

**Prädiktoren der Wirksamkeit sowie Risikofaktoren  
spezifischer Komplikationen der  
Pulmonalvenenisolation mittels  
Cryoballonkatheter bei Patienten mit paroxysmale  
Vorhofflimmern**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Ibrahim, Jalal**

**2016**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. J. Schreieck

2. Berichterstatter:

Professor Dr. J. Reutershan



## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Ätiologie .....	2
1.3 Pathogenese .....	2
1.4 Klassifikation .....	4
1.5 Klinische Manifestationen und Prognose des Vorhofflimmerns .....	6
1.6 Therapien des Vorhofflimmerns .....	7
1.6.1 Therapiestrategien .....	8
1.6.2 Frequenzkontrolle.....	9
1.6.3 Rhythmuskontrolle.....	9
1.6.4 Antikoagulation.....	11
1.7 Chirurgische Therapie.....	13
1.8 Die katheterbasierte Ablation von Vorhofflimmern .....	14
1.8.1 Katheterablation von Vorhofflimmern .....	14
1.8.2 Primäre Katheterablation.....	15
1.8.2.1 Zirkumferentielle PV-Isolation.....	15
1.8.2.2 PV-Ablation und zusätzliche linksatriale lineare Läsionen .....	15
1.8.3 Ablation autonomer Nerven-Plexus.....	16
1.8.4 „Fragmentation mapping“ und Ablation .....	16
1.8.5 Ablationsenergien zur Katheterablation von Vorhofflimmern.....	17
1.8.5.1 Cryoballon-Technologie.....	17
1.8.5.2 Komplikationen der Pulmonalvenenisolation .....	19
2. Fragestellung .....	22
3. Material und Methoden .....	23
3.1 Teilnahmeangebot und Aufklärung .....	23
3.2 Vorbereitende Maßnahmen .....	24
3.3 Ablationsprozedur .....	25
3.4 Ambulante Langzeitnachsorge (Follow-Up) .....	28
3.5 Statistische Analyse .....	29
4. Ergebnisse .....	31
4.1 Ergebnisse der akuten Cryoablation .....	32
4.2 Langzeit-Nachsorge (Follow-Up).....	34
4.3 Komplikationen .....	37
4.3.1 Nervus phrenicus Lähmung (PNP).....	37
4.3.2 Cryothermische Verletzung des Lungengewebes .....	38
4.3.3 Perikarderguss .....	40
4.4 Re-Ablationen bei Wiederauftreten von PAF und Vorhoftachyarrhythmien (AT) .....	41
5. Diskussion.....	42
5.1 Langzeitergebnisse und Prädiktoren der Wirksamkeit .....	42
5.2 Sicherheitsbedenken.....	45
5.2.1 Nervus phrenicus-Lähmung (PNP ).....	46
5.2.2 Verletzung des Lungengewebes .....	47
5.3 Welche Strategie: Anwendung eines einzigen großen Ballons (single big-balloon strategy) oder zweier Ballons (dual-balloon strategy)? .....	48
6. Schlussfolgerung.....	51

7. Ausblick.....	52
8. Zusammenfassung.....	53
9. Quellenverzeichnis.....	55
10. Erklärungen zum Eigenanteil .....	74

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: CHA2DS2-VASc-Score und Punktverteilung.....	5
Tabelle 2: Punkteverteilung beim HAS-BLED-Score.....	6
Tabelle 3: Baseline-Eigenschaften der Zielgruppe der Studie.....	32
Tabelle 4: Univariate Analyse von prä- und intraprozeduralen Variablen und Risiko eines Rezidivs der PAF und AT .....	33
Tabelle 5: Prädiktoren für wiederkehrende Arrhythmie nach Ablation des paroxysmalen Vorhofflimmerns anhand eines Cryoballons: Ergebnisse der multivariaten Analyse anhand Coxscher proportionaler Risikoregression .....	37
Tabelle 6: Prozedurbedingte Komplikationen.....	37
Abbildung 1: Arctic-Front®-Ballon mit Draht.....	26
Abbildung 2: Arctic-Front®-Ballon am Ostium der linken oberen Pulmonalvene .....	26
Abbildung 3: Cryokonsole mit N2O-Tank mit Flex Cath-Schleuse für den Arctic Front®-Ballon .....	27
Abbildung 4 a: Abwesenheit von Vorhoftachyarrhythmien bei Patienten, die sich einer Cryoballoonablation unterzogen haben.....	34
Abbildung 4 b: Vergleich zwischen Patienten mit lone AF und paroxysmalem Vorhofflimmern (PAF) mit arterieller Hypertonie ohne Herzkrankheit mit Patienten mit einer moderaten Herzkrankheit $p < 0.05$ (Panel B).....	35
Abbildung 4 c: Abbildung 4c: Vergleich der Überlebenskurven von Patienten mit vollständiger Pulmonalvenenisolation (PVI) und Patienten mit Pulmonalvenenleitung innerhalb zirkumferenzieller Ablationslinien um die Pulmonalvene (unvollständige PVI) .....	36
Abbildung 5 a: Angiographie der rechten unteren Pulmonalvene (Stern), Panel A.....	39
Abbildung 5 b: Angiographie der rechten unteren Pulmonalvene (Stern), Panel B.....	39

Abbildung 5 c: Angiographie der rechten unteren Pulmonalvene (Stern), Panel  
C.....40

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACE</b>	angiotensin converting enzyme
<b>ACT</b>	activated clotting time (aktivierte Blutgerinnungszeit)
<b>AF</b>	atrial fibrillation (Vorhofflimmern)
<b>AI</b>	Aortenklappeninsuffizienz
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>AT</b>	atriale Tachyarrhythmien
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CVRF</b>	kardiovaskuläre Risikofaktoren
<b>EF</b>	Ejektionsfraktion
<b>EHRA</b>	European Heart Rhythm Association
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>F</b>	French (1 F = 0,33 mm)
<b>HF</b>	Hochfrequenz
<b>INR</b>	international normalized ratio (international normalisiertes Verhältnis)
<b>ICB</b>	intrakranielle Blutung
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>LA</b>	linkes Atrium
<b>LIPV</b>	links inferiore Pulmonalvene
<b>LONE AF</b>	Lone atrial fibrillation (idiopathisches Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankung)
<b>LSPV</b>	links superiore Pulmonalvene
<b>LV</b>	links-ventrikulär



<b>LVEF</b>	links-ventrikuläre Ejektionsfraktion (linksventrikuläre Pumpfunktion)
<b>MI</b>	Mitralklappeninsuffizienz
<b>N2O</b>	Distickstoffmonoxid
<b>OAK</b>	orale Antikoagulation
<b>PAF</b>	Paroxysmal atrial fibrillation (Paroxysmales Vorhofflimmern)
<b>PNP</b>	phrenic nerve palsy (Parese des Nervus phrenicus)
<b>PV</b>	Pulmonalvene
<b>PVI</b>	Pulmonalvenen-Isolation
<b>RF</b>	Radiofrequenz
<b>RIPV</b>	rechts inferiore Pulmonalvene
<b>RSPV</b>	rechts superiore Pulmonalvene
<b>TEE</b>	Transösophageale Echokardiographie
<b>TIA</b>	Transitorische ischämische Attacke
<b>TSH</b>	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
<b>TTE</b>	Transthorakale Echokardiographie
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern (AF) stellt die häufigste Form aller anhaltenden Herzrhythmusstörungen dar [1, 2]. Es tritt bei etwa 1% der Erwachsenen auf und nimmt mit dem Alter zu [3]. In Europa haben etwa 6 Mio. Menschen Vorhofflimmern. In Deutschland gibt es etwa 1 Mio. Betroffene [4, 5]. Schätzungsweise leiden 2,2 Mio. Menschen in den USA an dieser supraventrikulären Arrhythmie [5, 6], bis zum Jahre 2050 werden es mehr als 2,5-mal so viele sein [5, 7]. Das Alter der Erstmanifestation liegt im Mittel bei 65 Jahren [8]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen gleichen Alters [9]. Bei den über 40-Jährigen liegt die Prävalenz des Vorhofflimmerns bereits bei 2%, bei den über 70-Jährigen bei 6% und bei den über 80-Jährigen bei 9% [5]. Jenseits der 90 Jahre beträgt die Häufigkeit etwa 15% [2]. Dagegen konnte das rheumatische Vorhofflimmern vom Deutschen Kompetenznetz Vorhofflimmern nur noch bei 3,7% der Patienten nachgewiesen werden [10].

Man nimmt an, dass das Vorhofflimmern in der Bevölkerung tatsächlich noch häufiger vorkommt. Dies ist zu vermuten, weil einerseits Studien bei der Auswertung von Langzeit-EKGs, Eventrekordern oder Schrittmachern eine höhere Prävalenz zeigen, zum anderen zeigt z.B. die PAFAC-Studie, dass nach Kardioversion 70% der Rezidive von den Patienten nicht wahrgenommen werden [11, 12, 13, 14]. Mit der steigenden Lebenserwartung wird das Vorhofflimmern somit in Zukunft noch an Bedeutung zunehmen.

Etwa 10% aller Akuthospitalisierungen erfolgen wegen eines Auftretens von Flimmerepisoden. Damit steht diese Herzrhythmusstörung bezüglich der sozioökonomischen Bedeutung mit jährlichen Kosten von ca. 3000 Euro pro Jahr und Pa-

tient (Medikamente, Elektrokardioversion und rezidivierender stationärer Aufenthalt) an erster Stelle. Somit lässt sich das Vorhofflimmern auch als gesundheitsökonomisches Problem darstellen [3].

## **1.2 Ätiologie**

Vorhofflimmern wird nach der Genese in primäre und sekundäre Formen unterteilt. Das primäre Vorhofflimmern wird auch als idiopathisches Vorhofflimmern (lone atrial fibrillation) bezeichnet, da ihm kein erkennbarer Grund- oder keine Begleiterkrankungen zugrunde liegen [3].

Sekundär zeigt sich Vorhofflimmern bei kardialen und auch extrakardialen Erkrankungen. Bei jüngeren Patienten ist die häufigste Ursache ein Herzklappenfehler (Mitralklappenfehler). Bei älteren Patienten kommt die koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz und arterielle Hypertonie als weitere häufige Ursachen hinzu [3].

Auch andere kardiale Ursachen gelten als Risikofaktoren wie z.B. Vorhofseptumdefekte, Kardiomyopathien, Peri-, Myokarditiden und Herzoperationen, Sick-Sinus-Syndrom, Präexzitationssyndrom [3]. An extrakardialen Ursachen sind Lungenembolie, Hyperthyreose und Medikamentennebenwirkungen, z.B. von Sumatriptan, Betasympathomimetika und Alkohol (Holiday-heart-syndrom) zu nennen [3]. Aber es können auch körperliche und emotionale Belastung, Fieber, Pneumonien und starker Vagusreiz für solche Rhythmusstörungen verantwortlich sein. In einigen Fällen wurde zusätzlich eine familiäre Häufung beschrieben [3]. Hierbei handelt es sich um einen Erbgang [16, 17], der autosomal dominant vererbt wurde.

## **1.3 Pathogenese**

Vorhofflimmern äußert sich durch eine ungeordnete, hochfrequente Vorhofaktion des Herzens mit einer Frequenz von 350–600 pro Minute [3]. Diese hochfrequenten, unkoordinierten Aktionen erkennt man als flimmerhafte Oszillationen der isoelektrischen Linien anstelle der P-Wellen im EKG.

Als Folge verliert die Vorhofaktion ihre hämodynamischen Wirksamkeit und es kommt zu einer inadäquat tachykarden Kammeraktion und einem verlangsamten Blutfluss in den Vorhöfen, die oft hypertrophiert sind [18, 19]. Herzinsuffizienz und Bildung von Vorhoffthromben mit der Gefahr arterieller Embolien sind nachgewiesene Komplikationen dieser Herzrhythmusstörung insbesondere bei lang anhaltender hoher Kammerfrequenz [20, 21, 22, 23].

Es gibt zurzeit zwei anerkannte Theorien zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern:

- Theorie der multiplen kreisenden Erregungen,
- Theorie der ektopen elektrischen Aktivität.

Diese Phänomene können miteinander interagieren, sich beeinflussen und ihre Auftretenswahrscheinlichkeit gegenseitig fördern [24]. Moe entwickelte ein entsprechendes Konzept (Multiple-Wavelet-Reentry) [25] und beschreibt einen Mechanismus, der sich in den Vorhöfen mit multiplen, kreisenden Aktivierungsfronten selbst perpetuiert. Dies umfasst vermutlich nur einen Teil der Formen des Vorhofflimmerns [26]. Solche multiplen kreisenden Erregungen sind gekennzeichnet durch das Zusammenspiel von Arrhythmie-Auslöser (Trigger) und Arrhythmie-Aufrechterhalter („Substrat“) [27]. Das Substrat kann eine Anomalie des Vorhofes, eine Entzündung oder eine Fibrose darstellen [28]. Typische Trigger sind anormale Aktivität des autonomen Nervensystems, Dehnung, ektope Aktivität und Ischämie [24].

Ende der neunziger Jahre beschrieb Haissaguerre die sog. fokale Form des paroxysmalen Vorhofflimmerns (PAF).

In Mapping-Untersuchungen konnten die Triggerarrhythmien für diese supraventrikuläre Arrhythmie zu 80-90% in den myokardialen Fasern der Pulmonalvenen (PV) lokalisiert werden, die das zugrundeliegende Substrat für das Auftreten von hochfrequenten, schnellen, repetitiven Depolarisationen darstellen könnten [29, 30, 31, 32].

Trigger können jedoch auch aus der oberen Vena cava [33], dem Koronarsinus [30], dem Marshall-Ligament [34] und der Crista terminalis [35] kommen.

Klinische Studien [29, 36, 37] zeigen allerdings, dass bei den meisten Patienten mit chronischem Vorhofflimmern der hintere linke Vorhof und wahrscheinlich auch die Pulmonalvenen Orte der elektrischen ektopen Erregungen sind [38].

Jais et al. zeigten, dass eine kürzere Refraktärzeit und dekrementale Leitungseigenschaften bei den Muskelfasern in den Pulmonalvenen im Vergleich zum linken Vorhof des Herzens vorliegen [39]. Dadurch können Mikrokreiserregungen leichter entstehen, was wiederum das Vorkommen von Vorhofflimmern begünstigt.

Ein weiterer pathophysiologischer Aspekt ist das „atrial remodeling“. Es beschreibt die myokardialen Veränderungen, die mit dem Bestehen von Vorhofflimmern einhergehen [40].

#### **1.4 Klassifikation**

Die Klassifikation des Vorhofflimmerns hat entscheidende Bedeutung für die therapeutische Strategie [41].

Nach den neuen Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology) aus dem Jahr 2012 wird Vorhofflimmern in folgende Klassen eingeteilt [42]: Erstmalig diagnostiziertes Vorhofflimmern, unabhängig von der Symptomatik und der Episodendauer, gilt als erstmalige Episode.

Wenn ein Patient zwei oder mehrere detektierte Episoden hatte, gilt es als rezidiv. Wenn rezidivierende Flimmerepisoden anfallsweise auftreten und kürzer als eine Woche andauern, wird das Vorhofflimmern als paroxysmal bezeichnet. Hierbei terminieren die meisten Episoden innerhalb von 24-48 h spontan.

Besteht die Arrhythmie länger und terminiert nicht spontan, spricht man von persistierendem Vorhofflimmern, das in den Sinusrhythmus überführt werden und rhythmuserhaltend behandelt werden soll.

Unter anhaltend persistierendem Vorhofflimmern („long-standing persistent“) versteht man persistierendes Vorhofflimmern, welches länger als ein Jahr anhält, bevor sich zu einem rhythmuserhaltenden Therapieansatz entschieden wird.

Permanentes Vorhofflimmern liegt laut ESC-Leitlinien vor, wenn ein Fortbestehen akzeptiert wird und nicht mehr verhindert werden soll [42]. Paroxysmales Vorhofflimmern kann in persistierendes oder in permanentes Vorhofflimmern übergehen.

Zur Abschätzung des thrombembolischen Risikos wird die Verwendung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score weiter empfohlen [4, 42, 43, 44] (Tabelle 1).

*Tabelle 1: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und Punktverteilung*

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score		
Score	Parameter	Punkte
C	Herzinsuffizienz (congestive heart failure)	1 Punkt
H	Hypertonie	1 Punkt
A <sub>2</sub>	Alter > 75 Jahre	2 Punkte
D	Diabetes mellitus	1 Punkt
S <sub>2</sub>	Vorangegangener Schlaganfall/TIA/Embolie	2 Punkte
V	Durchgemachter Herzinfarkt, pAVK	1 Punkt
A	Alter 65-74 Jahre	1 Punkt
S	weibliches Geschlecht	1 Punkt

TIA = transitorische ischämische Attacke, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Darüber hinaus wurde der sogenannte HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos empfohlen [4, 42] (Tabelle 2).

