After Contemporary Atrial Fibrillation

- Ablation- Lessons From Repeat Procedures After Radiofrequency Current, Cryoballoon, and Laser Balloon. *Circ J.* 2018;82(6):1558-65.
134. Tohoku S, Chen S, Last J, Bordignon S, Bologna F, Trolese L, et al. Phrenic nerve injury in atrial fibrillation ablation using balloon catheters: Incidence, characteristics, and clinical recovery course. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(8):1932-41.
135. Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, Bonso A, Rossillo A, Bader G, et al. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm.* 2008;5(5):679-85.
136. Willems S, Khairy P, Andrade JG, Hoffmann BA, Levesque S, Verma A, et al. Redefining the Blanking Period After Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Insights From the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(8).
137. Andrade JG, Khairy P, Macle L, Packer DL, Lehmann JW, Holcomb RG, et al. Incidence and significance of early recurrences of atrial fibrillation after cryoballoon ablation: insights from the multicenter Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (STOP AF) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(1):69-75.
138. Oka T, Koyama Y, Tanaka K, Hirao Y, Tanaka N, Okada M, et al. Early recurrence during the blanking period and left atrial reverse remodeling after catheter ablation for non-paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;30:100588.
139. Nalliah CJ, Lim TW, Kizana E, Qian P, Kovoov P, Thiagalingam A, et al. Clinical significance of early atrial arrhythmia type and timing after single ring isolation of the pulmonary veins. *Europace.* 2015;17(7):1038-44.
140. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, Petru J, Funosako M, Cochett H, et al. Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):315-26.
141. Reddy VY, Anter E, Rackauskas G, Peichl P, Koruth JS, Petru J, et al. Lattice-Tip Focal Ablation Catheter That Toggles Between Radiofrequency and Pulsed Field Energy to Treat Atrial Fibrillation: A First-in-Human Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(6):e008718.

Anhang

Ethikvotum

Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Hessen

Landesärztekammer Hessen, Im Vogelsgesang 3, 60488 Frankfurt/Main

PERSÖNLICH / VERTRAULICH

Herrn PD Dr. med. Kyoung-Ryul Julian Chun
CCB im AGAPLESION MARKUS
KRANKENHAUS
Medizinische Klinik III
Wilhelm-Epstein-Str. 2
60431 Frankfurt

Im Vogelsgesang 3 60488 Frankfurt am Main
Postfach 90 06 69 60486 Frankfurt am Main
Telefon: 069 / 97672 – 209 / 317
Telefax: 069 / 97672 – 377
E-Mail: ethikkommision@laekh.de
Internet: www.laekh.de

Ihr Zeichen

(bitte immer angeben)

Unser Zeichen:

III/1/sja/sla

FF 4/2017

Datum:

13. April 2017

Randomized comparison of two contemporary balloon devices in catheter ablation of atrial fibrillation – Cryoballoon versus Laserballoon

Nachgereichte Unterlagen

Ihr Schreiben vom 17.03.2017, hier eingegangen am 20.03.2017

Sehr geehrter Herr Privatdozent Chun,

wir bestätigen den Eingang der o. a. Unterlagen. Damit sind die Forderungen der Ethik-Kommission aus dem Schreiben vom 10.03.2017 umgesetzt worden.

Gegen die Durchführung der Studie

*Randomized comparison of two contemporary balloon devices in
catheter ablation of atrial fibrillation – Cryoballoon versus Laserballoon*

bestehen nunmehr keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Die Ethik-Kommission bittet um zeitnahe Unterrichtung über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten. Dies gilt auch, wenn die Studie aus unvorhergesehenen Gründen abgebrochen wird.

Es wird weiterhin darauf hingewiesen, dass Änderungen oder Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzugeben sind und ggf. eine erneute Beratung erforderlich wird. Wir bitten, die einzureichenden Änderungen und/oder Erweiterungen der Studienunterlagen deutlich zu kennzeichnen.

Die Ethik-Kommission bittet außerdem nach Abschluss des Forschungsvorhabens um einen Bericht mit der Mitteilung der bei der Studie gewonnenen Ergebnisse.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

An der Sitzung haben die in der Anlage aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Der Beratung lagen die in der Anlage aufgeführten Unterlagen zugrunde.

