

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
des Universitätsklinikum Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Die Katheterablation von symptomatischem paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern mittels Kryoballontechnik

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt von

Dr. med. Florian Rainer Straube

2019

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	2
2. Vorwort	4
3. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen	5
4. Einleitung	7
4.1 Therapie von Vorhofflimmern	8
4.2 Katheterablation von Vorhofflimmern	9
4.2.1 Strategien der Katheterablation von paroxysmalem Vorhofflimmern	9
4.1.2 Ablationsstrategien bei persistierendem Vorhofflimmern	9
4.1.3 Evolution der Kryoballontechnologie	10
4.1.4 Vergleich der Radiofrequenz- und Kryoballon-Technik	13
4.1.5 Endpunkte der Katheterablation von Vorhofflimmern	14
4.1.5.1 Freiheit von Vorhofflimmern und anderer atrialer Arrhythmien nach Ablation	14
4.1.5.2 Vorhofflimmer-Last als Endpunkt der Ablation	15
4.1.5.3 Anhaltende Isolation der Pulmonalvenen	15
4.2 Zielsetzung	17
5. Ergebnisse	18
5.1 Evolution der Kryoballontechnologie: Monozentrischer Vergleich von Sicherheit und Effektivität der ersten und zweiten Kryoballongeneration	18
5.3 Dosierung der Kryoballonablation und Evaluation zweier Applikationszeiten: Das 4- versus 3-Minuten Protokoll	25
5.4 Katheterablation als Erstlinien-Therapie von symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern: Vergleich von Radiofrequenz- und Kryoballonablation	27
5.5 Ergebnisse der Kryoballonablation bei persistierendem Vorhofflimmern	29
5.6 Erfahrungen mit der individualisierten Verwendung unterschiedlicher Kryoballongrößen: Hat der kleine Ballon eine Bedeutung in der Praxis?	34

5.7 Die vierte Generation des Kryoballon mit kurzer Spitze zur Determination von Pulmonalvenen-Elektrogrammen während der Applikation: Machbarkeits- und Sicherheitsergebnisse	37
5.8 Ergebnisse der Kryoballon und Radiofrequenzablation bei symptomatischem paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern	41
6. Zusammenfassung	49
7. Literaturverzeichnis	50
8. Danksagung	56

2. Vorwort

Im Rahmen der vorliegenden kumulativen Habilitation wird der Stellenwert der Kryoballontechnik im Kontext der interventionellen, kathetergeführten Therapie von paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern evaluiert.

Einleitend werden die klinischen und pathophysiologischen Grundlagen von Vorhofflimmern, sowie die Prinzipien der Katheterablation dargestellt. Des Weiteren werden auf Grundlage von acht Originalarbeiten (Erst- oder Letztautorenschaften) die Ergebnisse der eigenen Forschung dargestellt. Methodische Einzelheiten, erweiterte Resultate und Abbildungen der jeweiligen Arbeiten, sowie die differenzierte Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext finden sich detailliert in den jeweiligen Originalarbeiten im Anhang. Eine Auswahl von Tabellen und Abbildungen im Text soll zentrale Aussagen der Originalarbeiten erläutern und graphisch darstellen. Eine weitere Auswahl von Arbeiten anderer Autoren dient der Vertiefung weiterer Teilaspekte. Die Literaturstellen sind alphabetisch geordnet.

3. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen

1. **Straube F**, Dorwarth U, Schmidt M, Wankerl M, Ebersberger U, Hoffmann E.
Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:293-9.
2. **Straube F**, Dorwarth U, Vogt J et al. Differences of two cryoballoon generations: insights from the prospective multicentre, multinational FREEZE Cohort Substudy. *Europace* 2014;16:1434-42.
3. **Straube F**, Dorwarth U, Hartl S, et al. Outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation with the cryoballoon using two different application times: the 4- versus 3-min protocol. *J Interv Card Electrophysiol* 2016; 45: 169-177
4. **Straube F**, Dorwarth U, Ammar-Busch S, et al. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace* 2016; 18: 368-375
5. **Straube F**, Hartl S, Dorwarth U, et al. Cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation - Large single-center experience. *Journal of cardiology* 2016; 68: 492-497
6. Hartl S, Dorwarth U, Bunz B, Wankerl M, Ebersberger U, Hoffmann E, **Straube F**. Lessons from individualized cryoballoon sizing. Is there a role for the small balloon? *Journal of cardiology*. 2017;70:374-381.
7. **Straube, F.**, Dorwarth, U., Pongratz, J., Bruck, B., Wankerl, M., Hartl, S., Hoffmann, E. The fourth cryoballoon generation with a shorter tip to facilitate real-time pulmonary vein potential recording: Feasibility and safety results. *Journal of cardiovascular electrophysiology* (2019), 2019 Mar 25. doi: 10.1111/jce.13927. [Epub ahead of print], in press

8. E. Hoffmann^{#§}, **F. Straube** ^{#¶}, K. Wegscheider, M. Kuniss., D. Andresen, LQ. Wu, J. Tebbenjohanns, G. Noelker, R. Tilz, K.R. Chun, A. Franke, C. Stellbrink, A. Garcia-Alberola, U. Dorwarth, A. Metzner, T. Ouarrak, J. Brachmann, KH. Kuck, J. Senges for the FREEZE Cohort Study Investigators. **#Both first authors contributed equally to the study**; §Principal Investigator; ¶**Corresponding Author**.
Outcomes of Cryoballoon or Radiofrequency Ablation in Symptomatic Paroxysmal or Persistent Atrial Fibrillation. EP Europace, Acceptance Date 3rd May 2019; DOI: 10.1093/europace/euz155, in press

4. Einleitung

Das Habilitationsprojekt befasst sich mit der neueren, erst seit 2007 verfügbaren Kryoballontechnik zur Katheterablation von Vorhofflimmern. Dabei wird der Stellenwert der Therapiemethode für Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern wissenschaftlich untersucht. Ziel ist es Vor- und Nachteile des Verfahrens aufzuzeigen und die Patientenpopulationen genauer zu charakterisieren, die von dem Verfahren profitieren.

Auch werden neue Indikationsfelder wie die Ablation von symptomatischem therapierefraktärem persistierendem Vorhofflimmern und die Erstlinienablation von paroxysmalem Vorhofflimmern wissenschaftlich erarbeitet und in Vergleich zum traditionellen Goldstandard, der Radiofrequenzstrom-Ablation, gesetzt.

Einhergehend mit dem kontinuierlichen Fortschritt auf dem Gebiet der Kryoballonablation werden in diesem Habilitationsprojekt Weiterentwicklungen der Systeme systematisch analysiert und nicht nur die prozeduralen Ergebnisse der neuen Kathetergenerationen zur Effizienz und Sicherheit erhoben und beurteilt, sondern auch die langfristigen Ergebnisse in der Nachbeobachtung anhand verschiedener Endpunkte evaluiert.

Ein Schwerpunkt der Habilitationsleistung lag auf der multizentrischen und multinationale FREEZE Cohort Study, die von 2011 bis 2018 in 42 Zentren und 8 Ländern durchgeführt wurde. Die Studie hat die Sicherheit und Effektivität der Katheterablation bei symptomatischen Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern verglichen in Clustern von erfahrenen Kryoballon- und erfahrenen Radiofrequenzzentren.

Bei den Forschungsarbeiten des Habilitationsprojekts steht der Patient im Mittelpunkt: Die durch die Forschung erzielten Fortschritte im Bereich der interventionellen Elektrophysiologie haben das Ziel eine sichere und effektive Therapie für Patienten mit symptomatischen Herzrhythmusstörungen anbieten zu können.

4.1 Therapie von Vorhofflimmern

Die leitliniengerechte Behandlung von Vorhofflimmern ist in vier Säulen unterteilt. Neben der Prävention und der Behandlung zugrundeliegender Ursachen (1. Säule), z.B. die arterielle Hypertonie oder die koronare Herzerkrankung, ist ein wichtiger Grundpfeiler die Thrombembolieprophylaxe (2. Säule). Die dritte Behandlungssäule ist die Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern, die meist medikamentös erfolgt und in Einzelfällen auch mittels Schrittmacherimplantation und His-Bündel-Ablation erfolgen kann (Wasmer 2019). Zur Frage der Frequenz- und Rhythmuskontrolle hat Dr. Straube bereits im Jahr 2008 eine Übersichtsarbeit mit dem Schwerpunkt Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern publiziert (Straube 2008). Die vierte Säule der Behandlung von Vorhofflimmern ist die Rhythmuskontrolle. Dieser Ansatz kommt für symptomatische Patienten in Frage. Sie kann medikamentös mit Antiarrhythmika der Klasse I (z.B. Propafenon oder Flecainid) oder III (Amiodaron) erfolgen oder bei Ineffektivität oder Unverträglichkeit der Antiarrhythmika auch mittels Katheterablation (Calkins 2018, Kirchhof 2016). Bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung und paroxysmalem Vorhofflimmern kann, wenn der Patient dies wünscht, auch ohne vorangegangene Antiarrhythmikatherapie eine Vorhofflimmerablation erfolgen (Klasse II a, Evidenzgrad B). Bei persistierendem Vorhofflimmern sehen die Leitlinien einen Therapieversuch mit Antiarrhythmika vor einer Ablation vor (Calkins 2018).

Radiofrequenzstrom ist die am weitesten verbreitete Energieform zur Ablation bei Vorhofflimmern. Hierbei wird mit einem sogenannten „Tip-Katheter“ über venöse Zugänge in den Leisten und nach transseptaler Punktion im linken Vorhof Punkt-für-Punkt eine elektrische Isolation mittels weit antraler zirkumferentiellen Linie um die ipsilateralen Pulmonalvenen erzeugt. Bereits 1998 wurden die Pulmonalvenen als Ursprung von Triggern für paroxysmales Vorhofflimmern identifiziert (Haissaguerre 1998). Es gilt als allgemein anerkannt, dass die Isolation der Pulmonalvenen Hauptbestandteil der Vorhofflimmerablation ist (Calkins 2018). Zusätzliche Ablationsstrategien wie z.B. extrapulmonalvenöse Trigger zu eliminieren, eine Kompartimentierung des linken Vorhofs mittels Linien (z.B. Dachlinie, Mitralisthmuslinie), die Ablation von komplexen fraktionierten Elektrogrammen oder die Rotorablation sind Techniken, die v.a. bei persistierendem Vorhofflimmern angewendet werden oder bei Zweit- oder Drittprozeduren nach initialer Pulmonalvenenisolation, wenn alle Venen isoliert sind.

Neben der Radiofrequenztechnik ist die Kryoballontechnik die Energieform und Technik, die am zweithäufigsten angewendete wird. Sie gilt als Alternative zur Radiofrequenzablation und hat sich in den letzten Jahren als zweites Standardverfahren etabliert (Calkins 2018). Bisher gibt es

keine ausreichende Evidenz, welches Verfahren für Patienten mit Vorhofflimmern am geeignetsten ist hinsichtlich Sicherheit und Effektivität. Die randomisierte FIRE AND ICE Studie hat bei paroxysmalem Vorhofflimmern beide Verfahren verglichen und zeigte keine Unterschiede für den primären Endpunkt der Effektivität und den primären Sicherheitsendpunkt (Kuck 2016a). Allerdings zeigten sich Vorteile der Kryoballontechnik bei sekundären Endpunkten wie Prozedurzeit, Rate an Kardioversionen, Rehospitalisationen, und Reablationen im Verlauf (Kuck 2016b).

4.2 Katheterablation von Vorhofflimmern

4.2.1 Strategien der Katheterablation von paroxysmalem Vorhofflimmern

Die Pulmonalvenenisolation ist der Eckpfeiler der Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern. Haissaguerre hat bereits 1998 nachgewiesen, dass insbesondere Trigger aus den Pulmonalvenen für die Initiierung der Arrhythmie verantwortlich sind und dass die Isolation der Venen ein kurativer Ansatz zur Behandlung von Vorhofflimmern sein kann (Haissaguerre 1998). Seitdem sind viele mono- und multizentrische Ergebnisse nach Pulmonalvenenisolation veröffentlicht worden und die Isolation aller Pulmonalvenen wird heute als Eckpfeiler der Katheterablation angesehen (Calkins 2018). Beim sporadischen paroxysmalem Vorhofflimmern können in seltenen Fällen auch extrapulmonalvenöse Trigger (z.B. aus der oberen Hohlvene, von der Crista terminalis oder aus dem linken Vorhofohr) als Auslöser der Episoden auftreten. Weil intraprozedural diese Trigger meist nicht oder nur erschwert identifizierbar sind, gilt für die erste Ablation die Pulmonalvenenisolation als primärer prozeduraler Endpunkt. Nur wenn sich intraprozedural nach der Isolation der Pulmonalvenen weitere Trigger zeigen können diese ebenfalls mit Ablation behandelt werden (Calkins 2018).

4.1.2 Ablationsstrategien bei persistierendem Vorhofflimmern

Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern sind zu unterscheiden von paroxysmalem Vorhofflimmern. Persistierendes Vorhofflimmern hält für länger als 7 Tage an oder muss mittels Elektrokardioversion oder medikamentös in Sinusrhythmus konvertiert werden (Kirchhof 2016). Meist spielt Substrat im Sinne von atrialer Fibrose eine Rolle. Dieses Substrat unterhält die Arrhythmie. Auch bei persistierendem Vorhofflimmern sind jedoch häufig atriale Ektopien die Initiatoren, die zum Auftreten einer Vorhofflimmerepisode führen (Santangeli 2016). Neuere Ergebnisse haben gezeigt, dass die Pulmonalvenenisolation allein bei der initialen

Ablationsprozedur von persistierendem Vorhofflimmern ein geeignetes Verfahren und guter Endpunkt für die Ablation ist: Die Pulmonalvenenisolation mit zusätzlicher empirischer Anlage von Linien oder mit zusätzlicher Ablation von komplexen fraktionierten atrialen Elektrogramme (CFAE), sogenannter Substratmodifikationen hat in der randomisierten STAR AF II Studie keinen Vorteil der zusätzlichen Ablationen gegenüber alleiniger Pulmonalvenenisolation gezeigt (Verma 2015). Bereits im Jahr 2012 konnte die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann eine Pilotstudie mit dem Kryoballon der ersten Generation bei persistierendem Vorhofflimmern veröffentlichen. Dabei wurden beide Ballongrößen (23 und 28 mm Kryoballon) verwendet mit dem Ziel eine breit angelegte zirkumferentielle, antrale und ostiale Läsion zu generieren um periostiales, linksatriales Substrat miteinzubeziehen (Schmidt 2012b). Diese „Doppelballonstrategie“ konnte nach Einführung des Zweitgenerationsballons verlassen werden aufgrund der breiteren optimalen Kühlzone und der höheren Effektivität des großen 28 mm Kryoballons (16% höhere Flussrate des Kühlmittels).

Auch heute noch ist jedoch der Einsatz des Kryoballons bei persistierendem Vorhofflimmern umstritten, da er im wesentlichen dafür ausgelegt ist eine Isolation der Lungenvenen zu erzielen und für den Fall von zusätzlichen Ablationen z.B. von extrapulmonalvenösen Trigger oder für Substratablationen das System nicht zugelassen ist. Argumente für den Einsatz des der jeweiligen Energieformen sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

4.1.3 Evolution der Kryoballontechnologie

Die Kryotechnik zur Ablation von Gewebe wurde schon früh in der Tumor- und Herzchirurgie angewendet (Gage 2009, Gage 1985, Lustgarten 1999, Markovitz 1988). Viele biophysikalische Eigenschaften der Kryotherapie wurden an sich teilendem Gewebe evaluiert. Erste Erfahrungen mit Kryotherapie zur Ablation von Herzrhythmusstörungen wurden im Schweine- bzw. Hundemodell gesammelt und schließlich war es möglich mittels eines fokalen „Tip-Katheters“ Kryotherapie z.B. bei Vorhofflattern anzuwenden. Der erste Einsatz der Kryotherapie im Ballonverfahren beim Menschen gelang im Jahr 2007 (Van Belle 2007). Flüssiges Lachgas (N₂O) wird in einem Doppelballon versprüht. Durch Änderung des Aggregatzustands entstehen Ballontemperaturen zwischen -50 bis -80°C. Der Ballon ist in zwei Größen verfügbar mit Diametern von 23 und 28 mm. Der Ballon wird über eine steuerbare 15F venöse Schleuse in zusammengefaltetem Zustand über eine transseptale Schleuse gesichert über einen Führungsdraht bzw. einen spiralen Mappingkatheter im linken Vorhof positioniert. Jede einzelne der normalerweise vorliegenden vier Pulmonalvenen wird mit dem Ballon angesteuert. Der

Ballon wird über den Draht am Ostium der Vene positioniert bis eine komplette Okklusion vorliegt. Die Okklusion wird mittels Angiographie der Pulmonalvene über das Lumen des ballontragenden Katheters, bestätigt. Durch Aktivierung der Kühlmiteinspritzung friert der Ballon innerhalb von wenigen Sekunden am Ostium der Vene fest und induziert eine homogene, breite, zirkumferentielle, antral-ostiale Läsion. Die erste Weiterentwicklung war die Entwicklung eines spiralförmigen Katheters zur Positionierung des Ballons und zur Beurteilung der elektrischen Signale innerhalb der Vene vor, während und nach der Ablation. Der Zeitpunkt der Isolation konnte somit bestimmt werden. Dorwarth, Straube und Kollegen konnten 2011 nachweisen, dass die Zeit bis zum Eintritt der Pulmonalvenenisolation prädiktiv für eine anhaltende Isolation der Vene ist (Dorwarth 2011). Schmidt, Straube und Kollegen haben 2013 den Einfluss der Pulmonalvenenanatomie und insbesondere der Ovalität der Venenostien für den Erfolg der Ablation nachgewiesen (Schmidt 2013). Die Bedeutung der Anatomie und der präprozeduralen Bestimmung mittels CT wurde in einer Übersichtsarbeit von Schmidt, Straube und Kollegen dargestellt (Schmidt 2012c).