Tabelle 2: Punkteverteilung beim HAS-BLED-Score

Score	Parameter	Punkte
H	Hypertonie	1 Punkt
A	Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion	1-2 Punkte
S	Schlaganfall	1 Punkt
B	Blutung	1 Punkt
L	schwankende INR-Werte (International Normalized Ratio)	1 Punkt
E	Alter > 65 Jahre	1 Punkt
D	Medikamenteneinnahme oder Alkoholkonsum	1-2 Punkte

Ein Score ab 3 Punkten spricht für ein hohes Blutungsrisiko.

### 1.5 Klinische Manifestationen und Prognose des Vorhofflimmerns

Die Beschwerdesymptomatik resultiert ganz überwiegend aus der Kammerüberleitungsfrequenz sowie der myokardialen Leistungskapazität. Betroffene Menschen berichten über Palpitationen (54,1%), Dyspnoe (44,4%), Schwindel und Synkopen (10,4%) sowie reduzierte körperliche Belastungsfähigkeit (14,3%) [45]. Des Weiteren können Patienten auch an thorakalen Schmerzen, Ängsten und Unruhe sowie Schweißausbrüchen leiden. Eine der häufigsten Ursachen von Vorhofflimmern ist Herzinsuffizienz, und umgekehrt kann Vorhofflimmern eine Herzinsuffizienz begünstigen [21].

In mehreren Studien war die linksventrikuläre Pumpfunktion (LV-EF) unter Vorhofflimmern bis 30 % schlechter im Vergleich zum Sinusrhythmus. Dieses verminderte Herzzeitvolumen (HZV) dürfte nicht nur durch das Fehlen von Vorhofkontraktion, sondern auch durch die reduziert diastolische Füllungszeit infolge der schnellen und unregelmäßigen Herzaktion zu erklären sein [18, 19].

In anderen Untersuchungen von Atwood et al. [46] sowie Lipkin et al. [47] profitierten von einer Kardioversion nahezu ausschließlich Patienten mit einer bereits reduzierten Ventrikelfunktion gleich welcher Genese. Hieraus lässt sich ableiten,

dass die systolische Funktion ein entscheidender prädiktiver Parameter für das Maß der Symptomausprägung ist.

Laut FRAMINGHAM-Studie ist Vorhofflimmern mit einem 1,5- bis 1,9-fach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert und die Schlaganfallrate verfünffacht [15, 23], die jährliche zerebrale Embolie liegt für über 65-Jährige bei 4-12%. Etwa jeder vierte ischämische Schlaganfall ist Folge einer kardialen Embolie [48]. Patienten mit Vorhofflimmern haben nicht nur ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, sondern erleiden auch schwerere Schlaganfälle.

Für die Erfassung der Symptomatik steht die sogenannte European Heart Rhythm Association-Klassifikation (EHRA-Score) zur Verfügung [4]:

- EHRA I: Patienten ohne Symptome
- EHRA II: Es liegen milde Symptome ohne Beeinflussung der Alltagsaktivität vor.
- EHRA III: Patienten haben ausgeprägte Symptome mit Beeinträchtigung der Alltagstätigkeit.
- EHRA IV: Patienten haben Symptome, die eine normale Alltagstätigkeit unmöglich machen.

## **1.6 Therapien des Vorhofflimmerns**

Die Therapie des Vorhofflimmerns variiert nach unterschiedlichen Kriterien. Hier sollen alle Parameter wie Alter, Symptome, Ätiologie und assoziierte Risikofaktoren berücksichtigt werden, um eine optimale Therapie zu ermöglichen.

Da es sich beim Vorhofflimmern um eine Rhythmusstörung handelt, die die Morbidität und die Mortalität erhöht, ist bei allen Formen des Vorhofflimmerns eine Therapie notwendig, es sei denn, es handelt sich um ein idiopathisches Vorhofflimmern, das eine Embolie-Rate von weniger als 0,5% pro Jahr aufweist [49].

Es sollen auch mögliche Komplikationen und Nebenwirkungen der einzelnen Therapie-Verfahren in Betracht gezogen werden. Dies gilt gleichermaßen sowohl für die konservative als auch für die invasive Therapie. Die Vermeidung der Fol-



gen des Vorhofflimmerns, z. B. Auftreten oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz sowie Auftreten von Thrombembolien, ist Ziel der Therapie. Die wesentliche Frage im Rahmen des Therapiekonzeptes ist die Entscheidung, ob die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus, die Rhythmuskontrolle, einer Frequenzkontrolle bei fortbestehenden überlegen ist. Diese Frage ist wohl individuell für jeden Patienten zu beantworten [50].

### **1.6.1 Therapiestrategien**

Vorhofflimmern ist grundsätzlich eine systemische Erkrankung, die mit dem gesamten kardiovaskulären System interagiert [4].

Die nicht-invasive Therapie von Vorhofflimmern basiert auf drei Säulen [3]:

1. Frequenzkontrolle
2. Rhythmuskontrolle
3. Antikoagulationsmaßnahmen.

Diese Behandlungsprinzipien wurden in mehreren Studien verglichen (AFFIRM, AF-CHF, PIAF, RACE, STAF, HOT CAFE). Insgesamt zeigten diese Studien, dass die Strategie der Rhythmuskontrolle einer Frequenzkontrolle im Hinblick auf die Mortalität nicht überlegen ist [4, 51]. Die Wahl der jeweiligen Therapie hängt aber wesentlich vom im Einzelfall zugrunde liegenden Krankheitsbild, dem Alter und vor allem von den subjektiven Beschwerden des individuellen Patienten ab. Wichtig erscheint auch, dass Rhythmuskontrolle und Herzfrequenzkontrolle keine Ziele sind, die sich gegenseitig ausschließen [51].

Entscheidend bei Patienten mit Vorhofflimmern ist ein umfassendes Management, das sowohl die Rhythmus- als auch die Frequenzkontrolle und die Prävention von Embolien einschließt. Eine „On-Treatment“-Analyse der AFFIRM-Studie hat eine bessere Überlebensrate für die Einnahme von Warfarin und das Vorliegen eines Sinusrhythmus gezeigt [52].

### **1.6.2 Frequenzkontrolle**

Eine frequenzregulierende Behandlung ist ein wichtiger Baustein der Therapie von Vorhofflimmern. Bei einer Tachyarrhythmia absoluta erfolgt primär die frequenzregulierende Therapie durch den Einsatz negativ dromotrop wirkender Pharmaka.

Kardioselektive Beta-Blocker (Metoprolol, Bisoprolol) und Kalziumantagonisten (Verapamil oder Diltiazem) sind Medikamente der ersten Wahl zur frequenzregulierenden Therapie. In Einzelfällen lässt sich unter alleiniger Gabe von Beta-Blockern oder Calciumkanalblockern keine ausreichende Wirkung erzielen. Hierbei kann zusätzlich Digitalis verabreicht werden. Da Digitalis allein häufig keine ausreichende Senkung der Frequenz bringt, werden sie oft mit den anderen Präparaten kombiniert [53].

Antiarrhythmika der Klasse III (Amiodaron) spielen eine untergeordnete Rolle bei frequenzregulierender Behandlung. Diese Klasse der Antiarrhythmika sollte nur infrage kommen, wenn die o. g. Medikation keine ausreichende Wirkung zeigt oder Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten bestehen [3, 53, 54]. Darüber hinaus ließen sich beim Amiodaron-Nachfolgepräparat Dronedaron in klinischen Studien [55] gute frequenzkontrollierende Eigenschaften nachweisen. Als weitere Therapie-Option kann bei Vorhofflimmern eine Frequenzkontrolle auf nicht pharmakologische Weise (AV-Knoten-Ablation) erreicht werden.

Die RACE-II-Studie erbrachte die Erfahrung, dass eine weniger strenge Regulierung der Herzfrequenz in Ruhe ( $<110/\text{min}$ ) keinen Unterschied zur tatsächlichen strengen Ruheherzfrequenz (um 80 Schläge/min) macht [42, 56]. Bei symptomatischen Patienten oder bei durch Vorhofflimmern eingeschränkter LV-Funktion sollte allerdings auf eine niedrigere Herzfrequenz eingestellt werden [42].

### **1.6.3 Rhythmuskontrolle**

Ein weiterer wichtiger Baustein der Therapie von Vorhofflimmern ist die Rhythmuskontrolle. Diese zielt auf eine Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus bei Vorhofflimmern (AF) in Verbindung mit belastenden Sympto-

men ab. Dieser Effekt wird bei paroxysmalem Vorhofflimmern in der Regel pharmakologisch erreicht, wobei bei persistierendem Vorhofflimmern oft eine zusätzliche elektrische Kardioversion notwendig ist.

Der Erfolg der elektrischen Kardioversion ist aber oft nur von kurzer Dauer. Insbesondere bei Patienten mit vergrößertem linken Vorhof, begleitender struktureller Herzerkrankung und seit über einem Jahr bestehendem Vorhofflimmern sind Rezidive häufig [57, 58]. In den ESC-Leitlinien von 2012 wurde darauf hingewiesen, eine mögliche Kurzzeittherapie für 4 Wochen mit oralen Antiarrhythmika nach einer elektrischen Kardioversion einzuleiten.

Zur akuten medikamentösen Kardioversion kann Vernakalant bei hämodynamisch stabilen Patienten mit mittelschwerer struktureller Herzerkrankung laut den neuen ESC-Leitlinien von 2012 eingesetzt werden. Außerdem kommt dieses Mittel auch für Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern infrage [42].

Es zeigte in mehreren randomisierten klinischen Studien eine Wirksamkeit bei intravenöser Anwendung zur Konversion von paroxysmalem Vorhofflimmern (PAF) ohne signifikante Nebenwirkungen [59, 60].

In einer weiteren aktuellen Studie wurde die Effizienz von Vernakalant zur Kardioversion bei Patienten mit bekannter ischämischer Herzerkrankung und nichtpermanentem Vorhofflimmern untersucht. In dieser wurde eine signifikant höhere Konversionsrate (45%) beobachtet [61]. Allerdings bleibt Amiodaron als einzige Substanz nach wie vor laut ESC-Leitlinien Mittel der Wahl bei schwerer Herzinsuffizienz.

Für die langfristige rhythmuserhaltende Behandlung nennen die Leitlinien verschiedene Ionenkanalblocker, z. B. der Klassen Ic (Flecainid, Propafenon) und III (Amiodaron, Sotalol, Dronedaron).

Als neues Klasse-III-Antiarrhythmikum wurde Dronedaron (für Patienten mit nichtpermanentem Vorhofflimmern) bei Patienten ohne und mit nur minimaler struktureller Herzerkrankung, aber auch bei bekannter koronarer Herzerkrankung und stabiler Herzinsuffizienz NYHA I–II im Frühjahr 2009 in Deutschland zugelassen.

Dronedaron ist laut den neuen ESC-Leitlinien [42] bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern als Erstlinienbehandlung angezeigt und kann die Hospitalisierung deutlich senken [42]. Es steht außerdem als Dauertherapie für die Verhinderung von rezidivierendem Vorhofflimmern zur Verfügung. In den aktuellen Leitlinien wird Dronedaron bei KHK-Patienten nach Sotalol eingeordnet [42].

Wegen der geringen ventrikulären Proarrhythmie von Dronedaron gilt dieses als ein sicheres Antiarrhythmikum, aber sollte nicht als Ersatz bei Patienten mit Amiodaron-induzierter Nebenwirkung dienen [42, 55]. Die Ergebnisse der PALLAS-Studie schränken die Indikation von Dronedaron als frequenzregularisierende Therapie bei persistierendem Vorhofflimmern und auch bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion deutlich ein [62].

#### **1.6.4 Antikoagulation**

Wie bereits in Kapitel 1.5 angesprochen, ist Vorhofflimmern mit einer erhöhten Thrombembolie-Inzidenz assoziiert und erhöht das Risiko für Hirninfarkte. Etwa ein Viertel aller ischämischen Hirninfarkte wird durch Vorhofflimmern mit erhöhtem CHA2DS2-VASc-Score verursacht [23, 63]. Zur Prävention ischämischer Hirninfarkte wird eine antithrombotische Therapie für alle Patienten mit Vorhofflimmern bis auf solche mit niedrigem Risiko für ischämische Hirninfarkte empfohlen. Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Zu den Patienten mit niedrigem Hirninfarkt-Risiko gehören jüngere Patienten unter 65 Jahren ohne strukturelle Herzerkrankung, die keine weiteren Risikofaktoren (CVRF) aufweisen [42].

Zu den bisher weltweit am häufigsten eingesetzten Substanzen zur ischämischen Hirninfarktprophylaxe gehörten u. a. Cumarine über Jahrzehnte hinweg die einzige Möglichkeit zur oralen Antikoagulation.

Metaanalysen mehrerer Studien belegen sowohl für Cumarine als auch für ASS eine signifikante Reduktion der ischämischen Herzinfarkte, wobei Insulte unter ASS-Therapie im Vergleich zur Cumarin-Therapie häufiger auftreten [64, 65, 66]. Andere Studien belegen den positiven Effekt der OAK zur Thrombembolieprophylaxe; so zeigt eine Metaanalyse der ersten fünf großen Untersuchungen

(AFASAK, SPAF I, BAATAF, CAFA, SPINAF) eine Reduktion des jährlichen Hirninfarkttrisikos von 68% unter der Gabe von Warfarin und immerhin noch von 36% bei Patienten, die zur Prophylaxe ASS erhielten [67].

Allerdings ist ASS kein effektives Medikament zur Hirninfarktprophylaxe und kann ebenso schwere Blutungen (ICB) wie bei der OAK verursachen [42].

Nach den aktuellen ESC-Leitlinien von 2012 [42] haben die neuen OAK-Medikamente Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) sowie Apixaban (Eliquis®) eine größere Bedeutung erlangt. Diese bieten eine bessere Wirksamkeit oder Sicherheit im Vergleich zur OAK mit Cumarinen (INR-Ziel 2-3). Bei einem CHA2DS2-VASc-Score  $\geq 2$  ist eine Antikoagulation unerlässlich. Bei Patienten mit niedrigem ischämischen Risiko (CHA2DS2-VASc-Score von 0) kann auf antithrombotische Therapie verzichtet werden.

Auch bei einem Score von 1 sollte eine optionale orale Antikoagulation in individueller Abwägung des Blutungsrisikos des Patienten in Betracht gezogen werden. Liegt ein HAS-BLED-Score  $\geq 3$  vor, besteht somit eine hohe Blutungsneigung. Eine orale Antikoagulationstherapie ist hierbei sorgfältig zu überdenken. Jedoch sollte der Ziel-INR unter Berücksichtigung der Risikofaktoren individuell (niedrig) festgelegt werden. Zu achten ist u. a. auf Wechselwirkungen mit anderen Substanzen wie u. a. NSAR [42].

In der RELY-Studie zeigte eine Dabigatran-Dosis von 150 mg 2-mal/Tag im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten eine verringerte Schlaganfallrate. Darüber hinaus erbrachte die RELY-Studie Vorteile von Dabigatran bezüglich Effektivität und Sicherheit ohne die Notwendigkeit eines dauerhaften Wirkung-smonitorings [68].

Hingegen zeigen Analysen von Eickelboom et al. [69], dass eine Reduktion der Blutungen bei Patienten über 75 Jahre in RELY nicht nachweisbar war.

In der ROCKET-AF-Studie [70] zeigte sich, dass Rivaroxaban nicht schlechter, aber auch nicht signifikant besser wirksam als Warfarin ist. Allerdings lagen intrakranielle Blutung (ICB) bei Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin deutlich seltener vor.

Die Ergebnisse der 2011 veröffentlichten ARISTOTLE-Studie [71], in der Apixaban mit Vitamin-K-Antagonisten verglichen wurde [35], zeigen bei unter Apixaban therapierten Patienten eine signifikante niedrigere Rate von ICB und sogar auch eine leicht bessere Verhinderung von ischämischen Hirninfarkten verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten.

Schließlich müssen bei allen Antikoagulations-Therapien Compliance, Verträglichkeit, Medikamenten-Interaktion und Kosten in Betracht gezogen werden.

Neu aufgeführt wurde in den ESC-Leitlinien der perkutane Vorhofverschluss als Option nur für Patienten, die ein hohes ischämisches Hirninfarktrisiko haben und bei denen keine der oralen Antikoagulations-Therapien eingesetzt werden kann [42].

Dabei wird durch einen Katheter- oder chirurgischen Eingriff das linke Vorhofohr verschlossen, um eine Thrombenbildung zu verhindern.

## **1.7 Chirurgische Therapie**

Cox [72, 73] entwickelte 1987 aufbauend auf der multiplen Wellentheorie von Moe und Abildskov [25] erstmals ein Konzept zur chirurgischen Therapie (MAZE-Operation) beim Vorhofflimmern (AF).

Hierbei werden durch Nahttechnik atriale Bereiche voneinander isoliert, sodass keine unkoordinierte elektrische Erregung mehr möglich ist. Diese Methode brachte eine Verbesserung der Ergebnisse hinsichtlich atrialer hämodynamischer Transportfunktion und Sinusrhythmus. Die Operation wurde unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Wegen der hohen Komplikationsrate (Nachblutungen, Schrittmacherimplantation) erfuhr diese Operation keine höhere Akzeptanz. 1997 wurde von Patwardhan erstmals ein intraoperatives Ablationsverfahren entwickelt, das durch Hochfrequenzenergie (HF-Energie) transmurale Linien im rechten und linken Atrium setzt, entsprechend dem Läsionskonzept der Maze-Operation [74].

