

**Kryoballon- Pulmonalvenenisolation bei
paroxysmalem Vorhofflimmern:
Langzeitergebnisse und Prädiktoren für
ein Rezidiv an einem universitären
Zentrum**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Konstantin von Knorre

geboren am 04.05.1991 in Magdeburg

Gutachter

1. PD Dr. med. Dirk Prochnau, Erfurt

2. apl. Prof. Dr. med. Ralf Surber, Jena

3. PD Dr. med. Konstantin Heinroth, Halle (Saale)

Tag der öffentlichen Verteidigung/ Approbation: 06.03.2018

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
1. ZUSAMMENFASSUNG	1
1.1. HINTERGRUND.....	1
1.2. FRAGESTELLUNG.....	1
1.3. METHODIK	1
1.4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	1
1.5. SCHLUSSFOLGERUNG	2
2. EINLEITUNG	3
2.1. VORHOFFLIMMERN.....	3
2.1.1. <i>Definition und Bedeutung</i>	3
2.1.2. <i>Ursachen</i>	3
2.1.3. <i>Klassifikation</i>	4
2.1.4. <i>Symptome</i>	4
2.1.5. <i>Risiken</i>	5
2.1.6. <i>Prävalenz</i>	6
2.2. LEBENSSTILÄNDERUNGEN UND MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	7
2.2.1. <i>Lifestyle-Modifikation</i>	8
2.2.2. <i>Antikoagulation</i>	9
2.2.3. <i>Rhythmus- und Frequenzkontrolle</i>	12
2.3. ABLATION.....	14
2.3.1. <i>Pathophysiologische Grundlagen und Anatomie der Pulmonalvenen</i>	15
2.3.2. <i>Entstehung der Kryoballon-Technik</i>	16
2.3.3. <i>Vergleich der verschiedenen Energiequellen zur Pulmonalvenenisolation</i>	18
3. ZIELE DER ARBEIT	19
4. METHODIK.....	20
4.1. PATIENTEN	20
4.2. METHODEN	21
4.2.1. <i>Durchführung der Kryoballonablation</i>	21
4.2.2. <i>Statistische Auswertung der Ergebnisse</i>	23
5. ERGEBNISSE	24
5.1. BASISPATIENTENCHARAKTERISTIKA	24
5.2. ERFOLGSRATE	25
5.3. DURCHLEUCHTUNGSZEIT UND KONTRASTMITTELEXPOSITION	27
5.4. UNIVARIANTE ANALYSE	28
5.4.1. <i>Echokardiographische Parameter</i>	28
5.4.2. <i>Medikamentöse antiarrhythmische Therapie</i>	29
5.4.3. <i>Prozedur</i>	29
5.4.4. <i>Vergleich der verwendeten Katheter</i>	31
5.5. MULTIVARIANTE ANALYSE	32
5.6. ZEITPUNKT DER REZIDIVE	33
5.7. SICHERHEIT	35
6. DISKUSSION	37

6.1. REZIDIVRATE IM KRITISCHEN VERGLEICH MIT AKTUELLEN DATEN DER INTERNATIONALEN LITERATUR	37
6.2. PRÄDIKTOREN FÜR DEN LANGZEITERFOLG DER PULMONALVENENISOLATION.....	41
6.3. KOMPLIKATIONEN	44
7. SCHLUSSFOLGERUNGEN	46
LITERATUR UND QUELLENVERZEICHNIS.....	47
ANHANG	55
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	55
TABELLENVERZEICHNIS	57
PATIENTENFRAGEBOGEN FOLLOW UP	58
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	59
LEBENS LAUF.....	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
DANKSAGUNG.....	60

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACT	Activated clotting time = aktivierte Koagulationszeit
ASS	Acetylsalicylsäure
BB	Betablocker
BMI	Body Mass Index
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Akronym eines Scores zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern (c ongestive heart failure, h ypertension, a ge ≥ 75 , d iabetes, s troke, v ascular disease, a ge 65-74, f emale sex)
CI	confidence interval = Konfidenzintervall
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
°C	Grad Celsius
h	Stunde(n)
HAS-BLED	Akronym eines Scores zur Abschätzung des Blutungsrisikos (h ypertension, a bnormal liver and renal function, s troke, b leeding, l abile INR, e lderly, d rugs or alcohol)
HF	Herzfrequenz
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio $\hat{=}$ standardisierter Quick-Wert
IVSd	Interventrikuläre Septumdicke, diastolisch
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
KV	Kardioversion
LA	left atrium = linker Vorhof
LAD	left atrial diameter = Durchmesser des linken Vorhofs
LAO	left anterior oblique = links anteriore Schrägeinstellung
LSPV	left superior pulmonary vein = linke obere Pulmonalvene
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LIPV	left inferior pulmonary vein = linke untere Pulmonalvene
mg	Milligramm
mm	Millimeter

N.	Nervus
NOAK	Neue orale Antikoagulation
OAK	orale Antikoagulation
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	phrenic nerve palsy = Phrenicus-Parese
PVI	pulmonary vein isolation = Pulmonalvenenisolation
RAO	right anterior oblique = rechts anteriore Schrägeinstellung
RF	Radiofrequenzablation
RIPV	right inferior pulmonary vein = rechte untere Pulmonalvene
RSPV	right superior pulmonary vein = rechte obere Pulmonalvene
s	Sekunden
SD	standard deviation = Standardabweichung
TIA	Transiente ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
Z.n.	Zustand nach

1. Zusammenfassung

1.1. Hintergrund

Die Pulmonalvenenisolation (PVI) eines symptomatischen Vorhofflimmerns (VHF) mit dem Kryoballon ist ein etabliertes Verfahren. Anhand der aktuellen Studiendaten ist die Erfolgsquote mit ca. 65% vergleichbar mit der Radiofrequenzablation (RF) bei einer geringeren Anzahl an notwendigen Energieapplikationen.

1.2. Fragestellung

Zielsetzung dieser Arbeit ist die Ermittlung der Rezidivrate bei Patienten mit paroxysmalem und kurz anhaltend persistierendem VHF an einem universitären Zentrum. Außerdem sollen Prädiktoren einer erfolgreichen Ablation ermittelt werden.

1.3. Methodik

166 Patienten mit symptomatischem VHF (60% paroxysmales VHF) wurden in dieser retrospektiven klinischen Studie untersucht. Es bestanden folgende Begleiterkrankungen: koronare Herzkrankheit (KHK) (24 Patienten), Z.n. Schlaganfall/transienter ischämischer Attacke (TIA) (12 Patienten), Diabetes (28 Patienten), Hypertonie (122 Patienten). Nach Ausschluss intrakardialer Thromben mit einer transösophagealen Echokardiographie erfolgte die PVI mit dem Kryoballon (162 Patienten mit einem 28mm, 4 Patienten mit einem 23mm Ballon). Während der Kryoablation in den rechten Pulmonalvenen erfolgte eine Phrenicusstimulation um eine Phrenicusparese frühzeitig erkennen zu können. Das Follow-up erfolgte nach 3, 6 und 12 Monaten.

1.4. Ergebnisse und Diskussion

72 Patienten entwickelten ein Rezidiv (43,4%). Die Rezidive erfolgten im Mittel nach $3,4 \pm 3$ Monaten. In der univariaten Analyse zeigte sich, dass die Patienten ohne Rezidiv während der Kryoablation signifikant tiefere Temperaturen in den Pulmonalvenen aufwiesen. Auch eine bessere linksventrikuläre Funktion war ein univariater Prädiktor für eine höhere Erfolgsrate.

In der multivariaten Analyse zeigte sich dass nur die erreichte Temperatur in der rechten unteren Pulmonalvene (RIPV) (OR=0,9; CI: 0,8-1; p=0,011) ein Prädiktor für eine

erfolgreiche PVI war, während die Vorhofgröße, die linksventrikuläre Wanddicke, eine KHK, Diabetes mellitus, Hypertonie, die Behandlung mit einem ACE-Hemmer und die Durchleuchtungszeit keinen Einfluss auf den Therapieerfolg hatten. Das weibliche Geschlecht war signifikant mit einer höheren Rezidivrate vergesellschaftet. (OR=6,7; CI: 1,4-32,3; p=0,015).

Bei vier Patienten kam es zu einer Phrenicusparese (PNP, 2,4%), wovon 75% nach spätestens sechs Monaten regredient waren. Drei Patienten (1,8%) entwickelten einen hämodynamisch relevanten Perikarderguss, der bei allen Patienten erfolgreich punktiert und entlastet werden konnte und im Verlauf nicht zu Komplikationen führte. Es traten keine periinterventionellen Schlaganfälle auf.

1.5. Schlussfolgerung

Die PVI mit dem Kryoballon ist ein sicheres und effektives Therapieverfahren zur Behandlung des VHF. Anhand der vorliegenden Daten ist die erreichte Temperatur in der rechten unteren Pulmonalvene ein Prädiktor für eine erfolgreiche PVI. Das weibliche Geschlecht ist ein negativer Prädiktor für ein VHF-Rezidiv nach PVI mit Kryoenergie. Die Komplikationsrate bei dieser Prozedur ist niedrig.

2. Einleitung

2.1. Vorhofflimmern

2.1.1. Definition und Bedeutung

VHF ist die häufigste supraventrikuläre Rhythmusstörung im Erwachsenenalter. Es darf nur mithilfe des EKG diagnostiziert werden und zeichnet sich hier durch absolut arrhythmisch auftretende QRS-Komplexe ohne abgrenzbare P-Wellen aus. Trotz der Verbesserungen in der Versorgung betroffener Patienten ist das VHF weiterhin eine der häufigsten Ursachen für Schlaganfälle und Herzinsuffizienz. Die Prävalenz der Erkrankung liegt in Deutschland bei Menschen um das 50. Lebensjahr bei 2,5% (Schnabel et al. 2012). Ältere Patienten sind noch stärker betroffen. Laut der Rotterdam-Studie sind in Europa bis zu 17,8% der über 84-jährigen betroffen (Heeringa et al. 2006). Zudem wird aufgrund bisheriger epidemiologischer Daten ein Anstieg der Prävalenz prognostiziert (Krijthe et al. 2013).

Dabei stellt nicht nur die Krankheit selbst ein Problem dar, sondern auch die möglichen Folgeerkrankungen wie Herzinsuffizienz und Schlaganfall, die zu einer erhöhten Mortalität führen. (Stewart et al. 2002).

2.1.2. Ursachen

VHF ist ein multifaktorielles Geschehen. Man unterscheidet das sogenannte „lone atrial fibrillation“ bei Herzgesunden ohne zusätzliche Herzerkrankung oder Risikofaktoren, welches ca. 30% der Fälle von VHF ausmacht und besonders häufig bei jungen Patienten auftritt (Chimenti et al. 2010). Häufiger jedoch ist eine strukturelle Herzerkrankung die Ursache für die Entstehung von VHF (Wyse et al. 2014). Besonders häufig finden sich zum Beispiel eine arterielle Hypertonie, eine koronare Herzerkrankung oder eine Herzinsuffizienz. Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass Faktoren wie eine Adipositas, ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom oder ein stark ausgeprägter Ausdauersport zur Entwicklung des VHF beitragen können (Calvo et al. 2016, Qureshi et al. 2015) und eine Gewichtsabnahme zu einem Rückgang des VHF führen kann (Pathak et al. 2015).

Mit zunehmender Dauer des VHF kommt es zu einem Remodelling der Strukturen in den Ventrikeln und Vorhöfen. Vor allem in den Vorhöfen kommt es zur Umwandlung von Fibroblasten in Myofibroblasten, was zu einer Fibrose und einem bindegewebigen Umbau der Vorhöfe führt. Dadurch kommt es zu einer elektrischen Dissoziation zwischen den

Muskelbündeln, die eine lokal heterogene Überleitung der elektrischen Reize zur Folge hat. Es entstehen viele kleine re-entry-Kreisläufe, die die Arrhythmie im weiteren Verlauf unterhalten (Nguyen et al. 2009).

2.1.3. Klassifikation

Das VHF wird nach Auftreten, Dauer und Therapieoptionen der Flimmerepisoden klassifiziert. Tabelle 1 gibt dazu eine Übersicht.

Tabelle 1: **VHF-Klassifikation**

Erstmals diagnostiziertes VHF	Erstdiagnose eines VHF, unabhängig von der Dauer der Arrhythmie sowie dem Auftreten oder der Schwere von Symptomen
Paroxysmales VHF	meist innerhalb von 48h selbst limitierende VHF-Episoden
Persistierendes VHF	VHF für länger als sieben Tage, auch mit flimmerfreien Episoden bei Durchbrechung mittels elektrischer oder medikamentöser Kardioversion
Lang anhaltendes persistierendes VHF	Kontinuierliches VHF für mindestens ein Jahr, wenn eine rhythmuskontrollierende Therapie-Strategie vorgesehen ist
Permanentes VHF	Kontinuierliches VHF, welches von Patient (und Arzt) akzeptiert ist und bei dem keine Rhythmuskontrolle vorgesehen ist

VHF-Klassifikation nach Auftreten der Flimmerepisoden. Modifiziert nach Kirchhof et al. (2016).

2.1.4. Symptome

VHF kann völlig symptomlos verlaufen oder hochsymptomatisch sein. Zu den möglichen Symptomen gehören Palpitationen, Thoraxschmerz, Dyspnoe und Leistungsminderung. Seltener sind Schwindel und Polyurie zu beobachten. Bei betroffenen Patienten kann ein erheblicher Leidensdruck entstehen. Die Symptomlast wird mithilfe eines 2014 modifizierten EHRA-Scores objektiviert. Dieser Score wird in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: **modifizierter EHRA-Score**

mEHRA-Score	Symptome	Beschreibung
1	keine	
2a	mild	Tägliche Aktivität nicht beeinträchtigt, Patient von Symptomen nicht eingeschränkt
2b	moderat	Tägliche Aktivität nicht beeinträchtigt, Patient fühlt sich von Symptomen gestört
3	schwer	Tägliche Aktivität beeinträchtigt
4	behindernd	Tägliche Aktivität nicht möglich

mEHRA-Score zur Abschätzung der klinischen Symptomatik bei VHF. Modifiziert nach Wynn et al. (2014).

In der SOPAT-Studie konnte gezeigt werden, dass auch Patienten, bei denen ein paroxysmales VHF üblicherweise hochsymptomatisch ist, symptomfreie Phasen mit VHF-Episoden haben (Patten et al. 2004). Es ist deshalb wichtig für die Therapieentscheidung nicht nur die Symptomlast als Grundlage heranzuziehen.

Denn neben der Belastung für den Patienten und der Einschränkung der Lebensqualität durch VHF-Episoden gibt es noch schwerwiegende gesundheitliche Risiken, die im folgenden Abschnitt erläutert werden.

2.1.5. Risiken

Durch VHF kommt es zu einem Anstieg der Morbidität und Mortalität. Dieser Umstand wurde in der Framingham-Studie beschrieben (Benjamin et al. 1998). Diese wegweisende Studie untersuchte 5209 Menschen, von denen 621 innerhalb von 40 Jahren VHF entwickelten. Insbesondere die Entwicklung von Komorbiditäten lässt sich in dieser Kohortenstudie gut ablesen. Männer haben demnach bei Vorliegen von VHF ein 1,5-fach und Frauen ein 1,9-fach erhöhtes Risiko für das Versterben an einer Folgeerscheinung der Erkrankung. Der Geschlechterunterschied war signifikant, Frauen verlieren ihren regulären

demographischen Überlebensvorteil, wenn sie von VHF betroffen sind. Hauptursachen für das Versterben der Patienten waren Schlaganfall, KHK und unter „andere kardiovaskuläre Krankheiten“ subsumierte Ursachen. In einer multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass dieser Mortalitätsanstieg auch unabhängig vom vorbestehenden kardiovaskulären Zustand der Patienten oder Klappenerkrankungen auftritt. Das Risiko an einem durch VHF verursachten Tod zu sterben, korrelierte nicht signifikant mit dem Alter. (Benjamin et al. 1998). In einer großen retrospektiven Studie aus den USA konnte das signifikant höhere Vorliegen von zahlreichen Komorbiditäten, wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Klappenerkrankungen, KHK sowie Diabetes mellitus und Bluthochdruck ebenso belegt werden (Naccarelli et al. 2009). Die Häufigkeit des Auftretens von Schlaganfällen wird bei Männern mit VHF verdoppelt und bei Frauen sogar verfünffacht (Stewart et al. 2002). Aus dem individuellen Risiko bei Vorliegen eines VHF sowie der bestehenden Symptomatik leitet sich die jeweilige Indikation zur Differenzialtherapie ab.

2.1.6. Prävalenz

Die Prävalenz von VHF in Deutschland wird in der Gutenberg-Gesundheitsstudie bei Menschen mittleren Alters mit 2,5 % angegeben. (Schnabel et al. 2012) Generell nimmt die Inzidenz des VHF mit dem Alter zu. Es wird vermutet, dass die Häufigkeit der Erkrankung generell ansteigt und weiter ansteigen wird. Miyasaka et al. belegten in den USA einen relativen Inzidenzanstieg von 12% in 21 Jahren (Miyasaka et al. 2006). In Island konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz bei älteren Patienten (85-99 Jahre) um 3,8% pro Jahr stieg. Bei Frauen konnte dieser Effekt schon bei den über 65-jährigen signifikant belegt werden, hier betrug der Inzidenzanstieg 2,1% pro Jahr (Stefansdottir et al. 2011). Abbildung 1 zeigt den prognostizierten Prävalenzanstieg in den Niederlanden, für Deutschland muss eine ähnliche Entwicklung erwartet werden.

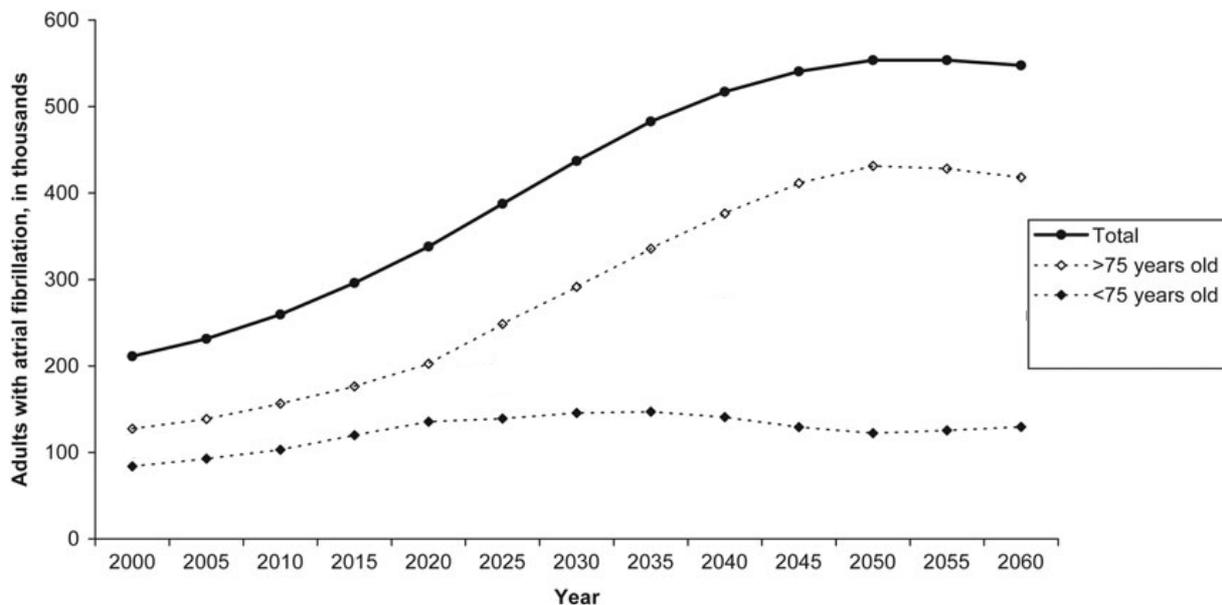


Abbildung 1: Prävalenzanstieg des VHF in den Niederlanden. Obere Kurve: gesamt, mittlere Kurve: über 75-jährige Patienten, untere Kurve: unter 75-jährige Patienten. Modifiziert nach Krijthe et al. (2013)

Es besteht außerdem ein Geschlechterunterschied in der Prävalenz. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Alonso et al. belegten ein relatives Risiko von 1,54 (Alonso et al. 2009). In Zusammenschau dieser Erkenntnisse ist festzuhalten, dass die Detektion und Therapie des VHF nicht nur entscheidende Bedeutung für den Verlauf der Patienten hat, sondern wegen der Häufigkeit der Rhythmusstörung auch eine gesundheitsökonomische Dimension besitzt.