Die wichtigste Entwicklung in der Kryoballontechnologie war die Einführung der zweiten Generation des Kryoballons im Jahr 2012. Über acht statt bisher vier Einspritzdüsen wird eine homogenere Verteilung des flüssigen N₂O (Kühlmittel) und damit auch eine homogenere Läsionsbildung begünstigt. Zudem wurde die Kühlmittelflussrate im großen Ballon (28 mm) um 16% erhöht mit dem Ziel die Effektivität zu steigern. Der erste Kryoballon wies eine äquatoriale optimale Kühlzone auf, so dass eine orthogonale bzw. koaxiale Ausrichtung des Ballons zur Vene notwendig war. Die Austrittsstellen des Kühlmittels wurden weiter distal angebracht, so dass die gesamte distale Hemisphäre des Ballons zur optimalen Kühlzone wurde.

Eine weiterentwickelte Ballongeneration wurde 2015/2016 eingeführt (dritte Generation des Kryoballon). Technische Änderungen umfassten eine Verkürzung der distalen Spitze, so dass der Spiralkatheter weiter proximal in einer ostialen Position in der Pulmonalvene platziert werden kann. Dadurch sollte es vereinfacht werden real-time Elektrogramme über den spiralen Mapping-Katheter während der Ablation der Pulmonalvenen abzuleiten. Dies ist nötig, um den Zeitpunkt der Isolation der Lungenvene zu detektieren. Diesen Zeitpunkt nennt man „Time-To-Isolation“ oder „Time-To-Effekt“ (Abbildung 1).

Abbildung 1: Darstellung des Eintritts der elektrischen Isolation einer Pulmonalvene durch Kryoballonablation anhand intrakardialer Elektrogramme

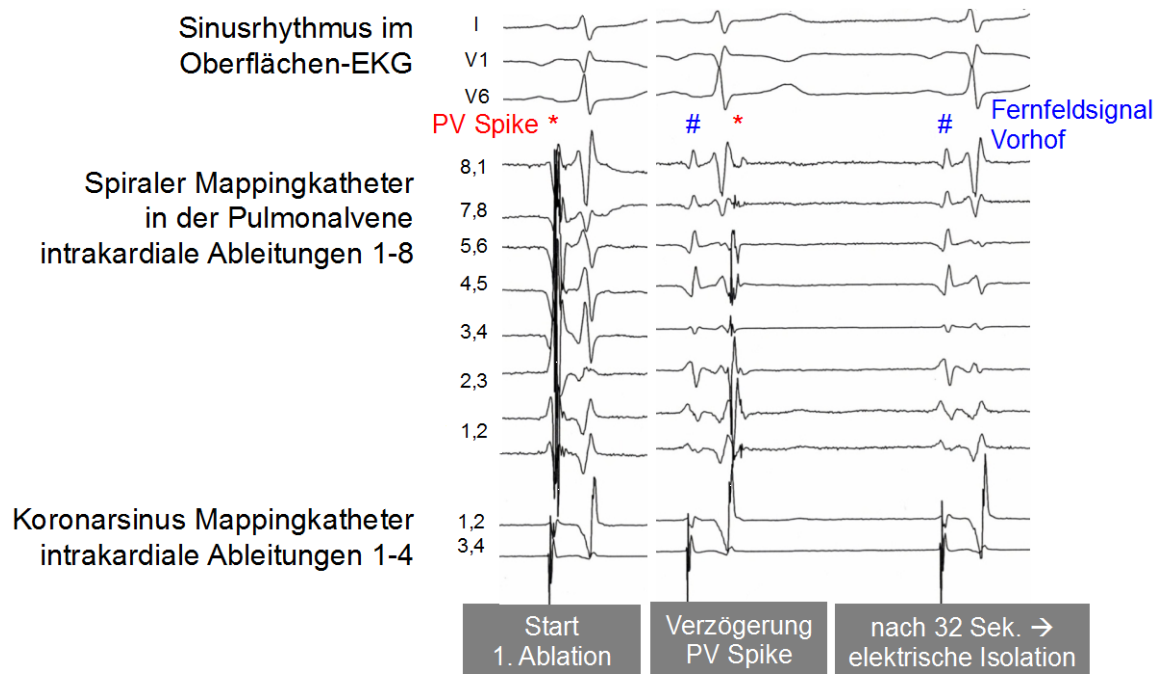


Abbildung 1 Legende: Der Eintritt der elektrischen Isolation erkennt man am Pulmonalvenen-Signal, dem sogenannten „Entrance“-Signal, welches innerhalb der Pulmonalvenen mittels eines Spiralkatheters abgeleitet wird. Nach Beginn der Applikation verzögert sich die Leitung in die Pulmonalvene und der „PV-Spike“ wandert raus und trennt sich vom Fernfeld des Vorhofs. Hier tritt nach 32 Sekunden die Isolation der Pulmonalvene ein, dann ist kein Pulmonalvenensignal („PV Spike“) mehr im Spiralkatheter ableitbar.

Anhand dieser Zeit bis zum Eintritt der Isolation wird heute die Kryoballon-Applikation dosiert (z.B. Festlegung der Dauer der Applikation oder Anzahl der Applikationen), da sie ein zuverlässiger Parameter der Effektivität der Applikation ist. Es gilt, je kürzer diese Zeit ist, desto effektiver war die Applikation. Im Jahr 2016 wurde der Kryoballon der dritten Generation jedoch vom Markt genommen und seither wieder die Zweitgeneration des Ballons eingesetzt. Ein Grund war vermutlich die Stabilität des Systems, das durch die kürzere Spitze andere Eigenschaften besaß.

Im Oktober 2018 wurde eine vierte Generation des Kryoballons erstmals in ausgewählten Zentren eingesetzt. Auch hier wurde auf eine verkürzte Spitze des Ballons gesetzt, um die Elektrogramme in der Pulmonalvene detektieren zu können.

4.1.4 Vergleich der Radiofrequenz- und Kryoballon-Technik

Aktuell ist es nicht abschließend geklärt, welche Energieform für die Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern am sichersten und effektivsten ist. Es gibt einige theoretische und praktische Überlegungen, die für bzw. gegen die Energieformen sprechen (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht der Energieformen: RF- und Kryoballontechnik

Gekühlte Radiofrequenztechnik	Kryoballontechnik
weit verbreitet, bekannter Aufbau, verschiedene Katheter verfügbar	eigene Konsole notwendig, bisher nur ein Hersteller
flexibel einsetzbar für andere Arrhythmien, z.B. Zweitarrhythmien wie Vorhofflattern oder Substratablation, kein Umbau notwendig	Primär für die Isolation der Pulmonalvenen gedacht
Elektroanatomisches dreidimensionales Mapping kann zur Reduktion der Strahlenexposition führen, viele verschiedene Mapping-Systeme verfügbar	Längere Fluoroskopiezeiten und höheres Dosis-Flächenprodukt als mit RF. Reduzierbar durch Maßnahmen der Strahlenhygiene und durch Verwendung von intrakardialen Ultraschall
stark untersucherabhängiges Verfahren, Radiofrequenzablation mit Anpressdruckkontrolle und Verwendung von Ablation-Index kann die Rate an dauerhafter Isolation der Vene erhöht werden verglichen mit Kathetern ohne Anpressdruck	Hohe Rate für anhaltende PV Isolation mit dem Kryoballon der 2. Generation, konsistente Ergebnisse in unterschiedlichen Zentren
3D-gesteuerte Ablation mit zusätzlicher Orientierung am multipolarem Lassokatheter	Katheteradhäsion am Gewebe gewährleistet stabile Position während Ablation
zwei transseptale Punktionen / Schleusen z.B. 2x8,5F	Nur eine transseptale Punktion mit 15F Schleuse und intraluminal geführtem 8-/10-poligem Spiralkatheter
Gefahr der atrioösophagealen Fistel, potentieller Antenneneffekt mit endoluminaler Ösophagus-Temperatursonde	Sehr niedrige Rate an atrioösophagealen Fisteln, kein Antenneneffekt bei endoluminaler Ösophagus-Temperatursonde, thermische Ösophagusläsionen möglich
Proteindenaturierung bei Kolliquationsnekrose mit potentiell erhöhtem Thrombembolierisiko	Erhalt der Gewebsintegrität, keine Kolliquationsnekrose, niedrigeres Thrombembolierisiko
Weniger Phrenikusläsionen	Gefahr der Phrenikusläsion mit einseitiger Phrenikusparese, 99% reversibel
Gefahr der Überhitzung mit Verpuffung „steam pop“	Risiko von „Vereisung“ des Lungenparenchyms mit inflammatorischer Reaktion
weit antrale Ablation möglich mit 3D Mappingsystem, Vermeidung reiner ostialer segmentaler Isolationslinien,	Keine Gewebskontraktion durch Narbenbildung, Pulmonalvenenstenosen nur bei Ablation in der Vene

um PV Stenosen bei Ablation innerhalb der Venen zu vermeiden	durch Trauma bei Ballonexpansion (kontraindiziert)
Prozedurzeit abhängig von Erfahrung des Untersuchers	Vergleichbar kurze Untersucherzeiten, kürzere Lernkurve
Anpressdruckkontrolle zur Optimierung der Läsionsbildung und als Prädiktor für Erfolg	Zeit bis Eintritt der Isolation als intraprozeduraler Prädiktor für dauerhaften Erfolg (Time-To-PV-Isolation)

Die randomisierte FIRE AND ICE Studie hat die Kryoballonablation mit der RF Ablation prospektiv randomisiert bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern verglichen. Es zeigte sich für den primären Endpunkt eine Nicht-Unterlegenheit der Kryoballonablation gegenüber der RF Ablation. Der kombinierte Sicherheitsendpunkt war nicht unterschiedlich. Für die Kryoballonablation zeigten sich signifikant mehr Phrenikuspareesen. Die RF Ablation war mit einem Trend für mehr Vorhofflattern/Vorhofflimmern und mit einem Trend für mehr Tamponaden oder Perikardergüsse verbunden (Kuck 2016a).

4.1.5 Endpunkte der Katheterablation von Vorhofflimmern

Es muss zwischen prozeduralen und langfristigen klinischen Endpunkten unterschieden werden. Der wichtigste und etablierteste Endpunkt der Prozedur ist die elektrische Diskonnektion der Pulmonalvenen (**Abbildung 1**), die über das Mapping der Signale innerhalb der Pulmonalvenen („Entrance“ Signale) und über die Demonstration eines Exit-Blocks während Stimulation innerhalb der Vene bewiesen werden kann (Calkins 2018). Bei supraventrikulären Tachykardien mit unidimensionalem elektrophysiologischem Mechanismus (z.B. WPW-Syndrom mit einer akzessorischer Leitungsbahn oder AV-Knoten-Reentry-Tachykardien mit slow-fast Induktion) ist eine sehr hohe Erfolgsrate und niedrige Komplikationsrate mit der Katheterablation erreichbar (Brachmann 2017, Busch 2018). Wie bereits beschrieben sind unterschiedliche Mechanismen bei Vorhofflimmern für die Initiation und Perpetuation der Arrhythmie verantwortlich. Es liegen somit multidimensionale Mechanismen vor, die teilweise komplexere Ablationsstrategien erforderlich machen. Umso wichtiger sind klinische Endpunkte, die in Studien untersucht werden können, um Ablationsstrategien zu vergleichen.

4.1.5.1 Freiheit von Vorhofflimmern und anderer atrialer Arrhythmien nach Ablation

Ein spezifischer Endpunkt in der Rhythmuskontrolle von Vorhofflimmern ist die „Freiheit von atrialen Arrhythmien“ in der Nachbeobachtungszeit. Hierbei wird der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer atrialen Arrhythmie (z.B. Vorhofflimmern, atypisches Vorhofflattern oder

atriale Tachykardien) nach der Ablation von Vorhofflimmern festgestellt. Ausgenommen hiervon ist typisches rechtsatriales, isthmusabhängiges Vorhofflattern, das leicht mittels Isthmusablation behandelbar ist und nicht durch eine linksatriale Prozedur induziert werden kann. Frührezidive innerhalb der ersten drei Monate nach der Ablation werden meist nicht als klinisches Rezidiv gewertet, da sie in die sogenannte 90-tägige „blanking“ Periode fallen (Calkins 2018).

4.1.5.2 Vorhofflimmer-Last als Endpunkt der Ablation

Die Vorhofflimmer-Last beschreibt den prozentualen Anteil von Vorhofflimmern pro Tag oder Jahr. Die Bestimmung der Vorhofflimmerlast als Endpunkt der Vorhofflimmerablation wäre vorteilhaft gegenüber der „Freiheit von Vorhofflimmern“, da es sich um eine sporadische Arrhythmie handelt. Allerdings ist die kontinuierliche Aufzeichnung des Herzrhythmus zur Bestimmung dieses Endpunkts eine Voraussetzung und nur bei den Patienten verfügbar, die einen implantierten Holter in Form eines Herzschrittmacher, Defibrillators oder eines Ereignisrekorders haben. Deshalb ist dieser Endpunkt heute kein üblicher Endpunkt der Ablation.

4.1.5.3 Anhaltende Isolation der Pulmonalvenen

Die langfristige anhaltende Isolation der Pulmonalvenen ist das Ziel einer jeden Katheterablation, weil die Rekonnektion der Pulmonalvenen häufig die Ursache für klinische Vorhofflimmerrezidive ist. Dieser Endpunkt lässt sich in der klinischen Praxis jedoch erst bestimmen, wenn der Patient einer zweiten klinisch indizierten linksatrialen Ablation zugeführt wird. Prozedurale Innovationen in der Katheterablation wie die Verwendung der „Time-To-Isolation“ als Prädiktor der anhaltenden Isolation und zur Dosierung der Kryoballonablation (Dorwarth 2011) oder die Verwendung von Anpressdruckkathetern (Kautzner 2015) und die Etablierung des Ablations-Index für die Punkt-Für-Punkt-Ablation mit Radiofrequenzstrom haben beide als Ziel, die anhaltende Isolation der Pulmonalvenen zu gewährleisten (Das 2017).

4.1.5.3 Klinischer Verlauf nach Ablation und Prognose als Endpunkt der Ablation

Vorhofflimmern ist die häufigste Arrhythmie und weltweit sind über 33 Millionen Menschen davon betroffen (Chugh 2014). Vorhofflimmern an sich ist auch bei Beachtung der vier Säulen zur Behandlung von Vorhofflimmern mit einer erhöhten Rate an Thrombembolien (z.B. Schlaganfällen), Herzinsuffizienz, kognitiver Einschränkungen und Mortalität verbunden (Calkins 2018). Vorhofflimmern ist mit erhöhten Kosten für das Gesundheitswesen verbunden. Insbesondere Krankenhausaufnahmen aber auch Komplikationen der Grundkrankheit führen zu

erhöhten Kosten für das Gesundheitswesen (Spyra 2015). Auch Zweitprozeduren bei Vorhofflimmern generieren Kosten für die Versicherungsgemeinschaft. Die Notwendigkeit von Zweitprozeduren und die Notwendigkeit für Rehospitalisationen stellen wichtige sekundäre Endpunkte der Katheterablation dar.

Die Katheterablation von Vorhofflimmern mit dem Ziel des Rhythmuserhalts hat auch in der großen prospektiv randomisierten CABANA Studie bisher keinen prognostischen Nutzen hinsichtlich Mortalitätsenkung ergeben (Packer 2019). Somit ist wie bisher die Symptomatik des Patienten entscheidend für die Indikationsstellung und damit auch die Symptomfreiheit der wichtigste langfristige klinische Endpunkt der Katheterablation.

4.2 Zielsetzung

Die in der vorliegenden Habilitationsschrift zusammengefassten wissenschaftlichen Publikationen untersuchen den Stellenwert der Kryoballonablation für Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern. Neue Indikationsfelder wie die Ablation von symptomatischem therapierefraktärem persistierendem Vorhofflimmern und die Erstlinienablation von paroxysmalen Vorhofflimmern werden wissenschaftlich erarbeitet und in Vergleich zum traditionellen Goldstandard, der Radiofrequenzstrom-Ablation, gesetzt. Einhergehend mit dem kontinuierlichen Fortschritt auf dem Gebiet der Kryoballonablation werden in diesem Habilitationsprojekt Weiterentwicklungen der Systeme systematisch analysiert und nicht nur die prozeduralen Ergebnisse der neuen Kathetergenerationen zur Effizienz und Sicherheit erhoben und beurteilt, sondern auch die langfristigen Ergebnisse in der Nachbeobachtung anhand verschiedener Endpunkte evaluiert. Im Einzelnen werden im Rahmen der kumulativen Habilitationsschrift folgende Themen behandelt:

- Prozeduraler monozentrischer Vergleich des Kryoballon der ersten und zweiten Generation
- Multizentrische Ergebnisse zum Kryoballon der ersten und zweiten Generation
- Evaluation zweier Ablationsprotokolle mit dem Kryoballon der zweiten Generation: Das 4- versus 3-Minuten Protokoll
- Katheterablation als Erstlinien-Therapie von symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern: Vergleich von Radiofrequenz- und Kryoballonablation
- Kryoballonablation bei persistierendem Vorhofflimmern
- Erfahrungen mit der individualisierten Verwendung unterschiedlicher Kryoballongrößen
- Die vierte Generation des Kryoballon mit kurzer Spitze zur Determination von Pulmonalvenen-Elektrogrammen während der Applikation: Machbarkeits- und Sicherheitsergebnisse
- Kryoballon- und Radiofrequenzablation bei symptomatischem paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern – Ergebnisse der multizentrischen und multinationalen prospektiven FREEZE Cohort Study

5. Ergebnisse

5.1 Evolution der Kryoballontechnologie: Monozentrischer Vergleich von Sicherheit und Effektivität der ersten und zweiten Kryoballongeneration

(Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:293-9)

Der Kryoballon der ersten Generation wurde Mitte 2012 von einer weiterentwickelten zweiten Generation des Kryoballon abgelöst. Die Weiterentwicklungen umfassten eine breitere Kühlzone mit 8 statt 4 Injektionsports, die zu einer fast vollständigen Kühlung der distalen Hemisphäre des Ballons führt. Außerdem wurde der Kühlmittelfluss um 16% erhöht. Somit wurde mit einer höheren Effizienz gerechnet. Ob die Sicherheit ebenso gegeben ist, war unklar.