Mit freundlichen Grüßen

i.M.

Prof. Dr. med. H. Bretzke
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

Anlage zum Votum

Randomized comparison of two contemporary balloon devices in catheter ablation of atrial fibrillation – Cryoballoon versus Laserballoon

FF 4/2017

Zur Beratung vorgelegte Unterlagen

Dokument	Version	Datum
Deckblatt für die Antragstellung für Studien außerhalb des AMG MPG		12.01.2017
Prüfplan	2.0	13.01.2017
Patienteninformation und Einwilligungserklärung	3.0	17.03.2017
Declaration of Conformity – HeartLight® Endoscopic Ablation System for the Treatment of Patients with Atrial Fibrillation		28.01.2013
EC Design Examination Certificate – Arctic Front Cardiac CryoAblation Catheters		11.08.2015
EC Design Examination Certificate Certificate 0959680 Supplement Medtronic CryoCath LP		11.08.2015
Schreiben von CCB am Markus-Krankenhaus vom 13.01.2017, eingegangen am 17.01.2017		
Schreiben von CCB am Markus-Krankenhaus vom 17.03.2017, eingegangen am 20.03.2017		

Folgende Mitglieder der Ethik-Kommission haben an der Beratung der Studie mitgewirkt:

Prof. Dr. med. Sebastian Harder, Vorsitzender, Klinischer Pharmakologe
PD Dr. med. Horst Baas, Neurologe
PD Dr. med. Jochen Graff, Klinischer Pharmakologe
Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Sibylle Loibl, Gynäkologin
Prof. em. Dr. med. Hannsjörg Wilhelm Seyberth, Kinder- und Jugendmediziner
Prof. Dr. med. Thomas Konrad, Internist/Endokrinologe
Dr. iur. Annkatrin Helberg-Lubinski, Rechtsanwältin

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Julian Chun für die Möglichkeit der Promotion und die gute Betreuung. Prof. Dr. med. Julian Chun und Priv.-Doz. Dr. med. Boris Schmidt haben mich über all die Jahre stets bei meiner Promotion unterstützt und motiviert. Während dieser Zusammenarbeit haben sie mir auch im Hinblick auf meine berufliche, wissenschaftliche und persönliche Weiterentwicklung immer ratend beiseite gestanden und mir zahlreiche Perspektiven aufgezeigt und ermöglicht. Hierfür bin ich beiden sehr dankbar.

Ein besonderen Dank möchte ich an Dr. med. Shaojie Chen, Dr. med. Fabrizio Bologna, Dr. med. Laura Perrotta und Dr. med. Stefano Bordignon aussprechen, die mir die Elektrophysiologie näher gebracht und mich stets beim wissenschaftlichen Arbeiten unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meinen Eltern, Prof. Dr. med. Edelgard Lindhoff-Last und Thomas Last für die moralische Unterstützung und die Motivation bedanken.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei allen weiteren ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeiter*innen des Elektrophysiologie-Labors, des Studienzentrums des Cardioangiologischen Centrums Bethanien am Standort Markuskrankenhaus, die mich so herzlich in ihr tolles Team aufgenommen haben.

Lebenslauf

Jana Last



Geboren am: 05.07.1992 in Frankfurt a.M.

Beruflicher Werdegang

09/2021 – heute	Assistenzärztin, „Berlin Institute of Health“ (BIH)/Charité
04/2020 – 08/2021	Assistenzärztin, Klinik für Kardiologie, Campus Benjamin Franklin - Charité

Promotion

Titel	Vergleichende Untersuchung zum Akuterfolg der neuen Ballontechniken zur Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern: Kryoballon versus Laserballon
05/2021 – 09/2021	Nacharbeitung und Einreichung der Promotion
01/2021 – 05/2021	Review bei dem Betreuer der Promotion Prof. Dr. Julian K.R. Chun, Cardioangiologisches Centrum (CCB), Frankfurt
06/2020- 12/2020	Statistische Datenauswertung, Verfassung der Dissertationsarbeit
05/2017 - 05/2020	Rekrutierung und Follow up