2.2. Lebensstiländerungen und Medikamentöse Therapie

Gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) gibt es vier Säulen der Therapie des VHF: Lifestyle-Modifikation und Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe (prognostische Maßnahmen) sowie Rhythmus- und Frequenzkontrolle (symptomatische Maßnahmen). Letztere ist zum einen medikamentös und zum anderen mit einer Ablation zu erreichen (Kirchhof et al. 2016). Die Abbildung 2 stellt den Ablauf des therapeutischen Work-ups grafisch dar. Es wird insbesondere auf die Differenzierung zwischen Risikostratifikation und therapeutischem Schritt eingegangen, die immer nacheinander erfolgen sollten.

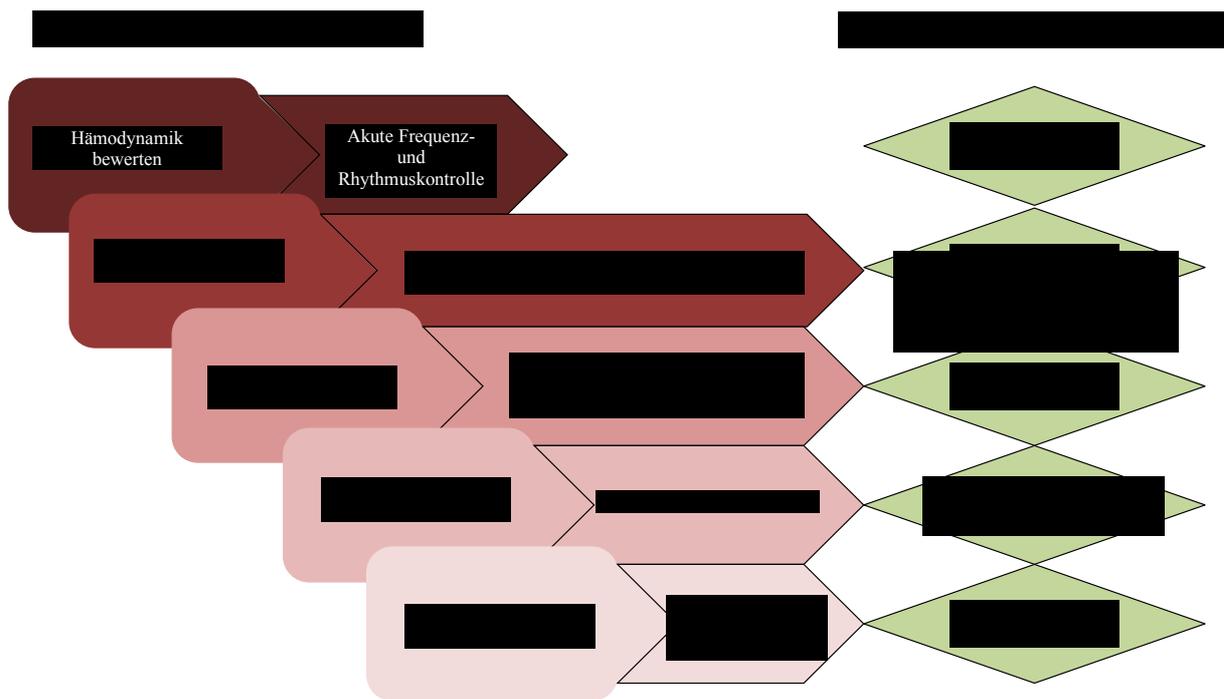


Abbildung 2: *Therapeutische Schritte bei VHF. Links: Assessment; mittig: therapeutische Durchführung; rechts Ziel der Intervention; LV-Funktion: linksventrikuläre Funktion. Modifiziert nach Kirchhof et al. (2016)*

2.2.1. Lifestyle-Modifikation

Bei Auftreten von VHF sind dem Patienten Änderungen seines Lebensstils zu empfehlen. Abed et al. konnten bei adipösen Patienten mit VHF zeigen, dass diese signifikant von einer Gewichtsabnahme profitieren. Es kommt nicht nur zu einer Verringerung der Symptomlast, sondern auch zu einer Verringerung der Häufigkeit und Dauer von Flimmerepisoden (Abed et al. 2013). Körperliches Training kann durch eine Verbesserung des Managements von Risikofaktoren und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz protektiv für das VHF sein. Malmo et al. konnten darüber hinaus nachweisen, dass aerobes Training auch direkt einen günstigen Einfluss auf das VHF hat. Im Kurzzeit- Follow-up zeigten sich die Symptomschwere und -dauer des VHF nach 12 Wochen Intervalltraining signifikant verringert (Malmo et al. 2016). Demgegenüber steht der Einfluss von exzessivem Ausdauertraining als ätiologischer Faktor von „lone atrial fibrillation“, der aber erst bei lebenslang über 2000 Stunden Sport signifikant wird und deshalb für die Masse der Patienten nicht als Argument gegen körperliche Konditionierung gelten kann. Der Zusammenhang muss aber bei Sportlern mit VHF durchaus Beachtung finden (Calvo et al. 2016).

2.2.2. Antikoagulation

Die Indikation zur Antikoagulation steht im Spannungsfeld zwischen dem Risiko einer Blutung und dem Risiko eines Schlaganfalls. Das Schlaganfallrisiko lässt sich mit dem CHA₂DS₂-VASc Score abschätzen, der sich als gutes Instrument zur Risikostratifikation erwiesen hat (Lip et al. 2010). Tabelle 3 gibt eine Übersicht der Faktoren, die diesen Score bestimmen.

Tabelle 3: CHA₂DS₂-VASc Score

Eigenschaft	Ausprägung	Punktzahl
<u>C</u> ongestive heart failure = Herzinsuffizienz	vorhanden	1
<u>H</u> ypertension = arterielle Hypertonie	vorhanden	1
<u>A</u> ge = Alter	≥75 Jahre	2
<u>D</u> iabetes mellitus	vorhanden	1
<u>S</u> troke = Schlaganfall, TIA oder Thrombembolie	stattgehabt	2
<u>V</u> ascular disease = vaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, pAVK, etc.)	stattgehabt/vorliegend	1
<u>A</u> ge = Alter	65-74 Jahre	1
<u>S</u> ex category = Geschlecht	weiblich	1

CHA₂DS₂VASc-Score zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos. Modifiziert nach Lip et al. (2010)

Ab Score-Werten >1 bei Männern und >2 bei Frauen sollte eine OAK eingeleitet werden (Kirchhof et al. 2016). Es gibt Hinweise darauf, dass auch Patienten mit einem Score-Wert von 1 von der Antikoagulation profitieren. In beiden Fällen muss differenziert werden, welche Faktoren den Score-Wert erhöhen. So gilt das weibliche Geschlecht ohne Vorliegen eines weiteren Risikofaktors als sogenannter „weicher“ Faktor und Patientinnen sollten allein wegen des Geschlechts als einziger Risikofaktor nicht antikoaguliert werden. Ein stattgehabter Schlaganfall oder das Alter ab 65 Jahren hingegen kann auch allein die Indikation zur Antikoagulation rechtfertigen. (Chao et al. 2015)

Die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten sollte einen Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 erreichen (Hylek et al. 2003). Go et al. zeigten eine leicht erhöhte Häufigkeit von intrakraniellen Blutungen unter einer oralen Antikoagulation (OAK) auf. Der Anteil betrug 0,46% bei Warfarin-Therapie und 0,23% ohne Therapie. Dieser Nachteil sollte aber zugunsten des deutlich verringerten Schlaganfallrisikos in Kauf genommen werden (Go et al. 2003).

Das Risiko für eine Blutung unter OAK kann mithilfe des HAS-BLED-Scores beschrieben werden, den Pisters et al. anhand einer großen multivariaten Analyse von über 3000 Patienten mit über 50 größeren Blutungsereignissen entwickelten (Pisters et al. 2010). Die Tabelle 4 zeigt die Berechnung des Scores.

Tabelle 4: **HAS-BLED-Score**

Eigenschaft	Bedeutung	Punkte
<u>H</u> ypertension	Blutdruck >160 mmHg systolisch	1
<u>A</u> bnormal liver and renal function	Veränderte Leberwerte und Nieren-Retentionsparameter	1 oder 2
<u>S</u> troke	Stattgehabter Schlaganfall	1
<u>B</u> leeding	Stattgehabte Blutung oder Prädisposition	1
<u>L</u> abile INR	Instabiler INR	1
<u>E</u> lderly	Alter des Patienten über 65 Jahre	1
<u>D</u> rugs or Alcohol	Drogen-oder Alkoholkonsum (≥ 8 Einheiten pro Tag)	1 oder 2

HAS-BLED-Score zur Abschätzung von Blutungsrisiken. Modifiziert nach Pisters et al. (2010)

Bei einem hohen Score-Wert und damit erhöhtem Blutungsrisiko sollte die Behandlung vermeidbarer Blutungsursachen fokussiert und nicht zwangsläufig die OAK beendet werden.

Für die OAK stehen folgende Medikamente zur Verfügung:

- Heparin
- Vitamin K Antagonisten
 - o Phenprocumon
 - o Warfarin (in Deutschland ungebräuchlich)

- Neue (direkte) orale Antikoagulantien = NOAK (zu bevorzugen):
 - o Rivaroxaban (Faktor Xa-Hemmer)
 - o Apixaban (Faktor Xa-Hemmer)
 - o Edoxaban (Faktor Xa-Hemmer)
 - o Dabigatran (Thrombin-Hemmer)

Heparin ist nicht oral zu verabreichen und deshalb für die Dauertherapie ungeeignet. Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS sind zur Schlaganfallprophylaxe nicht geeignet. In einer Metaanalyse von Hart et al. konnte eine relative Risikoreduktion für Schlaganfälle von 39% mit Warfarin gegenüber Thrombozytenaggregationshemmern gezeigt werden. (Hart et al. 2007)

Die größten Vorteile der NOAK gegenüber einer OAK mit Vitamin-K-Antagonisten sind:

- Eine Kontrolle des INR ist nicht notwendig.
- Es gibt Hinweise auf ein geringeres Blutungsrisiko.
- Es besteht kein Überhang.

Douketis et al. zeigten, dass das alleinige Pausieren gegenüber dem Bridging hinsichtlich der Schlaganfälle nicht unterlegen sowie hinsichtlich der Blutungsereignisse sogar überlegen ist. Es muss also unter NOAKs vor Operationen kein Bridging durchgeführt werden (Douketis et al. 2015).

Die aktuelle Studienlage weist auf deutliche Vorteile der NOAK-Dauertherapie im Vergleich zu Warfarin sowohl auf die Reduktion von Schlaganfällen einerseits, als auch der Reduktion von größeren Blutungsereignissen andererseits, hin. In der ARISTOTLE-Studie konnte dieser Vorteil für Apixaban gezeigt werden (Granger et al. 2011). Für Dabigatran war die Re-Ly-Studie wegweisend. Dies Studie ermittelte geringere Schlaganfallraten sowie ein selteneres Auftreten größerer Blutungsereignisse (Connolly et al. 2009, Connolly et al. 2010). Für Edoxaban zeigte die ENGAGE AF-TIMI 48-Studie (Giugliano et al. 2013) einen Vorteil hinsichtlich Blutungen. Bei der geringeren Dosis Edoxaban (30mg) konnte ein selteneres Auftreten von Schlaganfällen und Embolien gezeigt werden. Für Rivaroxaban gilt die ROCKET-AF-Studie als Landmark-Studie. Sie zeigte, dass Rivaroxaban gegenüber Vitamin-K-Antagonisten nicht unterlegen war (Patel et al. 2011). Ruff et al. fassten diese Ergebnisse in einer Metaanalyse zusammen. Sie stellten fest, dass die NOAK im Allgemeinen ein besseres Profil hinsichtlich der Senkung der Schlaganfall- und systemische Embolieraten (ein Minus von 19% im Vergleich zu Warfarin) aufwiesen. Es kamen aber mehr gastrointestinale Blutungen vor. Insgesamt war das Gesamtüberleben unter NOAK verbessert (Ruff et al. 2014).

Nicht indiziert sind NOAK bei Patienten mit mechanischer Herzklappe (Eikelboom et al. 2013) sowie bei bestehender mittlerer bis schwerer Mitralstenose (Evidenzlevel C, Expertenmeinung) (Kirchhof et al. 2016).

Ein vermeintlicher Nachteil der NOAK ist der Umgang mit lebensbedrohlichen Blutungen unter dieser Antikoagulation. Während bei Blutungen unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten Gefrierplasma, Prothrombin-Komplex-Konzentrat oder eine Kombination aus beidem (bestes Outcome) eingesetzt werden kann (Parry-Jones et al. 2015), scheint dies bei Patienten unter NOAK nicht im gleichen Maße effektiv zu sein. Tierexperimente zeigten aber auch eine Blutungsreduktion (Herzog et al. 2015). Besser wären gezielte Antidote, die zum Teil seit kurzem zugelassen oder in der Entwicklung sind. Für Dabigatran steht seit 2015 Idarucizumab als Antidot zur Verfügung (Pollack et al. 2015), das bei akuten Blutungen unter Dabigatran eine mittlere Blutungsbeendigung nach 2,5 Stunden zeigte (Pollack et al. 2017). Für Faktor Xa-Inhibitoren wurde Andexanet alpha entwickelt (Siegal et al. 2015) Ciraparantag soll demnächst auf den Markt kommen und bei der Therapie mit direkten Faktoren-Hemmern und Enoxaparin gleichermaßen wirken (Crowther und Crowther 2015).

In Zusammenschau dieser Studienergebnisse sollte bei einer Neueinstellung auf eine OAK primär die Therapie mit NOAK erfolgen. Bei Einsatz von Phenprocumon muss die regelmäßige und korrekte INR-Bestimmung und Einhaltung eines Ziel-INR von 2-3 gewährleistet sein (Kirchhof et al. 2016).

2.2.3. Rhythmus- und Frequenzkontrolle

Bezüglich der spezifischen Therapie des VHF gibt es zwei mögliche Varianten. Zum einen ist es möglich eine Frequenzkontrolle anzustreben. Folgende Medikamente stehen für diesen Therapie-Ansatz zur Verfügung:

- Kardioselektive Betablocker
- Digitalis (Digoxin und Digitoxin)
- Kalziumkanalblocker vom Diltiazem- und Verapamil- Typ

Betablocker erhöhen bei Vorliegen eines VHF ohne Herzinsuffizienz zwar nicht das Überleben (Mulder et al. 2012, Kotecha et al. 2014), zeigen aber eine gute Kontrolle der Frequenz und können Symptome verringern. Da sie dem Patienten zudem nicht schaden, sind sie anwendbar (Kirchhof et al. 2016).

Die Daten zur Nutzung von Digoxin bei VHF sind unvollständig. Es gilt als suffizient zur Frequenzkontrolle und Symptomlinderung (Ziff und Kotecha 2016). Das Überleben kann

jedoch vermutlich nicht verbessert werden. Es gibt Hinweise auf eine reduzierte Rate an Krankenhauseinweisungen (Digitalis Investigation 1997).

Auf Kalziumkanalblocker vom Verapamil-Typ sollte im Falle einer reduzierten LVEF <40% wegen ihrer negativ inotropen Wirkung verzichtet werden (Goldstein et al. 1991) Ulimoen et al. sahen einen Vorteil der Kalziumkanalblocker gegenüber Betablockern bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion. Innerhalb der Kalziumkanalblocker wurde Diltiazem hinsichtlich Frequenzreduktion und Symptomreduktion günstiger als Verapamil eingestuft (Ulimoen et al. 2013).

Untersuchungen von Nikolaidou und Channer legten nahe, dass die Kombination von Digoxin mit Betablockern oder Kalziumkanalantagonisten die beste Therapiestrategie darstellt. Die Feststellung wurde allerdings schon von den Autoren wegen der geringen Datenlage in Frage gestellt. Es bleibt demzufolge eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung (Nikolaidou und Channer 2009)

Auch eine Anzahl Antiarrhythmika senkt die Herzfrequenz, sollte aber in der Regel der antiarrhythmischen (rhythmuserhaltenden) Therapie vorbehalten bleiben. Amiodaron kommt einzig bei Versagen der sonstigen frequenzkontrollierenden Arzneimittel, insbesondere bei gleichzeitig vorliegender Herzinsuffizienz eine Bedeutung bei der Frequenzkontrolle zu (Kirchhof et al. 2016).

Entgegen der früherer Annahmen, dass eine strikte Frequenzkontrolle mit Werten unter 80 Schlägen pro Minute protektiv für kardiovaskuläre Ereignisse sei, konnte 2010 in der RACE II-Studie nachgewiesen werden, dass eine moderate Kontrolle mit <110 Schlägen/min bei Patienten mit permanentem VHF ein besseres Outcome hatte. Die Inzidenz für Schlaganfälle, Embolien, andere kardiovaskuläre Ereignisse und Krankenhauseinweisungen lag bei moderater Kontrolle 2% unter der Inzidenz bei strikter Frequenzkontrolle (Van Gelder et al. 2010).

Eine zweite Möglichkeit der Therapie des VHF ist die Rhythmuskontrolle, die nur bei Patienten durchgeführt werden sollte, die auch nach adäquater Frequenzkontrolle symptomatisch bleiben oder bei denen ein dringender Wunsch zur Rhythmisierung bei neu aufgetretenem VHF besteht. Diese Empfehlung ergibt sich aus der fehlenden Verbesserung des Überlebens beim Vergleich von Rhythmus- und Frequenzkontrolle. In der AFFIRM-Studie trat der primäre Endpunkt Tod in der Frequenzkontroll-Gruppe in 25,7% der Fälle ein, in der Rhythmuskontroll-Gruppe in 26,7% der Fälle. Die Frequenzkontroll-Gruppe zeigte allerdings mehr Krankenhauseinweisungen und arzneimittelbedingte Nebenwirkungen (Wyse et al. 2002). Die fehlende Verbesserung des Outcome in der oben genannten Studie hängt aber

möglichweise von der Methode der Rhythmuskontrolle ab. In dieser Studie wurden Antiarrhythmika eingesetzt, die selbst nachteilige Effekte für die Patienten haben können. Sollten die Verfahren, bei denen eine Ablation zur Anwendung kommt, sich in Zukunft noch weiter verbessern, werden diese Ergebnisse neu evaluiert werden müssen.