In einer monozentrischen, prospektiven, observationalen Arbeit wurden von 3/2011 bis 12/2012 konsekutiv 484 Patienten eingeschlossen, die eine Indikation zur Kryoballonablation hatten. Dabei wurde von 3/2011 bis 5/2012 der Ballon der ersten Generation (n=364) und von 5/2012 bis 12/2012 der Ballon der zweiten Generation (n=120) verwendet. Endpunkte der Studie waren der prozedurale Erfolg der Ablation, die prozeduralen Ergebnisse und das Auftreten von Komplikationen bis zur Entlassung. Hierbei wurden beide Kryoballongeneration miteinander verglichen (Straube 2014a).

Bei allen Prozeduren wurden standardmäßige Sicherheitsvorkehrungen getroffen, die im Folgenden angeführt sind: Applikationszeit 300 Sekunden mit erster Generation des Kryoballons und 240 Sekunden mit zweiter Generation des Kryoballons, Sicherheitsapplikation nach erfolgreicher akuter Isolation, obligate Verwendung einer endoluminalen Ösophagustemperatursonde und vorzeitige Beendigung bei Ösophagustemperaturen $<+15^{\circ}\text{C}$, vorzeitige Beendigung der Applikation bei Ballontemperaturen von $<-55^{\circ}\text{C}$ bei Ablation der septalen Venen, keine Verwendung des kleinen 23 mm Kryoballons ins Pulmonalvenen, die >21 mm im Durchmesser messen.

Folgende Hauptergebnisse ergab die Untersuchung:

- Kein Unterschied bei der Effizienz „akute Isolation der Pulmonalvenen“: 99,86% und 100% der Pulmonalvenen isoliert mit erster bzw. zweiter Generation des Kryoballons ($p=0,43$).
- Weniger Applikationen pro Pulmonalvene notwendig mit dem neueren Kryoballon ($1,45\pm 0,81$ versus $1,28\pm 0,64$; $p=0,001$) und insgesamt kürzere Applikationszeiten.

- Mit dem Kryoballon der zweiten Generation wurde eine kürzere Prozedurzeit, eine kürzere Verweildauer im linken Vorhof und eine kürzere Durchleuchtungszeit beobachtet (-5%, -11%, und -15%, $p < 0,05$).
- Seltenerer Verwendung von einer zweiten Ballongröße mit dem neuen Ballon in der gleichen Prozedur.
- Deutlich schnellerer Eintritt der Isolation mit dem neuen Kryoballon bei beiden Ballongrößen („Time-To-Isolation“):
 - a) 23 mm Kryoballon: 48 versus 33 Sekunden; $p < 0,0001$
 - b) 28 mm Kryoballon: 76 versus 52 Sekunden; $p < 0,0001$
- Selteneres Auftreten von frühen Leitungserholungen bis zum Ende der Prozedur mit dem neuen Kryoballon: 2,6% versus 0,42%; $p = 0,0023$.
- Keine Hinweise für Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen den Kathetern: Die Phrenikusparese ist eine spezifische intraprozedurale Komplikation, die bei Ablation der rechtsseitigen Venen auftreten kann. Die beobachteten niedrigen Raten an Paresen, die bis zur Entlassung anhielten, unterschieden sich nicht (erste Generation 1,1%, zweite Generation 1,7%, $p = 0,64$). Auch die endoluminalen Ösophagustemperaturen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Auch für schwere Komplikationen zeigten sich keine Unterschiede (3,30 versus 3,33 %, $p = 1,0$).
- Wiederauftreten von Vorhofflimmern bis zur Entlassung ohne Unterschied zwischen den Kathetergenerationen.

Zusammenfassend belegt die durchgeführte Studie, dass auch mit dem Kryoballon der zweiten Generation eine akute Isolation der Pulmonalvenen erzielt werden kann. Dabei ist die Prozedur deutlich schneller aufgrund von weniger Applikationen und einer höheren Effektivität des Ballons. Die gesteigerte Effektivität des neuen Katheters wurde dabei nicht mit einer Zunahme von Komplikationen bezahlt. Allerdings wurden sowohl bei Verwendung des alten als auch bei Verwendung des neuen Ballons Sicherheitsvorkehrungen getroffen, die zur vergleichbaren Sicherheit der Kathetergenerationen beigetragen haben können. Der Vergleich der Langzeit-Ergebnisse für die Katheter wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

5.2 Unterschiede zweier Kryoballongenerationen: Ergebnisse der prospektiven multizentrischen, multinationalen FREEZE Cohort Substudie

(Europace 2014;16:1434-42)

Im Jahr 2011 wurde von Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann als Hauptstudienleiterin die prospektive FREEZE Cohort Study initiiert (Clinicaltrials.gov Identifier NCT01360008), welche die Sicherheit und Effektivität der Kryoballon- mit der Radiofrequenz-Ablation bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern prospektiv in Clustern von erfahrenen Kryoballon- und erfahrenen Radiofrequenz-Zentren untersucht hat. Die Studie wurde 2018 beendet. Eine Substudie hatte das Ziel die prozeduralen Unterschiede hinsichtlich Sicherheit und Effektivität für den Kryoballon der ersten und zweiten Generation zu evaluieren.

Die Unterschiede bezüglich der Kühlzonen des Kryoballons der ersten und zweiten Generationen, sowie die darauf basierenden Überlegungen bei der Platzierung der Katheter am Ostium der Pulmonalvenen ist graphisch in **Abbildung 2** in den Angiographiebildern verdeutlicht.

Abbildung 2: Optimale Positionierung des Kryoballon und Darstellung der optimalen Kühlzonen des Kryoballons der ersten und zweiten Generation

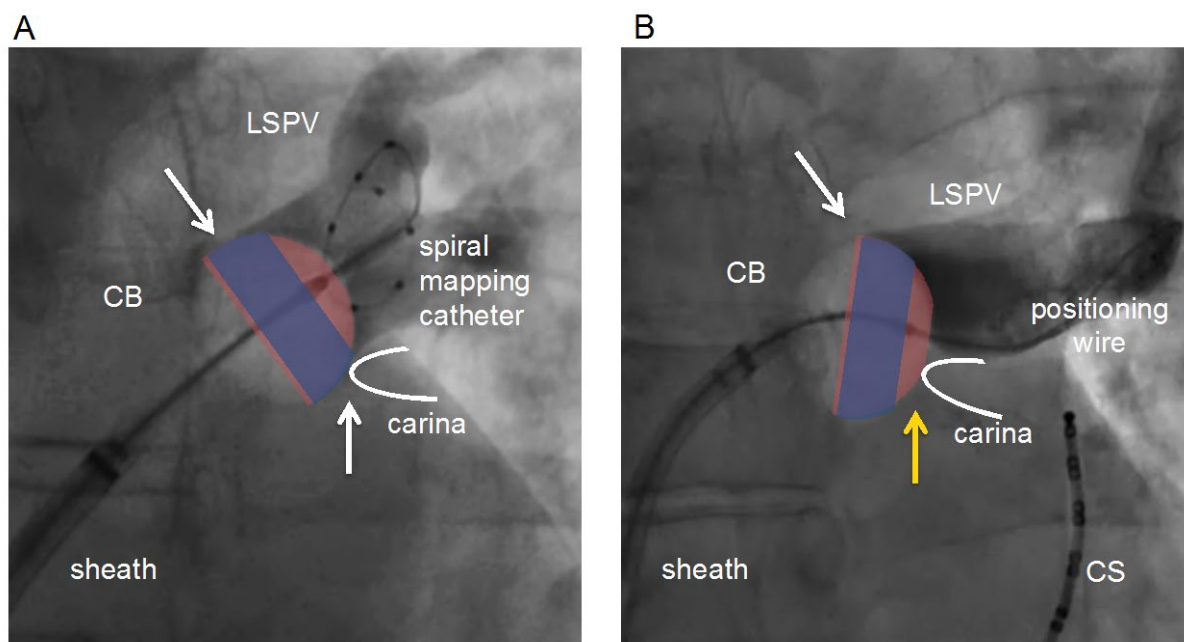


Abbildung 2 Legende: Angiographische Darstellung der linken oberen Pulmonalvenen (LSPV) während Okklusion durch den 28 mm Kryoballon (CB), der in der over-the-wire Technik über einen Spiralkatheter (spiral mapping catheter) platziert wird. In violett ist die optimale Kühlzone des Kryoballon der ersten Generation dargestellt, in rot ist die optimale Kühlzone des Ballons der zweiten Generation dargestellt. A) Ballon ist mit der Pulmonalvene in einer Linie (koaxiale Ausrichtung) und sowohl die optimale Kühlzone des ersten als auch des zweiten Ballons ist in Kontakt mit dem gesamten Ostium der Pulmonalvene. B) Hier ist der Kryoballon nach inferior gekippt (nicht-koaxiale Ausrichtung) und liegt auf der Carina zwischen der oberen und unteren Pulmonalvene auf. In diesem Fall ist die der Kontakt der optimale Kühlzone des ersten Kryoballons mit dem kompletten Ostium der Vene nicht mehr gewährleistet.

Zum Zeitpunkt der Subanalyse (2014) waren bereits 1100 Patienten in 33 Zentren und 6 Ländern in die FREEZE Cohort Studie eingeschlossen worden. Es wurden periprozedurale Daten von 532 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern verglichen, die mit dem Kryoballon behandelt wurden (Straube 2014b). Ein Vergleich mit der Radiofrequenztechnik war für diese Subanalyse nicht vorgesehen.

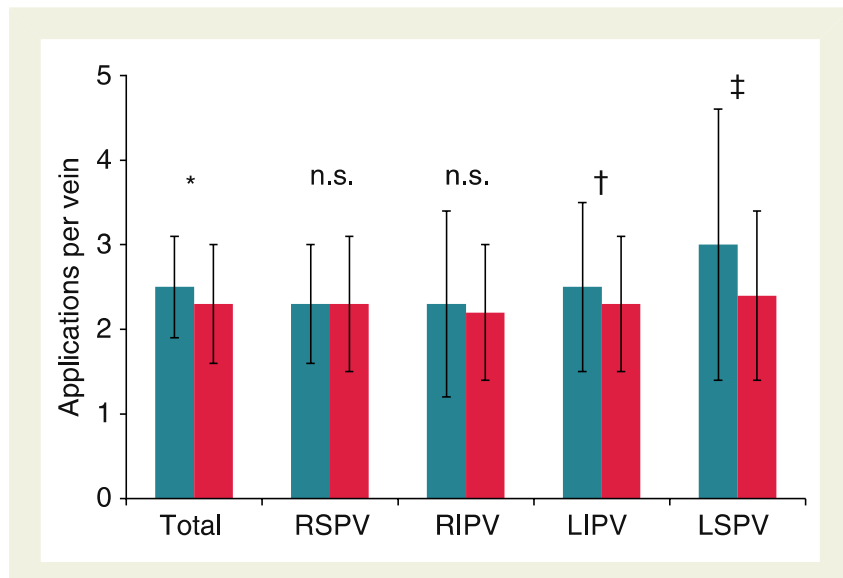
Es wurden 224 Patienten (erste Generation des Kryoballon) und 308 Patienten (zweite Generation des Kryoballon) in die Auswertung eingeschlossen.

Folgende Hauptergebnisse hat die Subanalyse der FREEZE Cohort Study ergeben:

- Die Prozedurzeit war deutlich kürzer in der Gruppe, die mit dem Kryoballon der zweiten Generation behandelt wurden: 149 versus 130 Min. ($p < 0,0001$).

- Weniger Applikationen waren notwendig mit dem Kryoballon der zweiten Generation: 9,8 versus 9,1 Applikationen pro Patient, $p < 0,05$. Vor allem die Ablation der linksseitigen Venen gelang mit weniger Applikationen (s. Abbildung 3).

Abbildung 3: Vergleich der Kryoballongenerationen bezogen auf die Applikationszahl

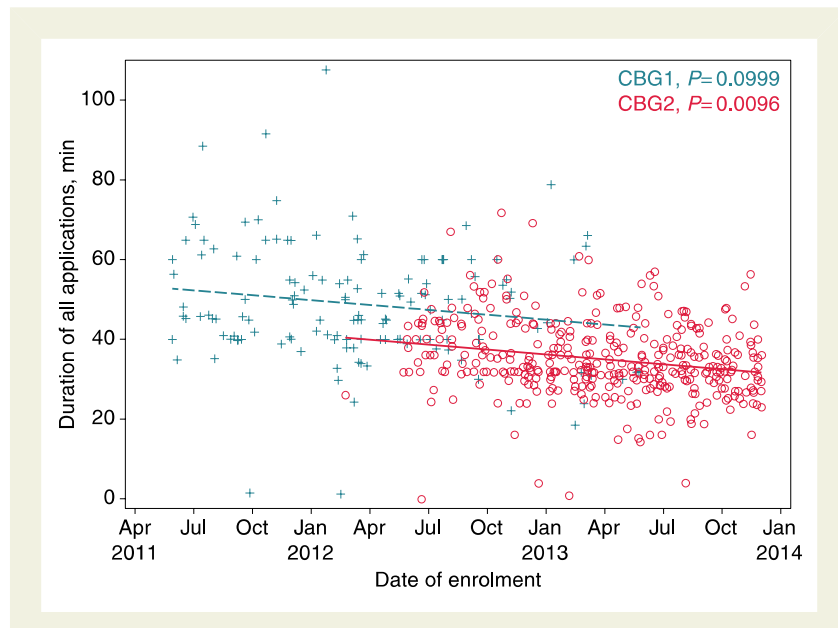


Legende Abbildung 3:

Vergleich der Anzahl der Kryoballonapplikationen in der Gruppe, die mit dem Ballon der ersten (grün) und zweiten Generation (rot) des Kryoballon behandelt wurden. Es werden die Gesamten Applikationen pro Patient im Mittel und die jeweiligen Mittelwerte für die einzelnen Pulmonalvenen betrachtet. RSPV: rechte oberer Pulmonalvene, RIPV: rechte untere Pulmonalvene, LIPV: linke untere Pulmonalvene, LSPV: linke obere Pulmonalvene. Signifikanzlevel: * $p < 0,01$, † $p < 0,05$, ‡ $p < 0,001$.

- Deutliche Reduktion der Applikationsdauer insgesamt in den Prozeduren nach Einführung des Kryoballon der zweiten Generation (Abbildung 4).

Abbildung 4: Gesamtdauer der Kryoballonapplikationen nach Kathetergenerationen und über die Zeit des Einschlusses



Legende Abbildung 4:

Dargestellt die Dauer aller Kryoapplikationen pro Patient über die Zeit des Einschlusses getrennt für die Ballongenerationen (grün: erste, rot: zweite Generation des Ballons). Es zeigt sich, dass ein signifikanter Trend für eine Reduktion der Applikationszeiten erst nach Einführung des neuen Ballons festzustellen ist. Somit ist die Lernkurve allein nicht für die Reduktion der Applikationszeit verantwortlich, sondern die höhere Effizienz des neuen Ballons die Ursache.

- Deutlich weniger Röntgenstrahlung war notwendig bei der Verwendung der zweiten Generation des Kryoballons:
 - a) Fluoroskopiezeit: 25 versus 22 min. ($p < 0,01$)
 - b) Dosis-Flächen-Produkt: 4461 versus 3148 cGy x cm² ($p < 0,0001$)
- Die akute Isolation der Pulmonalvenen wurde mit beiden Katheter in nahezu allen Pulmonalvenen erreicht (97,8 versus 97,6% der Pulmonalvenen mit ersten bzw. zweiten Ballon, $p = 0,77$)
- Mit dem neueren Ballon wurde deutlich seltener eine zweite Ballongröße verwendet (20,1 versus 9,0%, $p < 0,001$).
- Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils ergaben sich keine.

Zusammenfassend zeigt sich, dass der Kryoballon der zweiten Generation ebenso sicher ist wie der Vorläufer, jedoch durch die höhere Effektivität dazu führt, dass die Prozedur schneller erfolgen kann mit weniger Aufwand und weniger Strahlenbelastung für Untersucher und Patient. Ob die prozeduralen Vorteile auch im Langzeitverlauf eine Rolle spielen wurde in diesem Kollektiv nicht untersucht.