## **1.8 Die katheterbasierte Ablation von Vorhofflimmern**

Die Katheterablation des Vorhofflimmerns beruht auf der bahnbrechenden Entdeckung der PV als Ort der Auslösung Ende der neunziger Jahre durch Haissaguerre. Diese Ablationsverfahren haben sich weiterentwickelt, sodass sie nun reproduzierbare Erfolgsraten mit überschaubaren Komplikationsrisiken aufweisen. Obwohl Mortalitätsdaten ausstehen, steht die Überlegenheit der Katheterablation im Vergleich zur antiarrhythmischen Therapie im Hinblick auf die Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern außer Frage [75]. Deshalb hat die interventionelle Therapie von symptomatischem Vorhofflimmern in den neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie erneut eine Aufwertung erfahren

Die grundsätzliche Voraussetzung für die Indikationsstellung ist bei allen Formen des Vorhofflimmerns das Vorliegen einer symptomatischen Arrhythmie. Laut neuen ESC-Leitlinien kann nun bei symptomatischen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (PAF) eine Katheterablation durchgeführt werden [42].

### **1.8.1 Katheterablation von Vorhofflimmern**

AV-Knoten-Ablation mit Implantation eines Herzschrittmachers ist eine interventionelle Therapie zur Frequenzregularisierung. Durch eine Ablation des AV-Knotens im Vorhof wird das Vorhofflimmern nicht mehr schnell oder unregelmäßig auf die Kammern weitergeleitet. Insofern hat diese Methode einen palliativen Charakter.

Dadurch kommt es zu einer Normalisierung bzw. Regularisierung der Herzfrequenz sowohl in Ruhe als auch unter Belastung [76]. Bei Patienten, die vor der Ablation eine hohe Herzfrequenz aufweisen, kann eine zu plötzliche Absenkung der Kammerfrequenz nach Ablation arrhythmogen wirken. Daher sollte die Stimulationsfrequenz mittels eines Schrittmachers stufenweise abgesenkt werden.

Bei Patienten mit Tachykardiomyopathie bei persistierendem und permanentem Vorhofflimmern bessern sich nach AV-Knoten-Ablation die LV- Funktion und die körperliche Leistungsfähigkeit. Die Erfolgsrate der AV-Knoten-Ablation liegt bei > 97%, die Komplikationsrate bei 0,8% [77].

Zwar sind mit der AV-Knoten-Ablation gehäuft plötzliche Herztodesfälle assoziiert. Aber ein direkter Zusammenhang zum Ablationsprozedur konnte nicht nachgewiesen werden.

Ein weiterer interventioneller Therapieansatz für Frequenzkontrolle bei Auftreten von intermittierendem Vorhofflimmern ist die AV-Knoten-Modulation. Wegen des hochgradigen AV-Block-Risikos > 15% und des geringen Langzeiterfolgs sollte sie nur im Einzelfall in Betracht gezogen werden [78, 79].

### **1.8.2 Primäre Katheterablation**

Katheterablation von Vorhofflimmern ist eine effektive und in erfahrenen kardiologischen Zentren ziemlich sichere Therapieoption, die die Etablierung eines stabilen Sinusrhythmus ohne weitere antiarrhythmische medikamentöse Therapie zum Ziel hat.

#### **1.8.2.1 Zirkumferentielle PV-Isolation**

Pappone et al. berichteten 1999 über eine Methode mit zirkulären Ablationslinien, die durch ein elektroanatomisches Mapping-System unterstützt wird [80]. Hierbei sollte die Überleitung der elektrischen Erregung aus den PV mittels zirkulärer Läsionen um die PV-Ostien im linken Vorhof verhindert werden [81].

Für das paroxysmale Vorhofflimmern hat sich die zirkumferentielle PVI mit kumulativen Erfolgsraten bis zu 80 % durchgesetzt. Allerdings sollte sich dabei jedoch ein Teil der Patienten mehreren Reablationen unterziehen [82].

Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern sind die Erfolgsraten hingegen geringer. Auch durch Re-Isolation der PV erleben von diesen Patienten ca. ein Drittel im Verlauf Rezidive [83].

#### **1.8.2.2 PV-Ablation und zusätzliche linksatriale lineare Läsionen**

Die durchgeführte reine Pulmonalvenenisolation zeigte nur in ca. zwei Drittel der Fälle mit paroxysmalem Vorhofflimmern einen Erfolg. Daher wurden zusätzliche lineare Läsionen mittels Ablation im Substrat des linken Vorhofs erweitert. Damit



werden zusätzliche lineare Läsionen nach segmentaler oder zirkumferentieller Ablation angelegt, um potentielle Kreiserregungen zu unterbrechen. Beispielsweise wurde eine die zirkumferentiellen Läsionen verbindende Ablationslinie an der Hinterwand des Vorhofs bei zu behandelnden paroxysmalen AF-Patienten hinzugefügt und am Mitralisthmus zusätzlich ablatiert. Hierbei konnte eine Überlegenheit gegenüber der segmentalen ostialen Ablation nachgewiesen werden [81, 84].

Allerdings konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Ablation des Mitralisthmus in Kombination mit der segmentalen ostialen Ablation ein verbessertes Resultat ergibt [85].

Bei persistierendem Vorhofflimmern fand sich durch die Kombination der Pulmonalvenenisolation mit der Ablation linearer Läsionen eine signifikant verminderte Zahl der AF-Rezidive [84].

### **1.8.3 Ablation autonomer Nerven-Plexus**

In tierexperimentellen Studien konnte ein deutlicher Effekt der Ablation vom kardialen Nervensystem (Ganglien) auf die Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern gezeigt werden [86]. Durch vagale Innervation wird die effektive atriale Refraktärzeit verkürzt und somit die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigt. Das kardiale Nervensystem (Ganglien) findet sich vorwiegend in den epikardialen Fettpolstern in der Nähe der PV, des Vorhofseptums und im Mündungsbereich der Vena cava sowie in der Nähe des Sinusknotens [105]. Durch die gezielte Ablation dieser Ganglien kann Vorhofflimmern beeinflusst werden [87].

### **1.8.4 „Fragmentation mapping“ und Ablation**

Diese Ablationsstrategie zielt auf die Änderung des Substrates des Vorhofflimmerns ohne Elimination des auslösenden Triggers [88]. Komplexe fraktionierte Elektrogramme (CFAE), die während des Vorhofflimmerns aufgezeichnet wurden, werden als Ziele der Ablation verwendet. Auf der Grundlage von CFAE 3D-

Mapping können die am meisten alterierten rechts- und linksatrialen Areale entsprechend lokalisiert werden und entsprechend ablatiert werden.

Eine Wirksamkeit wurde sowohl für Patienten mit paroxysmalem als auch mit persistierendem Vorhofflimmern nachgewiesen.

### **1.8.5 Ablationsenergien zur Katheterablation von Vorhofflimmern**

Die Pulmonalvenenisolation mittels Katheterablation hat sich als interventionelle Therapie des Vorhofflimmerns während des letzten Jahrzehnts fest etabliert. Grundlage aller Verfahren ist die gezielte, lokale Gewebenekrotisierung vom Myokard und damit die Unterbrechung der Reizleitung an dieser Stelle.

Zur PVI sind verschiedene Energiequellen in der Erprobung (Ultraschall, Laserenergie, Cryothermie, Radiofrequenzapplikation etc.), die auf einem Ballonsystem oder Ringsystem beruhen und entweder vor oder im PV-Ostium platziert werden.

Die sequentielle Punk-für-Punkt katheterisierte Radiofrequenzablation ist die traditionell durchgeführte Ablationsmethode bei der Therapie des Vorhofflimmerns. Über die distale Katheterspitze wird Wärme mit einer Zieltemperatur von 50-80°C erzeugt. Ab einer Gewebetemperatur von rund 50°C tritt die gezielte Schädigung der atrialen Gewebe ein [89]. Wie jeder interventionelle Eingriff ist auch die Katheterablation bei Vorhofflimmern mit Komplikationen behaftet. Eine weltweite retrospektive Erhebung von Vorhofflimmern-Ablationen ergab, dass bei 6 % aller Patienten eine schwere Komplikation auftrat [90]. Perikardtamponade, TIA, Schlaganfälle, Pulmonalvenenstenosen und PV-Verschlüsse sowie Fistelbildung zwischen dem Ösophagus und dem linken Vorhof wurden beobachtet [90, 91, 92]. Ein iatrogenes Vorhofflattern [93] und Thrombembolien [94] wurden ebenfalls beschrieben.

#### **1.8.5.1 Cryoballon-Technologie**

Seit einigen Jahren steht bei Patienten mit Vorhofflimmern eine Behandlungsmodalität zur Verfügung, welche den Pulmonalveneneingang zirkulär mit Cryoenergie über einem Ballonkatheter behandelt. Bei der Cryoballonablation verwendet

man einen Ballonkatheter, der in inflatiertem Zustand auf die Ostien der Pulmonalvenen aufgesetzt wird und dem Gewebe Wärme entzogen wird. Der Cryoballoonkatheter (Arctic Front®, CryoCath Technologies, Montréal, Kanada) besteht aus einem doppelwandigen Ballon, welcher das Kühlmittel N<sub>2</sub>O aufnimmt. Durch die Verdunstungskälte von flüssigem N<sub>2</sub>O zum gasförmigem N<sub>2</sub>O im Ballon können Temperaturen bis zu -80 °C am Übergang zwischen Ballonkatheter und Gewebe (Cryozone) erreicht werden. Ein enger Kontakt des Gewebes zum Ballonkatheter ist verbindlich, insbesondere, um die ausreichende Kälte im Gewebe zu erzeugen. Die Läsionsgröße ließ sich in experimentellen Studien durch wiederholtes Frieren noch vergrößern [95].

Kälteinduzierte Gewebsläsionen bzw. Gewebsnarben entstehen durch Zusammenbruch der Mikrozirkulation im Bereich der Kryoläsion [96]. Wenn die Zellen deutlich unter Körpertemperatur abgekühlt werden, verlieren die lebenden Zellen ihre Funktion und Aktivität. Dadurch kommt es zum Verlust des Ruhemembranpotenzials. Diese Veränderungen sind reversibel, solange die Temperatur der Zelle nicht unter 0°C sinkt [96, 97]. Ab einer Temperatur von - 20°C beginnt die Kristallisierung vom Extrazellulärraum, sodass ein hyperosmolares Milieu entsteht. Es resultiert ein Wasserentzug im Inneren der Zellen, anschließend diffundieren lösliche Teile aus dem Extrazellulärraum in die Zelle zur Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichts. Die letale Zellschädigung entsteht erst während des Auftauprozesses. Hierbei kommt es aufgrund osmotischer Kraft zum Wassereinstrom in die Zelle, sodass die Zelle zum Platzen kommt [97].

Wenn allerdings die Temperatur unter (- 40°C) fällt, bilden sich intra- und extrazellulär Eiskristalle, die aufgrund einer Organell-Letalität zu einer irreversiblen Gewebeschädigung führen [98]. Die Temperaturgrenzen innerhalb der Cryozone variieren während des Abkühlens und des Auftauens, u. a. weil Gefäße eine Wärmequelle im Gewebe darstellen und lokale Temperaturschwankungen verursachen [99, 100, 101]. Derzeit sind zwei Ballongrößen verfügbar: ein kleinerer (23 mm) und ein größerer (28 mm) Ballonkatheter, um eine selektivere Adaptation an die PV-Ostien zu ermöglichen.

Ein großer Vorteil der Cryoballonanwendung besteht in einer geringeren Inzidenz der Thrombenbildung während der Ablation [97, 102]. Experimente bei Tieren zeigten, dass die Inzidenz von Thrombembolien bei Cryoballonablation signifikant kleiner (30,1%), verglichen mit RF-Ablation (75,8%), ausfiel. Andere Untersuchungen von Kojodjojo et al. sowie Sorgente et al. bestätigen ebenfalls einen signifikanten Unterschied [103, 104].

Ein weiterer Vorteil der Cryoballonablation ergibt sich daraus, dass PV-Stenosen erheblich seltener auftreten als bei der Pulmonalvenenisolation mit RF-Ablation [105]. Außerdem hat sich erwiesen, dass das Cryoballonverfahren eine Sicherheit und Stabilität [102, 103, 106] des Katheters bietet, welche eine verkürzte Röntgendurchleuchtungszeit verspricht [107, 108].

Bei der für die Zulassung des Arctic Front™ Cryoballonkatheters (Medtronic, Minneapolis, USA) durch die FDA (US Food and Drug Administration) in den USA durchgeführten STOP-AF-Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit des Cryoballonkathetersystems bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (PAF) im Vergleich zur Arzneimitteltherapie untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikant höhere Wirksamkeit des Kathetersystems [109]. Diese Ergebnisse bestätigen frühere europäische Erfahrungen und zeigen eine relativ hohe Erfolgsrate, sodass sich 74% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern

12 Monate nach der Cryoballon-Therapie im Sinusrhythmus ohne Einnahme von Antiarrhythmika befanden [110, 111].

#### **1.8.5.2 Komplikationen der Pulmonalvenenisolation**

Die Katheterablation von Vorhofflimmern ist ein komplexes Verfahren in der Elektrophysiologie und birgt unterschiedliche Risiken von Komplikationen.

Da diese Therapie bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalen Vorhofflimmern und sonst fehlender kardialer Grunderkrankung die erste Wahl ist [42], ist es wichtig, einen Überblick über mögliche Komplikationen einer PVI mittels Cryoballonablation zu gewinnen. Die Komplikationsrate der PVI ist in den letzten Jahren in erfahrenen Zentren deutlich rückläufig.

Mehrere Studien von PVI mittels RF-Ablation ergaben, dass bei 5-6 % aller Patienten eine schwere Komplikation auftrat [90, 112, 113, 114]. Im Gegensatz dazu war die berichtete Komplikationsrate der PVI mittels Cryoballonablation relativ gering mit <3-5% [146, 113, 114, 115].

Die berichteten und gefürchteten Komplikationen, die bei der katheterbasierten RF-Ablation von Vorhofflimmern auftreten können, sind:

- Fistelbildung zwischen linkem Vorhof und Ösophagus,
- Auftreten einer Pulmonalvenenstenose,
- Entstehung eines Perikardergusses bzw. einer Perikardtamponade,
- Arterielle Thrombembolie, Schlaganfall,
- Nachblutungen in der Leiste im Bereich der Punktionsstelle,
- Unverträglichkeitsreaktion auf verabreichte Medikamente,
- Schädigung des Lungengewebes,
- Sehr selten sind N. Phrenicus-Verletzungen, Herzklappenverletzung, Myokardinfarkt, Endokarditis.

Am häufigsten treten lokale Komplikationen wie Leistenhämatome oder Aneurysma bzw. Fisteln auf, die selten einer operativen Korrektur bedürfen.

Eine typische bekannte, aber fast immer passagere Komplikation des Cryoballonverfahrens ist die Phrenicus-Lähmung (PNP). Die Inzidenz liegt bei etwa 6% (3-11%) [116, 117, 118]. Jedoch bleiben < 0,4% der PNP persistierend mit einer Dauer von mehr als einem Jahr [116]. In anderen Studien kam PNP nur in 3,7 % vor [119, 120]. Periinterventionelle thrombembolische Komplikationen in Form von TIA und Schlaganfall traten in 0,3% auf [116].

Zu den schweren Komplikationen während und unmittelbar nach der Katheterablation zählt die Perikardtamponade. Diese werden mit ca. 0,6% entweder als Folge einer Fehlpunktion bei transseptaler Punktion oder durch Kathetermanipulation während der Cryoballonapplikation angegeben [116]. Die Rate an interventionsbedürftigen Pulmonalvenenstenosen ist bei der Cryoballonapplikation sehr niedrig und liegt in erfahrenen Zentren bei 0,17% [116]. Darüber hinaus bestä-

tigten Mansour und Packer die niedrige Inzidenz von PV-Stenosen (1,3%). Wichtig ist dabei festzuhalten, dass keine interventionspflichtigen hochgradige symptomatische Pulmonalvenenstenosen auftraten, wie sie bei der RF-Ablation beschrieben wurden [119, 120].

Eine meist letal verlaufende Komplikation einer Vorhofflimmern-Ablation ist die sogenannte atrioösophageale Fistel. Sie ist gekennzeichnet durch eine durch HF- Energie induzierte Verbindung zwischen linkem Vorhof und Ösophagus [92]. Diese wurde initial mit einer Inzidenz von 0% bei PVI mittels Cryoballonablation angegeben [116]. Diese Komplikation wurde initial nach 18.000 durchgeführten PVI durch Cryoballon-Verfahren nicht beobachtet [121]. Eine absolute Sicherheit besteht aber auch bei der Cryoballonablation nicht, insofern kürzlich nun doch auch eine tödliche Fistelbildung bei der Cryoablation beschrieben wurde [122].

Bhagwandien et al. berichteten über Lungengewebsschäden nach Cryoballonablation bei Patienten, die sich durch Hämoptysis bemerkbar machten. Bei allen Patienten wurden äußerst niedrige Minustemperaturen gemessen [123].