Zur medikamentösen Langzeitstabilisierung des Sinusrhythmus werden anhand der aktuellen Leitlinien die folgenden Medikamente empfohlen (Kirchhof et al. 2016):

- Flecainid (Klasse Ic Antiarrhythmikum)
- Propafenon (Klasse Ic Antiarrhythmikum)
- Amiodaron (Klasse III Antiarrhythmikum)
- Dronedaron (Klasse III Antiarrhythmikum)
- Sotalol (Klasse III Antiarrhythmikum)

Ohne Vorliegen von begleitenden strukturellen Herzerkrankungen sollte Dronedaron (Singh et al. 2007), Flecainid (Kirchhof et al. 2012) oder Propafenon (Roy et al. 2000) verwendet werden. Der Einsatz von Sotalol ist ebenso möglich. Es besteht aber ein erhöhtes Risiko von Torsade des pointes Tachykardien, insbesondere bei gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz (Akkumulation) und linksventrikulären Hypertrophie (Fetsch et al. 2004). Bei Patienten mit KHK oder signifikanten Klappenerkrankungen stehen Dronedaron, Sotalol und Amiodaron zur Verfügung. Amiodaron sollte dabei in der Regel Sotalol vorgezogen werden, da es eine längere Spanne bis zum Wiederauftreten von VHF hat (Singh et al. 2005). Es sind aber die insgesamt häufigeren extrakardialen Nebenwirkungen durch Akkumulation des Amiodarons zu beachten, die beispielsweise zu Hornhautablagerungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen und Pneumonitis führen können (Wolkove und Baltzan 2009, Harris et al. 1983). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist der Einsatz von Amiodaron die einzige medikamentöse Therapieoption, da es unter diesem Medikament nicht zu einer Erhöhung der Mortalität kommt (Singh et al. 1995, Julian et al. 1997).

Diese Erkenntnisse wurden in einer größeren Metaanalyse von Freemantle et al. zusammengefasst. Die Untersucher zeigten, dass Amiodaron in der Dauertherapie die größte antiarrhythmische Wirksamkeit hat, aber auch die größte Wahrscheinlichkeit für extrakardiale Nebenwirkungen aufweist. In dieser Studie wurde darüber hinaus ein verringertes Schlaganfallrisiko bei Dronedarongabe nachgewiesen (Freemantle et al. 2011).

2.3. Ablation

Eine weitere Möglichkeit der Rhythmuskontrolle stellt die Ablation der Pulmonalvenen dar, die im folgenden Abschnitt erläutert wird.

2.3.1. Pathophysiologische Grundlagen und Anatomie der Pulmonalvenen

Anatomisch gibt es in der Regel vier Pulmonalvenen, jeweils zwei (obere und untere) rechts (right superior pulmonary vein = RSPV, right inferior pulmonary vein = RIPV) und links (left superior pulmonary vein = LSPV und left inferior pulmonary vein = LIPV). Diese transportieren oxygeniertes Blut aus der Lunge in den linken Vorhof, von dort wird es über den linken Ventrikel in den Körperkreislauf gepumpt. Haissaguerre et al. konnten ektope Erregungen bei medikamentös therapierefraktärem VHF bei 94% der Patienten in den Pulmonalvenen nachweisen. In dieser Studie wurden 65 Foci nachgewiesen, davon 31 in der LSPV, 11 in der LIPV, 17 in der RSPV und sechs in der RIPV. (Haissaguerre et al. 1998). Abbildung 3 zeigt die Darstellung einer LIPV mit Kontrastmittel und den Ursprung sowie Übergang der ektopen Erregung auf den Vorhof. Zusätzlich sind die entsprechend abgeleiteten Signale dargestellt.

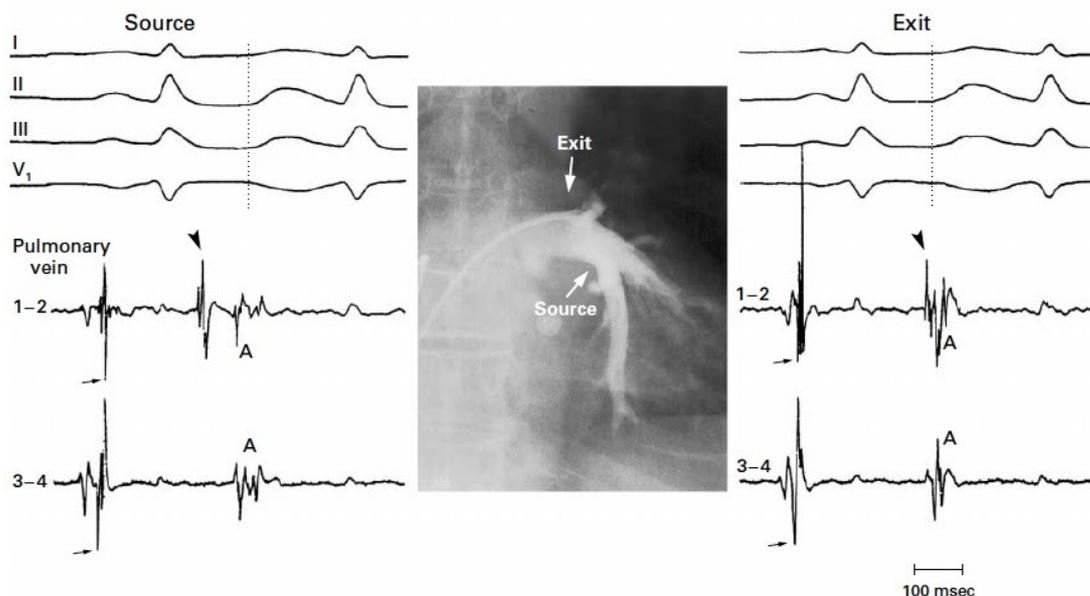


Abbildung 3: Röntgenologische und elektrische LIPV- Darstellung. LIPV in KM-Darstellung (Mitte) mit Zuordnung der Ableitung ektoper Signale. Modifiziert nach Haissaguerre et al. (1998)

Neben den regulären, einzelnen Mündungen der Pulmonalvenen in den Vorhof kommen auch gemeinsame Einmündungen der beiden ipsilateralen Pulmonalvenen in den Vorhof (sogenannte „common ostiums“) vor. Diese Variation ist selten. Sie wurde von Yu et al. bei 0,9% der Patienten, die eine PVI erhielten, beschrieben. Sie kann aber eine Schwierigkeit bei der Ablation darstellen, da der Durchmesser der Mündung dadurch wesentlich größer wird (Yu et al. 2008).

2.3.2. Einführung der Ablationstherapie

Nach der Entdeckung ektopter Erregungen in den Pulmonalvenen, als mögliche Trigger für das Auftreten von VHF, wurde die elektrische Isolation der Pulmonalvene als Therapieverfahren eingeführt. Dabei erfolgt die elektrische Isolierung der Pulmonalvene vom Vorhof durch die Anlage einer Läsion um die Pulmonalvene. Die zuerst genutzte Energiequelle zur Erzeugung einer linearen Läsion war Hochfrequenzstrom (RF). Es waren bei Durchführung eines Mappings im Mittel $4,5 \pm 2$ Applikationen je Pulmonalvene notwendig (Haissaguerre et al. 1998). Der Erfolg der Therapie wurde später als direkt abhängig von der Unterbindung des lokalen Pulmonalvenen-Potentials erkannt. Es wurde eine Erfolgsrate von 90% bei vollständiger elektrischer Isolation einer Erfolgsrate von 55% bei nicht vollständiger Ablation gegenübergestellt (Haissaguerre et al. 2000). Für diese Erfolgsraten waren allerdings bis zu vier Sitzungen (Ablationen) nötig. Die Überlegenheit dieser Therapie gegenüber der wiederholten medikamentösen Therapie nach dem Versagen eines Medikamentes konnte im weiteren Verlauf nachgewiesen werden (Wilber et al. 2010).

2.3.3. Entstehung der Kryoballon-Technik

Am Montreal Heart Institute konnte zum ersten Mal die Kälteapplikation als weitere mögliche Energiequelle zur elektrischen Isolation aufgezeigt und am Menschen angewendet werden (Dubuc et al. 2001). Im Folgenden entwickelte sich diese Herangehensweise auch für die PVI. Zum einen gab es von Wong et al. beschriebene punktförmige Kryo-Katheter, die sich in der Anwendung als sehr zeitaufwändig und wenig erfolgreich herausstellten (Wong et al. 2004). Zum anderen wurden zirkuläre Katheter entwickelt, die weniger Applikationen und kürzere Untersuchungszeiten ermöglichten. Von Tse et al. werden Erfolgsraten von 56% (kein VHF mehr) bis 76% (inklusive Patienten mit Beschwerdebesserung) beschrieben (Tse et al. 2003). Skanes et al. erreichten Erfolgsraten bis 22% bei einem 14-monatigen Follow-up. Sie diskutierten erstmals, dass die nicht vollständige Okklusion (und ein dadurch weiterhin bestehender Blutstrom), der zu isolierenden Pulmonalvene, eine Ursache der inkompletten Pulmonalvenenisolation und damit einer höheren Rezidivrate sein könnte (Skanes et al. 2005). Dieser Überlegung folgte die Entwicklung eines Kryoballon-Systems, das eine zirkumferenzielle Ablation ermöglicht und zugleich einen vorübergehenden Verschluss der Pulmonalvene sicherstellt. Sarabanda et al. erprobten diese Technik an Hunden und konnten gute Isolationsraten (83% der Pulmonalvenen) erreichen. Die Untersucher zeigten, dass die Isolationswirkung nur erfolgreich war, wenn kein Blutfluss neben dem Ballon bestehen blieb

(100% Erfolg im 1-Woche Follow-up gegenüber 0% bei Leckage) (Sarabanda et al. 2005).
Abbildung 4 stellt die Methode der RF und die Ablation mit dem Kryoballon im Vergleich dar.

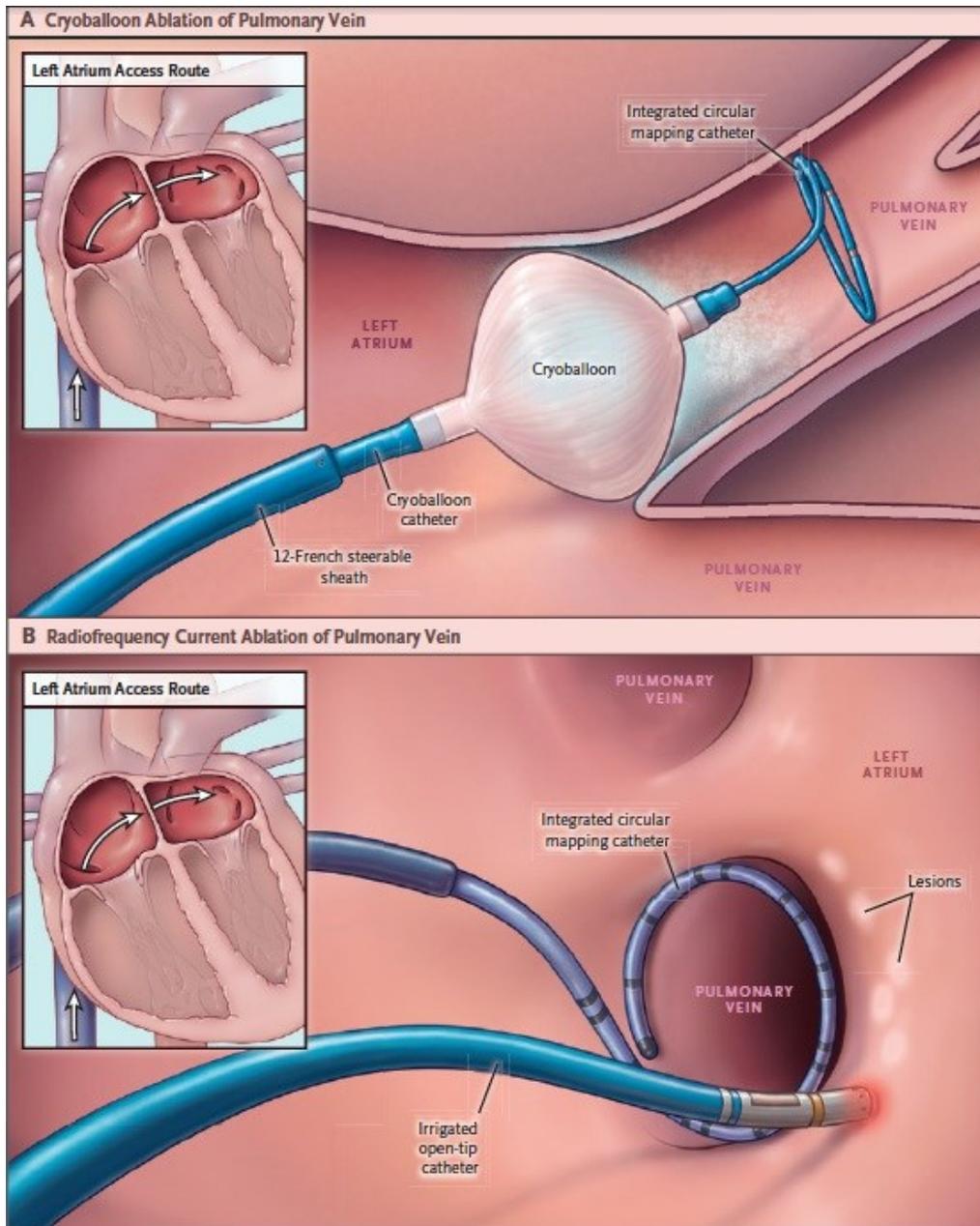


Abbildung 4: Darstellung der verschiedenen Katheterablationstechniken und der entstehenden Läsionen. A: Kryoballonablation, Ballon in Position der Ablation, Entstehung einer kreisförmigen Läsion. B: RF, der RF-Katheter erzeugt punktförmige Läsionen. Kleines Bild in beiden Varianten: Zugang zum linken Vorhof durch transseptale Punktion. Modifiziert nach Kuck et al. (2016)

Die STOP AF Studie konnte dann nachweisen, dass zur Vorhofflimmerbehandlung bei Patienten, bei denen sich eine primär medikamentöse Therapie als unwirksam erwiesen hat, die Kryoballoonablation der wiederholten medikamentösen Therapie überlegen ist. Der Langzeiterfolg betrug 57,7% nach Ablation und nur 7,3% nach Therapie mit einem anderem Antiarrhythmikum (Packer et al. 2013).

2.3.4. Vergleich der verschiedenen Energiequellen zur Pulmonalvenenisolation

Im Tierexperiment konnten Khairy et al. zeigen, dass die RF-Technik eine höhere Neigung zur Thrombenbildung aufwies (75,8%) als die Kryoablationstechnik (30,1%, $p < 0,05$). In beiden Untersuchungsarmen wurde Heparin gegeben (Khairy et al. 2003). Eine andere mögliche Komplikation stellen Pulmonalvenenstenosen dar. Sie beschreiben eine Einengung des Diameters der Pulmonalvene um mindestens 50% (Packer et al. 2013). Sie kamen unter Anwendung der RF-Technik in ca. 3% der Fälle vor. (Haissaguerre et al. 2000). Die Raten an Pulmonalvenen-Stenosen bei der Kryoablationstechnik wurden zwischen 0% (Neumann et al. 2008) und 3,1% (Packer et al. 2013) angegeben.

Bei Hunter et al. wurde die Kryoballoon-Technik hinsichtlich der 1-Jahres Erfolgsrate gegenüber der RF-Ablationstechnik als überlegen beschrieben (67% vs. 47%). Es handelt sich dabei aber um eine unizentrische Studie (Hunter et al. 2015). In der aktuellen „Fire and Ice“-Studie wurde multizentrisch und randomisiert die Gleichwertigkeit der Kryoballoon-Technik nachgewiesen (HR 0,96, $p < 0,001$). Vorteil der RF war, dass keine Phrenicusläsionen vorkamen (in der Kryoballoon-Gruppe 2,7%, $p = 0,001$). Die Kryoballoon-Technik zeichnet sich dagegen durch eine im Mittel um 16 Minuten ($p < 0,001$) kürzere Prozedurdauer aus. Unterschiede im Vorkommen von thrombembolischen Ereignissen oder Pulmonalvenenstenosen konnten nicht bestätigt werden. (Kuck et al. 2016)

3. Ziele der Arbeit

Diese Arbeit befasst sich mit der PVI mittels Kryoballontechnik, wie sie im Uniklinikum Jena als primäre interventionelle Therapie des VHF durchgeführt wird. Sie soll dazu dienen, die Qualität dieser Intervention in Bezug auf Langzeiterfolg und Komplikationen zu evaluieren. Mithilfe der vorliegenden Studie sollen zum einen kritische Fragen nach den Ergebnissen beantwortet werden wie:

- Wie hoch ist die Erfolgsquote der Therapie, auch im Vergleich mit den Angaben der aktuellen internationalen Literatur?
- Was sind Gründe für eventuelle Abweichungen?
- Besteht eine Lernkurve bei den Untersuchern?
- Welche Komplikationen kommen wie oft vor?

Die Beantwortung dieser Fragen soll dazu genutzt werden die Prozesse weiter zu optimieren und die Erfolgsrate zu erhöhen. Diese Arbeit versucht dafür folgende Fragen zu beantworten:

- Welche Prädiktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines Langzeiterfolges nach Intervention?
- Wie kann der Therapieerfolg weiter verbessert werden?
- Gibt es eine Abhängigkeiten der Komplikationen von bestimmten Parametern?

4. Methodik

4.1. Patienten

Es besteht ein positives Votum der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena an der Medizinischen Fakultät zum Studienkonzept und der damit verbundenen Recherchearbeit an vertraulichen Patientendaten sowie der Kontaktaufnahme zu einzelnen Patienten. Die Bearbeitungsnummer lautet 4695-02/16.

Die Auswahl der Patienten erfolgte mittels der Dokumentation des Herzkatheterlabors und der rhythmologischen Ambulanz. Es wurden alle Patienten ermittelt, die zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2014 einer PVI mittels Kryoballontechnik unterzogen wurden. Die Gesamtzahl der ermittelten Patienten betrug 174. Davon mussten zwei Patienten wegen des Umstiegs auf die Radiofrequenzablation bei defekter Kryo-Konsole ausgeschlossen werden. Ein Patient musste ausgeschlossen werden, weil er sich in keinem der verfügbaren Datenverarbeitungssysteme wiederfand. In diesem Fall muss von einem Dokumentationsfehler in den Unterlagen des Herzkatheterlabors ausgegangen werden. Fünf Patienten mussten nach Sichtung der Ambulanzbriefe und telefonischer und postalischer Nachverfolgung als „lost to follow-up“ klassifiziert und somit ausgeschlossen werden. Es ergab sich die Zahl von 166 Patienten.

Für diese Untersuchungen wurden die Entlassungsbriefe, EKG, Echokardiographien, Ablationsprotokolle und Ambulanzbriefe ausgewertet. In Gesamtschau aus Anamnesen und ärztlichen Befunden wurde die Entscheidung „Rezidiv“ und „Kein Rezidiv“ getroffen.

Patientenfälle wurden beim Eintritt folgender Ereignisse als „Rezidiv“ klassifiziert:

- Wiederauftreten eines VHF nach mehr als drei Monaten, aber weniger als 12 Monaten, oder nach weniger als drei Monaten mit Persistenz im 12-monatigen Beobachtungszeitraum, nachgewiesen durch
 - o EKG-Aufzeichnung
 - o 24h-EKG-Dokumentation
 - o Anamnestisch glaubhaft beschriebene Episode (Einschätzung durch einen Facharzt in der Rhythmussprechstunde)
- Eine durchgeführte Re-Ablation innerhalb von 12 Monaten nach primärer Ablation.

Patientenfälle wurden bei folgenden Kriterien als „Kein Rezidiv“ klassifiziert:

- Keine Episoden von VHF innerhalb der ersten 12 Monate nach Ablation

- Das Auftreten eines Frührezidives in den ersten 3 Monaten nach Ablation mit Termination durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion wurde nicht als Rezidiv gewertet.
- Das Neuauftreten eines typischen Vorhofflatterns wurde ebenfalls nicht als Rezidiv gewertet.

52 Patienten. wurden darüber hinaus postalisch zu Ihren Beschwerden nach Ablation befragt. 41 Patienten. sendeten den Fragebogen (s. Anhang) ausgefüllt zurück. Weitere sechs Patienten. konnten telefonisch erreicht und befragt werden. Bei den Telefongesprächen erfolgte die Befragung analog zur schriftlichen Durchführung durch Vorlesen des Fragebogens.