5.3 Dosierung der Kryoballonablation und Evaluation zweier Applikationszeiten: Das 4- versus 3-Minuten Protokoll

(J Interv Card Electrophysiol 2016; 45: 169-177)

Zeitgleich mit der Markteinführung des Kryoballon der zweiten Generation wurde vom Hersteller die empfohlene Applikationszeit auf 240 Sekunden gesetzt. Mit dem Ballon der ersten Generation wurden aufgrund der geringen Effektivität bisher 300 Sekunden Kryotherapie appliziert. Da die Dauer der Applikation mit der Eindringtiefe der Kälte proportional ist (Takami 2015), könnte theoretisch eine weitere Reduktion der Applikationszeit zur Reduktion von unerwünschten Ereignissen an angrenzenden Strukturen (z.B. Phrenikusparese, Ösophagusläsionen) führen. Ob eine Reduktion der Applikationszeit unter 240 Sekunden möglich ist ohne die Effektivität zu reduzieren, war bis dahin unklar.

In der monozentrischen prospektiven Studie wurden zwei Gruppen von Patienten mit unterschiedlichen Standard-Applikationszeiten für die Kryoballonablation behandelt. Es wurden zwei verschiedene Ablationsprotokolle miteinander verglichen, wobei nur die Dauer der Applikationen verändert wurden (Straube 2016b).

Es wurden 114 konsekutive Patienten untersucht. Davon wurden die ersten 57 Patienten mit dem etablierten 4-Minuten-Protokoll (Gruppe 1), die letzten 57 Patienten wurden mit dem neuen 3-Minuten-Protokoll (Gruppe 2) behandelt. In beiden Gruppen wurde eine Bonusapplikation nach Eintritt der Isolation durchgeführt. Es wurden periprozedurale Daten, Komplikationen und die Freiheit von atrialen Arrhythmien im Verlauf untersucht.

Folgende Hauptergebnisse wurden ermittelt:

- Signifikant kürzere Gesamtprozedurzeit (169 vs. 141 Min., $p < 0,0001$), signifikant kürzere linksatriale Prozedurzeit in Gruppe 2 (121 vs. 100 Min, $p = 0,005$).
- Kürzere Fluoroskopie-Zeit in der Gruppe 2. Das Dosis-Flächen-Produkt zeigt einen nicht-signifikanten Trend für eine Reduktion der Strahlenexposition in Gruppe 2.
- Keine Unterschiede hinsichtlich von akuten Komplikationen
- Nach einem mittleren Follow-up von 491 Tagen ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Endpunkts „Freiheit von atrialen Arrhythmien“ (s. Kaplan-Meier Kurve in **Abbildung 5**).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Freiheit von atrialen Arrhythmien nach Ablation mit dem 4-Min.- und 3-Min-Protokoll.

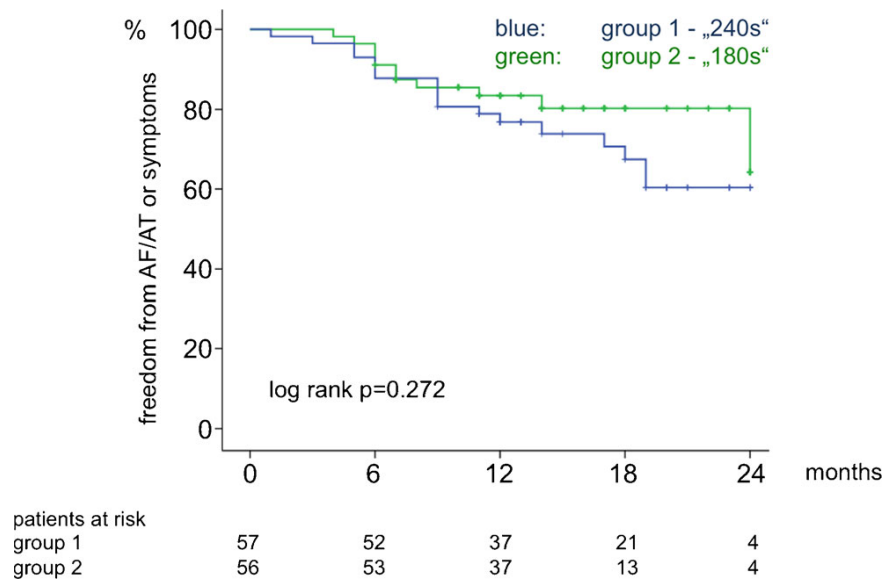


Abbildung 5 Legende:

Dargestellt sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für beide Gruppen (blau Gruppe 1, grün Gruppe 2). Der Log-Rank Test zeigt mit einem p-Wert von $p=0,272$ an, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Ablationsprotokollen besteht.

- Als signifikanter Prädiktor für ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern wurde das weibliche Geschlecht identifiziert, nicht jedoch das Ablationsprotokoll selbst.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass die weitere Reduktion der Applikationszeit von vier auf drei Minuten nicht zu einer geringeren Effizienz führt, jedoch die Prozedurzeit deutlich reduziert. Hierbei ist jedoch festzuhalten, dass in beiden Gruppen immer eine Bonusapplikation zur Sicherheit nach dem Eintritt der akuten Isolation durchgeführt wurde.

5.4 Katheterablation als Erstlinien-Therapie von symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern: Vergleich von Radiofrequenz- und Kryoballonablation

(Europace 2016; 18: 368-375)

Aufgrund der hohen Erfolgsrate insbesondere bei Patienten ohne relevante strukturelle Herzerkrankung und mit paroxysmalem Vorhofflimmern, erlauben die Leitlinien basierend auf zwei randomisierten kleinen Radiofrequenz-Ablationsstudien die Vorhofflimmerablation auch ohne vorangegangene ineffektive oder nicht-vertragene Antiarrhythmikatherapie im Einzelfall (Klasse IIa, Evidenzgrad B) (Calkins 2018, Cosedis Nielsen 2012, Morillo 2014, Namdar 2012, Tanner 2011, Walfridsson 2015). Es liegen jedoch keinerlei Daten dazu vor, ob RF oder Kryoballon die präferentielle Energieform für diese meist jungen und ansonsten gesunden Patienten ist.

Aus dem FREEZEplus Register welches an die FREEZE Cohort Study angegliedert ist, und an dem 42 internationale Zentren teilgenommen haben, wurden in einer Substudie Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und Erstlinienablation untersucht, die mit Radiofrequenz- oder Kryoballontechnik behandelt wurden (Straube 2016a).

Folgende Ergebnisse zeigte der Vergleich der Techniken in diesem speziellen Patientenkollektiv:

- Die Patienten in der Kryoballongruppe waren signifikant älter mit mehr Komorbiditäten im Vergleich zu den Patienten der Radiofrequenzgruppe.

- Es ergeben sich signifikante prozedurale Vorteile (z.B. kürzere Prozedurzeit) für die Kryoballontechnik, die in **Tabelle 2** als Übersicht dargestellt sind. Lediglich bei der Strahlenexposition schneidet die Kryoballonablation schlechter ab. Es zeigt sich, dass mehr Angiographien durchgeführt wurden und das Flächendosisprodukt signifikant höher war in der Gruppe mit Kryoballonablation im Vergleich zur Gruppe mit Radiofrequenzablation.

Tabelle 2: Prozedurale Ergebnisse für die Kryoballon- und Radiofrequenztechnik bei Patienten mit Katheterablation als Erstlinientherapie von paroxysmalem Vorhofflimmern

	CB (n = 193)	RF (n = 180)	P-Value
Analgo sedation	190/192 (99.0)	174/175 (99.4)	0.62
Total number of catheters	2.5 ± 0.9	3.3 ± 0.7	<0.0001
Number of catheters transeptal in LA	1.3 ± 0.5	2.0 ± 0.2	<0.0001
3D mapping system	1/187 (0.5)	173/175 (98.9)	<0.0001
Irrigated RF catheter	–	160/174 (92)	–
Robotic control of RF catheter	–	3/174 (1.7)	–
PV angiography performed	171/191 (89.5)	107/175 (61.1)	<0.0001
ICE	64/191 (33.5)	7/175 (4)	<0.0001
Second-generation CB ^a	164/191 (85.9)	–	–
Additional usage of the alternate CB size	16/193 (8.3)	–	–
Number of cryoballoons	1.1 ± 0.3	–	–
Focal touch-up applications	2/188 (1.1)	–	–
Duration of all applications (min)	32.0 (28.0, 37.7)	37.9 (31.3, 53.6)	<0.001
LA catheter dwell time (min)	80.0 (66.0, 100.0)	137.5 (102.5, 180.0)	<0.0001
Total procedure time (min)	112.0 (93.5, 130.0)	180.0 (135.0, 210.0)	<0.001
Fluoroscopy time (min)	16.0 (13.0, 23.0)	16.0 (11.0, 28.0)	0.95
Dose area product (cGy cm ²)	2663 (1646, 3958)	2067 (1426, 2593)	<0.05

n (%), mean ± SD, or median (IQR).
ICE, intracardiac echocardiography.
^aCryoballoon Arctic Front Advance™, Medtronic Inc., MA, USA.

- Hinsichtlich des Endpunkts „Freiheit von atrialen Arrhythmien“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Techniken in dem Subkollektiv der Patienten mit Erstlinienablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern (p=0,11).

Zusammenfassend zeigt diese Untersuchung, dass bei der Erstlinienablation von paroxysmalem Vorhofflimmern sowohl die Kryoballon- als auch die Radiofrequenztechnik zur Isolation der Pulmonalvenen geeignet sind. Es zeigt sich, dass die Kryoballonablation deutlich kürzere Prozedurzeiten benötigte, jedoch eine etwas höherer Strahlenexposition für den Patienten bedeutet hat. In der Radiofrequenzgruppe gab es einen nicht-signifikanten Trend für mehr Vorhofflimmerrezidive und Zweitablationen im Verlauf. Dieses Ergebnis muss aber aufgrund der Unterschiede in den Patientencharakteristika vorsichtig gewertet werden. Insgesamt zeigen die Daten, dass die Ablation bei diesem Patientenkollektiv sicher und effektiv ist.

5.5 Ergebnisse der Kryoballonablation bei persistierendem Vorhofflimmern

(Journal of Cardiology 2016; 68: 492-497)

Die Ergebnisse der vergleichende randomisierten STAR AF II Studie zu persistierendem Vorhofflimmern mit Radiofrequenzstrom haben gezeigt, dass empirische Ablation zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation keinen zusätzlichen klinischen Nutzen bringen (Verma 2015). Später wurde auch in zwei Metaanalysen gezeigt, dass die weit antrale Pulmonalvenenisolation mindestens so effektiv ist, wie andere komplexere Strategien (Clarnette 2018, Voskoboinik 2017). Nach 2015 bekam daher die alleinige Pulmonalvenenisolation ohne zusätzliche Ablationen (empirische Linien oder Ablation von komplexen fraktionierten atrialen Elektrogrammen) wieder an Bedeutung bei persistierendem Vorhofflimmern für die erste Ablationsprozedur.

Nach der Einführung des Kryoballons der zweiten Generation, der eine breitere Kühlzone besitzt, wurden über die Analyse von intrakardialen elektroanatomischen Voltage-Mappings nach erfolgreicher Kryoballonablation (siehe **Abbildung 6**) gezeigt, dass das ablatierte Areal um die Pulmonalvenen herum 73% der Hinterwand des Vorhofs mit einschloss und somit mit dem Kryoballon tatsächlich eine weite und zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation möglich ist (Kenigsberg 2015).

Abbildung 6: Ultra-hochauflösendes elektroanatomisches Voltagemap des linken Vorhofs nach Kryoballonablation mit anhaltender Isolation aller vier Pulmonalvenen

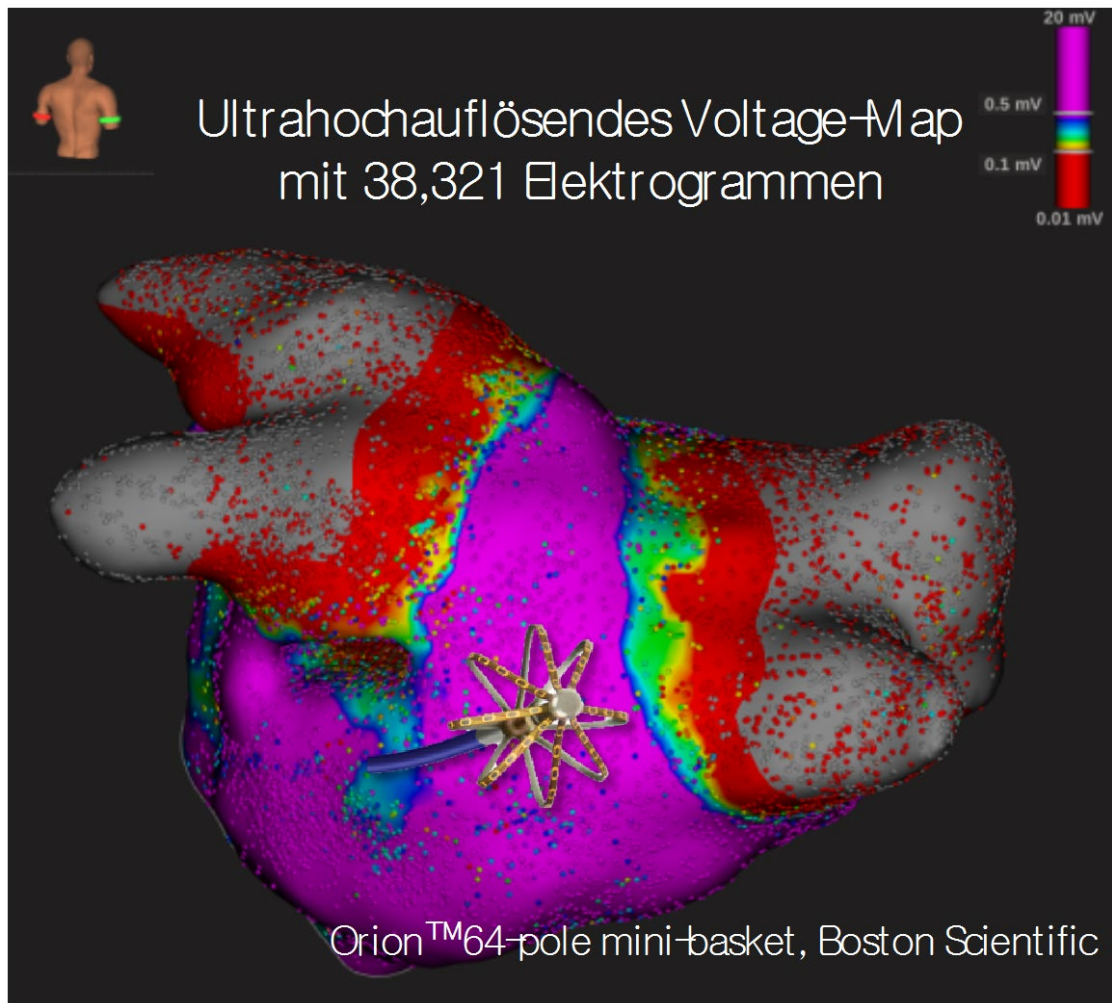


Abbildung 6 Legende: Die Farbskala kodiert für die Voltage des linken Vorhofs. Violett kennzeichnet gesundes Myokard, grau bzw. rot zeigt Narbe beziehungsweise isoliertes Gewebe. In der Ansicht von posterior erkennt man die weit antrale zirkumferentielle Ablationslinie um die linken und rechten Pulmonalvenen, die durch die Behandlung mit dem 28 mm Kryoballon der zweiten Generation in der ersten Prozedur entstanden ist. Das übrige Myokard des linken Vorhofs zeigt bei diesem Patienten eine weitgehend homogene und normale Voltage. Angefertigt wurde das Map mit einem 64-poligen Mini-Basket (Orion™, Boston Scientific) und dem Rhythmia™-Mapping-System (Boston-Scientific).

Aufgrund der weit antrale zirkumferentielle Ablation der Pulmonalvenen, die mit dem Kryoballon der zweiten Generation erzielt werden kann, stellten wir die Hypothese auf, dass auch bei persistierendem Vorhofflimmern die Kryoballonablation eine Option zur primären Therapie ist. In einer Pilotstudie 2011/2012 mit 33 Patienten, die an symptomatischem, persistierendem Vorhofflimmern litten, erfolgte die Vorhofflimmerablation mit dem Kryoballon der ersten Generation. Aufgrund der äquatorialen schmalere Kühlzone dieser Ballonversion erfolgt zur Erzielung einer weit antralen Läsion die konsequente Anwendung des kleinen (23 mm) und großen (28 mm) Kryoballons bei jedem der 33 Patienten. Damit konnte erreicht werden, dass nach im Mittel 15 Monaten noch 69,7% der Patienten im Sinusrhythmus waren (Schmidt 2012a).

Straube und Kollegen konnten 2016 die eigenen monozentrischen Ergebnisse zu n=173 Patienten publizieren (Straube 2016c). Die Erfolgsrate bei einem Jahr lag bei 82%, jedoch waren 17% nach einem Jahr noch auf eingestellt auf ein Antiarrhythmikum der Klasse I oder III. Dennoch ist das Ergebnis im Kollektiv der Patienten mit persistierenden Vorhofflimmern erstaunlich hoch. Andere Gruppen haben dieses Ergebnis in kleineren Patientenzahlen bestätigt. Eine randomisierte Studie gibt es dazu nicht. Die Kaplan-Meier-Kurve für den primären kombinierten Endpunkt „Freiheit von Vorhofflimmern, Vorhofftachykardien oder typischen Vorhofflimmer-Symptomen“ ist in **Abbildung 7** dargestellt.