Allerdings liegen bisher wenige Studien zu Komplikationen bei Anwendung der Cryoballon-Methode vor. Diese Lücke möchte die vorliegende Studie schließen bzw. einen Beitrag dazu leisten.

In dieser systematischen Analyse wurde die Langzeit-Wirksamkeit der Cryoballonablation sowie die Inzidenz von spezifischen Komplikationen in einer Population von 102 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern untersucht.

## **2. Fragestellung**

Das katheterbasierte RF-Ablationsverfahren stellt heutzutage weiterhin hohe Anforderungen an den ausführenden interventionellen Kardiologen. Daher wurde mit der Cryoballon-Methode ein Verfahren etabliert, bei dem die Pulmonalvenenisolation mit einer oder wenigen Energie-Applikationen möglich ist. Erkenntnisse hinsichtlich der Effektivität im langfristigen Verlauf und Sicherheit dieser Methode liegen jedoch noch nicht hinreichend vor, auch im Hinblick auf unterschiedliche Energiequellen und Techniken, die derzeit getestet werden.

Ziel dieser Studie ist es, die Prädiktoren der langfristigen Wirksamkeit sowie Risikofaktoren spezifischer Komplikationen bei der Pulmonalvenenisolation mittels eines Cryoballonkatheters bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern zu untersuchen.

### **3. Material und Methoden**

In der Studie untersuchten wir 102 konsekutive Patienten (Frauen 36%, Männer 64%, Alter  $61 \pm 11$  Jahre), die sich wegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns einer Pulmonalvenenisolation mit Cryoballonkatheter (28mm) unterzogen haben. Alle PVIs wurden im Zeitraum Dezember 2008 bis Oktober 2010 am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt. Die Nachsorge erfolgte nach drei und sechs Monaten durch Holter-Monitoring, einschließlich einer siebentägigen EKG-Aufzeichnung. Ebenso wurde nach zwölf Monaten eine 24-h Holter-Kontrolle durchgeführt. Darüber hinaus wurden alle Studienteilnehmer/innen in der Nachsorge nach sechs, 18 und 22 Monaten telefonisch kontaktiert und über Symptome, neue Medikation, die Erkennung neuer Arrhythmien, Kardioversionen und anderswo durchgeführte Re-Ablationen befragt.

Prä- und intraprozedurale Variablen wurden analysiert, um die Prädiktoren der Wirksamkeit sowie Risikofaktoren zu identifizieren.

#### **3.1 Teilnahmeangebot und Aufklärung**

Die Patienten mit paroxysmalelem Vorhofflimmern wurden durch Cryoballonablation behandelt. Mindestens einen Tag vor Beginn der Prozedur fand ein Aufklärungsgespräch statt. Die Patienten wurden über maßgebliche Aspekte der Studie, vor allem hinsichtlich der Durchführung und Risiken der Prozedur, informiert und hatten ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen. Die Patienten waren ohne Ausnahme aufklärungs- und zustimmungsfähig und willigten in die Studienteilnahme schriftlich ein.

Nur Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen:

- symptomatische Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern, arteriellem Hypertonus oder geringgradigen strukturellen Herzerkrankungen.



- symptomatische Patienten mit dokumentiertem paroxysmalem Vorhofflimmern (EHRA Symptom Score der Klasse 2 oder mehr), das innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn trotz Behandlung mit mindestens einem Antiarrhythmikum nicht ausreichend supprimiert wurde.

Als Ausschlusskriterien galten:

- Patienten mit einem persistierenden oder permanenten Vorhofflimmern , sowie paroxysmalem Vorhofflimmern mit einer Anfalldauer > 48 Stunden,
- Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von weniger als 40%,
- höhergradige Mitralklappenvitien (Grad 2 oder höher),
- Vorhofgröße von über 55 mm (echokardiographisch parasternaler Durchmesser),
- Vorliegen einer Hyperthyreose,
- Nachweis eines Vorhofthrombus.

### **3.2 Vorbereitende Maßnahmen**

Vor jeder Ablation wurden bei allen Patienten vorbereitende Maßnahmen durchgeführt. Es wurde bei jedem Patienten ein Belastungs-EKG durchgeführt. Bei ausgeprägten kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) oder bei Angina pectoris-Symptomatik wurde eine potentielle Koronarischämie durch eine Koronarangiographie weiter abgeklärt.

Außerdem wurden die Schilddrüsenparameter kontrolliert, um eine Hyperthyreose auszuschließen und einer kontrastmittelinduzierten Hyperthyreose gegebenenfalls durch Hemmung der Jodaufnahme mittels Perchlorat (Irenat) vorzubeugen.

Darüber hinaus wurde eine transthorakale Echokardiographie zur Beurteilung der Größe der Herzhöhlen, LV-Funktion und Herzklappenfunktion durchgeführt.

Des Weiteren erfolgte eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss von linksatrialen Thromben zeitnah vor der Katheterablation.

### **3.3 Ablationsprozedur**

Während des gesamten Verfahrens wurden kontinuierlich Vitalparameter wie der invasive Blutdruck über die Radialarterie überwacht. Dieses Verfahren wurde unter Analgosedierung mit Fentanyl und Midazolam durchgeführt.

Um einen Zugang zur PVI mittels des Cryoballonkatheters (Medtronic CryoCath, Montréal, Quebec, Canada) zur ermöglichen, erfolgt der venöse Zugang via Seldinger-Technik über die Vena femoralis. Ein zehnpoliger Katheter wird über eine A 6 French (F) dekapolare Schleuse im Sinus coronarius platziert. Über eine singuläre transseptale Punktion nach modifizierter Brockenbrough-Technik wird unter Durchleuchtung der Katheter in die Pulmonalvene eingeführt und entfaltet.

Zur Lokalisation der ektopen PV-Potentiale wird ein Mapping-Katheter mit 15mm oder 15 bis 25mm lenkbaren decapolaren Spiralkathetern (Lasso 2515®; Diamond Bar, CA, USA, Biosense Webster) in der PV platziert.

Unabhängig von dem durch die Angiographie ermittelten Durchmesser der Pulmonalvenen wird ein 28 mm- (Arctic Front®, Medtronic, USA) Ballon über einen Führungsdraht durch die FlexCath® steuerbare Schleuse (15 F Innendurchmesser) in ein entsprechendes Pulmonalvenenostium vorgeschoben. Wenn der Ballonkatheter in der linken oberen Pulmonalvene (LOPV) positioniert wurde, wird der inflatierte Ballon an das Ostium der Pulmonalvenen gepresst.

Abbildung 1: Arctic-Front®-Ballon mit Draht



Abbildung 2: Arctic-Front®-Ballon am Ostium der linken oberen Pulmonalvene



Quelle: Firmenmaterial, mit freundlicher Genehmigung von Medtronic.

Für die Gewährleistung eines guten Gewebekontakts und zur Prüfung des Grades der Okklusion wird eine Angiographie durch Kontrastmittelinjektion an der Katheterspitze des Ballonkathetersystems durchgeführt. Wenn die bestmögliche Platzierung dokumentiert wurde, wird flüssiges Kühlmittel (Distickstoffmonoxid) (N<sub>2</sub>O) unter Druck aus der CryoCath®-Konsole in den inneren Ballon geleitet.

Durch Verdunstung des N<sub>2</sub>O innerhalb des Ballons kommt es zur Abkühlung bis zu -80 °C. An der Spitze des Ballons befindet sich ein Temperatursensor, der

Temperaturen bis zu  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , in der gefrorenen Pulmonalvene nachweist. Schließlich taut der Ballon passiv auf, bis bei einer Temperatur von ca.  $18\text{ }^{\circ}\text{C}$  automatisch das Gas abgelassen wird. Jede Pulmonalvene erhält mindestens zwei Cryo-Applikationen von je 300 Sekunden Dauer.

*Abbildung 3: Cryokonsole mit N<sub>2</sub>O-Tank mit Flex Cath-Schleuse für den Arctic Front®-Ballon*



*Quelle: Firmenmaterial, mit freundlicher Genehmigung von Medtronic*

Grundsätzlich wurden die Patienten während der gesamten Prozedur nach einer Bolusgabe von 7500IE Heparin mittels eines Heparinperfusors vollheparinisiert. Dabei wurde alle 30 Minuten über die „activated clotting time“ (ACT) die Gerinnung kontrolliert, wobei der Zielwert bei über 300 msec lag.

Es besteht die Gefahr, dass während der Ablation der Nervus phrenicus aufgrund der anatomischen Lage zu den rechtsseitigen PVs in Mitleidenschaft gezogen wird. Um dem während der Ablation vorzubeugen, wurde der rechte Nervus phrenicus kontinuierlich durch einen Katheter in der Vena cava superior stimuliert (Zykluslänge 1000 ms). Bei verminderten Bewegungen des Zwerchfells wird die Prozedur sofort unterbrochen. Darüber hinaus wurde nach zwei Cryoballon-Frierungen überprüft, ob die PVI erfolgreich war. Dazu wurde der Cryoballon-Katheter gegen einen steuerbaren PV-Spiral-Katheter ausgetauscht. Im Erfolgsfall unterbleibt die elektrische Leitung vom Vorhof in der entsprechenden PV (unidirektionaler Block).

Bestanden die elektrischen Potentiale der PV nach bis maximal vier Cryo-Applikationen pro PV fort, entschied der Arzt, ob eine Touch-up-Ablation mittels eines Katheters mit solider Spitze zusätzlich durchzuführen war.

Die verbleibenden PV-Potentiale wurden dann mit Hilfe eines konventionell geformten, linearen 8 mm-tip Freezor Max® Katheters (Medtronic CryoCath) durch punktuelle Läsionen ablatiert. Das war kein verbindliches Vorgehen, sondern lediglich eine weitere Option für den Untersucher.

Anschließend wurde mittels Stimulation getestet, ob sich das Vorhofflimmern induzieren ließ. Dies erfolgte anhand von dreisekündiger atrialer Burst-Stimulation über den distalen CS-Katheter. Diese Burst-Stimulation begann mit einer Zykluslänge von 350 ms und wurde schrittweise um 10 Millisekunden verkürzt, bis entweder die effektive atriale Refraktärzeit oder die minimale Zykluslänge von 200 ms erreicht wurde. Dabei wurde eine Vorhof-Arrhythmie (AT/AF) > 30 s als Induzierbarkeit betrachtet. Wurde anhaltendes Vorhofflimmern induziert, so wurde nach mehr als 10 min elektrisch kardiovertiert.

Zum Ausschluss eines Perikardergusses wurde eine transthorakale Echokardiographie vor und nach der Prozedur durchgeführt.

### **3.4 Ambulante Langzeitnachsorge (Follow-Up)**

Die Patienten wurden stationär nachbeobachtet. Für zwölf Stunden wurde ein Druckverband angelegt, um eine Blutung aus den Punktionsstellen in den Leisten zu verhindern, eine engmaschige Nachblutungskontrolle durchgeführt und Bettruhe verordnet. Außerdem wurden regelmäßig die Vitalzeichen überprüft.

Für mindestens 48 Stunden wurde ein unfraktioniertes Heparin-Bridging mit Heparinperfusor und einer Ziel-PTT von 60-70 Sekunden aufrechterhalten, um Thrombenbildung an den während der Ablation gesetzten Läsionen zu unterbinden. Außerdem wurde zugleich mit einer Marcumarisierung begonnen und ein Bridging mit niedermolekularem Heparin, Enoxaparin zweimal täglich s.c. in therapeutischer Dosierung durchgeführt. Diese wurde mit einem Ziel-INR von 2,0-3,0 über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten aufrechterhalten.

Regelmäßig während des stationären Aufenthalts kontinuierliches EKG-Monitoring und zusätzlich einmalig vor Entlassung wurden 12-Kanal EKG-Aufzeichnungen durchgeführt.

Die Nachsorge bei sämtlichen Patienten erstreckte sich über 22 Monate. Anders als in vielen anderen Studien bekamen sie abgesehen von Beta-Blockern post-interventionell keine antiarrhythmische Medikation. Schließlich wurden die Patienten angewiesen, bei wieder auftretenden subjektiven Beschwerden in der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik Tübingen vorstellig zu werden.

Die dreimonatige Phase nach der Ablation gilt allgemein als sog. „Blanking“-Periode. In dieser Studie wurden nach der Ablation zur Bewertung des Erfolges differente Blankingzeiten eingehalten.

Weiterhin wurde bei jedem/r Studienteilnehmer/in in der Langzeitnachsorge routinemäßig nach drei und sechs Monaten Post-Ablation ein Sieben-Tage-Langzeit-EKG sowie nach zwölf Monaten eine 24-h Holtet-Kontrolle durchgeführt. Berichteten Patienten über entsprechende Symptome, wurde im weiteren Follow-up weitere 24-h-Langzeit-EKGs durchgeführt.

Danach wurden alle Studienteilnehmer/innen in der Nachsorge nach sechs, 18 und 22 Monaten telefonisch kontaktiert und über Symptome, neue Medikation, die Erkennung neuer Arrhythmien, Kardioversionen und anderswo durchgeführte Re-Ablationen befragt.

Bei Patienten mit einem implantierten Herzschrittmacher oder Event-Recorder wurden die Arrhythmie-Episoden über die implantierten Geräte abgefragt.

Der klinische Erfolg bei der Cryoballoonablation wurde als Episodenfreiheit (ohne/mit Antiarrhythmika) nach einer dreimonatigen Blankingperiode definiert.

### **3.5 Statistische Analyse**

Die Resultate der kontinuierlichen Variablen der Studie werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt und wurden mit der einfachen (one-way) Varianzanalyse oder dem t-Test für verbundene oder unverbundene Stichproben ver-

glichen. Der Einfluss kategorischer Variablen auf das Auftreten der unterschiedlich definierten Endpunkte wurde mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test geprüft. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um das anamnestisch rezidivfreie Überleben zu berechnen.

Univariate und multivariate Prädiktoren wurden anhand des Coxschen Proportional Hazard Regression Modells identifiziert. Die multivariaten Modelle beinhalten alle univariaten Prädiktoren mit  $p < 0,05$  und wurden anhand einer schrittweisen Selektion der Patientencharakteristika durchgeführt. Relative Risiken wurden als Hazard Ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) angegeben.

Das Signifikanzniveau wurde bei einem doppelseitigen p-Wert von  $< 0,05$  festgelegt. Zur Durchführung aller Analysen wurde die Predictive Analysis Software 18 (PASW, IBM, USA) verwendet.

## 4. Ergebnisse

Das beobachtete Kollektiv umfasst insgesamt 102 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, die sich im Zeitraum zwischen Dezember 2008 und Oktober 2010 in der Abteilung für Kardiologie und Kreislaufkrankungen der Universitätsklinik Tübingen einer PVI mittels Cryoballonablation unterzogen haben.

Tabelle 3 zeigt die klinischen Basisdaten des Patientenkollektivs. Das Gesamtkollektiv besteht aus 102 Patienten; darunter waren 37 Frauen (36%) und 65 (64%) Männer. Das Alter aller Patienten variiert zwischen 49 und 72 Jahren.

Die mittels transthorakaler Echokardiographie gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ergibt bei dem Gesamtkollektiv eine normale linksventrikuläre Pumpfunktion (>55%). Der linke Vorhof sollte kleiner als 55 mm (parasternal gemessen) sein.

Unter dem Gesamtkollektiv findet sich bei einem Großteil der Patienten ein Lone PAF (34%), wobei 32% der Patienten eine hypertensive Herzkrankheit oder arterielle Hypertonie ohne Folgeerkrankung aufweisen.

Während die mittlere Untersuchungsdauer bei  $165 \pm 57$  Minuten liegt, beträgt die mittlere benötigte Durchleuchtungszeit  $41 \pm 13$  Minuten.

Die gemessene Anzahl der Cryoballon-Applikationen pro PV zeigte einen Mittelwert von  $2,4 \pm 0,4$  pro PV. Bei neun Patienten wurden die linken PV gemeinsam mit einer Cryoballonposition ablatiert (common ostium), während bei sieben Patienten zusätzliche Cryo-Applikationen an intermediären Venen benötigt wurden.

Ebenso erfolgte bei sieben Patienten zusätzlich die Durchführung einer Touch-up-Ablation der PV mittels eines Katheters mit solider Spitze.



*Tabelle 3: Baseline-Eigenschaften der Zielgruppe der Studie*

Patientenzahl insgesamt	102
Alter (Jahre)	61 ± 11
Männer (Anzahl, %)	65 (64%)
Dauer des AF (Jahre)	2,2 ± 1,0
Lone AF* (Anzahl, %)	35 (34%)
<u>Strukturelle Herzkrankheit (Anzahl, %)</u>	
• ischämisch	9 (9%)
• nicht ischämisch	6 (6%)
• Hypertonie, Septumdicke > 11 mm	33 (32%)
• valvulär	10 (10%)
frühere Ablation des Cavotricuspid Isthmus	14 (14%)
LVEF	56 ± 5%
durchschnittlicher Diameter des LA	41 ± 6
<u>Ineffektive Rhythmuskontrolle</u>	
• Betablocker	85 (85%)
• Flecainid	22 (22%)
• Dronedaron	5 (5%)
• Amiodaron	9 (9%)

*AF: Vorhofflimmern, LVEF: linksventrikuläre Austreibungsfraktion, LA: linker Vorhof*

*\* lone AF: idiopathisches Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankung und ohne arteriellen Hypertonus.*

#### **4.1 Ergebnisse der akuten Cryoablation**

Es gelang, insgesamt 406 Pulmonalvenen durch Cryo-Applikation tatsächlich zu isolieren. Damit wurden pro Patient im Durchschnitt  $3,5 \pm 0,7$  Pulmonalvenen isoliert.