4.2. Methoden

4.2.1. Durchführung der Kryoballonablation

Im Folgenden soll die Durchführung der PVI mit dem Kryoballon, wie sie am Universitätsklinikum Jena durchgeführt wird, genauer beschrieben werden. Vor der Intervention erfolgte die ausführliche Aufklärung. Das Einverständnis des Patienten wurde nach ausreichender Bedenkzeit eingeholt. Bei allen Patienten erfolgte vor der Ablation eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss von Thromben oder strukturellen Auffälligkeiten am intraatrialen Septum.

Unter Lokalanästhesie mit Xylocitin (2%) erfolgte die Punktion der Arteria und Vena femoralis, wobei initial der arterielle Zugang (5 French) und ein venöser Zugang (6 French) über die linke Leiste und ein venöser Zugang (7 French) über die rechte Leiste erfolgte. Später erfolgten alle Punktionen über die rechte Leiste des Patienten (in Abhängigkeit vom Untersucher). Ein 10-poliger Elektrophysiologie-Katheter wurde in den Koronarsinus vorgeschoben und ein Pigtailkatheter wurde über die A. femoralis vor die Aortenklappe gelegt. Im Anschluss erfolgte die transeptale Punktion unter Nutzung der SL1-Schleuse in RAO 25° und LAO 40° Projektion, in der Regel unter rein fluoroskopischer Kontrolle (bei zwei Patientin erfolgte bei komplexer Anatomie die transeptale Punktion unter Nutzung der transösophagealen Echokardiographie). Nach der erfolgreichen transeptalen Punktion erfolgte die ACT (activated clotting time)-gestützte Heparinisierung mit unfraktioniertem Heparin und einer Ziel-ACT von 250-350s. Die Heparinisierung erfolgte unabhängig von einer bestehenden OAK. Die OAK mit Vitamin-K-Antagonisten wurde ab 2013 vor der Prozedur nicht mehr pausiert (Ziel-INR 2-2,5), eine Antikoagulation mit NOAK wurde am

Morgen der Prozedur pausiert und am Abend fortgeführt. Die SL1-Schleuse (St. Jude Medical, Inc. Little Canada, MN, USA) wurde über einen Amplatzer-Draht auf eine steuerbare Kryo-Schleuse (KryoCath® Medtronic, Inc. Minneapolis, MN, USA) gewechselt. Im Anschluss erfolgte die selektive Darstellung aller vier Pulmonalvenen mit Kontrastmittel (KM). Daraufhin wurde, abhängig vom Diameter der Pulmonalvenen ein 23mm (4 Patienten) oder 28mm Kryoballon (Arctic Front®, später Arctic Front Advance®, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) über die steuerbare Kryo-Schleuse vorgeschoben. Unter fluoroskopischer Kontrolle erfolgte die Positionierung des Kryoballons. Der Grad der Okklusion der Pulmonalvenen wurde durch eine KM-Gabe über den Kryoballon visualisiert. Die Okklusion war das Maß des temporären Verschlusses des Pulmonalvenenostiums. Die unvollständige Okklusion wurde durch den Rückfluss des KM festgestellt. Daraufhin wurde die PVI in der Reihenfolge LSPV, LIPV, RSPV und RIPV durchgeführt. Mithilfe flüssigen Stickstoffes wurde der Ballonkatheter dazu zirkulär auf Temperaturen zwischen -30 und -60°C abgekühlt. Dieser Vorgang wurde mindestens zweimal pro Vene durchgeführt (initial 5 min pro Friervorgang, nach Einführung des Arctic Front Advance®-Ballons 4 min pro Friervorgang) und nach Entscheidung des Untersuchers ggf. mehrfach wiederholt. Bei der Kälteabgabe in der RSPV wurde die Zwerchfellbeweglichkeit fluoroskopisch durch Atemmanöver bzw. durch Phrenicusstimulation mithilfe eines Elektrophysiologiekatheters (platziert in der V. cava superior) kontrolliert. Diese Maßnahmen wurden durchgeführt, um das Auftreten einer Phrenicusläsion (PNP) mit konsekutiver Zwerchfellparese zu verhindern. Bei Zeichen einer beginnenden PNP wurde die Kälteapplikation sofort unterbrochen. Wenn das VHF nach Isolation aller vier Pulmonalvenen nicht sistierte, erfolgte eine medikamentöse oder eine elektrische Kardioversion. Die medikamentöse Kardioversion erfolgte intravenös mit Flecainid (schrittweise 25-100 mg) oder Amiodaron (300 mg). Die elektrische Kardioversion erfolgte synchronisiert mit 150 bis 300 Joule (Kurznarkose mit Etomidate intravenös). Nach der Entfernung des Kryoballons und der Schleusen aus dem linken Vorhof wurde die Heparinwirkung ggf. mit Protamin antagonisiert und für einen suffizienten Verschluss der Wunde ein venöser Druckverband angelegt. Später erfolgte der Verschluss der venösen Punktionsstelle mit einer Z-Naht ohne Antagonisierung der Heparinwirkung. Der Verschluss der arteriellen Punktionsstelle erfolgte mit einem Angioseal-Verschluss. Ein Perikarderguss wurde am Ende der Prozedur mit einer transthorakalen Echokardiographie ausgeschlossen. Bei unkompliziertem Verlauf erfolgte im Anschluss eine vierstündliche Blutdruck- und eine 12-stündliche EKG-Überwachung der Patienten auf der kardiologischen Normalstation.

4.2.2. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Berechnung der Daten erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel® für Mac Version 14.7.1 (Microsoft Inc. Redmond, WN, USA) und dem Statistikprogramm SPSS® für Windows, Version 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Für alle quantitativen Messgrößen werden die statistischen Kennwerte Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) bzw. Prozent (%) angegeben. Der Vergleich unabhängiger Stichproben bei nominalskalierten Variablen erfolgte mit dem t-Test mit zweiseitiger Fragestellung, eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Die Stichproben wurden zuvor mittels Histogramm auf eine Normalverteilung überprüft. Die Bestimmung des Therapieeffektes in einer normalverteilten Stichprobe erfolgte mit dem gepaarten t-Test, ebenfalls mit zweiseitiger Fragestellung. Beim Vergleich der Erfolgsraten, Durchleuchtungszeit und KM-Gabe nach Jahrgängen wurde die Bonferroni-Korrektur für wiederholte Tests angewendet. Die als signifikant angesehene Irrtumswahrscheinlichkeit p betrug dann $\frac{0,05}{2}$, $\frac{0,05}{3}$ bzw. $\frac{0,05}{4}$ (= 0,025; 0,0167 bzw. 0,0125).

Zum Vergleich diskret skaliertes oder dichotomer Variablen wurde der χ^2 -Test verwendet, bei einer zu erwartenden Häufigkeit von < 5 in einer Zelle der exakte Test nach Fisher, jeweils mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$.

Der Einfluss multipler Kovariaten auf eine dichotom verteilte abhängige Variable wurde mit der binären logistischen Regressionsanalyse getestet (stufenweiser Einschluss). Nominalskalierte Kovariaten wurden kategorisiert, die Berechnung wurde mit und ohne Kategorisierung der nominalskalierten Variablen durchgeführt. Ein $p < 0,05$ für die einzelnen Kovariaten im Modell wurde als signifikant angesehen. Das relative Risiko (Odd's ratio) einschließlich der 95%-Konfidenzintervalle (95%CI) wurde bestimmt.

Kaplan-Meier-Modelle wurden für zeitabhängige Ergebnisse aufgestellt, um die Ereignisrate zu jedem Zeitpunkt in Anwesenheit zensierter Fälle zu schätzen.

5. Ergebnisse

5.1. Basispatientencharakteristika

Die ausgewerteten 166 Patienten hatten ein mittleres Alter von 60 ± 11 Jahren. Der Median lag ebenfalls bei 60 Jahren. 34,9% der Patienten waren weiblichen Geschlechts. Es wurden 94 Patienten als „Kein Rezidiv“ (56,6%) und 72 Patienten als „Rezidiv“ (43,4%) klassifiziert. Die häufigste Nebenerkrankung der Patienten war die arterielle Hypertonie (73,5%). Die genauen Eigenschaften der Patienten sind in Tabelle 5 ausführlich dargestellt.

Tabelle 5: **Basispatientencharakteristika**

Basispatientencharakteristika; Mittelwert \pm SD oder n (%)	Alle n=166	kein Rezidiv n=94	Rezidiv n=72	p - Wert
Geschlecht Weiblich	58 (34,9)	27 (28,7)	31 (43,1)	0,055
Alter	60 ± 11	60 ± 11	60 ± 11	0,650
BMI	$28,9 \pm 4,78$	$28,3 \pm 4,77$	$29,6 \pm 4,74$	0,081
HF	$77,0 \pm 24$	$73,9 \pm 20$	$81,0 \pm 29$	0,060
paroxysmales VHF	102 (61,5)	61 (64,9)	41 (56,9)	0,300
kurz persistierendes VHF	64 (38,5)	33 (35,1)	31 (43,1)	0,300
Vorerkrankungen KHK	24 (14,5)	12 (12,8)	12,0 (16,7)	0,479
Stroke/TIA	12 (7,2)	5 (5,3)	7 (9,7)	0,278
Diabetes	28 (16,9)	19 (20,2)	9 (12,5)	0,189
Niereninsuffizienz	11 (6,6)	7 (7,4)	4 (5,6)	0,618
Hypertonie	122 (73,5)	67 (71,3)	55 (76,4)	0,460
Durchleuchtungszeit	$12,7 \pm 5,6$	$12,1 \pm 5,2$	$13,4 \pm 6,1$	0,167
Kontrastmittel	$100,3 \pm 40,0$	$96,5 \pm 35,3$	$105,3 \pm 44,9$	0,164

Basispatientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten. Es besteht der Hinweis auf eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit bei weiblichen Patientinnen. BMI: Body mass index; HF: Herzfrequenz; VHF: Vorhofflimmern; KHK: Koronare Herzkrankheit; TIA: Transiente ischämische Attacke.

Die kardiologisch relevanten Entlassungsmedikamente der Patienten sind in Tabelle 6 differenziert dargestellt. Die OAK sowie die Antiarrhythmika sind nach Wirkstoff differenziert. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Entlassungsmedikation nachweisen, die nahelegen, dass es beispielsweise einen Zusammenhang zwischen dem verwendeten Antiarrhythmikum und dem Auftreten eines Rezidivs gab.

Tabelle 6: Entlassungsmedikamente

Entlassungsmedikamente; Mittelwert \pm SD oder n (%)		Alle n=166	kein Rezidiv n=94	Rezidiv n=72	p - Wert
Medikamente	Betablocker	146 (88,0)	81 (86,2)	65 (90,3)	0,420
	ACE-Hemmer/ AT1-Blocker	98 (59)	58 (62)	51 (57)	0,632
	Spirolacton	2 (1,2)	1 (1,1)	1 (1,4)	0,849
	Diuretikum	63 (38,0)	42 (44,7)	22 (30,6)	0,086
	Statine	47 (28,3)	28 (29,8)	19 (26,4)	0,630
	Verapamil	7 (4,2)	4 (4,3)	3 (4,2)	0,978
Antiarrhythmika	Flecainid	65 (39,2)	36 (38,3)	29 (40,3)	0,796
	Amiodaron	49 (29,5)	27 (28,3)	23 (31,9)	0,654
	Dronedaron	8 (4,8)	6 (6,9)	2 (2,8)	0,282
	Flecainid Pill in the Pocket	2 (1,2)	2 (2,1)	0 (0)	0,213
OAK	Phenprocumon	80 (48,2)	44 (46,8)	36 (50,0)	0,683
	Rivaroxaban	45 (27,1)	24 (25,5)	21 (29,2)	0,602
	Dabigatran	28 (16,9)	19 (20,2)	9 (12,5)	0,188
	Apixaban	8 (4,8)	7 (7,5)	1 (1,4)	0,071

Entlassungsmedikamente nach PVI. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen Rezidiv/kein Rezidiv; ACE: Angiotensin converting enzyme; AT1: Angiotensin I; OAK: orale Antikoagulation.

5.2. Erfolgsrate

In der vorliegenden Studie mit 166 eingeschlossenen Patienten wurde eine Gesamt-Rezidivrate von 43,4% beobachtet. Abbildung 5 stellt die erfolgreichen Ablationen den Rezidiven gegenüber.

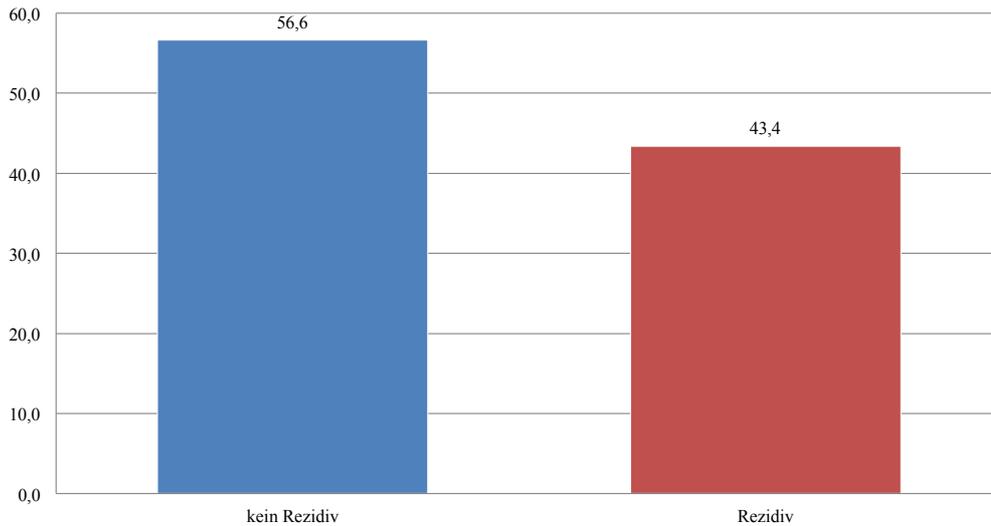


Abbildung 5: Vergleich Rezidiv/ Kein Rezidiv (in %) nach 12 Monaten.

Die Erfolgsrate wurde noch einmal differenziert nach den einzelnen Jahrgängen betrachtet. In Abbildung 6 lässt sich deutlich ein Anstieg der Erfolgsrate im untersuchten Zeitraum erkennen. Zwischen 2012 und 2013 ist der Anstieg mit $p=0,0167$ signifikant.

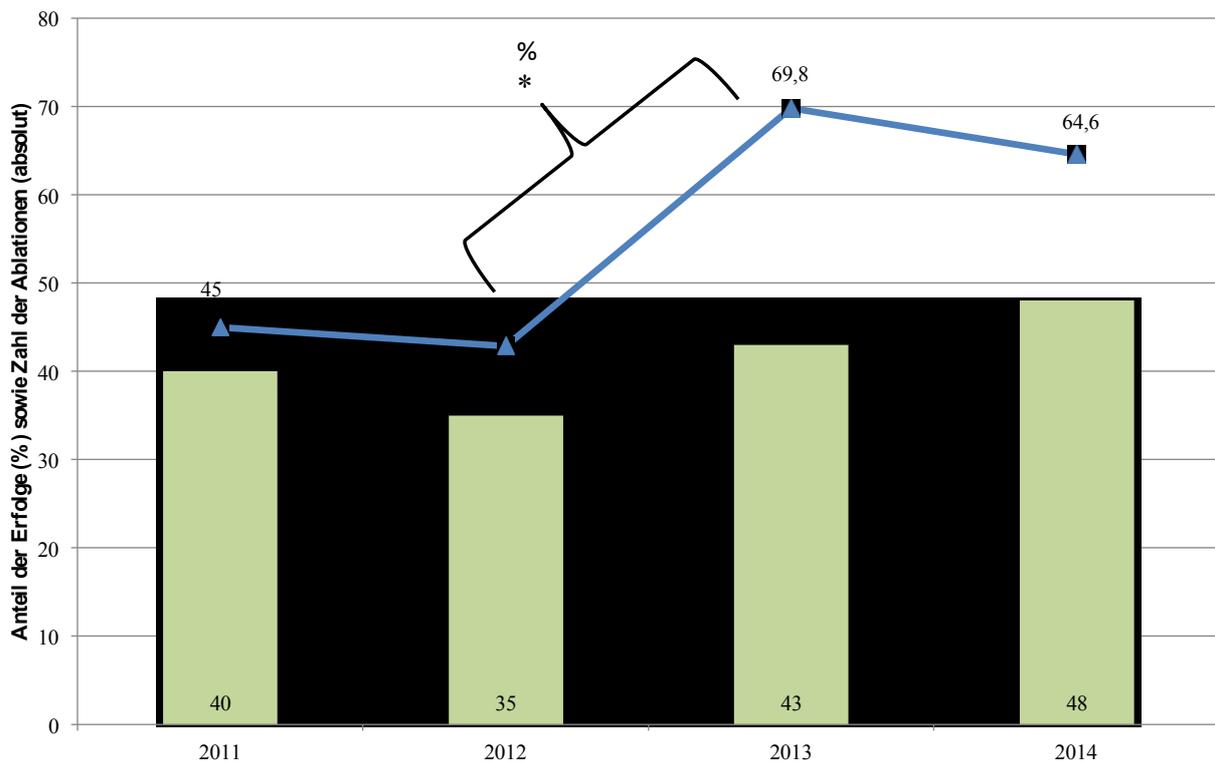


Abbildung 6: Entwicklung der Erfolgsquote in den Jahrgängen 2011 bis 2014: rezidivfreie Fälle in % aller Ablationen eines Jahres (blaue Dreiecke). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Erfolgsraten von 2012 zu 2013 ($*=p\leq 0,02$). Grüne Säulen: durchgeführte Ablationen nach Jahrgängen, absolute Zahlen.

5.3. Durchleuchtungszeit und Kontrastmittelexposition

Eine Lernkurve der Untersucher lässt sich auch anhand der benötigten fluoroskopischen Kontrolle und der gegebenen KM-Mengen belegen. In Abbildung 7 lässt sich gut erkennen, dass die Durchleuchtungszeit von 2011 bis 2014 statistisch signifikant um 5,9 Minuten abgenommen hat ($p < 0,0001$).

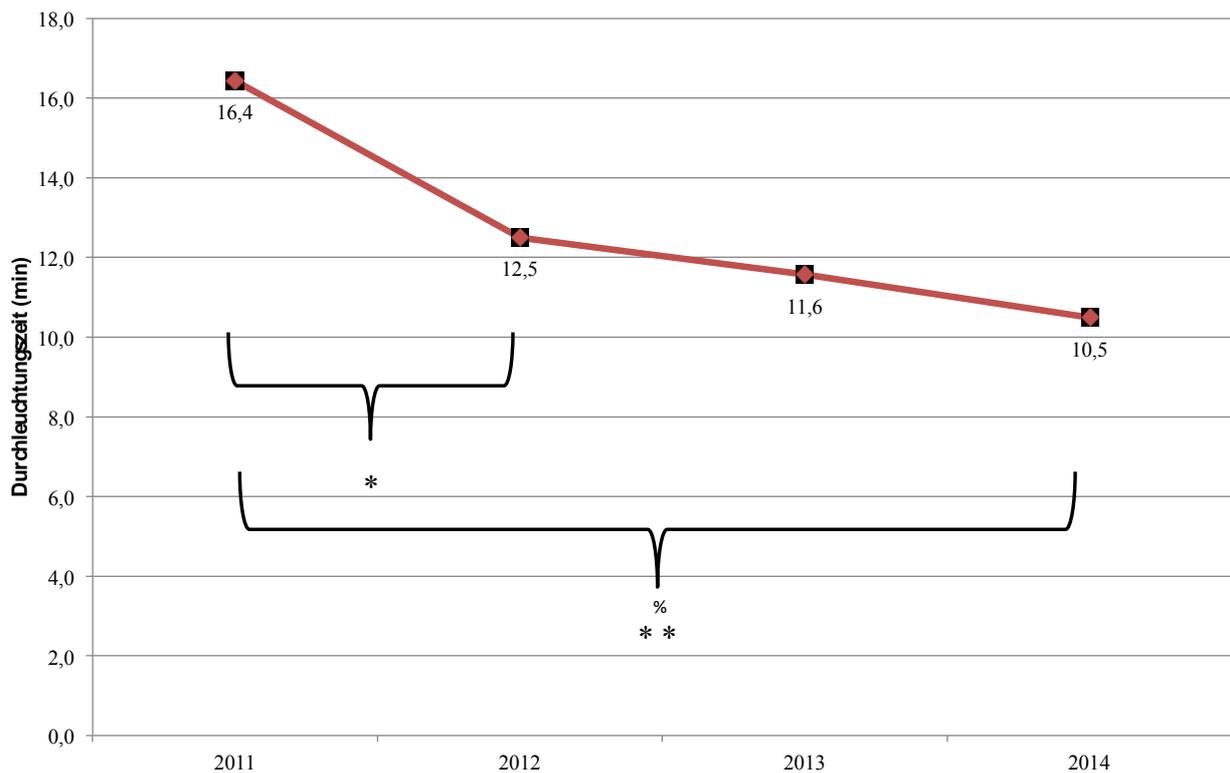


Abbildung 7: Vergleich der benötigten Durchleuchtungszeit (in Minuten) 2011 bis 2014; Signifikante Reduktion von 2011 bis 2014 (**= $p < 0,0001$), sowie 2011 bis 2012 (*= $p < 0,005$).