Weitere wichtige Erkenntnisse der Studie waren:

- kurze linksatriale Prozedurzeit im Mittel 112 Minuten
- alle Pulmonalvenen konnten mit dem Kryoballon isoliert werden (100%)
- Sehr niedrige Komplikationsrate: 3 (1,7%) schwere Komplikationen, davon zwei Phrenikuspareesen, die bis zur Entlassung bereits nicht mehr nachweisbar waren und ein milder am ehesten entzündlicher Perikarderguss (konservative Therapie).
- „Frührezidiv in der Blankingperiode“ wurde als unabhängiger Prädiktor für Wiederauftreten von atrialen Arrhythmien identifiziert.
- Freiheit von atrialen Arrhythmien nach einem Jahr bei 82% (siehe **Abbildung 7**), dabei 17% der Patienten unter spezifischer Antiarrhythmikatherapie.

Abbildung 7: Freiheit von Vorhofflimmern, Vorhoftachykardien oder typischen Vorhofflimmer-Symptomen nach Kryoballonablation bei persistierendem Vorhofflimmern

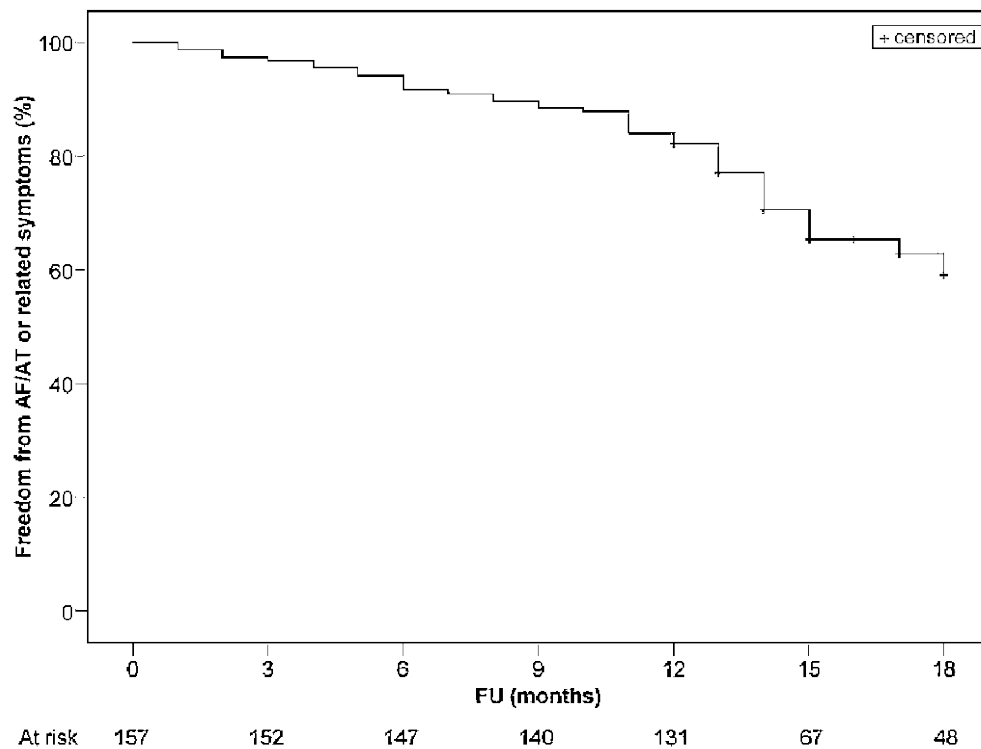


Abbildung 7 Legende: In der Abbildung ist die Kaplan-Meier-Kurve für den primären kombinierten Endpunkt „Freiheit von Vorhofflimmern, Vorhoftachykardien oder typischen Vorhofflimmer-Symptomen“ dargestellt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 14 Monate. Am Ende waren noch 17% der Patienten unter medikamentöser Antiarrhythmika-Therapie.

Im Vergleich zu Studien der Radiofrequenzablation in einem ähnlichen Kollektiv ist in unserer Studie eine mindestens ebenso hohe Effektivität der Ablation nachgewiesen worden (Clarnette 2018, Straube 2016c, Voskoboinik 2017). Mittlerweise wurde die Kryoballonablation bereits in weiteren observationalen Studien auch bei persistierendem Vorhofflimmern untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien, einschließlich der hier vorliegenden Arbeit, wurden in einer Meta-Analyse kürzlich veröffentlicht (Omran 2018). Hier lag die Freiheit von atrialen Arrhythmien nach im Mittel 16,7 Monaten bei vergleichbaren 68,9%.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Kryoballon der zweiten Generation zur Behandlung von Patienten, die an symptomatischem persistierendem Vorhofflimmern leiden, in der ersten Prozedur sicher und effektiv für die Pulmonalvenenisolation eingesetzt werden kann. Eine randomisierte Studie zum Vergleich mit der Radiofrequenztechnik liegt hierzu bisher nicht vor.

5.6 Erfahrungen mit der individualisierten Verwendung unterschiedlicher Kryoballongrößen: Hat der kleine Ballon eine Bedeutung in der Praxis?

(Journal of cardiology. 2017;70:374-381)

Der Kryoballon ist in zwei Durchmessern verfügbar, dem kleinen 23 mm Kryoballon und dem großen 28 mm Kryoballon. Beide Katheter sind nicht größenvariabel. Die Pulmonalvenen sind unterschiedlich groß im Durchmesser. Der mittlere minimale Durchmesser der Pulmonalvenen liegt zwischen 13 und 18 mm, der mittlere maximale Durchmesser liegt zwischen 18 und 22 mm (Schmidt 2013). Abweichungen vom Mittelwert kommen in beide Richtungen vor. So kann man sehr große Pulmonalvenen z.B. gemeinsame Mündungen der linken Venen finden, die deutlich größer sind als 28 mm. Andererseits gibt es Patienten mit sehr kleinen Pulmonalvenen, v.a. ist hier die rechte untere Vene zu nennen. Bei der Positionierung des Ballons am Venenostium ist ein gewisser Druck auszuüben, um eine gute Okklusion der Vene zu Beginn der Applikation zu erreichen. Wenn der Ballon zu klein für die Vene ist, dann besteht die Gefahr, dass er in die Vene disloziert. Die Durchführung einer Applikation an dieser Stelle kann zur Schädigung der Vene führen. An dieser Stelle kann z.B. eine Pulmonalvenenstenose entstehen (Thomas 2011). Eine zu weit distale Applikation kann darüber hinaus auch angrenzende Strukturen (z.B. Phrenikusnerv) gefährden. Zudem ist eine weit antrale zirkumferentielle Ablation prinzipiell gewünscht. Der größere Ballon ist hier vorteilhaft. Nachteil des großen Ballons ist seine Größe selbst. Der Durchmesser des linken Vorhofs ist bei normal großen Herzhöhlen in der Regel <40 mm, wenn man dies mittels transthorakaler Echokardiographie bestimmt. Es ist vorstellbar, dass die Manövrierfähigkeit eines 28 mm großen Ballons bei manchen Patienten eingeschränkt sein kann. Der große Ballon gilt weitläufig als Standardgröße für die allermeisten Patienten (Chun 2009). Allerdings können damit nicht alle Pulmonalvenen anhaltend auf Dauer isoliert werden (Furnkranz 2010).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es anhand von einer präprozeduralen Bildgebung mittels kontrastmittelverstärkter Multislice Computertomographie des Herzens eine individualisierte Auswahl der Ballongröße durchzuführen. Als Sicherheit wurde der kleine Ballon nur bei Patienten eingesetzt, bei denen die größte Pulmonalvene nicht >21 mm maß. Die prozeduralen Ergebnisse zur Sicherheit und Effektivität, sowie die Langzeit-Ergebnisse der Ablation wurden zwischen den so entstandenen Gruppen verglichen.

Insgesamt wurden 197 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eingeschlossen (Hartl 2017). Das mittlere Alter der Patienten betrug 64 Jahre und 36% Frauen wurden eingeschlossen. Drei Gruppen wurden miteinander verglichen: Gruppe 1 wurde ausschließlich mit dem 23 mm

Ballon behandelt (n=79, 40%), Gruppe 2 wurde ausschließlich mit dem 28 mm Ballon behandelt (n=71, 36%) und Gruppe 3 wurde mit beiden Ballons behandelt (n=47, 24%). Aufgrund der individualisierten Auswahl der Patienten ergaben sich Unterschiede in den Patientencharakteristika. Unter den Patienten, die nur mit dem 23 mm Kryoballon behandelt wurden waren signifikant häufiger Frauen und der linke Vorhof war signifikant kleiner.

Folgende wichtige Ergebnisse wurden herausgearbeitet:

- Kurze linksatriale Zeit, wenn nur ein Kryoballon verwendet wurde, egal welche Größe. Die linksatriale Zeit war signifikant länger, wenn zwei Ballons verwendet wurden.
- Mit dem 23 mm Ballon wurden alle Venen isoliert (100%). Mit dem 28 mm Kryoballon konnte eine Vene nicht isoliert werden. Hier wurde eine kleine Lücke mit einem konventionellen Radiofrequenz-Katheter geschlossen.
- Die Zeit bis zum Eintritt der Isolation war signifikant kürzer mit dem kleinen Kryoballon (35 vs. 46 s, $p < 0,01$) und die minimalste Ballontemperatur niedriger.
- Periprozedurale Komplikationsraten waren ohne Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,63$). Insbesondere traten mit dem kleinen Ballon nicht häufiger Phrenikuspareesen auf. Allerdings wurden aufgrund von niedrigen Ballontemperaturen $< -55^{\circ}\text{C}$ häufiger die Applikation vorzeitig unterbrochen bei Verwendung des 23 mm Kryoballons.
- Hinsichtlich des Langzeit-Erfolgs der Kryoballonablation bezüglich des Endpunkts "Freiheit von atrialen Arrhythmien" ist festzuhalten, dass sich alle drei Gruppen nicht voneinander signifikant unterschieden haben (siehe **Abbildung 8**).

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den primärer kombinierte Endpunkt Freiheit von Vorhofflimmern, atrialen Tachykardien oder typischen Vorhofflimmersymptomen

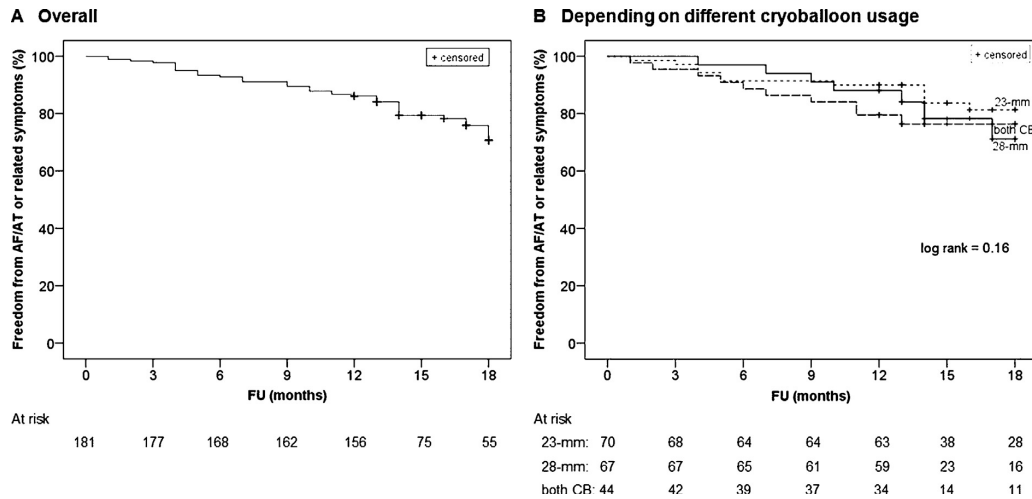


Abbildung 8 Legenden:

Im linken Bild (A) wird die Kaplan-Meier-Kurve für die gesamte Population gezeigt über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten. Im rechten Bild (B) sind die Kurven für die drei Gruppen der Studie aufgetragen. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied im zugehörigen log-rank Test ($p=0,16$).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der individualisierte Einsatz der beiden Kryoballogrößen prinzipiell sicher und effektiv ist. Aufgrund der beschriebenen Vorteile des großen Kryoballons wird empfohlen diesen als Standardgröße einzusetzen auch ohne vorherige Bildgebung, da mit dem 28 mm Kryoballon eine Isolation der Pulmonalvenen in der großen Mehrheit der Patienten gelingt und eine präprozedurale Bildgebung neben dem hohen Aufwand und der Kosten auch eine zusätzliche Exposition gegenüber Röntgenstrahlung für den Patienten bedingt und jodhaltiges Kontrastmittel verwendet werden muss.

Dennoch ist es sicher den kleinen Ballon zu verwenden, wenn dieser exklusiv bei kleinen Pulmonalvenen mit einem maximalen Diameter ≤ 21 mm eingesetzt wird und die üblichen Sicherheitskriterien beachtet werden.

5.7 Die vierte Generation des Kryoballon mit kurzer Spitze zur Determination von Pulmonalvenen-Elektrogrammen während der Applikation: Machbarkeits- und Sicherheitsergebnisse

(Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2019
Mar 25. doi: 10.1111/jce.13927. [Epub ahead of print], in press)

Die Bestimmung der Zeitspanne bis zum Eintritt der elektrischen Diskonnektion der Pulmonalvene (**Abbildung 1**) in der Kryoballontechnik ist heute ein sehr wichtiger Prädiktor für eine anhaltende Isolation der Pulmonalvene (Dorwarth 2011). Je kürzer die „Time-To-Isolation“, desto effektiver ist die Isolation der Pulmonalvene gelungen. Heute werden unterschiedliche Ablationsprotokolle unter Verwendung dieser „Time-To-Isolation“ untersucht und die Einwirkzeit der Kälte auf das Gewebe anhand dieses Parameters titriert (Aryana 2017, Chun 2017). Durch Verwendung dieses prozeduralen Prädiktors kann nicht nur die effektive Ablation besser vorhergesagt werden, durch Integration in die Ablationsprotokolle kann auch die Prozedurzeit verkürzt werden (Chun 2017). Der Spiralkatheter, über den der Kryoballon am Ostium der Pulmonalvene platziert wird, ist mit Elektroden ausgestattet, die die Elektrogramme in der Pulmonalvene registrieren. Fortgeleitet wird die elektrische Erregung vom Vorhof in die Pulmonalvenen über sogenannte Pulmonalvenensleeves. Dies sind Ausläufer der Vorhofmuskulatur, die in die Pulmonalvene ziehen. Die Sleeves sind nur wenige Millimeter lang, elektrophysiologische Signale können in der Pulmonalvene somit nur im ostialen und proximalen Bereich abgeleitet werden (**Abbildung 9**). Aufgrund der Konstruktion des Kryoballons ist die Spitze bisher 13,5 mm lang beim Katheter der zweiten Generation (**Abbildung 10**). Bei der weiterentwickelten vierten Generation des Kryoballons ist die Spitze um 40% verkürzt worden und misst nun 8 mm. Ziel ist es dabei während der Ablation häufiger Pulmonalvenen-Elektrogramme ableiten zu können, da bisher nur bei 50-80% der Pulmonalvenen diese Signale registriert werden konnten.