Darunter wurde eine Touch-up-Ablation der PV mittels eines Katheters mit solider Spitze bei sieben Patienten zusätzlich durchgeführt.

Bezogen auf die einzelne Pulmonalvene wurden in unserer Studie bei 34 Patienten (33%) Restpotentiale innerhalb der zirkumferentiellen Läsion am Übergang der PV zum linken Vorhof (LA) ohne zusätzliche Touch-up-Ablation akzeptiert.

Die residuellen Potentiale wurden an den rechten inferioren (RI; n = 24), linken inferioren (LI; n = 12), rechten superioren (RS; n = 7) und linken superioren (LS; n = 3) Pulmonalvenen festgestellt. Die post-prozedurale Induzierbarkeit wurde bei 54% der Patienten positiv getestet.

Eine Kardioversion musste bei 18 Patienten post-prozedural durchgeführt werden, um einen normalen Sinusrhythmus wiederherzustellen. In den Langzeitergebnissen konnten keine Unterschiede zwischen den Patienten nachgewiesen werden, die positive und negative Induzierbarkeitstests gezeigt hatten (Tabelle 4).

*Tabelle 4: Univariate Analyse von prä- und intraprozeduralen Variablen und Risiko eines Rezidivs der PAF und AT*

<b>Variablen</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P Wert</b>
Alter des Patienten	1,0 (0,9–1,0)	p = 0,9
Geschlecht des Patienten	0,8 (0,4–1,5)	p = 0,5
BMI	1,0 (0,9–1,1)	p = 0,4
Herzkrankheit †	3,1 (1,4–6,6)	p = 0,004*
KHK	1,1 (0,5–2,9)	p = 0,8
MI und AI ‡	2,2 (1,0–4,7)	p = 0,05*
Vorhofgröße	0,4 (0,9–1,1)	p = 0,4
Unvollständige PVI	1,3 (0,7–2,4)	p = 0,3
Induzierbarkeit der AF/AT	1,4 (0,36–3,3)	p = 0,5
Mindesttemperatur < 50°C	1,9 (1,1–3,5)	p = 0,03*

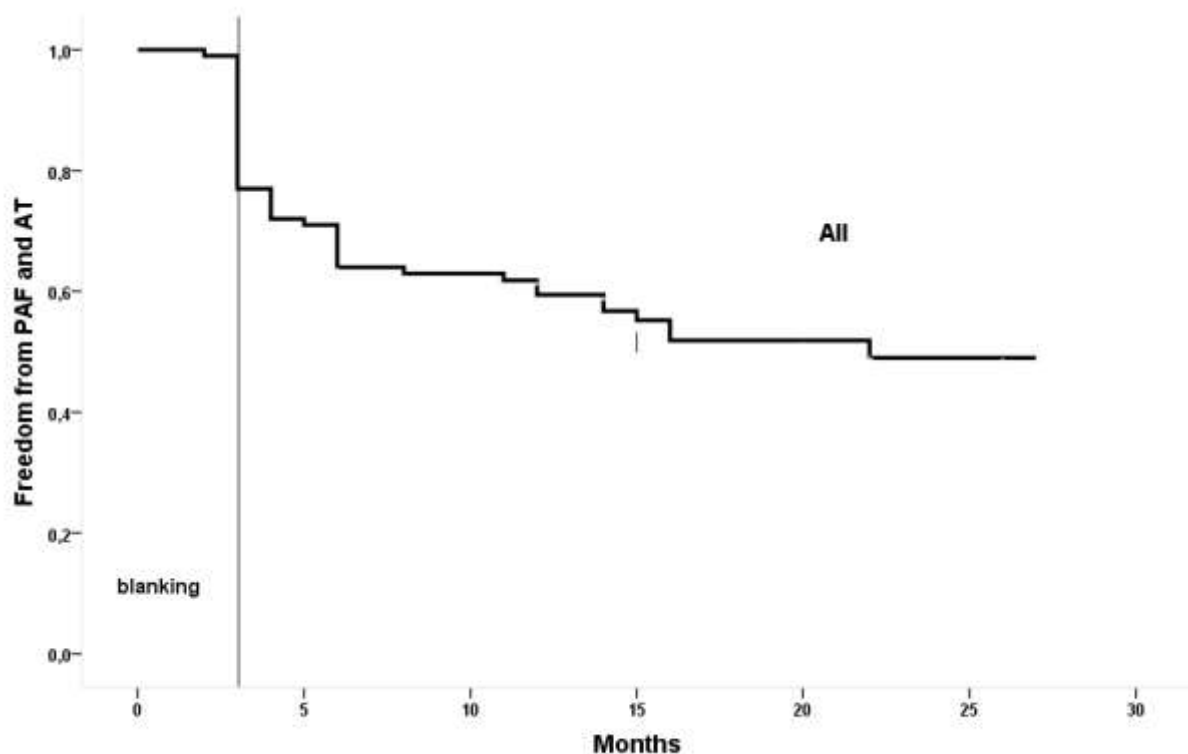
*BMI: Body Mass Index, PAF: paroxystisches Vorhofflimmern, AT: Vorhoftachyarrhythmie*

*\* statistisch signifikant, Herzkrankheit†: einschließlich Patienten mit arterieller Hypertonie und Septumhypertrophie, KHK: koronare Herzkrankheit, PVI: Pulmonalvenenisolation, ‡ leichte bis moderate Mitralklappeninsuffizienz (MI) und Aortenklappeninsuffizienz (AI).*

## 4.2 Langzeit-Nachsorge (Follow-Up)

Die durchschnittliche Langzeitnachsorge der Patienten dauerte in unserer Studie  $18 \pm 6$  Monate. Bei den Patienten, die eine PVI mittels Cryoballon-Katheters erhielten, lag die klinische Erfolgsrate während der gesamten Nachsorge bei 54% (Abbildung 4a).

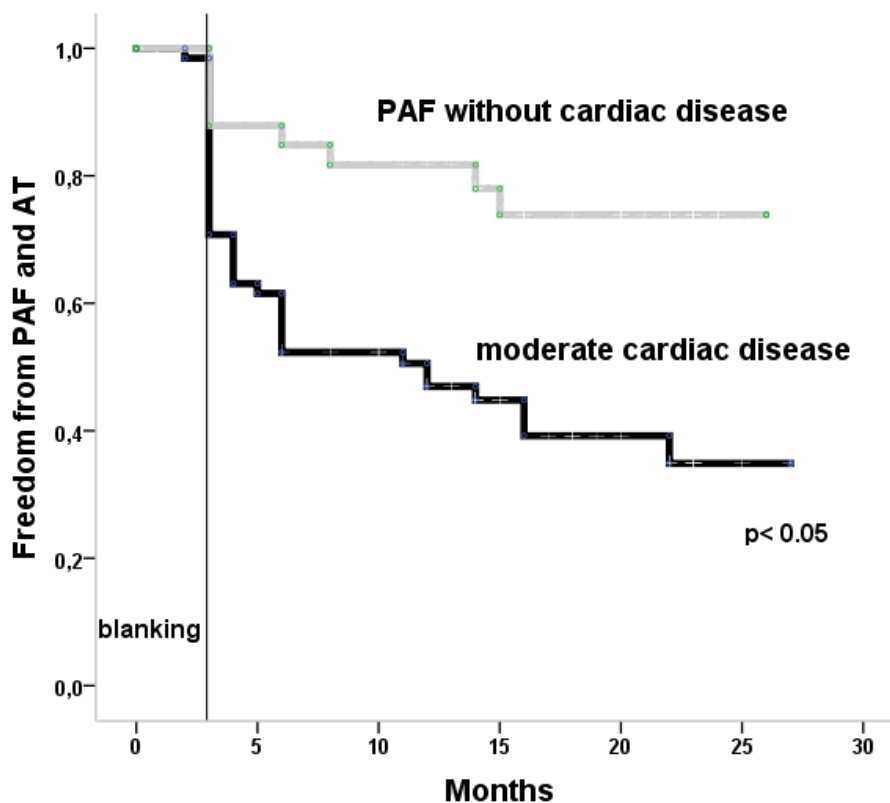
Abbildung 4 a: Abwesenheit von Vorhofftachyarrhythmien bei Patienten, die sich einer Cryoballonablation unterzogen haben



Im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung nach drei Monaten ergab sich eine Erfolgsrate von 77%, jedoch eine deutliche Zunahme der Rezidive nach sechs Monaten (Erfolgsrate: 64%). Des Weiteren betrug die Erfolgsrate während der Nachsorge nach einem Jahr 59%, während sie nach 22 Monaten bei 49% lag. Besonders bemerkenswert war in unserer Studie die signifikant höhere Erfolgsrate bei Patienten mit Lone AF und Patienten mit arteriellem Bluthochdruck ohne klinische Folgen im Vergleich zu Patienten mit mittelschwerer Herzerkrankung ( $p < 0,05$ , Abbildung 4b, Tabelle 4). Bei 35 pulmonalvenenisolierten Patienten, die

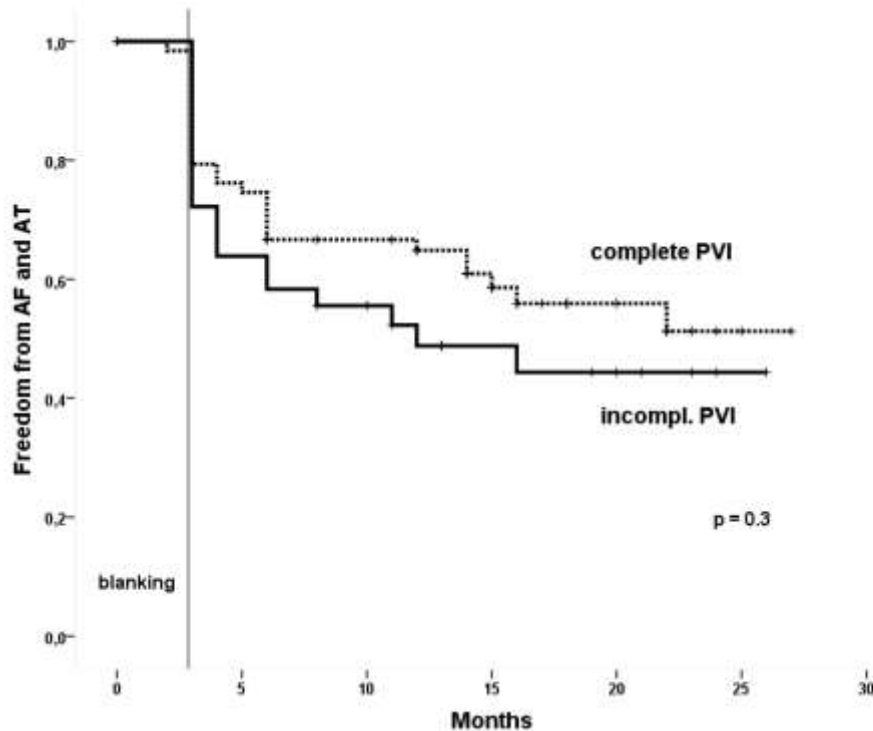
Lone AF und arteriellen Bluthochdruck ohne klinische Folgen aufwiesen, blieben 26 Patienten während der gesamten Nachsorge im Sinusrhythmus, somit lag die Erfolgsrate bei 74%.

Abbildung 4 b: Vergleich zwischen Patienten mit lone AF und paroxysmalem Vorhofflimmern (PAF) mit arterieller Hypertonie ohne Herzkrankheit mit Patienten mit einer moderaten Herzkrankheit  $p < 0.05$  (Panel B)



Bezogen auf die einzelne Pulmonalvene konnte hinsichtlich der Erfolgsraten zwischen Patienten mit und ohne verbliebene elektrische PV-Potentiale kein signifikanter Unterschied gezeigt werden, sondern nur ein Trend, der auf eine mögliche bessere Erfolgsrate bei Patienten ohne verbleibende PV-Potentiale verglichen mit verbleibenden PV-Potentialen hinweist (58% vs. 49%,  $p = 0,3$ , Abbildung 4c).

Abbildung 4 c: Vergleich der Überlebenskurven von Patienten mit vollständiger Pulmonalvenenisolation (PVI) und Patienten mit Pulmonalvenenleitung innerhalb zirkumferenzieller Ablationslinien um die Pulmonalvene (unvollständige PVI)



PVI: Pulmonalvenenisolation, AF: Vorhofflimmern.

Die univariate Analyse ergab, dass moderate Herzerkrankungen, Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz zweiten Grades und minimale Minustemperaturen prädiktiv für langzeitige Rhythmusprognosen sind (Tabelle 4). Unter diesen erwies sich ausschließlich eine moderate Herzkrankheit als prädiktiv im multivariaten Regressionsmodell (Tabelle 5).

*Tabelle 5: Prädiktoren für wiederkehrende Arrhythmie nach Ablation des paroxysmalen Vorhofflimmerns anhand eines Cryoballons: Ergebnisse der multivariaten Analyse anhand Coxscher proportionaler Risikoregression*

<b>Variablen</b>	<b>HR</b>	<b>(95% CI)</b>	<b>p Wert</b>
Moderate Herzkrankheit	2,8	1,3–6,2	0,01*
Mindesttemperatur < -50°C	1,6	0,9–2,9	0,09
MI und AI	1,4	0,6–3,1	0,4

*Statistisch signifikante Mitralklappeninsuffizienz (MI) und Aortenklappeninsuffizienz (AI) zweiten Grades.*

### **4.3 Komplikationen**

Alle prozedurbedingten Komplikationen sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

*Tabelle 6: Prozedurbedingte Komplikationen*

<b>Komplikationen</b>	<b>Risiko pro Patient</b>	<b>Temperatur</b>
Lähmung des Phrenicus	2 (1.9%)	< -55°C
Schädigung von Lungengewebe	2 (1.9%)	< -55°C
Intraprozeduraler Perikarderguss	2 (2%)	
Intraprozedurale Tamponade	1 (1%)	
Postprozedural verzögerter Perikarderguss	1 (1%)	

#### **4.3.1 Nervus phrenicus Lähmung (PNP)**

Als nicht seltene periinterventionelle Komplikation wurde eine lang anhaltende Parese des rechten Nervus phrenicus (PNP = phrenic nerve palsy) in diesem Kollektiv beobachtet, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Isolation der rechten oberen Pulmonalvene (RSPV) bei zwei Patienten auftrat (1,9 % des Kollektivs). Die Parese konnte trotz kontinuierlichen Phrenicuspacings während der Ablation mit einer Ballontemperatur von jeweils -57 und -65°C nicht verhindert werden. Obwohl die Cryoenergie-Applikation sofort beendet wurde, blieb die PNP

nach einem längeren Auftauen (aufgrund der sehr niedrigen Initialtemperaturen) bestehen. In diesen zwei Fällen war die Isolation mit einem Arctic Front®-Ballon mit einem Durchmesser von 28 mm bei einem PV-Ostiumdurchmesser von jeweils 18 und 14 Millimeter durchgeführt worden.

Die Patienten zeigten sich im Verlauf moderat symptomatisch mit Belastungsdyspnoe erst bei höhergradigen Belastungsstufen. Bei einem Patienten war die rechtsseitige Phrenicusparese innerhalb eines Zeitraums von sieben Monaten komplett reversibel.

Bei dem anderen kam es im ersten Jahr zu einer unvollständigen Genesung, die erst nach 15 Monaten nicht mehr vollständig zu beobachten war.

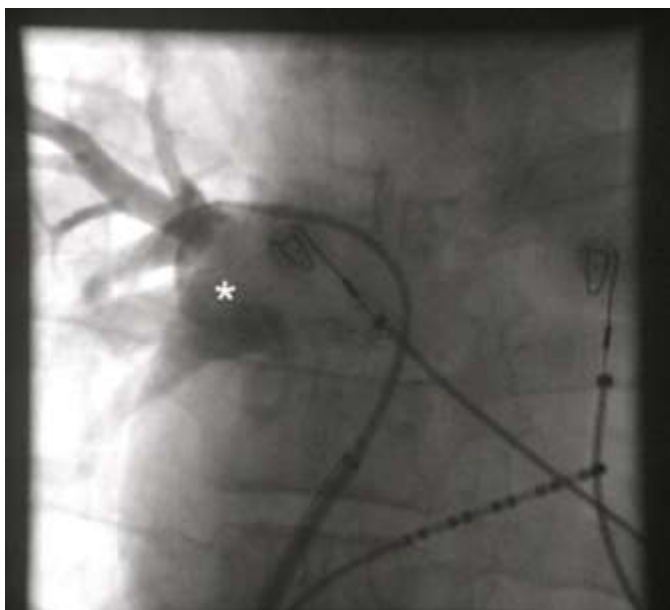
#### **4.3.2 Cryothermische Verletzung des Lungengewebes**

Bei zwei Patienten mit jeweils einer relativ breiten RIVP (30 mm) und normal großen LIVP (19 mm), die bei minimalen Minustemperaturen von jeweils -56 °C und -59 °C abladiert wurden, beobachteten wir als weitere spezifische Komplikation anhaltenden Husten und Hämoptysen. Diese Symptome traten acht bis zwölf Stunden postinterventionell auf, während die partielle Thromboplastinzeit (PTT) innerhalb des Zielbereiches 50-70 s war. Im Thorax-CT wurde eine Schädigung des Lungengewebes beobachtet (Abbildung 5, Panels A bis C), die sich durch ein Ödem/Hämatom um einzelne Pulmonalvenen darstellen ließ.