Anhand der gegebenen KM-Mengen lässt sich kein signifikanter Unterschied nachweisen. Die Tendenz seit 2012 wird aus der Kurve trotzdem deutlich (Abbildung 8).

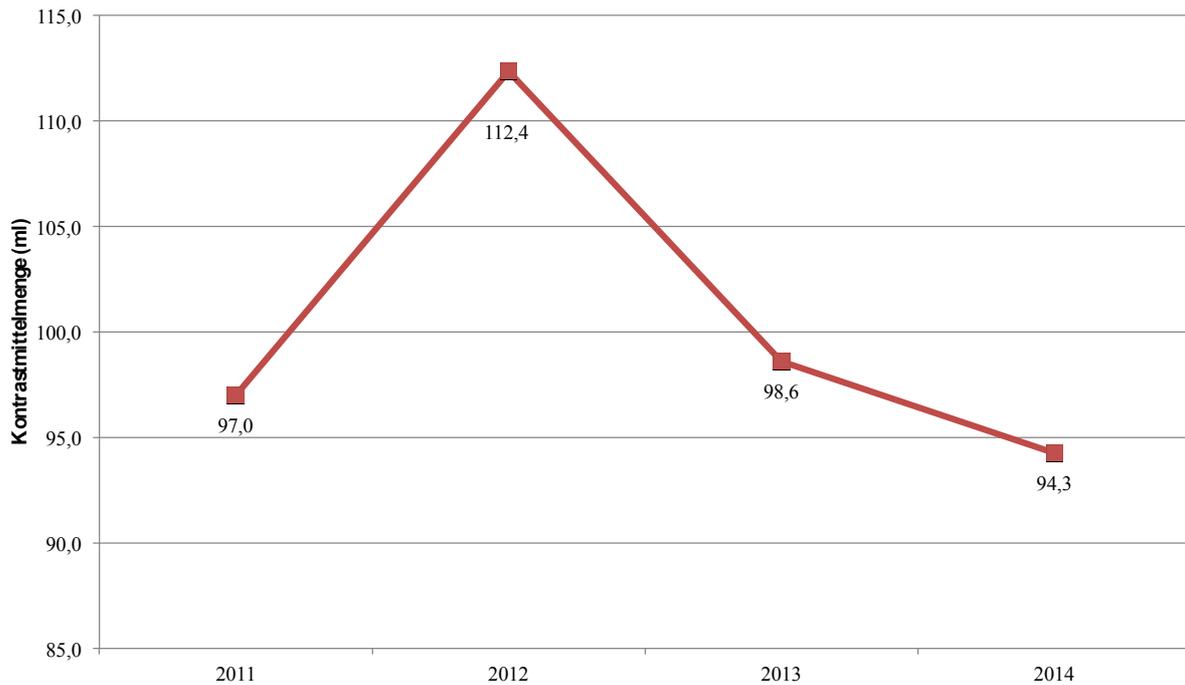


Abbildung 8: Darstellung der im Mittel verabreichtes Kontrastmittels (in ml pro Patient) in den untersuchten Jahren 2011 bis 2014.

5.4. Univariate Analyse

5.4.1. Echokardiographische Parameter

In Tabelle 7 sind die vor Intervention erhobenen echokardiographischen Messdaten dargestellt. In der univariaten Analyse zeigt sich, dass die gute LV-Funktion mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Rezidivfreiheit verbunden ist. Die als Nicht-Rezidiv klassifizierten Patienten hatten im Mittel eine LVEF > 65% ($65,2\% \pm 11,2\%$), wohingegen Patienten mit Rezidiv durchschnittlich eine LVEF von $60,4\% \pm 11,1\%$ aufwiesen ($p=0,03$). Die Vorhofgröße, Septumdicke, Wandbewegungsstörungen und eventuell vorhandene Klappenitien sowie der echokardiographisch ermittelte pulmonalarterielle Druck hatten keinen Einfluss auf den Langzeiterfolg der Ablation.

Tabelle 7: **Echokardiographische Parameter**

Echoparameter Mittelwert \pm SD oder n (%)	Alle n=166	kein Rezidiv n=94	Rezidiv n=72	p-Werte
LVEF (in %)	63,0 \pm 11,4	65,2 \pm 11,2	60,4 \pm 11,1	0,030
LA dilatiert	71 (42,8)	38 (40,4)	33 (45,8)	0,744
LA Diameter (in mm)	45,1 \pm 8,3	44,4 \pm 8,1	45,8 \pm 8,5	0,446
LA Volumen (in ml)	68 \pm 31,7	45,3 \pm 6,3	51,2 \pm 7,8	0,473
LVDd (in mm)	49,4 \pm 6,1	48,8 \pm 6,6	50,1 \pm 5,5	0,282
IVSd (in mm)	11,7 \pm 2,5	11,6 \pm 2,6	11,8 \pm 2,2	0,666
Mitralklappeninsuffizienz	113 (68,1)	60 (63,8)	53 (73,6)	0,370
Aortenklappeninsuffizienz	44 (26,5)	20 (21,3)	24 (33,3)	0,100
Trikuspidalklappeninsuffizienz	78 (47,0)	43 (46)	35 (49)	0,800
PA-Druck (in mmHg)	23,6 \pm 6,3	24,5 \pm 6,3	22,5 \pm 6,0	0,166
Wandbewegungsstörung	16 (9,6)	7 (7,5)	9 (12,5)	0,480

Echokardiographische Parameter vor Intervention. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Ejektionsfraktionen bei Patienten mit und ohne Rezidiv. LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LA: left atrium = linker Vorhof; LVDd: diastolischer Linksventrikulärer Diameter; IVSd diastolische interventrikuläre Septumdicke; PA-Druck: pulmonalarterieller Druck.

5.4.2. Medikamentöse antiarrhythmische Therapie

Ein Einfluss der Art der antiarrhythmischen Entlassungsmedikation auf den Langzeiterfolg konnte nicht belegt werden. Tabelle 6 zeigt die verschiedenen verordneten Antiarrhythmika bei den als Nicht-Rezidiv und Rezidiv klassifizierten Patienten.

5.4.3. Prozedur

In Tabelle 8 sind die prozeduralen Parameter wie Okklusionsgrade und Friertemperaturen differenziert nach Pulmonalvenen aufgelistet.

Tabelle 8: **Prozedurale Parameter**

Prozedurparameter Mittelwert \pm SD oder n (%)	Alle n=166	kein Rezidiv n=94	Rezidiv n=72	p-Werte
Okklusionsgrad LSPV	3,8 \pm 0,4	3,5 \pm 0,4	3,4 \pm 0,4	0,210
Okklusionsgrad LIPV	3,5 \pm 0,5	3,9 \pm 0,5	3,9 \pm 0,5	0,129
Okklusionsgrad RSPV	3,9 \pm 0,3	3,2 \pm 0,3	3,1 \pm 0,3	0,556
Okklusionsgrad RIPV	3,1 \pm 0,8	3,2 \pm 0,6	3,1 \pm 0,9	0,255
Temperatur LSPV I	-43,0 \pm 7,9	-44,1 \pm 7,8	-41,6 \pm 7,7	0,046
LSPV II	-44,9 \pm 7,3	-46,1 \pm 7,0	-43,4 \pm 7,5	0,022
LIPV I	-40,5 \pm 7,1	-41,7 \pm 7,5	-39,0 \pm 6,3	0,016
LIPV II	-40,8 \pm 7,1	-41,6 \pm 7,8	-39,4 \pm 5,7	0,059
RSPV I	-44,7 \pm 7,2	-45,5 \pm 7,5	-43,7 \pm 6,6	0,121
RSPV II	-45,6 \pm 6,7	-46,6 \pm 7,2	-44,0 \pm 5,4	0,033
RIPV I	-41,0 \pm 7,9	-41,8 \pm 8,1	-39,8 \pm 7,4	0,138
RIPV II	-42,2 \pm 8,0	-43,4 \pm 8,6	-40,3 \pm 6,5	0,041

Prozedurale Parameter, kein Rezidiv und Rezidiv im Vergleich. Die Okklusionsgrade waren im untersuchten Patientenkollektiv nicht signifikant verschieden. In allen Pulmonalvenen lässt sich mindestens eine Applikation im Mittel als signifikant niedriger bei den kein Rezidiv-Fällen bewerten. LSPV: left superior pulmonary vein; LIPV: left inferior pulmonary vein; RSPV: right superior pulmonary vein; RIPV: right inferior pulmonary vein.

Es ist erkennbar, dass die Okklusion bis auf wenige Ausnahmen subjektiv durch den Untersucher als dritt- bis viertgradig eingeschätzt wurde. Im Vergleich der Okklusionsgrade zwischen der Rezidivgruppe und der Erfolgsgruppe lässt sich kein signifikanter Unterschied erkennen.

Es ist klar zu erkennen, dass bei den Patienten ohne Rezidiv signifikant niedrigere mittlere Friertemperaturen in den Pulmonalvenen erreicht wurden. So wurde in der LSPV der Erfolgsgruppe in der ersten Applikation eine Temperatur von $-44,1^{\circ}\text{C} \pm 7,8^{\circ}\text{C}$ und in der Rezidivgruppe eine höhere Temperatur von $-41,6^{\circ}\text{C} \pm 7,7^{\circ}\text{C}$ ($p=0,046$) erreicht. In der zweiten Applikation in der LSPV wird mit einem p-Wert von 0,022 eine Differenz von $2,7^{\circ}\text{C}$ beobachtet ($-46,1^{\circ}\text{C} \pm 7,0^{\circ}\text{C}$ gegenüber $-43,4^{\circ}\text{C} \pm 7,5^{\circ}\text{C}$). In den anderen Pulmonalvenen ist jeweils in einer von zwei Applikation ein signifikanter Unterschied erkennbar. In der LIPV sind es $-39,0^{\circ}\text{C} \pm 6,3^{\circ}\text{C}$ bei den Fällen mit Rezidiv gegenüber $-41,7^{\circ}\text{C} \pm 7,5$ ohne Rezidiv ($p=0,016$). Im Falle der RSPV ($-46,6^{\circ}\text{C} \pm 7,2^{\circ}\text{C}$ gegenüber $-44,0^{\circ}\text{C} \pm 5,4^{\circ}\text{C}$; $p=0,033$) und RIPV ($-43,4^{\circ}\text{C} \pm 8,6^{\circ}\text{C}$ gegenüber $-40,3^{\circ}\text{C} \pm 6,5^{\circ}\text{C}$; $p=0,041$) konnte der Unterschied jeweils

in der zweiten Applikation signifikant nachgewiesen werden. Es lässt sich also sagen, dass eine möglichst niedrige Friertemperatur ein positiver Prädiktor für die Rezidivfreiheit ist. In Abbildung 9 sind diese Ergebnisse nochmals graphisch dargestellt.

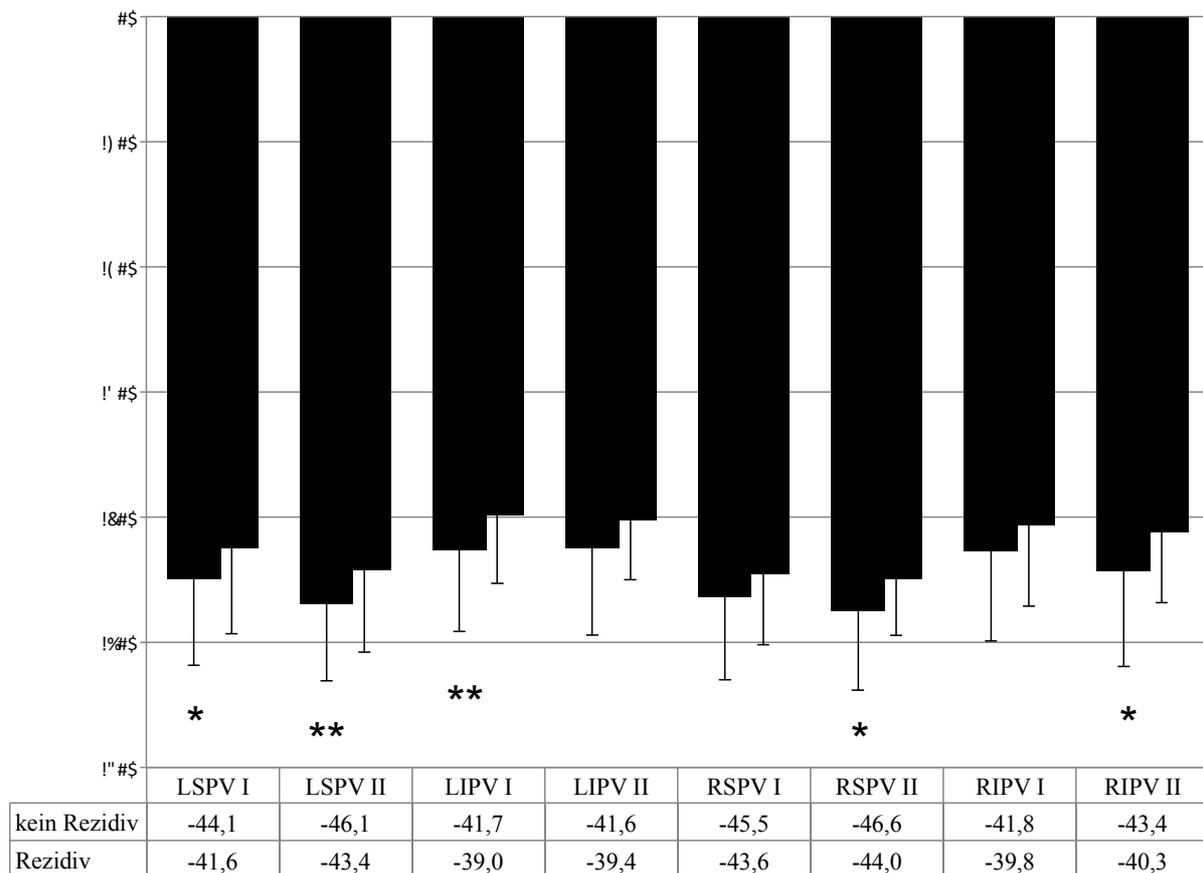


Abbildung 9: Mittlere Friertemperaturen (in °C) im Vergleich: „kein Rezidiv“ (blau) und „Rezidiv“ (rot). Das Signifikanzniveau ist durch Sternchen gekennzeichnet: $*=p<0,05$, $**=p\leq 0,02$. Die von den Balken ausgehenden Linien kennzeichnen die Standardabweichung; LSPV: left superior pulmonary vein; LIPV: left inferior pulmonary vein; RSPV: right superior pulmonary vein; RIPV: right inferior pulmonary vein.

5.4.4. Vergleich der verwendeten Katheter

In der vorliegenden Untersuchung kamen für die Durchführung der Ablation zwei verschiedene Katheter zur Anwendung. Bis ca. Dezember 2012 wurde der Ablationskatheter Arctic Front® (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) verwendet. Nach diesem Zeitpunkt erfolgte die Ablation mit dem Katheter Arctic Front Advanced® (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA). Die Gruppe der Patienten, die mit dem weiterentwickelten, neuen

Katheter abladiert wurden, zeigte mit 67,1% eine signifikant höhere Rate an Nicht-Rezidiven, als die Gruppe Patienten, die mit dem ältere Katheter behandelt wurden, mit 44,9% ($p < 0,005$). Die Abbildung 10 verdeutlicht diesen Unterschied.

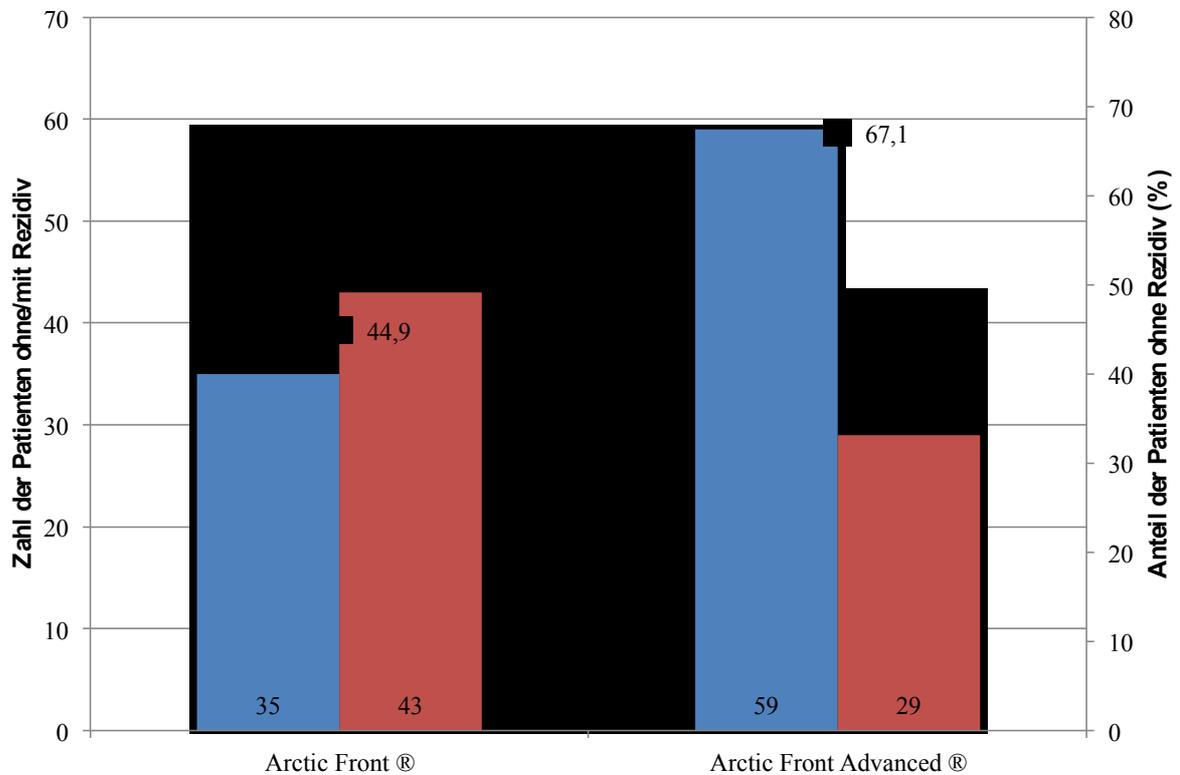


Abbildung 10: Nicht-Rezidive (blau) und Rezidive (rot) im Vergleich (absolute Zahlen); ♦ = Anteil nicht-Rezidive in % (von den jeweils mit dem entsprechenden System therapierten Patienten).