Abbildung 9: Ballonpositionierung und Determination von Pulmonalvenen-Elektrogrammen mittels Spiralkatheter

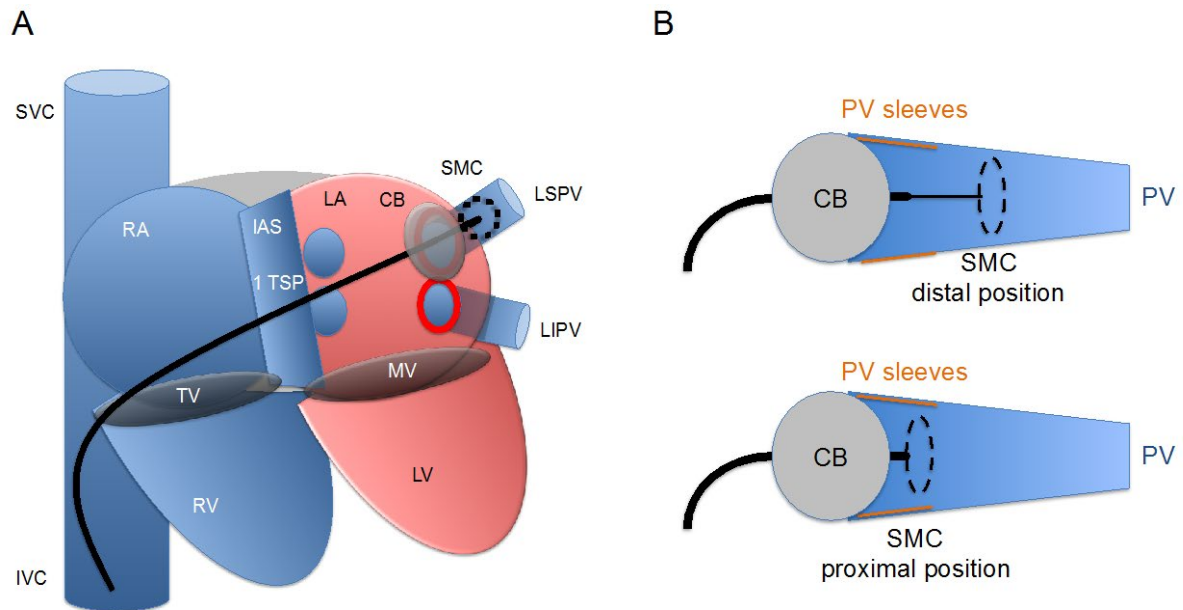
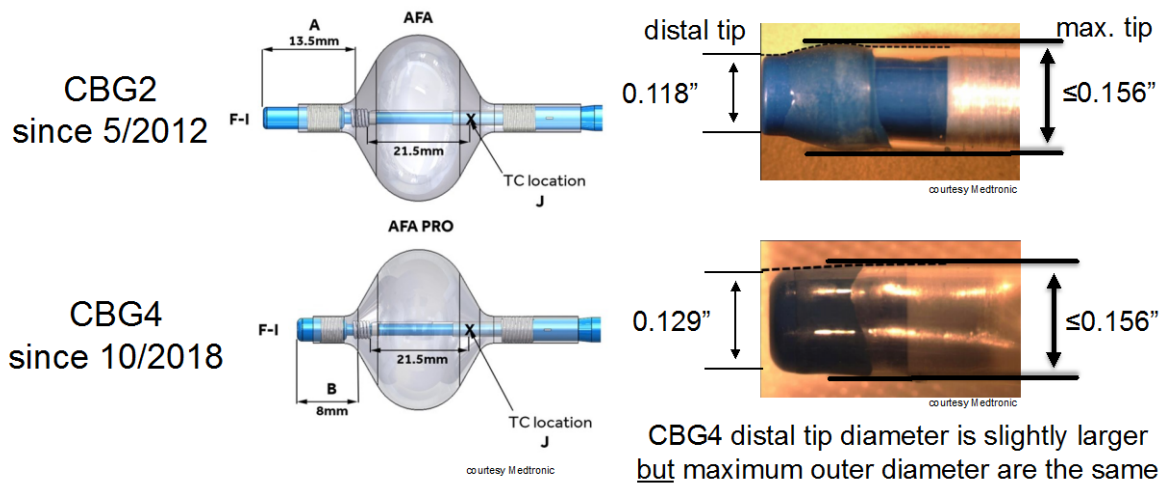


Abbildung 10: Vergleich der kommerziell verfügbaren Kryoballongenerationen

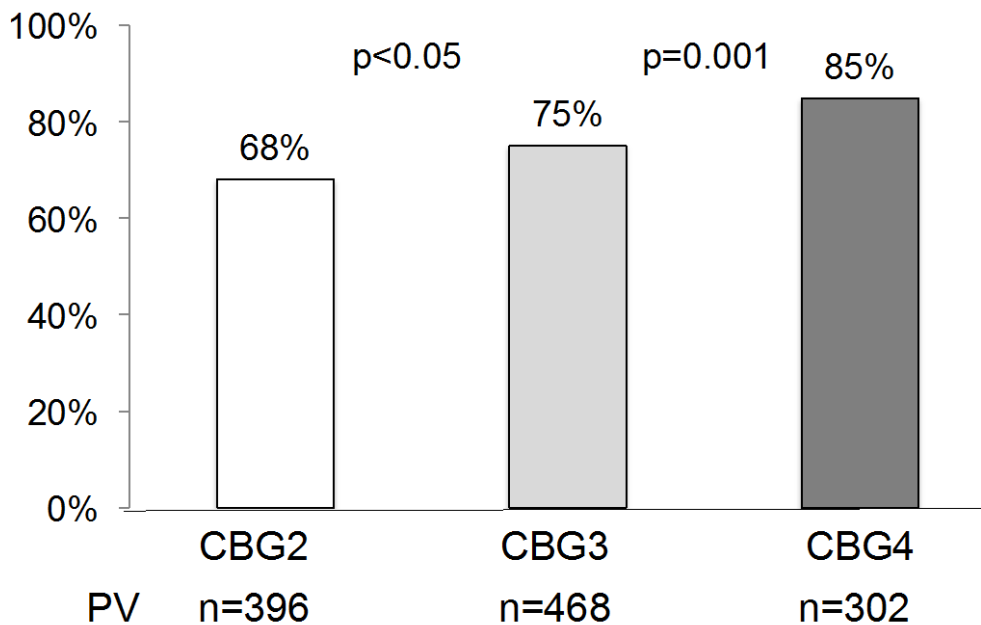


In der ersten Machbarkeits- und Sicherheitsstudie mit dem neuen Katheter der vierten Generation wurden 76 Patienten (Alter $64,8 \pm 10,4$ Jahre, 49% paroxysmales Vorhofflimmern) behandelt und die prozedurale Ergebnisse, sowie die Ergebnisse bis zur Entlassung analysiert (Straube 2019).

Folgende Ergebnisse wurden beobachtet:

- Es wurden 302 Pulmonalvenen isoliert mit insgesamt 617 Applikationen.
- Die linksatriale Prozedurzeit war $65,5 \pm 19,2$ Minuten, die Fluroskopiezeit war im Mittel 14,6 Minuten. Das Dosis-Flächenprodukt war im Median 1094 (738; 2097) cGy x cm².
- Bei 84,8% der Pulmonalvenen konnte die "Time-To-Isolation" bestimmt werden.
- Im Vergleich zu den Vorgängern des neuen Kryoballons war eine signifikante Steigerung der Determinierungsrate festzustellen (**Abbildung 11**).
- Die Isolation der Pulmonalvene mit der ersten Applikation gelang in 81,8% der Pulmonalvenen.
- In 285/302 (94,4%) Pulmonalvenen ist die Isolation mit dem 28 mm Kryoballon der vierten Generation möglich gewesen, 17/302 (5,6%) wurden mit dem 23 mm Kryoballon isoliert. Alle Pulmonalvenen wurden in Kryoballontechnik isoliert, es wurden keine Radiofrequenzablationen durchgeführt.
- Bei 9/302 (3%) der Pulmonalvenen wurde innerhalb der Prozedurzeit eine frühe Leitungserholung beobachtet.
- Bei 6 Venen wurde der Spiralkatheter gegen einen steifen Führungsdraht getauscht mit dem Ziel eine bessere Stabilität des Ballons zu erreichen.
- Bei 3 Applikationen kam es während der Ballonpositionierung zur Dislokation des Katheters in den linken Ventrikel. Komplikationen sind dadurch keine entstanden.

Abbildung 11: Bestimmbarkeit der „Time-To-Isolation“ mit drei verschiedenen Kryoballongenerationen



Zusammenfassend zeigt die Sicherheits- und Machbarkeitsstudie für den vierten Kryoballon, dass die Pulmonalvenenisolation mit dem neuen Katheter sicher und effektiv ist. Durch die verkürzte Spitze lassen sich Pulmonalvenen-Elektrogramme in 84,8% der Pulmonalvenen ableiten. Im Falle von Balloninstabilität bei der Positionierung des Ballons kann in seltenen Einzelfällen der Wechsel auf einen steifen Führungsdraht oder die Verwendung des kleinen 23 mm Kryoballon helfen, um 100% der Pulmonalvenen mit dem Kryoballon zu isolieren.

5.8 Ergebnisse der Kryoballon und Radiofrequenzablation bei symptomatischem paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern

(EP Europace, Acceptance Date 3rd May 2019; DOI: 10.1093/europace/euz155, in press)

Die Radiofrequenz- und die Kryoballonablation von Vorhofflimmern sind mittlerweile Standardverfahren in der Katheterablation von Vorhofflimmern (Calkins 2018). Vergleichende Studien haben für die Kryoballonablation eine Nichtunterlegenheit bezüglich der Erfolgsrate, definiert als Freiheit von atrialen Arrhythmien, bei paroxysmalem Vorhofflimmern gegenüber die Radiofrequenztechnik gezeigt (Kuck 2016a). Eine Meta-Analyse ergab, dass die Prozedurzeit kürzer war und seltener kardiale Tamponaden auftraten bei der Kryoballonablation (Buiatti 2017). Gepoolte Ergebnisse aus Registerstudien haben gezeigt, dass die Kryoballonablation mit niedrigeren Reablationsraten, weniger Antiarrhythmika-Behandlungen und niedrigerer Symptomatik assoziiert waren (Mortsell 2019). Mortsell et al. haben 982 Kryoballonprozeduren mit 3675 Radiofrequenzablationen verglichen. Eine große prospektive Vergleichsstudie in erfahrenen Zentren mit gleich großen Gruppen war bisher nicht publiziert worden.

Die prospektive, observationale, multizentrische FREEZE Cohort Study (Clinicaltrials.gov Identifier NCT01360008) hat 4.189 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern in 42 Zentren in 8 Ländern von 2011 bis 2016 eingeschlossen und über mehr als ein Jahr nachverfolgt. Die Patienten wurden in Clustern von erfahrenen Kryoballon- oder erfahrenen Radiofrequenz-Zentren behandelt (**Abbildung 12**). Eine schematische Darstellung der Ablationstechniken ist in **Abbildung 13** dargestellt.

Indikation zur Ablation war symptomatisches paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern. Wegen des Cluster-Designs des Studienprotokoll mit der Möglichkeit des Selektionsbias und erwarteten Unterschieden in den beiden Gruppen wurde die große Patientenzahl von >4000 Patienten benötigt, um adäquate Adjustierungen in multivariablen Modellen durchzuführen (Hoffmann 2014).

Abbildung 12: Studienpopulation der FREEZE Cohort Study

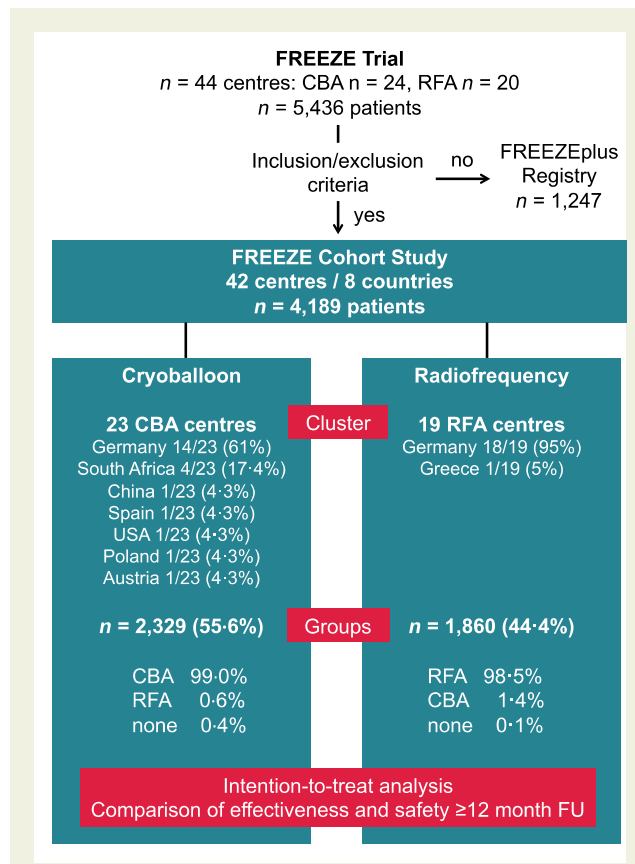
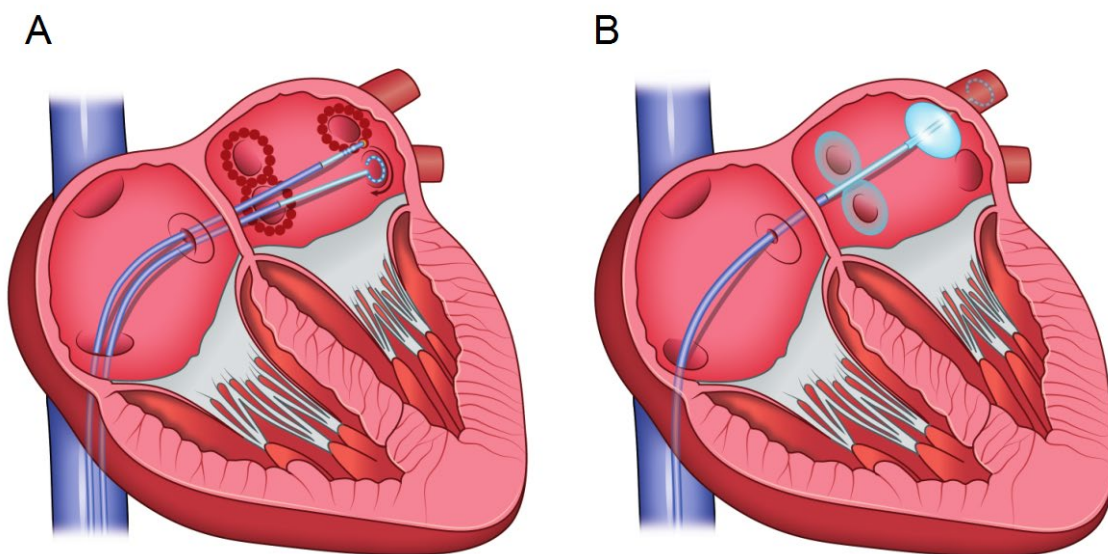


Abbildung 13: Darstellung der Ablationstechniken: Punkt-Für-Punkt

Radiofrequenzstromverfahren (A) und Single-Shot Kryoballoonverfahren (B)



Folgende Ergebnisse und Unterschiede zwischen den Gruppen wurde nach Adjustierung für Patientencharakteristika, für den Follow-up Typ und die Follow-up Zeit, sowie nach Adjustierung für zufällige Zentrumseffekte herausgearbeitet (Hoffmann 2019):

- Die Patientencharakteristika zwischen den Gruppen unterschieden sich signifikant. Patienten in der Kryoballoongruppe waren signifikant jünger und hatten weniger Komorbiditäten (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Vergleich der Gruppen innerhalb der FREEZE Cohort Studie adjustiert für zufällige Zentrumseffekte

	CBA n = 2329	RFA n = 1860	P-value^a
Year of age	61.1 ± 10.6	63.3 ± 10.6	0.008
Female sex category	36.0%	36.1%	0.099
Body mass index (kg/m ²)	26.9 (24.3, 30.4)	27.2 (24.7, 30.4)	0.36
Paroxysmal AF	70.4%	55.8%	0.24
EHRA symptom score ≥2	90.8%	97.1%	0.12
Palpitations	95.9%	96.1%	0.52
LA diameter (mm)	42.0 (38.0–46.0)	43.0 (40.0–48.0)	0.62
LA diameter ≥ 45 mm	27.2%	33.1%	0.62
LVEF (%)	60.0 (55.0, 62.0)	55.0 (55.0, 60.0)	0.92
Inefficacy of AADs, not including beta-blockers	86.7%	84.8%	0.094
Number of cardioversions ^b	1.0 ± 1.4	1.2 ± 1.4	0.44
Hypertensive heart disease	24.3%	16.8%	0.37
Coronary artery disease	9.4%	13.9%	0.043
Valve disease	4.9%	17.4%	0.030
Cardiomyopathy ^c	3.6%	4.7%	0.46
Diabetes	7.8%	10.5%	0.080
Renal impairment (GFR <60 mL/min)	2.9%	5.9%	0.007
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 (0.8, 1.0)	1.0 (0.8, 1.1)	0.048
CHA ₂ DS ₂ -Vasc Score	1.8 ± 1.3	2.1 ± 1.4	0.002
CHA ₂ DS ₂ -Vasc Score ≥2	52.5%	62.6%	<0.0001

This table shows the comparison of baseline characteristics in the CBA and RFA groups. Differences were analysed allowing for random centre effects, and the level of statistical significance was set at $P < 0.05$.
n (%), mean ± SD, or median (IQR).
^aP-value adjusted for random centre effect.
^bElectrical or medical cardioversion.
^cIncluding tachycardia-induced cardiomyopathy.
AAD, antiarrhythmic drug; AF, atrial fibrillation; CBA, cryoballoon ablation; EHRA, European Heart Rhythm Association; GFR, glomerular filtration rate; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction; RFA, radiofrequency ablation.