Ausbildung & Akademische Laufbahn

14.11.2019	Approbation zur Ärztin
09/2012 – 11/2019	Studium der Humanmedizin

	10/2015 – 11/2019 Philipps-Universität Marburg, mündliches Staatsexamen 11/2019 schriftliches Staatsexamen 04/2018
	10/2014 – 10/2015 Technische Universität Dresden
	09/2012 – 08/2014 Semmelweis-Universität Budapest, Ungarn Physikum 08/2014
PJ-Tertial Anästhesie	07/2019 – 10/2019 PJ Tertial Anästhesie, Martin Luther Krankenhaus, Berlin
PJ-Tertial Innere	03/2019 – 06/2019 PJ-Tertial Innere Medizin: 03/2019 – 04/2019 Hämato-/Onkologie, Universitätsklinikum in Marburg 05/2019 – 06/2019 Kardiologie und Nephrologie, University of Illinois, Chicago, USA
PJ-Tertial Chirurgie	11/2018 – 03/2019 Stadtspital Triemli, Zürich, Schweiz
Famulaturen	02/2017 Kardiologie, Elektrophysiologie, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt
	08/2016 Hämato-/Onkologie, Ambulantes Krebszentrum Frankfurt
	08/2016 Dermatologie, Hautarztpraxis Dr. Werner, Offenbach
	08/2015 Kardiologie, Agaplesion Bethanien Krankenhaus, Frankfurt
	11/2014 Allgemeinmedizin: Internistische Praxis Schröter, Frankfurt
Nebentätigkeit	04/2016 – 03/2020 studentische Hilfskraft im Studienzentrum für Gerinnungsforschung im Cardioangiologischen Centrum Bethanien, Frankfurt

Publikationen

1. Chun JKR, Bordignon S, Last J, Mayer L, Tohoku S, Zanchi S, Bianchini L, Bologna F, Nagase T, Urbanek L, Chen S, Schmidt B. Cryoballoon Versus Laserballoon: Insights From the First Prospective Randomized Balloon Trial in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021 Feb;14(2):e009294. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009294. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33417476.
2. Tohoku, S, Chen, S, **Last, J**, et al. Phrenic nerve injury in atrial fibrillation ablation using balloon catheters: Incidence, characteristics, and clinical recovery

course. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020; 31: 1932– 1941.
<https://doi.org/10.1111/jce.14567>

3. Chen, S, Schmidt, B, Bordignon, S, Tohoku, S, Urbanek, L, Plank, K, Willems, F, Throm, C, Konstantinou, A, Hilbert , M, Zanchi, S, Bianchini, L, Bologna, F, Tsianakas, N, Kreuzer, C, Nagase, T, Perrotta, L, **Last, J**, Chun, JKR. Cryoballoon pulmonary vein isolation in treating atrial fibrillation using different freeze protocols: The “ICE-T 4 minutes vs 3 minutes” propensity-matched study (Frankfurt ICE-T 4 vs. 3). J Cardiovasc Electrophysiol. 2020; 31: 1923– 1931.
<https://doi.org/10.1111/jce.14602>

Posterbeiträge /Vorträge

1. „Ablation index guided high power (50 W) ablation for pulmonary vein isolation – the FAFA concept (Frankfurt Ablation Index guided Atrial Fibrillation Ablation)“
K. R. J. Chun, S. Chen, S. Bordignon, F. Bologna, N. Tsianakas, L. Perrotta, A. Konstantinou, F. K. Weise, **J. Last**, B. Schmidt
DGK Jahrestagung in Mannheim April 2019
Clin Res Cardiol 108, Suppl 1, April 2019 – Beitrag V1448 DOI:10.1007/s00392-019-01435-9
2. „Incidence, characteristics and recovery of phrenic nerve palsy after cryoballoon or laserballoon pulmonary vein isolation – which is the better balloon?“
J. Last, S. Chen, F. Bologna, S. Bordignon, B. Schmidt, K. R. J. Chun
DGK Jahrestagung in Mannheim April 2019
Clin Res Cardiol 108, Suppl 1, April 2019 – Beitrag P888 DOI:10.1007/s00392-019-01435-9