Die Hämoptysen und der anhaltende Husten sistierten in allen Fällen innerhalb von drei bis sieben Tagen nach unterbrochener therapeutischer Antikoagulation.

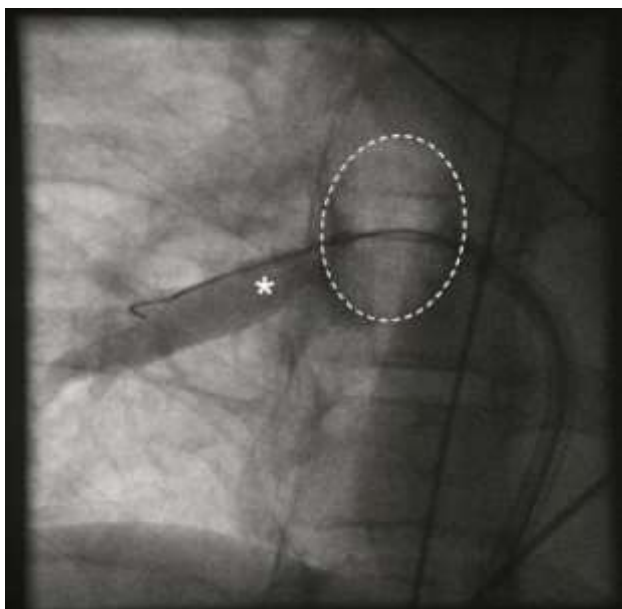
Alle spezifischen Komplikationen (PNP und Schäden des Lungengewebes) traten bei Patienten mit einer minimalen Minustemperatur unter -55 °C auf, während keine Komplikationen dieser Art bei Patienten, die mit minimalen Temperaturen über -55 °C abladiert wurden, zu beobachten waren (Tabelle 6).

Abbildung 5 a: Angiographie der rechten unteren Pulmonalvene (Stern), Panel A



In RAO (Right Angle Oblique)-Projection 30°. Zu beachten ist die ziemlich breite Vene (30-mm Diameter) mit einem breit aufgeblasenen Vorhof.

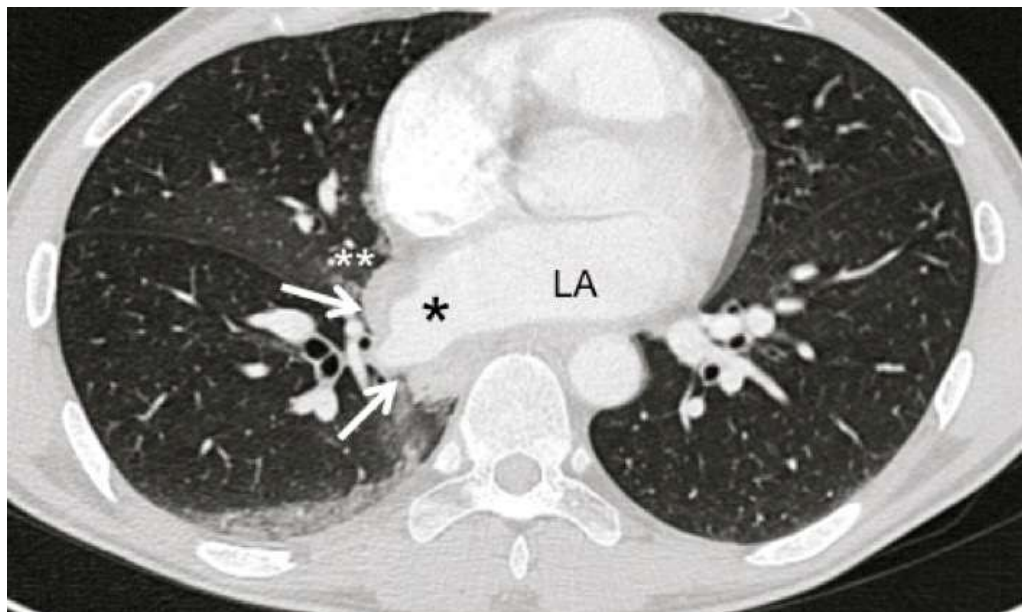
Abbildung 5 b: Angiographie der rechten unteren Pulmonalvene (Stern), Panel B



Angiographie der rechten unteren Pulmonalvene (Stern) in RAO-Projection 30° vor der Anwendung der Cryoenergie. Der 28-mm Cryoballon (eingekreist) passt genau in den Vorhof der RIVP mit einer vollständigen Stauung des Kontrastmittels (Stern). Die nächsten zwei Anwendungen der Cryoenergie dauerten je 300 Sekunden mit Mindesttemperaturen von jeweils -59°C und -53°C.



Abbildung 5 c: Angiographie der rechten unteren Pulmonalvene (Stern), Panel C



Repräsentativer Brust CT-Scan, auf dem eine zirkuläre Hämorrhagie (Pfeile) neben dem Vorhof der rechten unteren Pulmonalvene (schwarzer Stern) und ein spezifischer Milchglasschatten des Lungengewebes (doppelter weißer Stern) zu sehen sind.

LA : linker Vorhof.

### 4.3.3 Perikarderguss

Nur bei drei Patienten wurde ein intraprozeduraler Perikarderguss beobachtet.

Bei einem Patienten äußerte sich drei Tage postinterventionell ein signifikanter, aber nicht punktionswürdiger verzögerter Perikarderguss, und zwar durch eine Dressler-Perikarditis mit gleichzeitigen Brustschmerzen und Fieber. In dem Fall behandelten wir den Patienten mit einem nicht steroidal entzündungshemmenden (Ibuprofen) erfolgreich. Die Symptome sistierten innerhalb von ein paar Tagen. Die nach drei Monaten durchgeführte Echokardiographie konnte eine komplette Rückbildung des Perikardergusses darstellen.

Bei einem anderen Patienten kam es während der Ablation zu einer akuten Perikardtamponade. Der Patient konnte nach Antagonisierung der Heparinwirkung und erfolgreicher Perikarddrainage kreislaufstabil intensivmedizinisch ohne Bluttransfusion und ohne Folgekomplikationen stabilisiert werden.

Da im weiteren Verlauf die Blutung in den Perikardbeutel sistierte, konnte er bereits mit erneut begonnener oraler Antikoagulation nach Hause entlassen werden.

#### **4.4 Re-Ablationen bei Wiederauftreten von PAF und Vorhoftachyarrhythmien (AT)**

Insgesamt wurden 14 Patienten während der gesamten Nachsorge (18 %) aufgrund eines rezidiven PAF im Verlauf reabliert.

Bei diesen Patienten wurde eine Erholung der PV-Leitung („reconduction“) bei  $2.5 \pm 1$  Pulmonalvenen beobachtet: 45% LSPV, 65% LIPV, 45% RSPV und 65% RIPV.

Alle Re-Ablationen wurden bei allen Venen, bei denen eine Erholung der PV-Leitung zu beobachten war, durch eine per 3D-Mapping geführte Radiofrequenzablation erfolgreich durchgeführt.

## **5. Diskussion**

Die Pulmonalvenenisolation (PVI) mit einem Cryoballon stellt ein vereinfachtes Verfahren zur katheterbasierten Behandlung von Vorhofflimmern dar und konkurriert mit den Radiofrequenz-Verfahren.

Cryoballonablation bei PAF ist eine einfach durchzuführende und zunehmend eingesetzte Therapie, die eine erwiesene hohe Wirksamkeitsrate im mittleren Follow-up aufweist [102, 109, 110, 111]. Bisher liegen nur wenige Daten und Berichte über die Verwendung von Cryoballons zur Behandlung von PAF über eine Dauer von mehr als einem Jahr vor. Eine Metaanalyse von 22 Studien ergab eine akute Erfolgsrate von 98,8% bei mittels Cryoballonablation behandelten PAF-Patienten [116]. Andrade et al. wiesen auch in einer Metaanalyse von fünf Studien eine Erfolgsrate von 72,8% ein Jahr nach Cryoballonablation nach.

Die vorliegende Studie belegt die therapeutische Effektivität und Sicherheit einer Pulmonalvenenisolation mittels Cryoballonkatheters bei paroxysmalem Vorhofflimmern mit dem Arctic Front®-Ballonsystem und beschreibt Prädiktoren für einen Behandlungserfolg sowie für unerwünschte Ereignisse.

### **5.1 Langzeitergebnisse und Prädiktoren der Wirksamkeit**

Die Langzeitwirksamkeit (Median-Langzeitnachsorge  $18 \pm 6$  Monate) und die spezifischen Komplikationen der PVI mittels Cryoballon-/„Single-big-balloon“-Strategie zur Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern wurden untersucht.

Obwohl sich die Daten der vorliegenden Arbeit zu kurz- und mittelfristigen Folgen nach der ersten Prozedur nicht von den Ergebnissen anderer Studien unterscheiden [102, 110, 111], konnte nur für 54% der so behandelten Patienten ein absolut stabiler Sinusrhythmus, d.h. eine rezidivfreie Beseitigung des Vorhofflimmerns durch eine einzelne Ablationsbehandlung, erzielt werden. Damit bleiben die gesamten Langzeitergebnisse unbefriedigend und enttäuschend.

An unserem Patientenkollektiv konnten wir zeigen, dass die Langzeitergebnisse einer Cryoballoonablation signifikant unterschiedlich sein können, je nachdem, ob Komorbiditätsbedingungen bestehen.

Unsere Studie weist nach, dass die Abwesenheit von strukturellen Herzkrankheiten der stärkste unabhängige Prädiktor der Wirksamkeit einer Cryoballoonablation im Falle eines paroxysmalen Vorhofflimmerns ist. Dieses Ergebnis wurde sowohl durch univariate Analyse als auch durch multivariate Regression bestätigt. Unter den untersuchten präprozeduralen Variablen wurden darüber hinaus noch leichte bis moderate Mitralklappeninsuffizienz und Aortenklappeninsuffizienz als Prädiktoren für Vorhofflimmerrezidive nach Cryoablation erkannt, während sich ischämische und nicht-ischämische Herzkrankheiten als nicht unterschiedlich prädiktiv erwiesen.

In früheren Studien war der LA-Diameter als unabhängiger Prädiktor für Rezidive im Falle einer zirkumferentiellen PV-Ablation beschrieben worden [124], was für unsere Patienten jedoch nicht bestätigt werden konnte. Dieser Unterschied kann dadurch erklärt werden, dass Patienten mit massiv erweiterten Vorhöfen (Diameter des linken Vorhofs > 55 mm) und einer Dauer der AF-Episoden von über 48 Stunden von der Cryoballoon-Prozedur ausgeschlossen wurden.

Stabil et al. und Oral et al. ermittelten bei Radiofrequenz-Verfahren die Unterbindung der elektrischen Leitung vom Vorhof in die entsprechende PV nach linearer zirkumferentieller Ablation [125] sowie die Induzierbarkeit der Vorhof-Tachyarrhythmien (AT) nach zirkumferentieller PVI [126] als intraprozedurale Prädiktoren für Vorhofflimmerrezidive. In unserer Studie erwiesen sich dagegen die nach Cryoballoon-PVI durchgeführten Induktionstests als nicht prädiktiv.

Bei 34 Patienten (33,3 %) wurden verbleibende Restpotenziale innerhalb der zirkumferentiellen Läsion am Übergang der PV zum linken Vorhof (LA) gemessen, ohne dass wir die Notwendigkeit zu einer konventionellen Punkt-für-Punkt-Ablation zu wechseln herausarbeiten konnten. Es bestand interessanter Weise keine signifikante Korrelation zwischen der Anwesenheit von Restpotenzialen und der Langzeitwirksamkeit. Die Auswirkung residualer Potenziale innerhalb der zirkumferentiellen PV-Ablationslinien auf PAF-Rezidive bleibt unklar. Kim et al. zeigten,

dass die Ablation von residualen Potentialen bei der ersten Ablationssitzung die Wirksamkeit der Katheterablation bei Patienten mit PAF nicht weiter erhöht [127]. Kürzlich haben Gula et al. aufgezeigt, dass die Adenosin-induzierte vorübergehende Wiederherstellung der Konduktion nach der PVI kein Prädiktor für das Rezidiv klinischens PAFs ist [128]. Darüber hinaus können längere oder wiederholte Cryoballon-Applikationen die Patienten einem erhöhten Komplikationsrisiko aussetzen. Zusätzliche Ablationen nach der PVI bleiben also fraglich. Allerdings wurden kürzlich mittels Diffusionskernspintomographie (MRT) bei bis zu 8,3% der Patienten asymptotische Hirnläsionen nach der Pulmonalvenenisolation beobachtet, ungeachtet dessen, ob eine Cryo- oder RF- Ablation durchgeführt wurde [130].

In einer großen prospektiven Studie konnten schlafende residuelle PV-Leitungsfasern durch Adenosin-Injektion aufgedeckt werden. Die Re-Ablation dieser Fasern kann nach RF-Ablation die klinische Erfolgsrate der Prozedur erhöhen [129]. Eine solche Verbesserung der Ergebnisse durch Adenosin-Injektion wurde bisher für der Cryoballon nicht gezeigt.

Eine Erholung der PV-Leitung („reconnection“) geht also nicht immer mit einem Rezidiv einher, während ein Rezidiv meistens eine Erholung der PV-Leitung mit sich bringt. Nach Ouyang et al. (2010) erhöht die Re-Ablation einer wiederhergestellten PV-Konduktion im Rahmen von wiederholten Prozeduren die Langzeiterfolgsquoten im Falle von wiederholter zirkumferentieller PVI durch Radiofrequenzablationen [131].

Reddy et al. stellten fest, dass die aktuelle Generation von Cryoballonkathetern eine elektrische Isolation auf Ebene der PV-Ostien erzeugt, während die antralen Regionen davon weitgehend unberührt bleiben [132]. Auf den Heart Rhythm Society (2014) Scientific Sessions wurde eine Studie präsentiert, die Cryoballon versus Cryoballon mit zirkumferentieller RF-Ablation verglich. Dabei zeigte sich, dass Cryoballon kombiniert mit PVI durch RF-Ablation keine besseren Ergebnisse zeigte [133]. Somit erscheint eine zusätzliche atriale Ablation bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nicht notwendig. Möglicherweise liege die

Hauptschwäche der Cryoballoonablation in einer zeitlich verzögerten Rekonnek-tion von einzelnen Herzmuskelfasern nach initialer kompletter PV-Isolation.

Unsere Studie zeigt, dass Re-Ablationen nach der Cryoballoon-PVI bei Patienten mit Rezidiven vom symptomatischen Vorhofflimmern sicher und effektiv mit RF-basierter Re-Isolation der PVs durchzuführen sind und dass Rekonduktion bei vielen bereits mit Cryoballoon isolierten PVs ( $2,5 \pm 1,0$ ) vorkommt. Fürnkranz et al. berichteten über ähnliche Befunde [134]. Akute PVI bei Re-Ablationen kann am einfachsten durch die Schließung der individuellen Lücken erzielt werden.

Zukünftig könnte eine Verbesserung des Ballon-Designs zu gleichmäßigeren Läsionen führen. Sicherheitsprobleme könnten somit vermieden werden.

## **5.2 Sicherheitsbedenken**

Die in der Literatur publizierten klinischen Ergebnisse der Katheterablation von Vorhofflimmern sind wegen erheblicher Unterschiede bezüglich der Ablations-techniken und Qualität der Nachbeobachtung nicht einheitlich.

Eine weltweite retrospektive Erhebung von AF-Ablationen ergab, dass bei 6 % aller Patienten eine schwere Komplikation auftrat [90], z.B. Perikardtamponade (1,2 %), TIA ( $\leq 8\%$ ), [90, 91], iatrogenes Vorhofflattern [93] und Thrombembolien [94] sowie ösophagoatriale Fisteln [92]. Aber vor allem sind Pulmonalvenenstenosen zu nennen [91,135]. Zwar treten diese nicht häufig auf, sind aber als schwere Komplikation zu werten.

Eine Stenose der Pulmonalvene kann ein im Einzelfall schweres symptomatisches klinisches Bild verursachen, welches Interventionen Maßnahmen (PTA/Stenting der Pulmonalvene) oder operative Revisionen erforderlich machen kann, und stellt somit einen limitierenden Faktor der PVI dar.

In unserer Studie konnte dagegen im Falle von Patienten mit Re-Ablationen durch erneute Pulmonalvenenangiographie gezeigt werden, dass beim Einsatz der Cryoablation zur Pulmonalvenen-Isolation keine klinisch relevanten Stenosen auftraten.