- Prozedurale Unterschiede: Eine Vielzahl von signifikanten Unterschieden zeigten sich zwischen den Gruppen, die nicht im Einzelnen genannt werden können. Das wichtigste Ergebnis ist, dass kein signifikanter Unterschied im prozeduralen Endpunkt „alle Pulmonalvenen isoliert“ am Ende der Prozedur bestand. Außerdem wurden keine Unterschiede bei prozeduralen Komplikationen beobachtet. Hochsignifikant war jedoch der Unterschied für die Prozedurzeit. In der Gruppe der Kryoballoonablation war die Prozedurzeit im Mittel 39,5 Minuten kürzer als in der Radiofrequenzgruppe (adjustiertes Delta des Mittelwerts -39,5 Min., 95% CI (-9,3 bis -69,6), $p=0,01$). Auch die linksatriale

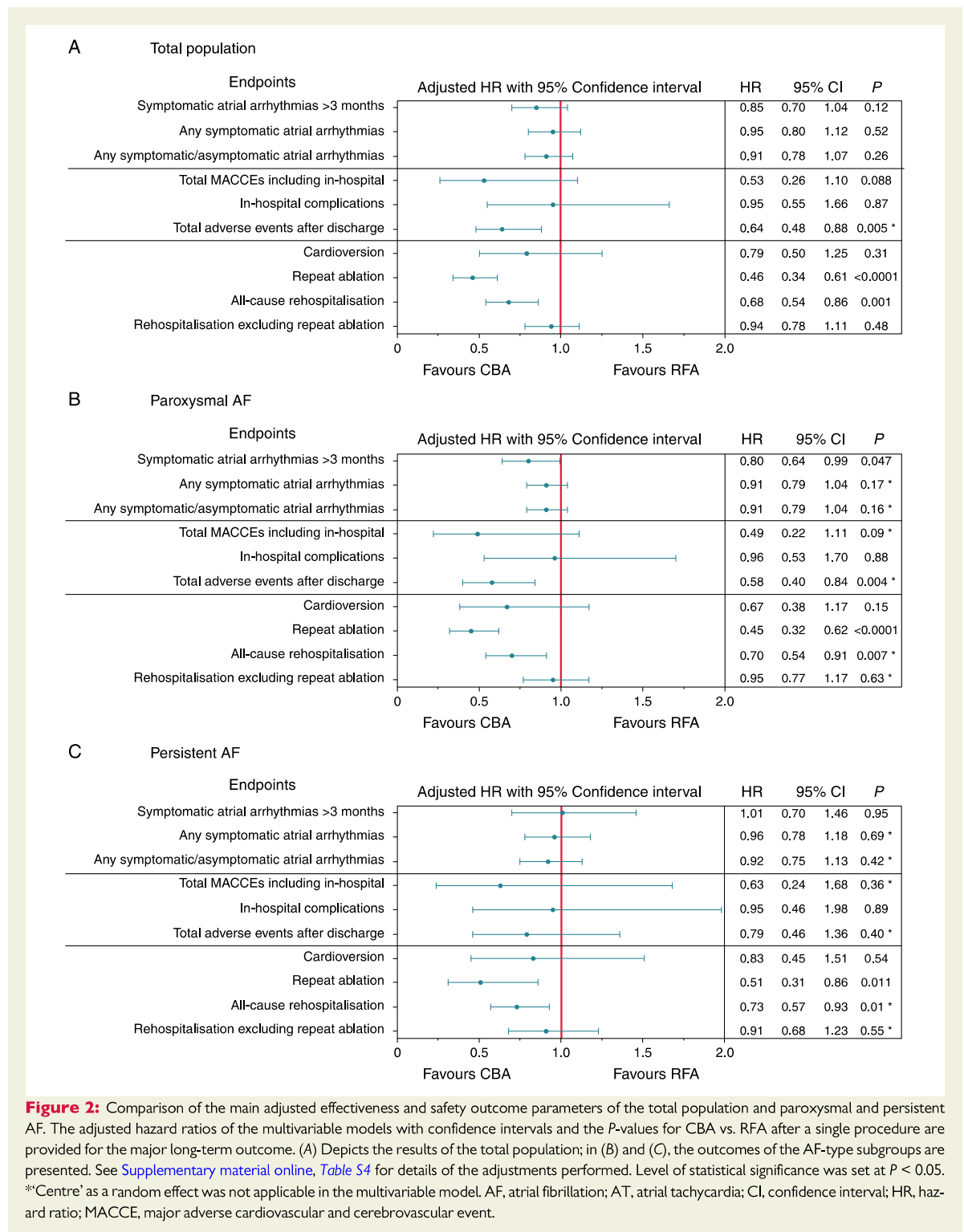
Zeit war signifikant kürzer (adjustiertes Delta des Mittelwerts -35,6 Min., 95% CI (-12,5 bis 58,8), $p=0,002$).

- Die Strahlenexposition war mit der Kryoballontechnik signifikant höher im Vergleich zur Radiofrequenztechnik: Median 2487 versus 1792 cGy x cm², $p<0,001$. Grund hierfür ist die Angiographie bei der Kryoballontechnik zur Bestätigung der guten Pulmonalvenen-Oklklusion durch den Ballon. Auffallend ist jedoch auch die erhöhte Strahlenexposition in der Radiofrequenzgruppe. Diese ist damit zu erklären, dass mehrere Zentren eine Angiographie der Pulmonalvenen durchgeführt haben, um den Übergang von Pulmonalvene zum Atrium zu bestimmen, obwohl in über 94% der Patienten 3D-Mapping-Verfahren verwendet wurden. Hintergrund mag die Vermeidung von Ablationen innerhalb der Vene sein, die zur gefürchteten Pulmonalvenenstenose bei Radiofrequenzablation führen kann.
- Arrhythmien bis zur Entlassung waren selten in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Allerdings waren signifikant mehr Patienten in der Radiofrequenzgruppe bei Entlassung noch unter Antiarrhythmikatherapie.
- Es wurden folgende Unterschiede im Follow-up gefunden zwischen den Gruppen, so daß speziell adjustiert werden musste:
 - Typ des Follow-up unterschiedlich: Zentren in Deutschland wurden systematisch vom IHF in Ludwigshafen telefonisch am Ende kontaktiert, Zentren außerhalb von Deutschland wurden aufgrund linguistischer und kultureller Unterschiede von den Zentren selbst nachkontrolliert. Die elektronischen Fragebögen waren dabei identisch. → Adjustierung der Endpunkte im multivariablen Modell für Log Follow-up Type.
 - Dauer des Follow-up unterschiedlich: 441 Tage in der Kryoballongruppe und 511 Tage in der Radiofrequenzgruppe, $p<0,0001$. → Adjustierung der Endpunkte im multivariablen Modell für Log Follow-up Time.
- Hinsichtlich des primären Endpunkts zeigte sich folgendes Ergebnis: In der Kryoballongruppe zeigten 30,7%, in der Radiofrequenzgruppe 39,4% während der Nachbeobachtungszeit mindestens ein Arrhythmie-Rezidiv. Nach Adjustierung war kein

signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu finden (adjustierter Hazard Ratio (adjHR) 0,85, 95% CI (0,70–1,04); $p=0,12$) (Abbildung 14 A).

- Signifikant weniger Reablationen und Komplikationen nach Entlassung wurden in der Kryoballongruppe beobachtet. Dies war hochsignifikant auch nach kompletter Adjustierung (**Abbildung 14 A**).
- In den Subanalysen zum Vorhofflimmer-Typ zeigt sich ein grenzwertig signifikanter Trend für eine Überlegenheit der Kryoballonablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern hinsichtlich des primären Endpunkts (**Abbildung 14 B**, $p=0,047$). Bei persistierendem Vorhofflimmern war kein Unterschied zwischen den Gruppen hierfür zu finden (**Abbildung 14 C**). Dies zeigt, dass die Kryoballonablation auch bei persistierendem Vorhofflimmern der Radiofrequenzstromablation nicht unterlegen ist.

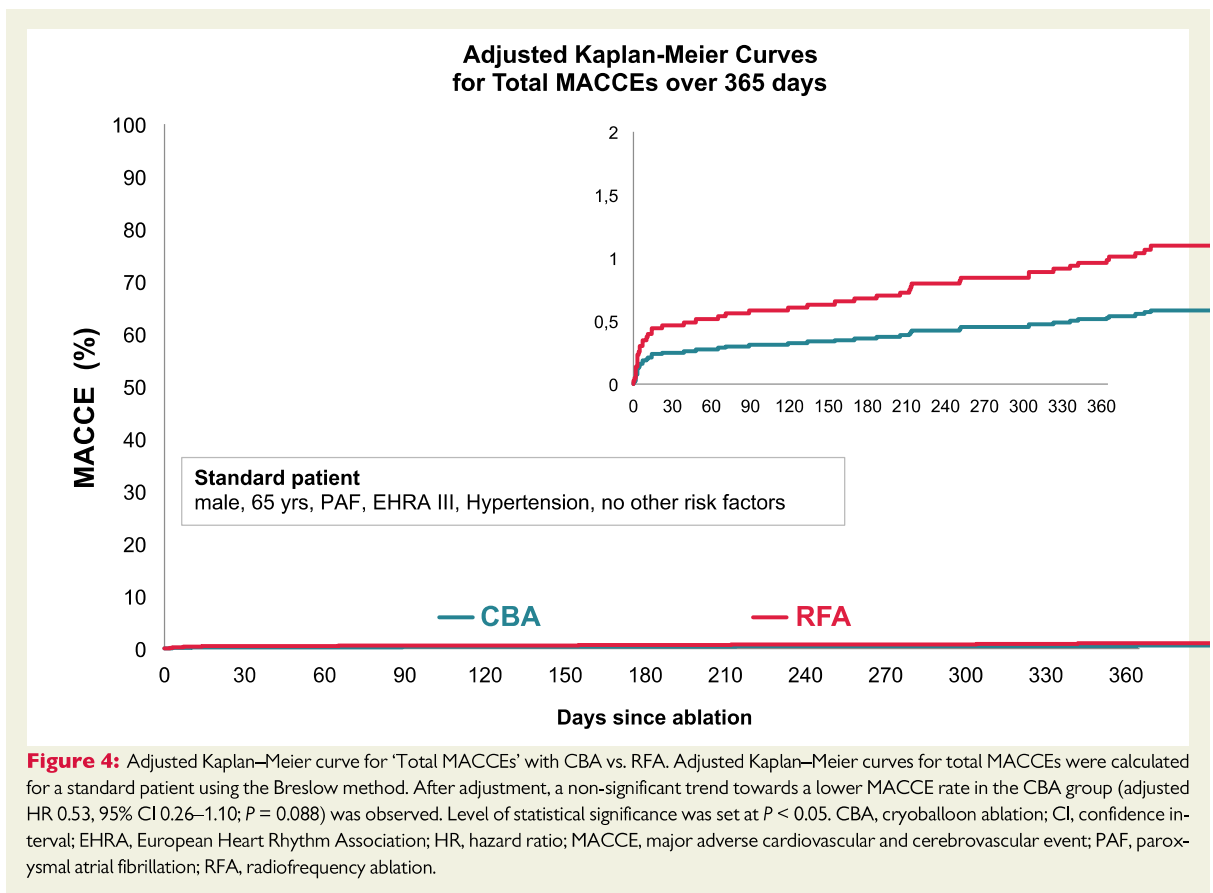
Abbildung 14: Forrest Plot Darstellung der adjustierten Ergebnisse



- Auch die Reablationen nach Entlassung waren seltener in der Kryoballogruppe in den Subanalysen für paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern (Abbildung 14 B und C).

- Aufgrund der großen Patientenzahl ist es erstmals möglich Ergebnisse hinsichtlich schwerer kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse (MACCE) zwischen den Gruppen zu untersuchen. Hier zeigt sich nach Adjustierung ein nicht-signifikanter Trend zu mehr Ereignissen in der Radiofrequenzgruppe (**Abbildung 15**).

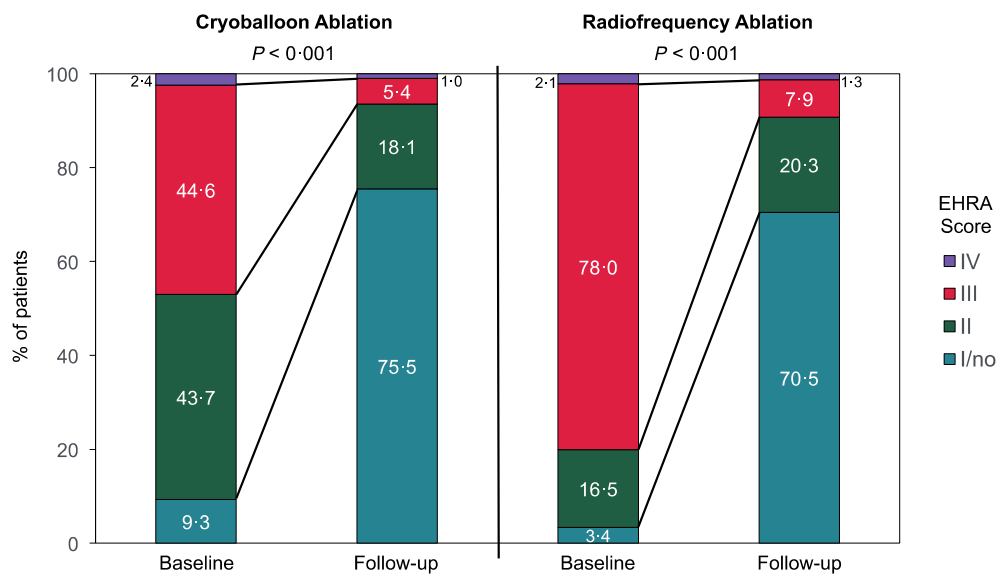
Abbildung 15: Adjustierte Kaplan-Meier-Kurve für alle MACCE (Major Adverse Cardiac Cerebrovascular Events) in beiden Gruppen nach Breslow Methode für einen Standardpatienten (adjHR 0,53, 95% CI (0,26-1,10), $p=0,088$).



- Die Symptomatik der Patienten mit Vorhofflimmern ist heute immer noch die Indikation zur Ablation. Gemessen wird diese in Graden nach EHRA (European Heart Rhythm Association) von I (keine Beschwerden) bis IV (schwere Beschwerden in Ruhe). In der vorliegenden Studie haben beide Verfahren die Symptomatik signifikant gebessert (jeweils $p < 0,001$) (**Abbildung 16**). Vor der Ablation zeigen Patienten in der Radiofrequenzgruppe häufiger sehr schwere Beschwerden (EHRA III oder IV). In der Kryoballoongruppe waren mehr Patienten mit einer Beschwerdesymptomatik Grad II. Eine Verbesserung nach der Ablation von mindestens einem Grad war häufiger in der

Radiofrequenzgruppe zu finden (76,3 vs. 84,9%, $p < 0,0001$). Allerdings waren bei der Nachkontrolle mehr Patienten in der Kryoballoongruppe asymptomatisch mit einem EHRA Score von I (75,5 vs. 70,5%, $p < 0,01$).

Abbildung 16: Vergleich der EHRA Symptom-Graduierung der Patienten in beiden Gruppen vor der Ablation und zum Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle



Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der FREEZE Cohort Study, dass sowohl mit der Radiofrequenz- als auch mit der Kryoballontechnik Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern sicher und effektiv behandelt werden können mit niedriger MACCE Rate. Die Kryoballoonprozedur erfolgt schneller und standardisierter, wogegen die Radiofrequenztechnik mit weniger Röntgenstrahlung auskommt. Der klinische Verlauf nach der Ablation unterscheidet sich zwischen den Gruppen signifikant. In der Radiofrequenzgruppe wurden mehr Reablationen und Komplikationen im Verlauf beobachtet nach Entlassung. Dies ist mit den Patienten im Aufklärungsgespräch zu diskutieren. Die Subanalyse nach Typen von Vorhofflimmern zeigt, dass die Kryoballoonablation auch bei persistierendem Vorhofflimmern der Radiofrequenzstromtechnik nicht unterlegen ist.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende kumulative Habilitationsleistung zum Thema „Die Katheterablation von symptomatischem paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern mittels Kryoballontechnik“ zeigt, dass die Kryoballontechnik geeignet ist für die Ablation von paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern, wenn die Pulmonalvenenisolation der Endpunkt der Ablation ist. Ein Vorteil der Kryoballontechnik gegenüber dem Goldstandard, Radiofrequenzstromablation in Punkt-Für-Punkt-Technik, ist die kürzere Prozedurzeit bei jedoch höherer Röntgenstrahlen-Exposition für den Patienten und Untersucher. An mehreren Beispielen konnte nachgewiesen werden, dass technische Weiterentwicklungen zu einer verbesserten Effektivität geführt haben bei stets gleich hoher Sicherheit für den Patienten. Zudem konnte demonstriert werden, dass durch die Kryoballontechnik Zweiteingriffe seltener sind und dass Komplikationen im Verlauf vermieden werden können. Diese zwar in den Studien als sekundäre Endpunkte aufgeführten Ergebnisse sind für den Patienten und für die Gesundheitssysteme von hoher Relevanz.

Aufgrund der steigenden Patientenzahlen mit Vorhofflimmern bei einer zunehmenden Alterung der Bevölkerung ist das Thema der vorliegenden Arbeit sehr aktuell und die Ergebnisse der Arbeit werden möglicherweise Einfluss auf die Leitlinien der Fachgesellschaften haben.