5.5. Multivariate Analyse

Der Einfluss verschiedener, patienten- und prozedurabhängiger Parameter wurde mithilfe einer multivariaten Analyse untersucht. Nur die erreichte Temperatur in der RIPV war ein multivariater Prädiktor für eine Rezidivfreiheit im Beobachtungszeitraum (OR=0,9; CI: 0,8 – 1,0; $p < 0,02$). Damit kann für diese Vene das Ergebnis der univariaten Analyse bestätigt werden. Ein weibliches Geschlecht war ein Prädiktor für ein VHF-Rezidiv im Beobachtungszeitraum (OR=6,7; CI: 1,4 – 32,3; $p=0,02$). Die anderen untersuchten Parameter wie Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, KHK und Hypertonie), die Größe des linken Vorhofs, die Dicke des interventrikulären Septums, sowie die Gabe eines ACE-Hemmers, konnten nicht als unabhängige Prädiktoren nachgewiesen werden. Die Tabelle 9 stellt eine Übersicht der Ergebnisse dar.

Tabelle 9: **Multivariate Analyse**

Variable	OR (CI 95)	p-Wert
Weibliches Geschlecht	6,7 (1,4 - 32,3)	0,015
LAD	1,0 (0,9 - 1,1)	0,441
IVSd	1,0 (0,8 - 1,4)	0,869
KHK	3,0 (0,4 - 22,2)	0,278
Diabetes mellitus	0,1 (0,02 - 1,4)	0,084
Hypertonie	2,5 (0,3 - 22,0)	0,409
ACE-Hemmer	0,9 (0,03 - 37,1)	0,597
Durchleuchtungszeit	1,1 (1 - 1,2)	0,186
Erreichte Temperatur bei Friervorgang		
LSPV	1,1 (1,0 - 1,3)	0,173
LIPV	1,1 (1,0 - 1,2)	0,099
RSPV	1,1 (1,0 - 1,2)	0,106
RIPV	0,9 (0,8-1)	0,011

Ergebnisse der multivariaten Analyse. Signifikante p-Werte fanden sich beim weiblichem Geschlecht und der erreichten Friertemperatur in der RIPV. LAD: Linksatraler Diameter; IVSd: Interventrikuläre Septumdicke, diastolisch; KHK: koronare Herzkrankheit; ACE-Hemmer: Angiotensin converting enzyme-Hemmer; LSPV: left superior pulmonary vein; LIPV: left inferior pulmonary vein; RSPV: right superior pulmonary vein; RIPV: right inferior pulmonary vein.

5.6. Zeitpunkt der Rezidive

In der Kaplan-Meier- Kurve in Abbildung 11 lässt sich das Auftreten der Rezidive bezogen auf die Zeit ablesen. Die Zensur nach 12 Monaten beschreibt das Ende des Follow-up-Zeitraumes.

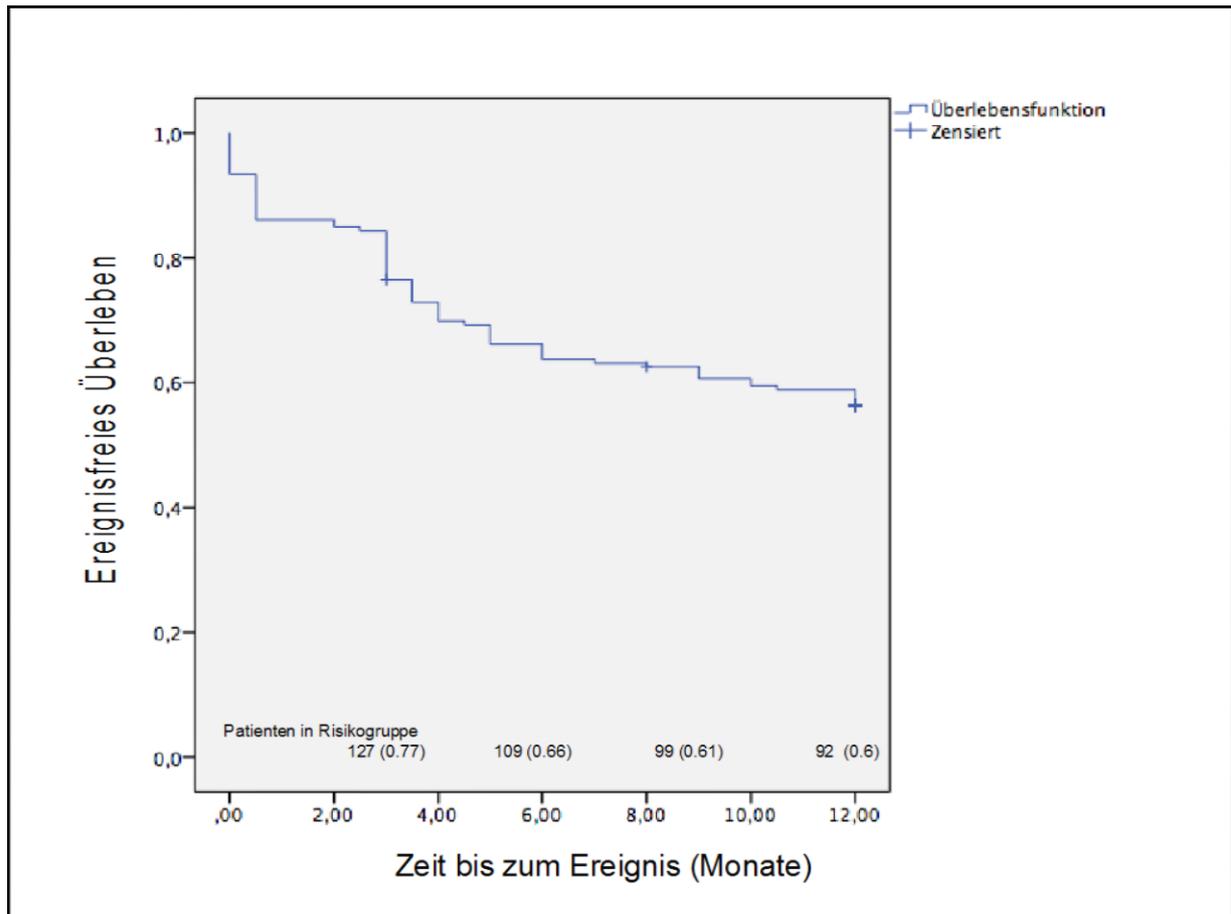


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens nach PVI. Die kleinen senkrechten Linien kennzeichnen zensierte Fälle.

Es wird deutlich, dass etwa die Hälfte der Rezidive schon in den ersten drei Monaten nach Intervention auftrat, was man als sogenannte „blanking period“ bezeichnet (Packer et al. 2013). Üblicherweise werden Flimmerepisoden in diesem Zeitraum nicht als Rezidive gewertet, da sie Zeichen von Umbau- und Remodellingprozessen des Myokards darstellen und unmittelbare, gewünschte Folge der Intervention sind. Im vorliegenden Fall wurden diese Episoden aber dann als Rezidive gewertet, wenn sie wiederholt oder permanent auftraten und innerhalb von drei Monaten nach Ablation nicht mehr terminiert werden konnten (bspw. durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion). Dann wurde von einem Rezidiv des zuvor bestehenden VHF ausgegangen. Das durchschnittliche Auftreten eines Rezidivs erfolgte nach $3,4 \pm 3$ Monaten.

5.7. Sicherheit

Die vorliegende Untersuchung konnte die bisher angenommene Komplikationsarmut des Verfahrens bestätigen. Bei den vorliegenden Patienten kam es in 2,4% (n=4) zu einer PNP, die in 50% der Fälle nach drei Monaten und in 100% der Fälle nach sechs Monaten nicht mehr nachweisbar war. Abbildung 12 zeigt exemplarisch eine PNP nach PVI in röntgenologischer Darstellung.

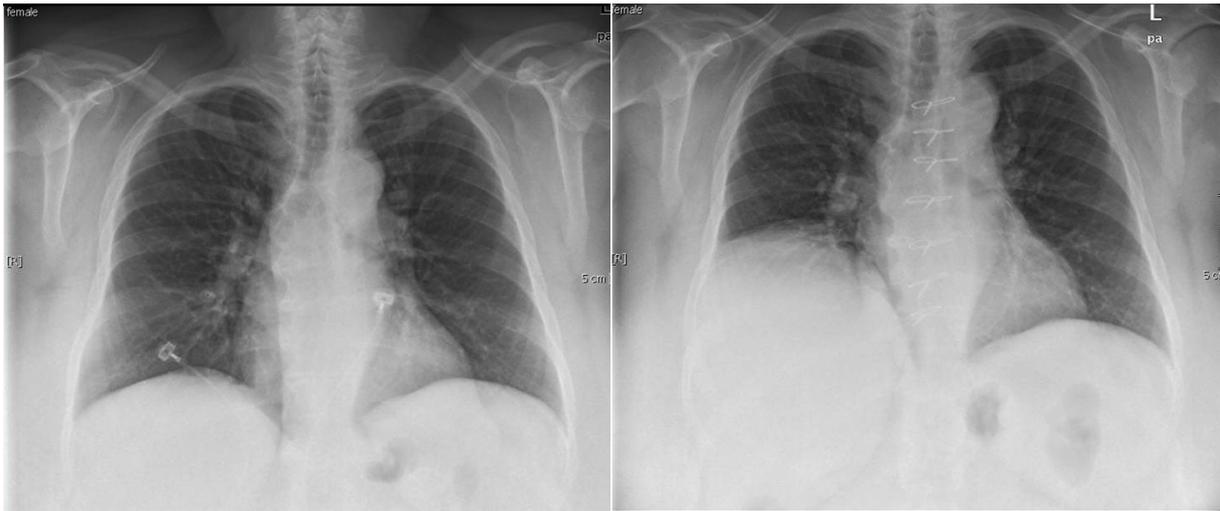


Abbildung 12: Zwerchfellhochstand rechts bei Läsion des N. phrenicus nach PVI, dargestellt im Röntgen-Thorax: linkes Bild zum Vergleich unauffälliger Befund vor PVI, rechtes Bild pathologischer Hochstand.

Bezüglich der Perikardseparationen war eine Häufigkeit von 3,7% zu beobachten, wobei nur 50% (1,8% aller Fälle) davon eine hämodynamische Relevanz aufwiesen. Die drei betroffenen Patienten wurden vorübergehend intensivmedizinisch betreut und es wurde eine Perikardpunktion vorgenommen. Nach spätestens sechs Monaten war in allen Fällen keine Perikardseparation mehr nachweisbar. Abbildung 13 stellt die Häufigkeit der wichtigsten Komplikationen in Prozent dar.

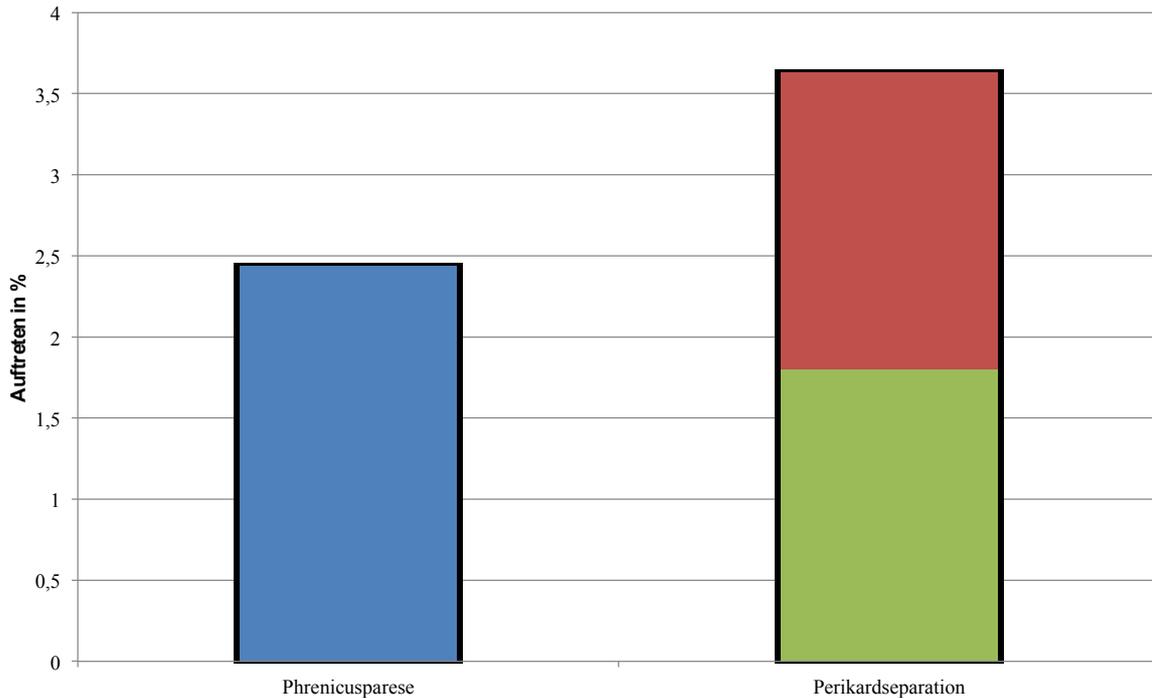


Abbildung 13: *Komplikationen in % der Patienten, die eine PVI erhielten. Links Phrenicusparese (blau), rechts Perikardseparationen. Differenziert in: hämodynamisch relevant (rot), und nicht hämodynamisch relevant (grün).*

Andere Komplikationen wie Nasenbluten nach Tubusverwendung, initialer Blutdruckabfall, und Notwendigkeit einer Naht der Arteria femoralis kamen in weniger als 1% der Fälle vor.

6. Diskussion

6.1. Rezidivrate im kritischen Vergleich mit aktuellen Daten der internationalen Literatur

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurden alle Patienten, die im Zeitraum 2011-2014 am Universitätsklinikum Jena eine PVI mit dem Kryoballon als primäre Intervention erhielten, einbezogen. Es kann keine Aussage über den Vergleich mit einer rein medikamentösen Therapie oder einer anderen Ablationstherapie gemacht werden.

Im Vergleich der Basispatientencharakteristika anderer Studienpopulationen zeigt sich, dass das vorliegende Patientengut in höherem Maße kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwies. Kuck et al., Arbelo et al. und Eitel et al. zeigten für deutsche und paneuropäische Studienpopulationen zwar ähnliche Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung, BMI-Werte sowie stattgehabte thrombembolische Ereignisse, allerdings litten die Patienten in der vorliegenden Untersuchung häufiger an einer Hypertonie, einer KHK, einem Diabetes mellitus sowie an einer Niereninsuffizienz (Kuck et al. 2016, Arbelo et al. 2017, Eitel et al. 2013). Dieser Zusammenhang ist in Tabelle 10 als Übersicht aufgezeigt. Ein größeres kardiovaskuläres Risikoprofil mit assoziiert größerer vorbestehender Myokardschädigung ließe aufgrund der oben beschriebenen Pathogenese des VHF (z.B. hinsichtlich Fibrosierung als Substrat von Reentry-Kreisläufen) auf eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Rezidives schließen.

Tabelle 10: **Basispatientencharakteristika im Vergleich**

Charakteristik	Vorliegende Untersuchung	Kuck et al.	Arbelo et al.	Eitel et al.
Weibliches Geschlecht (%)	34,9	37,0	31,9	27
Alter (Jahre)	60	60	59	60,3
BMI (kg/m ²)	28,9	27,8	*	*
Arterielle Hypertonie (%)	73,5	57,5	54,6	55
Diabetes mellitus (%)	16,9	9,9	9,7	4
Niereninsuffizienz	6,6	3,5	*	*

(%)				
Stattgehabter Schlaganfall/TIA (%)	3,8	7,2	6,4	5
KHK (%)	14,5	8,5	*	*

* = keine ausreichenden Daten vorhanden; BMI: Body mass index; TIA: Transiente ischämische Attacke; KHK: Koronare Herzkrankheit.

Der festgestellte Unterschied in Hinblick auf die Basispatientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten muss Beachtung finden, wenn im Folgenden die Erfolgsrate der vorliegenden Untersuchung mit den Erfolgsraten anderer Studien verglichen wird. Es soll bei diesem Vergleich auch auf Unterschiede im Studiendesign aufmerksam gemacht werden, um eventuelle Unterschiede in den Erfolgsraten einordnen zu können.

Andrade et al. beschrieben in ihrer Metaanalyse eine 1-Jahres-Rezidivfreiheit von 72,83% bei Patienten mit paroxysmalem VHF, allerdings nur 45,16% bei persistierendem VHF wobei z.T. eine kombinierte Technik mit zusätzlichen fokalen Läsionen genutzt wurde. (Andrade et al. 2011). In der FIRE and ICE Studie wurde die Rezidivfreiheit mit 65,4% beschrieben, im Unterschied zur vorliegenden Untersuchung wurde auch die Medikation mit Antiarrhythmika und das Auftreten von Vorhofflattern als Rezidiv gewertet. Insofern wäre eine höhere Erfolgsrate der vorliegenden Untersuchung zu erwarten. Andererseits mussten die die Ablation durchführenden Operateure in der FIRE and ICE Studie strengere Auflagen erfüllen. Die Untersucher mussten vor Studienteilnahme mindestens 50 Ablationen durchgeführt haben, mindestens zehn mit dem gleichen Kathetermaterial, um Lernkurveneffekte zu vermeiden (Kuck et al. 2016). Diese dezidierten Voraussetzungen konnten in einer retrospektiven Analyse keine Berücksichtigung finden. Insofern wird die Erfolgsrate in der vorliegenden Untersuchung niedriger erwartet.

Mit einer Erfolgsrate von 56,6% lag die Rate der Nicht-Rezidive an der Uniklinik Jena unter den oben genannten. Die Rate aus den Jahren 2013 und 2014 zeigte mit 69,8% respektive 64,6% allerdings eine ähnliche Größenordnung wie in den oben erwähnten Studien. Es besteht also nach einer Bereinigung der Lernkurve eine ähnliche Erfolgsquote. Dieser Aspekt kann im Vergleich mit Andrade et al. allerdings nicht geltend gemacht werden, da hier die Autoren ebenfalls eine Lernkurve der Untersucher beschrieben. So wurde eine deutliche Verbesserung von 39,5% 1-Jahres-Rezidivfreiheit der behandelten Patienten im ersten Viertel auf 77,5% im letzten Viertel gezeigt (Andrade et al. 2011). Dafür fallen wie oben erwähnt

zusätzliche fokale Läsionen sowie deutlich niedrigere Erfolgsraten bei persistierendem VHF ins Gewicht. Betrachtet man eine kleinere Studie von Tonks et al., bei der ein regionales Gesundheitszentrum retrospektiv betrachtet wurde, zeigen sich die vorliegenden Daten als überlegen, dort wurde ein ereignisfreies Überleben von 45,5% erzielt (Tonks et al. 2016). Dieser Vergleich unterstreicht nochmals den Unterschied retrospektiver und prospektiv randomisierter Studien. Die Tabelle 11 zeigt eine Zusammenschau der Erfolgs-Quoten mit zusätzlichen Anmerkungen zu den Besonderheiten der jeweiligen Studie.