Somit stellt die Cryoenergie eine erfolgversprechende Energieform zur Pulmonalvenen-Isolation dar, mit potentiellen Vorteilen gegenüber der Radiofrequenzenergie.

Die Cryoballon-Methode als effektive Alternative zur Radiofrequenzablation der Pulmonalvenen kann bei zufriedenstellenden klinischen Ergebnissen einen Teil dieser Komplikationen wie die PV-Stenose vermeiden [136]. Dem steht ein zentraler Nachteil der Cryoballonablation mit einem soliden Elektrodenkatheter gegenüber: Sie dauert aufgrund der Notwendigkeit längerer Cryoenergie-Applikationen, um äquivalente Läsionen zu erreichen, deutlich länger.

In der weiteren Entwicklung des Cryoballons wurde angestrebt, diesen Nachteil durch die Möglichkeit einer simultanen zirkumferentiellen Ablation auszugleichen. Dieses Verfahren erwies sich im Tiermodell als sicher und durchführbar [105, 117, 137], und auch die ersten Ergebnisse von Studien am Menschen sind viel versprechend [110, 111, 138, 139].

Durch die Nachbarschaft der rechten superioren Pulmonalvene (RSPV) mit dem Verlauf des rechtsseitigen Nervus phrenicus kann es durch direkte Hitze-/Kälteschädigung zu einer Parese des Nervus phrenicus kommen [140]. Diese ist allerdings mit einer Inzidenz zwischen 0 und 0,48 % bei Ablativen mit Radiofrequenz (RF)-Energie eine seltene Komplikation [141]. Eine Schädigung des rechten Nervus phrenicus ist bei Ablationen in der RSPV, bei denen ein Ballonkatheter benutzt wird, unabhängig von der Energiequelle häufiger [117, 142].

### **5.2.1 Nervus phrenicus-Lähmung (PNP )**

Kürzlich wurde eine niedrige Cryoballon-Temperatur unter  $-51^{\circ}\text{C}$  als guter Prädiktor für eine erfolgreiche PVI dokumentiert, während eine 120 s-lange Cryoballon-Applikation an unteren/oberen PV mit Temperaturen  $\geq -36/-33^{\circ}\text{C}$  jeweils als Prädiktor mit 97%/95% Genauigkeit für eine unzureichende PVI registriert wurde [143].

Diese Ergebnisse stimmen mit unserem Befund überein: Bei der Anwendung der Cryoenergie gingen niedrigere Temperaturen mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer akuten Isolation und eines Fortbestands der dauerhaften elektrischen Diskonnektion einher.

Die Anwendung sehr niedriger Cryoballon-Temperaturen kann aber das Risiko einer extrakardialen strukturellen Beschädigung erhöhen. In unserer Studie traten spezifische Komplikationen wie PNP und Cryothermische Verletzung des Lungengewebes (i.e. „frozen lung“) bei Minustemperaturen unter  $-55^{\circ}\text{C}$  auf. PNP ist eine wohlbekannte, meistens reversible Komplikation mit berichteten Inzidenzen bis zu 11% [106]. Auch in weiteren Arbeiten konnten PNP mit einer Frequenz von 3,4–7,5 % nach Cryoballonablation beobachtet werden, die sich mit (> 1 Jahr) Nachbeobachtungszeit als reversibel erwiesen [110, 144]. Die relativ niedrige Rate reversibler PNP (1,9%) in unserer Studie, die eine der niedrigsten unter den veröffentlichten Studien ist, konnte dadurch erreicht werden, dass ausschließlich ein großer 28 mm-Cryoballon verwendet und die Funktion des Nervus phrenicus durch kontinuierliches Monitoring überwacht wurde. Dieses Monitoring erfolgte durch kontinuierliche elektrische Stimulation des Nervus phrenicus in der V. cava superior und Palpation der Stärke der diaphragmatischen Kontraktionen während der Cryoballon-Applikation an den rechten Pulmonalvenen. Wie unsere Studie zeigt, konnte eine PNP trotz präventiver Strategien jedoch nicht immer vermieden werden. Demzufolge sollte die Cryoballonablation bei sehr niedrigen Temperaturen abgebrochen werden, insbesondere im Falle einer schnellen Reduzierung der Temperatur, die ein Hinweis auf Cryoballon-Applikation an einem distalen Teil der PV ist.

### **5.2.2 Verletzung des Lungengewebes**

Bei früheren wissenschaftlichen Symposien wurde bereits über mögliche Verletzungen des Lungengewebes durch Cryoballon-Applikation berichtet, ohne dass eine systematische Analyse dieser Komplikation bisher jedoch veröffentlicht wurde.



Bei zwei unserer Patienten kam es zu einer Verletzung des extrakardialen Gewebes bei sehr niedrigen Minustemperaturen und normalem bis sehr großem Ostium der Pulmonalvene (jeweils 19 und 30 mm).

Da die Symptome, einschließlich Husten und Bluthusten/Hämoptysis, erst acht bis zwölf Stunden nach der Prozedur auftraten, erscheint es unwahrscheinlich die Ursache dafür in einem mechanischem Trauma durch die Verwendung des Führungsdrahts zu suchen, sondern vielmehr in der verzögerten Gefrierläsion des Cryoballons.

Die Thorax-CT-Screenings beider Patienten zeigten abgesehen von der perios-talen Hämorrhagie sehr charakteristische Milchglasschatten, die die Cryothermi-sche Verletzung des Lungengewebes um die betroffenen PV herum widerspie-geln. Die Patienten wurden nur dadurch behandelt, dass die Verabreichung der Antikoagulations-Therapie eingestellt wurde, und die Symptome verschwanden ohne Folgen nach ein paar Tagen.

Faktisch kann die Beschädigung des extrakardialen Gewebes durch Cryoballon-Applikation unbemerkt vorkommen und unerkannt bleiben, da viele Patienten verzögerte Symptome nach der Entlassung aus dem Krankenhaus entwickeln können. Kürzlich berichteten Bhagwandien et al. über sechs Patienten mit Blut-husten nach Cryoballonablation. Zwei dieser Patienten wurden systematisch un-tersucht und ihr Bluthusten dadurch erkannt, während bei den anderen vier Pati-enten bei der Nachsorge-Untersuchung nach drei Monaten festgestellt wurde, dass sie Bluthusten nach der Cryoballonablation entwickelt hatten. Äußerst nied-rige Minustemperaturen wurden bei allen Patienten gemessen [123]. Ein für ei-nen dieser Patienten verfügbares CT-Screening zeigte eine Konsolidation, die sehr wahrscheinlich auf einen Lungeninfarkt hindeutete.

### **5.3 Welche Strategie: Anwendung eines einzigen großen Ballons (single big-balloon strategy) oder zweier Ballons (dual-balloon strategy)?**

Unter den Nutzern der Cryoenergieprozedur ist es immer noch sehr umstritten, welche Ablationsstrategie zu bevorzugen ist: die Anwendung eines einzigen gro-

ßen Ballons oder zweier Ballons. Zwei Ballongrößen sind verfügbar – ein kleinerer (23 mm) und ein größerer (28 mm) Ballonkatheter –, um eine selektivere Adaptation an die Pulmonalvenenostien zu ermöglichen. Die Befürworter der „dual-balloon strategy“ betonen, dass die Kontaktfläche eines einzigen großen Ballons mit dem meistens kleineren unteren Ostium möglicherweise nicht ganz übereinstimme und dass die „dual-balloon strategy“ bessere Ergebnisse bringe.

Durch elektroanatomisches Mapping wurde das Ausmaß des ablatierten linksatrialen Gewebes nach PVI bei Patienten mit AF mittels der bisher verfügbaren Ballongrößen von 23 und 28 mm miteinander verglichen. Bei 23 mm-Ballons betrug das Ausmaß der linksatrialen Ablation  $20,7 \pm 2,8\%$ , bei 28 mm-Ballons dagegen  $40,2 \pm 3,9\%$  [116, 145]. Ergebnisse einer retrospektiven Analyse deuteten auch auf ein erhöhtes PNP-Risiko bei der Verwendung von 23 mm kleinen Cryoballons hin [110], was auf das anatomische Verhältnis des rechten Nervus phrenicus zur RSPV verweist, und was den kleineren Cryoballon durch sein tieferes Eindringen bis zu  $\leq 2\text{mm}$  nahe an den Nervus phrenicus heranbringen kann [146].

Wir entschieden uns jedoch für die „single big-balloon strategy“, vor allem aus Sicherheitsgründen. Bei kleinen Ballons besteht nämlich das unvermeidbare Risiko einer tieferen PV-Penetration und somit einer cryothermischen Verletzung von extrakardialen Strukturen wie dem Nervus phrenicus und von Lungengewebe.

Ein anderer Grund für unsere Entscheidung zugunsten der „single big-balloon strategy“ war auch, dass die Verwendung jedes zusätzlichen Ablationsinstruments bei ein und demselben Patienten die Ablationsprozedur beträchtlich verlängert und ihre Kosteneffektivität reduziert.

Unsere Studie zeigte aber, dass sogar ein 28mm großer Cryoballon manchmal nicht groß genug ist, um solche tieferen PV-Penetrationen zu verhindern und somit Komplikationen trotz aller Vorsichtsmaßnahmen immer noch vorkommen können.

Der Einsatz beider Ballongrößen in einer Ablationsbehandlung könnte ein Ansatz sein, gewisse Limitation der PVI bei paroxysmale Vorhofflimmern zu überwinden. Prospektive Daten und randomisierte Studien müssen hier folgen.

## 6. Schlussfolgerung

Die Katheterablation bei Vorhofflimmern hat mit Sicherheit ihren Platz bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalen Vorhofflimmern gefunden.

Es stellt sich hier die Frage, welche Energie-Anwendung bei diesen Patienten in Anbetracht der Wirksamkeits- und Sicherheitsprobleme zu empfehlen ist. Dabei hat sich die Cryoballonablation im Gegensatz zur HF-Ablation als vielversprechende und technisch einfach durchzuführende Methode in der interventionellen Behandlung von paroxysmalen Vorhofflimmern herausgestellt.

Unsere Daten zeigen, dass die Cryoballonisolation am effektivsten bei Patienten mit lone PAF und Patienten mit arterieller Hypertonie ohne klinische Folgen ist. Jedoch sind die Langzeitergebnisse bei Patienten mit moderater Herzkrankheit ungenügend.

Eine Verbesserung der Form des Cryoballonkatheters ist also dringend erforderlich, um die Wirksamkeits- und Sicherheitsprobleme der Prozedur zu bewältigen bzw. zu überwinden. Darüber hinaus sind niedrige Minustemperaturen äußerst wichtig, damit die Pulmonalvenenisolation effizient ist. Jedoch werden die Erfolge der Prozedur durch spezifische Cryoanwendungsbedingte Risiken erkauft.

Die Rate schwerer Komplikationen scheint bei der Cryoballonablation gegenüber der HF-Ablation allerdings tendenziell geringer zu sein. Die häufigsten, aber reversiblen Komplikationen der Cryoballonablation sind die rechtsseitige Phrenicusparesse und Verletzungen des Lungengewebes, die unter strengen Vorsichtsmaßnahmen während der Prozedur und durch die wachsende Erfahrung der Elektrophysiologen aber vermeidbar sind. Insbesondere eine zu tiefe Lokalisation des Ballonkatheters in der RSPV ist absolut zu vermeiden. Die Nervus phrenicus-Stimulation und die Beurteilung der Zwerchfellbeweglichkeit bei der Anwendung der Cryoballonablation insbesondere der RSPV und der Verzicht auf sehr niedrige Minustemperaturen werden dringend empfohlen.

## **7. Ausblick**

Neue Ablationstechnologien sind derzeit in der klinischen Erprobung. Seit einigen Jahren steht die zweite Generation des Cryoballons (Arctic Front Advance) zur Verfügung. Dieser Model verfügt über 8 Injektionsjets in den Ballon, was zu einer großflächigen homogenen Kühlung des gesamten Pols des Ballons führt. Diese verbesserte Cryo-Energieabgabe könnte mehr Effektivität gegenüber der RF-Ablation mit kurzer Prozedurdauer mit sich bringen, aber auch die Risiken für Komplikationen steigen [147]. Eine weitere Innovation stellen Ballon-basierte Ablationsverfahren dar, welche Laserlicht als Energiequelle verwenden. Diese Lasertechnologie verbessert interessanterweise die Sichtbarkeit der Einmündungsstelle und isoliert die Pulmonalvenen effizienter und langfristig wirksamer als die Cryoballonablation [148]. Durch technologischen Fortschritt werden zukünftige Ablationsverfahren immer wirksamer. Die Sicherheit dieser Verfahren sollte jedoch noch weiter durch wissenschaftliche Vergleiche der unterschiedlichen Techniken kontrolliert werden.

## 8. Zusammenfassung

Die Pulmonalvenenisolation mittels katheterbasierter Cryoballonablation ist eine bewährte interventionelle Therapieoption des paroxysmalen Vorhofflimmerns. Erkenntnisse hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit dieser Methode liegen jedoch noch nicht hinreichend vor. Wir untersuchten in dieser Arbeit die Prädiktoren der Wirksamkeit, sowie Risikofaktoren spezifischer Komplikationen bei der Pulmonalvenenisolation mittels eines Cryoballonkatheters bei Patienten mit paroxysmalelem Vorhofflimmern.

**Methoden:** 102 konsekutive Patienten (Frauen 36%, Männer 64%, Alter  $61 \pm 11$  Jahre) wurden in die Untersuchung eingeschlossen, die sich wegen eines symptomatischen paroxysmalen Vorhofflimmerns einer Pulmonalvenenisolation mit Cryoballonkatheter (Diametere: 28mm) unterzogen haben. Alle Pulmonalvenenisolationen wurden im Zeitraum Dezember 2008 bis Oktober 2010 durchgeführt. Die Nachverfolgung erfolgte nach drei und sechs Monaten durch Holter-Monitoring, einschließlich einer sechs-tägigen EKG-Aufzeichnung. Nach zwölf Monaten erfolgte eine 24-h Holter-Kontrolle. Danach wurden alle Studienteilnehmer/innen in der Nachsorge nach 6, 18 und 22 Monaten telefonisch kontaktiert und einem strukturierten Interview über Symptome, neue Medikation, Kardioversionen und anderswo durchgeführte Re-Ablationen befragt. Prä- und intraprozedurale Variablen wurden analysiert, um die Prädiktoren für Wirksamkeit und Risiken zu identifizieren.

**Ergebnisse:** Pro Patient wurden im Durchschnitt  $3,5 \pm 0,7$  Pulmonalvenen mittels Cryoballon-Katheters komplett isoliert. Die durchschnittliche Nachverfolgung der Patienten dauerte in unserer Studie  $18 \pm 6$  Monate. Im Gesamtkollektiv lag die klinische Erfolgsrate im Sinne einer Arrhythmiefreiheit während der gesamten Nachsorge bei 54%. Besonders bemerkenswert war die signifikant höhere Erfolgsrate von 74% bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankung ( $n=35$ ). Als nicht seltene periinterventionelle Komplikation wurde eine lang anhaltende Nervus Phrenikus-Parese rechts bei nur zwei Patienten (1,9 % des

Kollektivs) beobachtet. Eine weitere spezifische Komplikation war die Schädigung des Lungengewebes. Diese kam nur bei 2 Patienten vor. Alle spezifischen Komplikationen traten bei Patienten mit einer minimalen Ablationstemperatur unter  $-55\text{ °C}$  auf, während keine Komplikationen dieser Art bei Patienten, die mit minimalen Temperaturen über  $-55\text{ °C}$  ablatiert wurden, zu beobachten waren.

**Diskussion:** Die Cryoballoonisolation der Pulmonalvenen mit dem konventionellen großen Cryoballon (Diameter 28 mm) ist besonders effektiv bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung, verliert allerdings deutlich an Effektivität bei Patienten mit bereits diskreter oder moderater Herzerkrankung. Wenn auch niedrige Gefriertemperaturen wichtig für eine effiziente Pulmonalvenenisolation sind, scheint das Risiko-Nutzen-Verhältnis bei sehr niedrigen Temperaturen zu kippen da cryoablationsspezifische Risiken wie Phrenicusparese und gefrierbedingte Lungenschädigungen drohen. Einer weiteren Effektivitätssteigerung für die zukünftige Entwicklungen der Cryoballoontherapie scheinen Grenzen gesetzt zu sein.

## 9. Quellenverzeichnis

[1] Benjamin, E.J., Levy, D., Vaziri S.M., et al. (1994). Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*; 271: 840-44.

[2] Sack, S. (2002). Epidemiologie des Vorhofflimmerns. *Herz* 27(4): 294–300.

[3] Fuster, V., Rydén, L.E., Le Heuzey, J.Y., et al. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *JACC*. 2006 Aug 15;48(4):854-906.

[4] Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y., et al. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31: 2369-429.

[5] Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., et al. (2001). Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and strokeprevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285 (18): 2370-75.

[6] Feinberg, W. M., Blackshear, J. L., Laupacis, A., et al. (1995). Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 155 (5): 469-73.