7. Literaturverzeichnis

1. Aryana, A., Kenigsberg, D.N., Kowalski, M., Koo, C.H., Lim, H.W., O'Neill, P.G., Bowers, M.R., Hokanson, R.B., Ellenbogen, K.A., Cryo, D.I. Verification of a novel atrial fibrillation cryoablation dosing algorithm guided by time-to-pulmonary vein isolation: Results from the Cryo-DOSING Study (Cryoballoon-ablation DOSING Based on the Assessment of Time-to-Effect and Pulmonary Vein Isolation Guidance). *Heart Rhythm* 14 (2017) 1319-1325
2. Brachmann, J., Lewalter, T., Kuck, K.H., Andresen, D., Willems, S., Spitzer, S.G., **Straube, F.**, Schumacher, B., Eckardt, L., Danilovic, D., Thomas, D., Hochadel, M., Senges, J. Long-term symptom improvement and patient satisfaction following catheter ablation of supraventricular tachycardia: insights from the German ablation registry. *European heart journal* 38 (2017) 1317-1326
3. Buiatti, A., von Olshausen, G., Barthel, P., Schneider, S., Luik, A., Kaess, B., Laugwitz, K.L., Hoppmann, P. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies. *Europace* 19 (2017) 378-384
4. Busch, S., Forkmann, M., Kuck, K.H., Lewalter, T., Ince, H., **Straube, F.**, Wieneke, H., Julian Chun, K.R., Eckardt, L., Schmitt, C., Hochadel, M., Senges, J., Brachmann, J. Acute and long-term outcome of focal atrial tachycardia ablation in the real world: results of the german ablation registry. *Clin Res Cardiol* 107 (2018) 430-436
5. Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y.H., Saad, E.B., Aguinaga, L., Akar, J.G., Badhwar, V., Brugada, J., Camm, J., Chen, P.S., Chen, S.A., Chung, M.K., Cosedis Nielsen, J., Curtis, A.B., Davies, D.W., Day, J.D., d'Avila, A., Natasja de Groot, N.M.S., Di Biase, L., Duytschaever, M., Edgerton, J.R., Ellenbogen, K.A., Ellinor, P.T., Ernst, S., Fenelon, G., Gerstenfeld, E.P., Haines, D.E., Haissaguerre, M., Helm, R.H., Hylek, E., Jackman, W.M., Jalife, J., Kalman, J.M., Kautzner, J., Kottkamp, H., Kuck, K.H., Kumagai, K., Lee, R., Lewalter, T., Lindsay, B.D., Macle, L., Mansour, M., Marchlinski, F.E., Michaud, G.F., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Okumura, K., Packer, D., Pokushalov, E., Reynolds, M.R., Sanders, P., Scanavacca, M., Schilling, R., Tondo, C., Tsao, H.M., Verma, A., Wilber, D.J., Yamane, T., Document, R. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* 20 (2018) e1-e160
6. Chugh, S.S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E.J., Gillum, R.F., Kim, Y.H., McAnulty, J.H., Jr., Zheng, Z.J., Forouzanfar, M.H., Naghavi, M., Mensah, G.A., Ezzati, M., Murray, C.J. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 129 (2014) 837-847
7. Chun, K.R., Schmidt, B., Metzner, A., Tilz, R., Zerm, T., Koster, I., Furnkranz, A., Koektuerk, B., Konstantinidou, M., Antz, M., Ouyang, F., Kuck, K.H. The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal

atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *European heart journal* 30 (2009) 699-709

8. Chun, K.R., Stich, M., Furnkranz, A., Bordignon, S., Perrotta, L., Dugo, D., Bologna, F., Schmidt, B. Individualized cryoballoon energy pulmonary vein isolation guided by real-time pulmonary vein recordings, the randomized ICE-T trial. *Heart Rhythm* 14 (2017) 495-500
9. Clarnette, J.A., Brooks, A.G., Mahajan, R., Elliott, A.D., Twomey, D.J., Pathak, R.K., Kumar, S., Munawar, D.A., Young, G.D., Kalman, J.M., Lau, D.H., Sanders, P. Outcomes of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 20 (2018) f366-f376
10. Cosedis Nielsen, J., Johannessen, A., Raatikainen, P., Hindricks, G., Walfridsson, H., Kongstad, O., Pehrson, S., Englund, A., Hartikainen, J., Mortensen, L.S., Hansen, P.S. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 367 (2012) 1587-1595
11. Das, M., Loveday, J.J., Wynn, G.J., Gomes, S., Saeed, Y., Bonnett, L.J., Waktare, J.E.P., Todd, D.M., Hall, M.C.S., Snowdon, R.L., Modi, S., Gupta, D. Ablation index, a novel marker of ablation lesion quality: prediction of pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study and regional differences in target values. *Europace* 19 (2017) 775-783
12. Dorwarth, U., Schmidt, M., Wankerl, M., Krieg, J., **Straube, F.**, Hoffmann, E. Pulmonary vein electrophysiology during cryoballoon ablation as a predictor for procedural success. *J Interv Card Electrophysiol* 32 (2011) 205-211
13. Furnkranz, A., Chun, K.R., Nuyens, D., Metzner, A., Koster, I., Schmidt, B., Ouyang, F., Kuck, K.H. Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the "single big cryoballoon" technique. *Heart Rhythm* 7 (2010) 184-190
14. Gage, A.A., Baust, J.M., Baust, J.G. Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology* 59 (2009) 229-243
15. Gage, A.A., Guest, K., Montes, M., Caruana, J.A., Whalen, D.A., Jr. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 22 (1985) 175-182
16. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Metayer, P., Clementy, J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339 (1998) 659-666
17. Hartl, S., Dorwarth, U., Bunz, B., Wankerl, M., Ebersberger, U., Hoffmann, E., **Straube, F.** Lessons from individualized cryoballoon sizing. Is there a role for the small balloon? *Journal of cardiology* (2017)

18. Hoffmann, E., Dorwarth, U., Kuck, K.H., Vogt, J., Kuniss, M., Schneider, S., Tebbenjohanns, J., Chun, K.R.J., Andresen, D., Spitzer, S., Lewalter, T., Willems, S., Brachmann, J., Stellbrink, C., Rauch, B., Senges, J. Design and Baseline Patient Characteristics of the Prospective, Observational, Multicenter and Multinational Cohort Study Comparing Radiofrequency with Cryoablation for Pulmonary Vein Isolation in Patients with Atrial Fibrillation—The Freeze Cohort Study. *International Journal of Clinical Medicine* 05 (2014) 1161-1172
19. Hoffmann, E., **Straube, F.**, Wegscheider, K., Kuniss, M., Andresen, D., Wu, L.Q., Tebbenjohanns, J., Noelker, G., Tilz, R., Chun, J.K.R., Franke, A., Stellbrink, C., Garcia-Alberola, A., Dorwarth, U., Metzner, A., Ouarak, T., Brachmann, J., Kuck, K.H., Senges, J. OUP accepted manuscript. *Europace* DOI 10.1093/europace/euz155; in press (2019) TBA
20. Kautzner, J., Neuzil, P., Lambert, H., Peichl, P., Petru, J., Cihak, R., Skoda, J., Wichterle, D., Wissner, E., Yulzari, A., Kuck, K.H. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 17 (2015) 1229-1235
21. Kenigsberg, D.N., Martin, N., Lim, H.W., Kowalski, M., Ellenbogen, K.A. Quantification of the cryoablation zone demarcated by pre- and postprocedural electroanatomic mapping in patients with atrial fibrillation using the 28-mm second-generation cryoballoon. *Heart Rhythm* 12 (2015) 283-290
22. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H.-C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A.S., Oldgren, J., Popescu, B.A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., Agewall, S., Camm, J., Baron Esquivias, G., Budts, W., Carerj, S., Casselman, F., Coca, A., De Caterina, R., Deftereos, S., Dobrev, D., Ferro, J.M., Filippatos, G., Fitzsimons, D., Gorenek, B., Guenoun, M., Hohnloser, S.H., Kolh, P., Lip, G.Y.H., Manolis, A., McMurray, J., Ponikowski, P., Rosenhek, R., Ruschitzka, F., Savelieva, I., Sharma, S., Suwalski, P., Tamargo, J.L., Taylor, C.J., Van Gelder, I.C., Voors, A.A., Windecker, S., Zamorano, J.L., Zeppenfeld, K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal* 37 (2016) 2893-2962
23. Kuck, K.H., Brugada, J., Furnkranz, A., Metzner, A., Ouyang, F., Chun, K.R., Elvan, A., Arentz, T., Bestehorn, K., Pocock, S.J., Albenque, J.P., Tondo, C., Fire, Investigators, I.C.E. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 374 (2016a) 2235-2245
24. Kuck, K.H., Furnkranz, A., Chun, K.R., Metzner, A., Ouyang, F., Schluter, M., Elvan, A., Lim, H.W., Kueffer, F.J., Arentz, T., Albenque, J.P., Tondo, C., Kuhne, M., Sticherling, C., Brugada, J., Fire, Investigators, I.C.E. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *European heart journal* 37 (2016b) 2858-2865

25. Lustgarten, D.L., Keane, D., Ruskin, J. Cryothermal ablation: mechanism of tissue injury and current experience in the treatment of tachyarrhythmias. *Progress in cardiovascular diseases* 41 (1999) 481-498
26. Markovitz, L.J., Frame, L.H., Josephson, M.E., Hargrove, W.C., 3rd Cardiac cryolesions: factors affecting their size and a means of monitoring their formation. *The Annals of thoracic surgery* 46 (1988) 531-535
27. Morillo, C.A., Verma, A., Connolly, S.J., Kuck, K.H., Nair, G.M., Champagne, J., Sterns, L.D., Beresh, H., Healey, J.S., Natale, A., Investigators, R.-. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 311 (2014) 692-700
28. Mortsell, D., Arbelo, E., Dagres, N., Brugada, J., Laroche, C., Trines, S.A., Malmberg, H., Hognlund, N., Tavazzi, L., Pokushalov, E., Stabile, G., Blomstrom-Lundqvist, C., investigators, E.-E.A.F.A.L.-T.R. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a study of outcome and safety based on the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry and the Swedish catheter ablation registry. *Europace* 21 (2019) 581-589
29. Namdar, M., Chierchia, G.B., Westra, S., Sorgente, A., Meir, M.L., Bayrak, F., Rao, J.Y., Ricciardi, D., de Asmundis, C., Sarkozy, A., Smeets, J., Brugada, P. Isolating the pulmonary veins as first-line therapy in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation using the cryoballoon. *Europace* 14 (2012) 197-203
30. Omran, H., Gutleben, K.J., Molatta, S., Fischbach, T., Wellmann, B., Horstkotte, D., Korber, B., Nolker, G. Second generation cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 107 (2018) 182-192
31. Packer, D.L., Mark, D.B., Robb, R.A., Monahan, K.H., Bahnson, T.D., Poole, J.E., Noseworthy, P.A., Rosenberg, Y.D., Jeffries, N., Mitchell, L.B., Flaker, G.C., Pokushalov, E., Romanov, A., Bunch, T.J., Noelker, G., Ardashev, A., Revishvili, A., Wilber, D.J., Cappato, R., Kuck, K.H., Hindricks, G., Davies, D.W., Kowey, P.R., Naccarelli, G.V., Reiffel, J.A., Piccini, J.P., Silverstein, A.P., Al-Khalidi, H.R., Lee, K.L., Investigators, C. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* (2019)
32. Santangeli, P., Zado, E.S., Hutchinson, M.D., Riley, M.P., Lin, D., Frankel, D.S., Supple, G.E., Garcia, F.C., Dixit, S., Callans, D.J., Marchlinski, F.E. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 13 (2016) 374-382
33. Schmidt, M., Dorwarth, U., **Straube, F.**, Daccarett, M., Rieber, J., Wankerl, M., Krieg, J., Leber, A.W., Ebersberger, U., Huber, A., Rummeny, E., Hoffmann, E. Cryoballoon in AF ablation: impact of PV ovality on AF recurrence. *International journal of cardiology* 167 (2013) 114-120

34. Schmidt, M., Dorwarth, U., **Straube, F.**, Wankerl, M., Krieg, J., Leber, A.W., Ebersberger, H.U., Daccarett, M., Huber, A., Rummeny, E., Hoffmann, E. A novel double cryoballoon strategy in persistent atrial fibrillation: a pilot study. *Clin Res Cardiol* 101 (2012a) 777-785
35. Schmidt, M., Dorwarth, U., **Straube, F.**, Wankerl, M., Krieg, J., Leber, A.W., Ebersberger, H.U., Daccarett, M., Huber, A., Rummeny, E., Hoffmann, E. A novel double cryoballoon strategy in persistent atrial fibrillation: a pilot study. *Clin Res Cardiol* (2012b)
36. Schmidt, M., **Straube, F.**, Ebersberger, U., Dorwarth, U., Wankerl, M., Krieg, J., Hoffmann, E. [Cardiac computed tomography and ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 23 (2012c) 281-288
37. Spyra, A., Daniel, D., Thate-Waschke, I.M., Berghaus, S., Willich, S., Zeymer, U., Rychlik, R. [Atrial fibrillation in Germany: A prospective cost of illness study]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 140 (2015) e142-148
38. **Straube, F.**, Dorwarth, U., Ammar-Busch, S., Peter, T., Noelker, G., Massa, T., Kuniss, M., Ewertsen, N.C., Chun, K.R., Tebbenjohanns, J., Tilz, R., Kuck, K.H., Ouarrak, T., Senges, J., Hoffmann, E., Investigators, F.C. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace* 18 (2016a) 368-375
39. **Straube, F.**, Dorwarth, U., Hartl, S., Bunz, B., Wankerl, M., Ebersberger, U., Hoffmann, E. Outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation with the cryoballoon using two different application times: the 4- versus 3-min protocol. *J Interv Card Electrophysiol* 45 (2016b) 169-177
40. **Straube, F.**, Dorwarth, U., Janko, S., Hoffmann, E. [Rate versus rhythm control with and without heart failure]. *Herz* 33 (2008) 568-579
41. **Straube, F.**, Dorwarth, U., Pongratz, J., Bruck, B., Wankerl, M., Hartl, S., Hoffmann, E. The fourth cryoballoon generation with a shorter tip to facilitate real-time pulmonary vein potential recording: Feasibility and safety results. *Journal of cardiovascular electrophysiology* (2019)
42. **Straube, F.**, Dorwarth, U., Schmidt, M., Wankerl, M., Ebersberger, U., Hoffmann, E. Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7 (2014a) 293-299
43. **Straube, F.**, Dorwarth, U., Vogt, J., Kuniss, M., Heinz Kuck, K., Tebbenjohanns, J., Garcia Alberola, A., Chun, K.R., Souza, J.J., Ouarrak, T., Senges, J., Brachmann, J., Lewalter, T., Hoffmann, E. Differences of two cryoballoon generations: insights from the prospective multicentre, multinational FREEZE Cohort Substudy. *Europace* 16 (2014b) 1434-1442

44. **Straube, F.**, Hartl, S., Dorwarth, U., Wankerl, M., Bunz, B., Ebersberger, U., Hoffmann, E. Cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation - Large single-center experience. *Journal of cardiology* 68 (2016c) 492-497
45. Takami, M., Misiri, J., Lehmann, H.I., Parker, K.D., Johnson, S.B., Sarmiento, R.I., Packer, D.L. Spatial and time-course thermodynamics during pulmonary vein isolation using the second-generation cryoballoon in a canine in vivo model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8 (2015) 186-192
46. Tanner, H., Makowski, K., Roten, L., Seiler, J., Schwick, N., Muller, C., Fuhrer, J., Delacretaz, E. Catheter ablation of atrial fibrillation as first-line therapy--a single-centre experience. *Europace* 13 (2011) 646-653
47. Thomas, D., Katus, H.A., Voss, F. Asymptomatic pulmonary vein stenosis after cryoballoon catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of electrocardiology* 44 (2011) 473-476
48. Van Belle, Y., Janse, P., Rivero-Ayerza, M.J., Thornton, A.S., Jessurun, E.R., Theuns, D., Jordaens, L. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *European heart journal* 28 (2007) 2231-2237
49. Verma, A., Jiang, C.Y., Betts, T.R., Chen, J., Deisenhofer, I., Mantovan, R., Macle, L., Morillo, C.A., Haverkamp, W., Weerasooriya, R., Albenque, J.P., Nardi, S., Menardi, E., Novak, P., Sanders, P., Investigators, S.A.I. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 372 (2015) 1812-1822
50. Voskoboinik, A., Moskovitch, J.T., Harel, N., Sanders, P., Kistler, P.M., Kalman, J.M. Revisiting pulmonary vein isolation alone for persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 14 (2017) 661-667
51. Walfridsson, H., Walfridsson, U., Nielsen, J.C., Johannessen, A., Raatikainen, P., Janzon, M., Levin, L.A., Aronsson, M., Hindricks, G., Kongstad, O., Pehrson, S., Englund, A., Hartikainen, J., Mortensen, L.S., Hansen, P.S. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace* 17 (2015) 215-221
52. Wasmer, K., Hochadel, M., Wieneke, H., Spitzer, S.G., Brachmann, J., **Straube, F.**, Tebbenjohanns, J., Groschup, G., Heisel, A., Lewalter, T., Senges, J., Eckardt, L. Long-term symptom improvement and patient satisfaction after AV-node ablation vs. pulmonary vein isolation for symptomatic atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *Clin Res Cardiol* 108 (2019) 395-401

8. Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann danke ich für das Vertrauen, die Überlassung des Themas, und für die vielfältigen wissenschaftlichen Anregungen; vor allem aber für die in allen Belangen fortwährende, fachliche Unterstützung und persönliche Förderung. Als Chefärztin der Klinik danke ich Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann für die Möglichkeit innerhalb der Abteilung diese wissenschaftliche Arbeit anfertigen zu dürfen. Prof. Dr. med. Steffen Massberg danke ich für die Förderung dieser Habilitation.

Mein ausgesprochen großer Dank gilt Herrn Dr. med. Uwe Dorwarth, welcher durch langjährige, freundschaftliche und kollegiale Betreuung und die kontinuierliche Unterstützung der Forschungsprojekte wesentlich zu einem erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich mich beim gesamten Team der Abteilung bedanken und insbesondere bei den Mitarbeitern im EPU-Labor, die die gemeinsamen wissenschaftlichen Projekte immer mit tragen und so einen großen Anteil daran haben, dass innovative Projekte und Weiterentwicklungen möglich sind.

Danken möchte ich meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich immer in allen Belangen unterstützen und entscheidenden Einfluss auf meine persönliche und berufliche Laufbahn genommen haben.

Eine Liste der Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beitragen, wird niemals vollständig sein. Jedes Gespräch über das Projekt gibt Impulse. Ich möchte allen oben Genannten, und denen, die ich leider vergessen habe, und die es aber trotzdem verdient haben, meinen herzlichen Dank für eine schöne, ereignisreiche und inspirative Zeit aussprechen.