Tabelle 11: Vergleich der Erfolgsquoten verschiedener Studien

Studie	Vorliegende Untersuchung Patienteneinschluss 2011-2014	(Kuck et al. 2016) Patienteneinschluss 2012-2015	(Tonks et al. 2016) Patienteneinschluss 2012-2013	(Andrade et al. 2011) – Metaanalyse, Studien von 2008-2010
Nicht-Rezidive (in %)	56,6	65,4	45,5	72,8 (paroxysmales VHF) / 45,2 (persistierendes VHF)
Besonderheiten	- deutliche Differenz zwischen den Jahrgängen - antiarrhythmische Therapie und Isthmus-Ablation nicht als Rezidiv gewertet	- auch antiarrhythmische Therapie und Isthmus-Ablation bei Flattern als Rezidiv gewertet - strengere Auflagen für Untersucher	- antiarrhythmische Therapie nicht als Rezidiv gewertet - bei 91% Reduktion der Symptomlast	- in 14/23 Studien zusätzlich fokale Läsionen erzeugt

letzte Zeile: spezielle Kriterien der einzelnen Studien

Die Durchleuchtungszeit in der vorliegenden Studie lag im Mittel bei 12,7±5,6 Minuten und damit deutlich unter der in der FIRE and ICE-Studie beschriebenen Durchleuchtungszeit von 21,7±13,9 Minuten (Kuck et al. 2016). Die im Vergleich geringere Durchleuchtungszeit

könnte durch einen wichtigen Aspekt hinsichtlich der Prozedur erklärt werden. In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Kryoballonablation ausschließlich anatomisch- und temperaturgeführt. Es wurde kein Mappingkatheter zur simultanen Ableitung der Pulmonalvenenpotentiale eingesetzt. Iacopina et al. verglichen jüngst als erste ein rein anatomisches mit einem Lasso-katheter-geführten Vorgehen bei der Kryoballonablation von Patienten mit VHF. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Techniken hinsichtlich der akuten Isolation sowie dem 12-Monats Follow up (85% vs 88%, $p=0,56$) gleichwertig waren. (Iacopino et al. 2017). Größere randomisierte, kontrollierte Studien diesbezüglich fehlen aber bisher. Unsere Studie unterstützt aber die These, dass ein rein anatomisch geführtes Vorgehen bei der Kryoballonablation zu durchaus vergleichbaren Langzeiterfolgen führt. Ob das vereinfachte Verfahren der rein anatomisch- und temperaturgeführten Kryoballon-Ablation der Pulmonalvenen tatsächlich vergleichbare Ergebnisse wie eine Kryoballon-Ablation der Pulmonalvenen mit simultaner Ableitung der Pulmonalvenenpotentiale unter Nutzung eines Spiralkatheters hat, muss Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Zusätzlich muss eine möglicherweise bessere Wirksamkeit des neuen Kathetersystems Arctic Front Advanced® (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) diskutiert werden. Di Giovanni et al. wiesen in einer Studie mit 100 Ablationen einen signifikanten Unterschied von 58% Nicht-Rezidiven in der ersten Gruppe (Arctic Front® Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) zu 78% in der zweiten Gruppe (Arctic Front Advanced® Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) nach (Di Giovanni et al. 2014). In der vorliegenden Studie wurde ein ähnlicher Unterschied mit 67,1% Nicht-Rezidiven (neuer Katheter) gegenüber 44,9% Nicht-Rezidiven (alter Katheter) ermittelt. Eine genaue Differenzierung zwischen dem Einfluss des neuen Katheters und dem Einfluss der Lernkurve der Untersucher kann auf Grundlage der erhobenen Daten nicht geschehen. Ursache dafür ist der Zeitpunkt der Einführung des Advanced-Katheters (12/2012), da zur gleichen Zeit die Klimax der Lernkurve der Untersucher erwartet werden könnte. Somit kommt es möglicherweise zu einer additiven Wirkung von zunehmender Erfahrung der Untersucher und dem Einsatz des neuen Kryoballons. Ebenso ist es möglich, dass die Lernkurve der Untersucher überschätzt wird und der zunehmende Erfolg der Ablation stärker durch die Einführung des neueren Katheters herbeigeführt wurde. Mutmaßlich sind beide Faktoren an der Entwicklung der Erfolgsraten beteiligt. Eine generelle Betrachtung von Lernkurven bei medizinischen Untersuchungen sollte Gegenstand weiterer Forschung sein. Bisher liegen Studien solcher Art vor allem für chirurgische Eingriffe vor. Villani et al. untersuchten beispielsweise laparoskopische Leberresektionen. Sie gaben dennoch interessante Hinweise auf den „echten Verlauf“ einer

Lernkurve, der nicht linear, sondern von wechselndem Erfolg geprägt war, da mit Erfahrung des Operateurs auch die Komplexität der Fälle stieg, bis ein Plateau der Fähigkeiten erreicht wurde (Villani et al. 2016). Dieser Aspekt findet sich in der Entwicklung der Erfolgsraten in der vorliegenden Untersuchung wieder.

Ein letzter Aspekt, der die Ergebnisse der verschiedenen Zentren objektiv beeinflusst, ist die Zahl der durchgeführten Ablationen pro Jahr. In Jena lag diese im Mittel 43,5.

Es wird insgesamt festgestellt, dass die Erfolgsrate der PVI mit der Kryo-Ablationstechnik am Uniklinikum Jena in der Langzeitbeobachtung im Mittel unter der Rate aktueller Vergleichsstudien liegt. Allerdings wird darauf hingewiesen, dass dies zum einen an der Aktualität der Daten liegt. Die Jahrgänge 2013 und 2014 sind wie oben beschrieben mit den Erfolgsraten in der aktuellen Literatur vergleichbar. Zum Anderen müssen die Einschlusskriterien anderer aufgezeigter Studien beachtet werden. Die am Uniklinikum Jena behandelten Patienten hatten eine deutlich höhere Rate an Begleiterkrankungen, die per se eine höhere Neigung zum Auftreten von Vorhofflimmern haben.

6.2. Prädiktoren für den Langzeiterfolg der Pulmonalvenenisolation

Im folgenden Abschnitt werden zunächst mögliche Prädiktoren für den Langzeiterfolg nach PVI aus internationalen Studien erläutert.

In einer Untersuchung von Beraglia et al., bei der im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung die Radiofrequenzenergie zur Pulmonalvenenisolation genutzt wurde, war nur die elektrische Isolation der Pulmonalvenen ein Prädiktor für den Langzeiterfolg im Sinne einer Rezidivfreiheit von VHF (OR=5,32; CI: 1,02-27,72; p=0,0472) (Beraglia et al. 2014). Da in der vorliegenden Analyse die Pulmonalvenenisolation rein anatomisch- und temperaturgesteuert erfolgte kann über den Grad der elektrischen Isolation keine Aussage gemacht werden.

Winkle et al. entwickelten für die „Heart rhythm society“ einen Score zur Abschätzung des Rezidivrisikos nach PVI. Die darin benannten Parameter können erste Hinweise auf die Prädiktoren eines Rezidivs geben: der CAAP-Score schloss das Vorliegen einer KHK, den LA-Diameter, das Alter, persistierendes oder lang anhaltendes VHF, die Zahl der zuvor nicht erfolgreichen antiarrhythmischen Medikamente sowie das weibliche Geschlecht ein (Winkle et al. 2016). Jüngst wurde von Konej et al. am Herzzentrum Leipzig zusätzlich der APPLE - Score entwickelt, der sich allerdings auf wiederholte Ablationen bezog. Er schloss neben o.g.

Alter, persistierendem VHF vor Ablation und LA-Diameter noch die Nierenfunktion und die LVEF ein. (Kornej et al. 2017).

Alhede et al. haben kürzlich beschrieben, dass der Zeitpunkt des Rezidivs für die Erfolgsraten der Reablation bedeutsam sind. Es wurde dort festgestellt, dass eine hohe Symptomlast nach Ablation mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Langzeitrezidiv assoziiert war (Alhede et al. 2016). Eine Arbeit von Evranos et al. wies zusätzlich darauf hin, dass das Auftreten eines Frührezidivs mit dem Auftreten eines Langzeitrezidivs assoziiert war (Evranos et al. 2013).

Untersuchungen von Sarabanda et al. sowie Ghosh et al. thematisierten zudem die Friertemperatur und Zeit der Wiedererwärmung des Ballons als Prädiktor (Sarabanda et al. 2005, Ghosh et al. 2013).

Im Folgenden sollen die einzelnen Prädiktoren betrachtet und ihr Einfluss auf den Erfolg der Ablation in der vorliegenden Studie im Vergleich zur internationalen Literatur bewertet werden.

Die KHK, der LA-Diameter sowie das Alter sind in der vorliegenden Studie keine Prädiktoren für ein Rezidiv des VHF. Eine größere Studienpopulation hätte die Ergebnisse möglicherweise eindeutiger gestaltet und deshalb muss die Zahl der eingeschlossenen Patienten als Limitation der vorliegenden Arbeit angesehen werden.

Das Vorliegen eines kurzfristig persistierenden VHF vor Ablation ist in der vorliegenden Untersuchung ebenso kein Prädiktor für ein Rezidiv des VHF. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zum CAAP-Score (HR 0,389, $p < 0,0001$) und APPLE Score (29 vs. 45 Rezidive $p = 0,002$) (Kornej et al. 2017, Winkle et al. 2016). Auch laut Kirchhof und Chalkins sei ein schlechteres Ergebnis bei den Patienten mit persistierendem VHF zu erwarten gewesen. Zugleich betonten die Autoren aber auch die Unvollständigkeit der Daten hinsichtlich prospektiv randomisierter Studien und empfahlen zunächst die Ablation bei korrekter Indikationsstellung auch bei den betroffenen Patienten durchzuführen (Kirchhof und Chalkins 2016). Erste Hinweise auf die Überlegenheit zumindest der RFA gegenüber der rein medikamentösen Therapie lieferten Mont et al., die eine Risikoreduktion für ein VHF-Rezidiv von 26.6% (CI: 10.0–43.3) beschrieben (Mont et al. 2014). Die Frage welche Parameter eine Vorhersage der Erfolgswahrscheinlichkeit bei Patienten mit (kurz) persistierendem VHF ermöglichen, sollte Gegenstand weiterer Forschung sein.

Die antiarrhythmische Therapie vor Intervention wird in der vorliegenden Studie nicht betrachtet, weshalb über die Anzahl der nicht erfolgreich eingesetzten Medikamente und ihren prädiktiven Wert auf ein Rezidiv nicht geurteilt werden kann.

Hinsichtlich der antiarrhythmischen Therapie nach der PVI konnte bisher kein Medikament als klar überlegen herausgestellt werden (Sohns et al. 2014). Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen diese Befunde. Auch in unserer Untersuchung wird kein Unterschied der Rezidivrate in Abhängigkeit vom postinterventionell verordneten Antiarrhythmikum festgestellt. Anhand dieser Daten sollte der behandelnde Arzt sich bei der Auswahl des Antiarrhythmikums primär nach den Begleiterkrankungen des Patienten, dem Nebenwirkungsprofil des Medikaments und seiner persönlichen Erfahrung richten.

Im CAAP – Score ging das weibliche Geschlecht als negativer Prädiktor für den Erfolg der Ablation mit ein (Winkle et al. 2016). Auch Hunter et al konnten in einer multivariaten Analyse das weibliche Geschlecht als negativen Prädiktor mit einem HR von 2,22 ($p=0,009$) ausmachen (Hunter et al. 2015). Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Ergebnissen unserer Untersuchung. Hieraus jedoch zu schlussfolgern, dass Frauen keiner PVI zuzuführen seien, ist nicht gerechtfertigt. Die Empfehlungen der aktuellen ESC-Leitlinie fordern klar, keinen Unterschied in der Therapie des VHF zwischen den Geschlechtern zu machen (Kirchhof et al. 2016). Davon ausgenommen ist die Indikation zu OAK (s.o. Ausführungen bezüglich CHA_2DS_2-VASc Score). Eine dezidierte Aufklärung der Patientinnen hinsichtlich Erfolgsaussichten kann auf Grundlage der vorliegenden Daten erwogen werden.

Die im APPLE-Score erwähnte LVEF (dort ohne signifikanten Unterschied) zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung in der univariaten Analyse als Einflussgröße. Diese Beobachtung ließ sich in der multivariaten Analyse nicht bestätigen. Verschiedene andere Studien konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der LVEF und der Rezidivfreiheit ausmachen (Tonks et al. 2016, Evranos et al. 2013).

Die Nierenfunktion zeigte sowohl in der vorliegenden Untersuchung als auch bei Kornej et al. (trotz Benennung im APPLE-Score) keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate.

Ein von beiden Scores unbeachteter Parameter war die erreichte Temperatur in den Pulmonalvenen während der Kryoablation. Sarabanda et al. fanden im Tierexperiment an Hunden heraus, dass die erreichte Temperatur in den Pulmonalvenen einen unabhängigen Prädiktor für den Langzeiterfolg der Ablation darstellte. Die Pulmonalvenen, die mit $\leq -80^\circ\text{C}$ ablatiert wurden, hatten eine 100%-Isolationsquote gegenüber den Venen, die mit $> -73^\circ\text{C}$ zu 0% erfolgreich ablatiert wurden ($p < 0,0001$) (Sarabanda et al. 2005). Auch Ghosh et al. beschrieben, dass die erreichte Temperatur in den Pulmonalvenen ein Prädiktor für eine

Rekonnektion der Pulmonalvenen darstellte, $OR=1,93$ ($p<0,0001$). Die Untersuchung legte auch nahe, dass die Wiedererwärmung des Ballons eine Rolle spielt (Ghosh et al. 2013). Ebenfalls die erreichte Temperatur in den Pulmonalvenen betrachteten Aryana et al.. In ihrer Untersuchung stellten die Forscher diesen Parameter auch als Prädiktor für die Rekonnektion heraus, hingegen sei die Temperatur nicht entscheidend für das Auftreten von Rezidiven gewesen (Aryana et al. 2014). Die Relevanz der Friertemperatur wird in unserer Studie im Rahmen der uni- und multivariaten Analyse unterstrichen. Anhand unserer Ergebnisse scheint insbesondere die Temperatur in der rechten unteren Pulmonalvene von Bedeutung zu sein. Eine Begründung dieser Ergebnisse könnte die etwas schwierigere Sondierung gerade der rechten unteren Pulmonalvene sein. Somit wäre es sinnvoll, wenn dieser Parameter in die o.g. Scores mit einfließen würde. Eine möglichst tiefe Friertemperatur sollte während der Ablation angestrebt werden.

6.3. Komplikationen

Die PVI mit dem Kryoballon ist ein komplikationsarmes Verfahren. Es müssen die folgenden seltenen Komplikationen betrachtet werden:

- Phrenicuspareesen (PNP)
- Perikardseparationen
- Pulmonalvenenstenosen

PNP können als Folge einer Läsion des N. phrenicus auftreten. Folge einer solchen Parese ist die fehlende motorische Ansteuerung des Zwerchfells, was zu einem Zwerchfellhochstand führt. Klinisch imponiert dieser Zustand mit einer progredienten Dyspnoe. Die Nervenläsion entsteht im Rahmen der Kälteapplikation durch die anatomische Nähe der rechten oberen Pulmonalvene zum N. phrenicus rechts (Sanchez-Quintana et al. 2005). Es wurde am Uniklinikum Jena eine im Vergleich geringere Rate an PNP festgestellt, als in der aktuellen Literatur. Beispielsweise beschrieben Packer et al. 11,2% PNP, wovon 50% asymptomatisch, waren. Vier von 28 persistierten über ein Jahr. Möglicherweise ist die Komplikation auch abhängig von der Ballongröße, da in dieser Untersuchung ein 23mm Ballonen mit 61,4 % relativ häufig eingesetzt wurde. (Packer et al. 2013). In unserer Studie war der Einsatz des 23mm Ballons mit 2,4% der Fälle sehr selten. Dieser Einfluss wurde auch bei Guhl et al. beschrieben. Daraus lässt sich die Empfehlung für die Anwendung tendenziell größerer Ballons ableiten. Dort wurde auch ein höheres Lebensalter der Patienten als Prädiktor für das Auftreten einer Nervenläsion angesehen (Guhl et al. 2016). Bei Hunter et al. lag die Rate der

Nervenläsionen bei 5,1% (Hunter et al. 2014). Aktuelle Studien, die den Advanced-Ballon mit seinem Vorgänger verglichen, berichteten höhere Raten an Paresen, wie zum Beispiel Mugnai et al. mit 7,3%. In dieser Studie waren allerdings nur 0,7% der Patienten am Entlassungstag noch von einer Parese betroffen. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Ausbildung einer Lähmung des N. phrenicus abhängig von der Geschwindigkeit der Kühlung und der erreichten Temperatur war (Mugnai et al. 2016). Einen Hinweis auf diesen Aspekt gab auch die oben erwähnte Untersuchung von Di Giovanni et al., bei der ebenfalls eine höhere Zahl PNP beim neueren Advanced Katheter, der eine schnellere Kühlung aufwies, beschrieben wurden (Di Giovanni et al. 2014). Eine höhere Rate an Läsionen des N. phrenicus beschrieb auch eine Untersuchung von Furnkranz et al. Es traten 4% Läsionen während der Untersuchung beim neuen Katheter im Vergleich zu 0% beim älteren System auf (Furnkranz et al. 2015). In der vorliegenden Arbeit traten die Paresen 2011, 2012 und 2014 (2x) auf, es lässt sich also kein Unterschied hinsichtlich des Kathetersystems ausmachen.

Hinsichtlich der Perikardseparationen sind folgende Feststellungen der aktuellen Literatur zu entnehmen: Guhl et al. beschrieben in ihrer Analyse zu den Komplikationen der Kryoballoonablation Perikardergüsse in 0,67% der 450 betrachteten Patienten. Dieser Anteil muss verglichen werden mit den 1,8% in der vorliegenden Untersuchung, bei denen die Perikardseparation eine hämodynamische Relevanz aufwies. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass es sich in der genannten Untersuchung um drei (Guhl et al.) bzw. zwei (vorliegende Untersuchung) Fälle handelt. Die Zahl der Komplikationen dieser Art ist also zu klein um anhand dieser eine valide Aussage über die Qualität der Intervention zu treffen. Guhl et al. bestätigten zudem, dass sich kein Prädiktor für das Auftreten dieser Komplikation ermitteln ließ (Guhl et al. 2016).

Pulmonalvenenstenosen sind eine sehr seltene Komplikation der Ablationstherapie bei VHF. Bei Patienten mit einmaliger PVI wurden Pulmonalvenenstenosen in bis zu 2,1% der Fälle beschrieben (Packer et al. 2013). In einer Untersuchung von Tonks et al. kam es in einem Fall (1,4%) zu einer Pulmonalvenenstenose (Tonks et al. 2016). In der vorliegenden Untersuchung kamen Pulmonalvenenstenosen dagegen nicht vor. Gleiches ist bei Guhl et al. beschrieben (Guhl et al. 2016). Auch hier gilt, dass die Häufigkeit generell sehr niedrig ist und ein Vergleich daher nur eingeschränkt möglich ist.

7. Schlussfolgerungen

Die PVI ist eine sichere und erfolgversprechende Therapie bei VHF. Hinsichtlich der Erfolgsraten kann im Vergleich der internationalen Literatur eine gute Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten festgehalten werden. Wichtig bei der Auswertung unserer Studienergebnisse sind der Aspekt der Lernkurve, die höhere Anzahl von Patienten mit Begleiterkrankungen und der retrospektive Beobachtungsansatz. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung (nach Abzug der Lernkurve) und einer jüngst publizierten Studie von Iacopino et al. (2017), scheint eine rein anatomisch- und temperaturgeführte Pulmonalvenenisolation mit dem Kryoballon der einer mit zirkulärem Mapping-Katheter durchgeführten Pulmonalvenenisolation (mit simultaner Ableitung der Pulmonalvenenpotentiale) nicht wesentlich unterlegen zu sein.

Bezüglich der Prädiktoren für den Erfolg gilt, dass weibliche Patienten eine höhere Rezidivrate haben und ggf. darüber dezidiert aufgeklärt werden sollten. Eine niedrige Friertemperatur ist mit einer höheren Erfolgsrate assoziiert. Anhand unserer Studienergebnisse ist dabei die erreichte Temperatur in der rechten unteren Pulmonalvene besonders wichtig. Bei der Intervention kann auf diesen Parameter Einfluss genommen werden. Dabei ist darauf zu achten, dauerhafte Phrenicusläsionen durch konsequenten Abbruch der Ablation bei beginnenden Paresen zu verhindern. Eine Stimulation sowie Kontrolle der Zwerchfellbeweglichkeit während der Untersuchung ist dazu notwendig. Weitere Komplikationen sind eine Perikardseparation und Gefäßkomplikationen. Generell sind diese Komplikationen jedoch selten, sodass die Kryoballonablation als sicheres Verfahren beurteilt wird, dass Patienten mit VHF frühzeitig angeboten werden sollte.

Literatur und Quellenverzeichnis

- Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. 2013. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 310 (19):2050-2060.
- Alhede C, Johannessen A, Dixen U, Jensen JS, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Hansen PS, Nielsen JC, Jons C. 2016. Higher burden of supraventricular ectopic complexes early after catheter ablation for atrial fibrillation is associated with increased risk of recurrent atrial fibrillation. *Europace*.
- Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, Folsom AR. 2009. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*, 158 (1):111-117.
- Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, Thibault B, Talajic M, Roy D, Dubuc M. 2011. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm*, 8 (9):1444-1451.
- Arbelo E, Brugada J, Lundqvist CB, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, Raatikainen P, Efremidis M, Hindricks G, Barrera A, Maggioni A, Tavazzi L, Dagres N, on the behalf of the ESC/AFAL-tRI. 2017. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J*.
- Aryana A, Morkoch S, Bailey S, Lim HW, Sara R, d'Avila A, O'Neill PG. 2014. Acute procedural and cryoballoon characteristics from cryoablation of atrial fibrillation using the first- and second-generation cryoballoon: a retrospective comparative study with follow-up outcomes. *J Interv Card Electrophysiol*, 41 (2):177-186.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. 1998. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 98 (10):946-952.
- Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, Pratola C, Verlato R, Lowe M, Raatikainen P, Lamberti F, Turco P, Investigators CS. 2014. Documentation of pulmonary vein isolation improves long term efficacy of persistent atrial fibrillation catheter ablation. *Int J Cardiol*, 171 (2):174-178.
- Calvo N, Ramos P, Montserrat S, Guasch E, Coll-Vinent B, Domenech M, Bisbal F, Hevia S, Vidorreta S, Borrás R, Falces C, Embid C, Montserrat JM, Berrueto A, Coca A, Sitges M, Brugada J, Mont L. 2016. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace*, 18 (1):57-63.
- Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. 2015. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*, 65 (7):635-642.
- Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. 2010. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*, 64 (3):177-183.

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy I. 2010. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*, 363 (19):1875-1876.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Committee R-LS, Investigators. 2009. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 361 (12):1139-1151.
- Crowther M, Crowther MA. 2015. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 35 (8):1736-1745.
- Di Giovanni G, Wauters K, Chierchia GB, Sieira J, Levinstein M, Conte G, de Asmundis C, Baltogiannis G, Saitoh Y, Ciconte G, Julia J, Mugnai G, Irfan G, Brugada P. 2014. One-year follow-up after single procedure Cryoballoon ablation: a comparison between the first and second generation balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25 (8):834-839.
- Digitalis Investigation G. 1997. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 336 (8):525-533.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL, Investigators B. 2015. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 373 (9):823-833.
- Dubuc M, Khairy P, Rodriguez-Santiago A, Talajic M, Tardif JC, Thibault B, Roy D. 2001. Catheter cryoablation of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation: a novel technology for ablation of cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 12 (4):439-444.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F, Investigators R-A. 2013. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 369 (13):1206-1214.
- Eitel C, Koch J, Sommer P, John S, Kircher S, Bollmann A, Arya A, Piorkowski C, Hindricks G. 2013. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 15 (11):1587-1593.
- Evransos B, Aytemir K, Oto A, Okutucu S, Karakulak U, Sahiner L, Kaya B, Kabakci G. 2013. Predictors of atrial fibrillation recurrence after atrial fibrillation ablation with cryoballoon. *Cardiol J*, 20 (3):294-303.
- Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G, Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion I. 2004. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*, 25 (16):1385-1394.
- Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. 2011. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*, 13 (3):329-345.
- Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Perrotta L, Dugo D, De Lazzari M, Schulte-Hahn B, Nowak B, Chun JK. 2015. 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*, 17 (4):574-578.
- Ghosh J, Martin A, Keech AC, Chan KH, Gomes S, Singarayar S, McGuire MA. 2013. Balloon warming time is the strongest predictor of late pulmonary vein electrical

- reconnection following cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 10 (9):1311-1317.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. 2013. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 369 (22):2093-2104.
- Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. 2003. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*, 290 (20):2685-2692.
- Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. 1991. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*, 83 (1):52-60.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, Committees A, Investigators. 2011. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365 (11):981-992.
- Guhl EN, Siddoway D, Adelstein E, Bazaz R, Mendenhall GS, Nemeč J, Saba S, Schwartzman D, Voigt A, Wang NC, Jain SK. 2016. Incidence and Predictors of Complications During Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 5 (7).
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. 1998. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339 (10):659-666.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. 2000. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*, 101 (12):1409-1417.
- Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Holt DW, Storey GC, Krikler DM. 1983. Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation*, 67 (1):45-51.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. 2007. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 147 (8):590-592.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. 2006. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 27 (8):949-953.
- Herzog E, Kaspereit F, Krege W, Mueller-Cohrs J, Doerr B, Niebl P, Dickneite G. 2015. Correlation of coagulation markers and 4F-PCC-mediated reversal of rivaroxaban in a rabbit model of acute bleeding. *Thromb Res*, 135 (3):554-560.
- Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, Duncan ER, Lovell MJ, Tayebjee MH, Ullah W, Siddiqui MS, Mc LA, Richmond L, Kirkby C, Ginks MR, Dhinoja M, Sporton S, Earley MJ, Schilling RJ. 2015. Point-by-Point Radiofrequency Ablation Versus the Cryoballoon or a Novel Combined Approach: A Randomized Trial Comparing 3 Methods of

- Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (The Cryo Versus RF Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*, 26 (12):1307-1314.
- Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, Goromonzi F, Sawhney V, Duncan E, Page SP, Ullah W, Unsworth B, Mayet J, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ. 2014. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7 (1):31-38.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. 2003. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 349 (11):1019-1026.
- Iacopino S, Mugnai G, Takarada K, Paparella G, Stroker E, De Regibus V, Coutino-Moreno HE, Choudhury R, Abugattas de Torres JP, Brugada P, de Asmundis C, Chierchia GB. 2017. Second-generation cryoballoon ablation without the use of real-time recordings: A novel strategy based on a temperature-guided approach to ablation. *Heart Rhythm*, 14 (3):322-328.
- Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P. 1997. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet*, 349 (9053):667-674.
- Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, Sirois MG, Santoianni D, Dubuc M. 2003. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*, 107 (15):2045-2050.
- Kirchhof P, Calkins H. 2016. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*.
- Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. 2012. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*, 380 (9838):238-246.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Authors/Task Force M, Document R. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*.
- Kornej J, Hindricks G, Arya A, Sommer P, Husser D, Bollmann A. 2017. The APPLE Score - A Novel Score for the Prediction of Rhythm Outcomes after Repeat Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *PLoS One*, 12 (1):e0169933.
- Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative G. 2014. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*, 384 (9961):2235-2243.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. 2013. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*, 34 (35):2746-2751.

- Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C, Fire, Investigators ICE. 2016. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 2010. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137 (2):263-272.
- Malmö V, Nes BM, Amundsen BH, Tjønnå AE, Støylen A, Rossvoll O, Wisloff U, Loennechen JP. 2016. Aerobic Interval Training Reduces the Burden of Atrial Fibrillation in the Short Term: A Randomized Trial. *Circulation*, 133 (5):466-473.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. 2006. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 114 (2):119-125.
- Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, Fernandez-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matia R, Perez-Villacastin J, Guerra JM, Avila P, Lopez-Gil M, Castro V, Arana JI, Brugada J, investigators S. 2014. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*, 35 (8):501-507.
- Mugnai G, de Asmundis C, Velagic V, Hunuk B, Stroker E, Wauters K, Irfan G, Overeinder I, Hacıoglu E, Hernandez-Ojeda J, Poelaert J, Verborgh C, Paparella G, Brugada P, Chierchia GB. 2016. Phrenic nerve injury during ablation with the second-generation cryoballoon: analysis of the temperature drop behaviour in a large cohort of patients. *Europace*, 18 (5):702-709.
- Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Böhm M, Cohen-Solal A, Babalis D, Roughton M, Flather MD, Coats AJ, Van Gelder IC. 2012. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail*, 14 (10):1171-1178.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. 2009. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 104 (11):1534-1539.
- Neumann T, Vogt J, Schumacher B, Dorszewski A, Kuniss M, Neuser H, Kurzidim K, Berkowitsch A, Koller M, Heintze J, Scholz U, Wetzel U, Schneider MA, Horstkotte D, Hamm CW, Pitschner HF. 2008. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol*, 52 (4):273-278.
- Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. 2009. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*, 6 (4):454-460.
- Nikolaidou T, Channer KS. 2009. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J*, 85 (1004):303-312.
- Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN. 2013. Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 61 (16):1713-1723.
- Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, Yan B, van Nieuwenhuizen KM, Dequatre-Ponchelle N, Lee-Archer M, Horstmann S, Wilson D, Pomero F, Masotti L, Lerpiniere C, Godoy DA, Cohen AS, Houben R, Al-Shahi Salman R, Pennati P, Fenoglio L, Werring D, Veltkamp R, Wood E, Dewey HM, Cordonnier C, Klijn CJ, Meligeni F, Davis SM, Huhtakangas J, Staals J, Rosand J,

- Meretoja A. 2015. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*, 78 (1):54-62.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, Investigators RA. 2011. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365 (10):883-891.
- Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. 2015. Reply: BMI Reduction Decreases AF Recurrence Rate in a Mediterranean Cohort. *J Am Coll Cardiol*, 66 (20):2265-2266.
- Patten M, Maas R, Bauer P, Luderitz B, Sonntag F, Dluzniewski M, Hatala R, Opolski G, Muller HW, Meinertz T, Investigators S. 2004. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias--results of the SOPAT trial. *Eur Heart J*, 25 (16):1395-1404.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 2010. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138 (5):1093-1100.
- Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. 2015. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*, 373 (6):511-520.
- Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. 2017. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*, 377 (5):431-441.
- Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Brawner CA, Al-Mallah MH. 2015. Cardiorespiratory Fitness and Risk of Incident Atrial Fibrillation: Results From the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation*, 131 (21):1827-1834.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. 2000. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*, 342 (13):913-920.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. 2014. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383 (9921):955-962.
- Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, Weiglein A, Ho SY. 2005. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionalists. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16 (3):309-313.
- Sarabanda AV, Bunch TJ, Johnson SB, Mahapatra S, Milton MA, Leite LR, Bruce GK, Packer DL. 2005. Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol*, 46 (10):1902-1912.
- Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. 2012. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int*, 109 (16):293-299.
- Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. 2015. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 373 (25):2413-2424.

- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH, Euridis, Investigators A. 2007. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*, 357 (10):987-999.
- Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD, Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial I. 2005. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 352 (18):1861-1872.
- Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. 1995. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure*. *N Engl J Med*, 333 (2):77-82.
- Skane AC, Jensen SM, Papp R, Li J, Yee R, Krahn AD, Klein GJ. 2005. Isolation of pulmonary veins using a transvenous curvilinear cryoablation catheter: feasibility, initial experience, and analysis of recurrences. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16 (12):1304-1308.
- Sohns C, von Gruben V, Sossalla S, Bergau L, Seegers J, Luthje L, Vollmann D, Zabel M. 2014. Antiarrhythmic drug therapy for maintaining sinus rhythm early after pulmonary vein ablation in patients with symptomatic atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther*, 32 (1):7-12.
- Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. 2011. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*, 13 (8):1110-1117.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. 2002. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 113 (5):359-364.
- Tonks R, Sayed HT, Adams A, Smith WT. 2016. Cryoablation for the Treatment of Drug Refractory Symptomatic Atrial Fibrillation: A Regional Medical Center Experience. *J Atr Fibrillation*, 8 (5):1334.
- Tse HF, Reek S, Timmermans C, Lee KL, Geller JC, Rodriguez LM, Ghaye B, Ayers GM, Crijns HJ, Klein HU, Lau CP. 2003. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 42 (4):752-758.
- Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. 2013. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 111 (2):225-230.
- Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Investigators RI. 2010. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 362 (15):1363-1373.
- Villani V, Bohnen JD, Torabi R, Sabbatino F, Chang DC, Ferrone CR. 2016. "Idealized" vs. "True" learning curves: the case of laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford)*, 18 (6):504-509.
- Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA, ThermoCool AFTI. 2010. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303 (4):333-340.

- Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Patrawala RA. 2016. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Heart Rhythm*, 13 (11):2119-2125.
- Wolkove N, Baltzan M. 2009. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*, 16 (2):43-48.
- Wong T, Markides V, Peters NS, Davies DW. 2004. Percutaneous pulmonary vein cryoablation to treat atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 11 (2):117-126.
- Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. 2014. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*, 16 (7):965-972.
- Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. 2014. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*, 63 (17):1715-1723.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management I. 2002. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347 (23):1825-1833.
- Yu R, Dong J, Zhang Z, Liu X, Kang J, Long D, Fang D, Tang R, Guo X, Hu F, Ma C. 2008. Characteristics in image integration system guiding catheter ablation of atrial fibrillation with a common ostium of inferior pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*, 31 (1):93-98.
- Ziff OJ, Kotecha D. 2016. Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc Med*, 26 (7):585-595.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenzanstieg des VHF in den Niederlanden. Obere Kurve: gesamt, mittlere Kurve: über 75-jährige Patienten, untere Kurve: unter 75-jährige Patienten. Modifiziert nach Krijthe et al. (2013).....	7
Abbildung 2: Therapeutische Schritte bei VHF. Links: Assessment; mittig: therapeutische Durchführung; rechts Ziel der Intervention; LV-Funktion: linksventrikuläre Funktion. Modifiziert nach Kirchhof et al. (2016)	8
Abbildung 3: Röntgenologische und elektrische LIPV- Darstellung. LIPV in KM-Darstellung (Mitte) mit Zuordnung der Ableitung ektooper Signale. Modifiziert nach Haissaguerre et al. (1998)	15
Abbildung 4: Darstellung der verschiedenen Katheterablationstechniken und der entstehenden Läsionen. A: Kryoballonablation, Ballon in Position der Ablation, Entstehung einer kreisförmigen Läsion. B: RF, der RF-Katheter erzeugt punktförmige Läsionen. Kleines Bild in beiden Varianten: Zugang zum linken Vorhof durch transseptale Punktion. Modifiziert nach Kuck et al. (2016).....	17
Abbildung 5: Vergleich Rezidiv/ Kein Rezidiv (in %) nach 12 Monaten.	26
Abbildung 6: Entwicklung der Erfolgsquote in den Jahrgängen 2011 bis 2014: rezidivfreie Fälle in % aller Ablationen eines Jahres (blaue Dreiecke). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Erfolgsraten von 2012 zu 2013 (*= $p \leq 0,02$). Grüne Säulen: durchgeführte Ablationen nach Jahrgängen, absolute Zahlen.	26
Abbildung 7: Vergleich der benötigten Durchleuchtungszeit (in Minuten) 2011 bis 2014.; Signifikante Reduktion von 2011 bis 2014 (**= $p < 0,0001$), sowie 2011 bis 2012 (*= $p < 0,005$).	27
Abbildung 8: Darstellung der im Mittel verabreichtes Kontrastmittels (in ml pro Patient) in den untersuchten Jahren 2011 bis 2014.	28
Abbildung 9: Mittlere Friertemperaturen (in °C) im Vergleich: „kein Rezidiv“ (blau) und „Rezidiv“ (rot). Das Signifikanzniveau ist durch Sternchen gekennzeichnet: *= $p < 0,05$, **= $p \leq 0,02$. Die von den Balken ausgehenden Linien kennzeichnen die Standardabweichung; LSPV: left superior pulmonary vein; LIPV: left inferior pulmonary vein; RSPV: right superior pulmonary vein; RIPV: right inferior pulmonary vein.	31

Abbildung 10: <i>Nicht-Rezidive (blau) und Rezidive (rot) im Vergleich (absolute Zahlen); ♦ = Anteil nicht-Rezidive in % (von den jeweils mit dem entsprechenden System therapierten Patienten).</i>	32
Abbildung 11: <i>Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens nach PVI. Die kleinen senkrechten Linien kennzeichnen zensierte Fälle.</i>	34
Abbildung 12: <i>Zwerchfellhochstand rechts bei Läsion des N. phrenicus nach PVI, dargestellt im Röntgen-Thorax: linkes Bild zum Vergleich unauffälliger Befund vor PVI, rechtes Bild pathologischer Hochstand.</i>	35
Abbildung 13: <i>Komplikationen in % der Patienten, die eine PVI erhielten. Links Phrenicusparese (blau), rechts Perikardseparationen. Differenziert in: hämodynamisch relevant (rot), und nicht hämodynamisch relevant (grün).</i>	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: VHF-Klassifikation	4
Tabelle 2: modifizierter EHRA-Score	5
Tabelle 3: CHA₂DS₂-VASc Score	9
Tabelle 4: HAS-BLED-Score	10
Tabelle 5: Basispatientencharakteristika	24
Tabelle 6: Entlassungsmedikamente	25
Tabelle 7: Echokardiographische Parameter	29
Tabelle 8: Prozedurale Parameter	30
Tabelle 9: Multivariate Analyse	33
Tabelle 10: Basispatientencharakteristika im Vergleich	37
Tabelle 11: Vergleich der Erfolgsquoten verschiedener Studien	39

Patientenfragebogen follow up

1. Hatten Sie nach der Verödungstherapie nochmals eine Episode mit Vorkammerflimmern?

ja nein

zu 1. Wenn ja, wann?

zu 1. Wenn ja, gibt es zur Aufzeichnung ein EKG oder Langzeit-EKG?
(unzutreffendes bitte streichen)

ja nein

2. Nehmen Sie noch eine orale Antikoagulation (Blutverdünner) ein?

ja nein

zu 2. Wenn ja, welche?

- Falithrom/Marcumar (Phenprocumon)
- Xarelto (Rivaroxaban)
- Eliquis (Apixaban)
- Pradaxa (Dabigatran) Aspirin (ASS) 100

zu 2. Wenn nein, wann wurde sie abgesetzt?

.....

3. Nehmen Sie noch eines der folgenden Medikamente zur Rhythmusstabilisierung ein?

ja nein

zu 3. Wenn ja, welches?

- Tambocor (Flecainid) Amiodaron
- Multaq (Dronedaron) Sotalol
- Rytmonorm (Propafenon) Betablocker (Bisoprolol, Metoprolol)

zu 3. Wenn nein, wann wurde es abgesetzt?

.....

Ich habe nie eins genommen

4. Hatten Sie nach dem Eingriff irgendeine Komplikation?

ja nein

zu 4. Wenn ja, welche?

Schlaganfall andere

zu 4. Wenn ja, wann?

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: PD Dr. med. Dirk Prochnau.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Magdeburg, 18.08.2017

Unterschrift des Verfassers

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und steten Betreuer Dirk Prochnau, der mich über die gesamte Bearbeitungszeit hinweg konsequent begleitet, mir die wichtigsten Anregungen gegeben hat und mich stets ermutigte die vorliegende Arbeit abzuschließen. Ich danke ihm für die Überlassung des Themas.

Ich danke außerdem meinen Eltern Birgitt und Christoph von Knorre dafür, dass sie mich mein ganzes Leben lang unterstützt haben und mir im Besonderen das Studium der Medizin ermöglichten und durch ihre eigene ärztliche Tätigkeit mir stets Vorbild sind.

Zudem gilt mein Dank meiner Frau Sylvia, die mich stets begleitet hat und viel Verständnis aufbrachte für die vielen Stunden Arbeit, die unsere gemeinsame Zeit beschnitten.