[7] Abusaada, K., Sharma, S. B., Ezekowitz, M.D., et al. (2004). Epidemiology and management of new-onset atrial fibrillation. *Am J Manag Care* 10 (3): 50-7.



- [8] Fach, W.A., Gülker, H., Meinertz, T., et al. (1990). Vorhofflimmern und kardiogene Hirnembolien. G. Braun Verlag.
- [9] Kannel, W.B., Abbott, R.D., Savage, D.D., et al. (1982). Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 306 (17): 1018-22.
- [10] Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., et al (2009). The registry of the german competence network on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 11: 423-34.
- [11] Israel, C.W., Gronefeld, G., Ehrlich, J.R., et al. (2004). Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device – implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 43: 47-52.
- [12] Kaufmann, E.S., Waldo, A.L. (2004). The impact of asymptomatic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 43: 53-54.
- [13] Fetsch, T., Bauer, P., Engberding, R., et al. (2004). Prevention of atrial fibrillation after cardioversion results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 25: 1385-94.
- [14] Page, R.L., Wilkinson, W.E., Clair, W.K., et al. (1994) Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 89: 224-27.
- [15] Benjamin, E.J., Wolf, .P.A., Kannel, W.B. (1998) Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 98(10): 946-52.

- [16] Haverkamp, W., Ammer, R., Kirchhof, P., et al. (2002). Atrial fibrillation: molecular biology bases. *Herz* 27: 301-05.
- [17] Peng, J., Madrid, A.H., Palmeiro, A., et al. (2004). Saline irrigated catheter ablation for pulmonary vein isolation in pigs: an experimental model. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 27: 495-501.
- [18] Graettinger, J.S., Carleton, R.A., Muenster, J.J. (1964). Circulatory consequences of changes in cardiac rhythm produced in patients by transthoracic direct-current shock. *J Clin Invest* 43: 2290-302.
- [19] Kahn, D.R., Wilson, W.S., Weber, W., et al. (1964). Hemodynamic studies before and after cardioversion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 48: 898-905.
- [20] Packer, D.L., Bardy, G.H., Worley, S.J., et al. (1986) Tachycardia-induced cardiomyopathy, a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 57: 563-70.
- [21] Heist, E.K., Ruskin, J.N. (2006) Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 48: 256-69.
- [22] Hofmann, R. (2010) Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 17 (Supplementum B - Forum Rhythmologie): 8-10
- [23] Wolf, P.A., Abbott, R.D., Kannel, W.B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22: 983-88.
- [24] Dobrev, D. (2006). Electrical remodeling in atrial fibrillation. *Herz* 31: 108-12.

- [25] Moe, G.K. (1962). On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 140: 183-88.
- [26] De Groot, N. M. S., Allessie, M. A. (2001). Mapping of atrial fibrillation, *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 37 (3): 383-92.
- [27] Falk, R.H. (2001). Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 344: 1067-78.
- [28] Nattel, S. (2002). New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415: 219-26.
- [29] Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., et al. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339: 659-66.
- [30] Jais, P., Haissaguerre, M., Shah, D.C., et al. (1997). A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 95: 572-76.
- [31] Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., et al. (2000) Electrophysiological end points for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 101: 1409-17
- [32] Ho, S.Y., Cabrera, J.A., Tran, V.H., et al. (2001). Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart* 86: 265-70.
- [33] Hsu, L.F., Jais, P., Keane, D., et al. (2004). Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 109: 828-32.
- [34] Doshi, R.N., Wu, T.J., Yashima, M., et al. (1999). Relation between ligament of Marshall and adrenergic atrial tachyarrhythmia. *Circulation* 100: 876-83.

[35] Nanthakumar, K., Lau, Y.R., Plumb, V.J., et al. (2004). Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. *Circulation* 110: 117-23.

[36] Harada, A., Sasaki, K., Fukushima, T., et al. (1996). Atrial activation during chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease. *Ann Thorac Surg* 61: 104-112.

[37] Schwartzman, D., Bazaz, R., Nosbisch, J. (2004). Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electro-physiol* 15: 560-66.

[38] Gillinov, A.M., Blackstone, E.H., McCarthy, P.M. (2002). Atrial fibrillation: current surgical options and their assessment. *Ann Thorac Surg* 74: 2210-7.

[39] Jais, P., Hocini, M., Macle, L., et al. (2002). Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 106 (19): 2479-85.

[40] Levy, S., Sbragia, P. (2005). Remodelling in atrial fibrillation. *Arch Mal Coeur Vaiss* 98 (4): 308-12.

[41] Lip, G. Y. H., Li Saw Hee, F. L. (2001). Paroxysmal atrial fibrillation. *Q J Med* 94: 665-78.

[42] Camm, A.J., Lip, G.Y.H., De Caterina, R., et al. (2012). Focused, Update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Heart J* 33: 2719-47

[43] Shin, D.I., Eckardt, L. (2011). New concepts in the therapy of atrial fibrillation. *Dtsch Med Wochenschr* 136: 1587-90.

- [44] Wasmer, K., Eckardt, L. (2011). Management of atrial fibrillation around the world: a comparison of current ACCF/AHA/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Europace* 13: 1368-74.
- [45] Levy, S., Maarek, M., Coumel, P., et al. (1999). Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 99: 3028-35.
- [46] Atwood, J.E., Myers, J., Sullivan, M., et al. (1988). Maximal exercise testing and gas exchange in patients with chronic atrial fibrillation. *JACC* 11 (3): 508-13.
- [47] Lipkin, D.P., Frenneaux, S.R., Joshi, J., et al. (1988). Delayed improvement in exercise capacity after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Br Heart J* 59: 572-77.
- [48] Grau, A.J., Weimar, C., Buggle, F., et al. (2001). Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German Stroke Data Bank. *Stroke* 32: 2559-66.
- [49] Naccarelli, G.V., Dorian, P., Hohnloser, S.H., et al. (1996). Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The Flecainide Multicenter Atrial Fibrillation Study Group. *Am J Cardiol* 77: 53A-59A.
- [50] Manning, W.J., Zimetbaum, P.J. (2002). Direct current cardioversion of atrial fibrillation - the next 40 years. *Mayo Clin Proc* 77: 895-96.
- [51] Saely, Ch. H. (2011). Kongressbericht: Top Cardiologists' Meeting „Vorhofflimmern – Neue therapeutische Aspekte“. *Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology* 18 (9-10): 320-24.

[52] Corley, S.D., Epstein, A.E., DiMarco, J.P., et al. (2004). Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 109: 1509-13.

[53] Farshi, R., Kistner, D., Sarma, J.S., et al. (1999). Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 33 (2): 304-10.

[54] Watson, T., Lip, G.Y. (2006). Management of atrial fibrillation. *Herz* 31 (9): 849-56.

[55] Singh, B.N., Connolly, S.J., Crijns, H.J., et al. (2007). Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 357: 987-99.

[56] Van Gelder, I.C., Groenveld, H.F., Crijns, H.J., et al. (2010). Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 362: 1363-73.

[57] Gallagher, M.M., Guo, X.H., Poloniecki, J.D., et al. (2001). Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 38(5): 1498-504.

[58] Dittrich, H.C., Erickson, J.S., Schneiderman, T., et al. (1989). Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 63(3): 193-97.

[59] Camm, A.J., Capucci, A., Hohnloser, S.H., et al. (2011). A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 57: 313-21.

[60] Stiell, I.G., Roos, J.S., Kavanagh, K.M., et al. (2010). A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J* 159: 1095-1101.

[61] Torp-Pedersen, C., Camm, A.J., Butterfield, N.N., et al. (2011). Vernakalant: Conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2013 Jun 5;166(1):147-51.

[62] Connolly, S.J., Camm, A.J., Halperin, J.L., et al. (2011). PALLAS Investigators. Dronedarone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 365:2268-76.

[63] Marini, C., De Santis, F., Sacco, S. et al. (2005). Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 36:1115-9.

[64] Lip, G.Y., Boos, C.J. (2006). Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. *Heart* 92 (2): 155-61.

[65] Lip, G.Y., Edwards, S.J. (2006). Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 118(3): 321-33.

[66] Hart, R.G., Benavente, O., McBride, R., et al. (1999). Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131 (7): 492-501.

[67] Atrial Fibrillation Investigators (1994). Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154: 1449-57.

[68] Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., et al. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139-51.

[69] Eikelboom, J.W., Wallentin, L., Connolly, S.J., et al. (2011). Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 123: 2363-72.

[70] Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., et al. (2011). ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 883-91.

[71] Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J., et al. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 981-92.

[72] Cox, J.L., Boineau, J.P., Schuessler, et al. (1995). Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110: 473-484.

[73] Cox, J.L., Schuessler, R.B., D'Agostino, H.J., et al. (1991). The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101, 569-83.

[74] Patwardhan, A.M., Dave, H.H., Tamhane, A.A., et al. (1997). Intraoperative radiofrequency microbipolar coagulation to replace incisions of maze III procedure for correcting atrial fibrillation in patients with rheumatic valvular disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 12: 627-33.

[75] Noheria, A., Kumar, A., Wylie, J.V., et al. (2008). Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 168: 581-6.



[76] Mitsui, T., Ijima, H., Okamura, K., Hori, M. (1978). Transvenous electrocautery of the atrioventricular connection guided by the His electrogram. *Jpn Circ J* 42: 313-18.

[77] Scheinman, M.M., Huang, S. (2000). The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacin Clin Electrophysiol* 23:1020-28.

[78] Kunze, K.P., Schluter, M., Geiger, M., et al. (1988). Modulation of atrioventricular nodal conduction using radiofrequency current. *Am J Cardiol* 61: 657-58.

[79] Morady, F., Hasse, C., Strickberger, S.A., et al. (1997). Long-term follow-up after radiofrequency modification of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 29: 113-21.

[80] Pappone, C., Oreto, G., Lamberti, F., et al. (1999). Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 100 (11): 1203-08.

[81] Oral, H., Scharf, C., Chugh, A., et al. (2003) Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 108 (19): 2355-60.

[82] Jaïs, P., Cauchemez, B., Macle, L., Daoud, E., et al. (2008). Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 118: 2498-505.

[83] Oral, H., Chugh, A., Yoshida, K., et al. (2009). A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for longlasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 53: 782-89.

[84] Willems, S., Klemm, H., Rostock, T., et al. (2006) Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur Heart J* 27: 2871-78

[85] Jais, P., Hocini, M., Hsu, L.F., et al. (2004). Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 110: 2996-3002.

[86] Schauerte, P., Scherlag, B.J., Pitha, J., et al. (2000). Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 102 (22): 2774-80.

[87] Hou, Y., Scherlag, B.J., Lin, J., et al. (2007). Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 50 (1): 61-68.

[88] Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., et al. (2004). A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 43: 2044-53.

[89] Hindricks, G., Kottkamp, H. (2000). Complications and risk of high frequency catheter ablation of tachycardiac arrhythmias. *Z Kardiol* 89 (3): 186-93.

[90] Cappato, R., Calkins, H., Chen, S.A., et al. (2005). Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 111: 1100-05.

[91] Robbins, I.M., Colvin, E.V., Doyle, T.P., et al. (1998). Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 98: 1769-75.

- [92] Pappone, C., Oral, H., Santinelli, V., et al. (2004). Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 109: 2724-26.
- [93] Jais, P., Sanders, P., Hsu, L.F., et al. (2006a). Flutter localized to the anterior left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17: 279-85.
- [94] Zhou, J., Scherlag, B., Edwards, J., et al. (2007). Gradient of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 83-90.
- [95] Tse, H.F., Ripley, K.L., Lee, K.L., et al. (2005). Effects of temporal application parameters on lesion dimensions during transvenous catheter cryoablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 16: 201-04.
- [96] Gage, A.A., Baust, J. (1998). Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*; 37 (3): 171-86.
- [97] Skanes, A.C., Yee, R., Krahn, A.D., et al. (2002). Cryoablation of atrial arrhythmias. *Card Electrophysiol Rev*; 6 (4): 383-88.
- [98] Hoffmann, N.E., Bischof, J.C. (2002). The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*; 60 (2 Suppl 1): 40-49.
- [99] Bischof, J., Christov, K., Rubinsky, B. (1993). A morphological study of cooling rate response in normal and neoplastic human liver tissue: cryosurgical implications. *Cryobiology* 30 (5): 482-92.
- [100] Rubinsky, B., Lee, C., Bastacky, J., et al. (1990). The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 27(1): 85-97.

[101] Mazur, P. (1970). Cryobiology: the freezing of biological systems. *Science* 168 (934): 939-49.

[102] Khairy, P., Chauvet, P., Lehmann, J., et al. (2003). Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 107: 2045-50.

[103] Kojodjojo, P., Lim, F.B., Malcolm-Lawes, L., et al. (2010). *Heart*. September; 96 (17): 1379-84.

[104] Sorgente, A., Capulzini, L., Yazaki, Y., et al. (2010). *Indian Pacing Electrophysiol J*. December 26. :10 (11): 486-95.

[105] Avitall, B., Urboniene, D., Rozmus, G., et al. (2003). New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 281-86.

[106] Ripley, K.L., Gage, A.A., Olsen, D.B., et al. (2007). Time course of esophageal lesions after catheter ablation with cryothermal and radiofrequency ablation: implication for atrio-esophageal fistula formation after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18(6): 642-46.

[107] Riccardi, R., Gaita, F., Caponi, D., et al. (2003). Percutaneous catheter cryothermal ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: efficacy and safety of a new ablation technique. *Ital Heart J*; 4 (1): 35-43.

[108] Timmermans, C., Rodriguez, L.M., Van, Suylen, R.J., et al. (2002). Catheter-based cryoablation produces permanent bidirectional cavotricuspid isthmus conduction block in dogs. *J Interv Card Electrophysiol*; 7 (2): 149-55.

[109] Packer, D.L., Irwin, J.M., Kowal, R.C., et al. (2013). Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 61(16):1713-23.

[110] Neumann, T., Vogt, J., Schumacher, B., et al. (2008). Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique – results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol* 52 (4): 273-78.

[111] Chun, K.R., Schmidt, B., Metzner, A., et al. (2009). The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J* 30: 699-709.

[112] Cappato, R., Calkins, H., Chen, S.A., et al. (2010). Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3 (1): 32-38.

[113] Calkins, H., Reynolds, M.R., Spector, P., et al. (2009). Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2 (4): 349-61.

[114] Dagres, N., Hindricks, G., Kottkamp, H., et al. (2009). Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 20 (9): 1014-19.

[115] Andrade, J.G., Dubuc, M., Rivard, L., et al. (2012). Efficacy and Safety of Atrial Fibrillation Ablation with Phased Radio Frequency Energy and Multi-Electrode Catheters. *Heart Rhythm* 9:289-96.

[116] Andrade, J.G., Khairy, P., Guerra, P.G. et al. (2011). Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 8 (9):1444-51.

[117] Sarabanda, A.V., Bunch, T.J., Johnson, S.B., et al. (2005). Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol* 46 (10): 1902-12.

[118] Franceschi, F., Dubuc, M., Guerra, P.G., et al. (2011). Diaphragmatic electromyography during cryoballoon ablation: a novel concept in the prevention of phrenic nerve palsy. *Heart Rhythm* 8 (6): 885-91.

[119] Packer, D., Kowal R.C., Wheelen K.P., et al. (2011). Impact of Experience on Efficacy and Safety of Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation: Outcomes of the STOP-AF Continued Access Protocol. *Heart Rhythm* 8 (5): S 379.

[120] Mansour, M., Heist, E.K., Kowal, R., et al. (2012). Complication Rates Utilizing Cryoballoon Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Comparison of STOP-AF and the Continued Access Protocol. *Heart Rhythm* 9 (5): S 419.

[121] CryoCath, personal communication at Heart Rhythm Scientific Sessions, May 2011, San Francisco.

[122] Stöckigt, F., Schrickel, J.W., Lickfett, L., et al. (2012). Atrioesophageal fistula after cryoballoon pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23 (11): 1254-57.

[123] Bhagwandien, R., van Belle, Y., De Root, N., et al. (2011). Hemoptysis after pulmonary vein isolation with a cryoballoon: an analysis of the potential etiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22(9):1067-69.

[124] Berruezo, A., Tamborero, D., Mont, L., et al. (2007). Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 28: 836-41.

[125] Stabile, G., Turco, P., La Rocca, V. et al. (2003). Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation? *Circulation* 108: 657-66.

[126] Oral, H., Chugh, A., Lemola, K., et al. (2004). Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study. *Circulation* 110: 2797-801.

[127] Kim, Y.H., Lim, H.E., Pak, H.N., et al. (2010). Role of residual potentials inside circumferential pulmonary veins ablation lines in the recurrence of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21(9): 959-65.

[128] Gula, L.J., Massel, D., Leong-Sit, P., et al. (2011). Does adenosine response predict clinical recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 22(9):982-86.

[129] Macle, L., Khairy, P., Weerasooriya, R., et al. (2014). Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation: results of the prospective multicenter randomized ADVICE trial. *Heart Rhythm Society 2014 Scientific Sessions*, LB01-02.

[130] Gaita, F., Leclercq, J.F., Schumacher, B., et al. (2011). Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar non-irrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22: 961-68.

[131] Ouyang, F., Tilz, R., Chun, J., et al. (2010). Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 122: 2368-77.

[132] Reddy, V.Y., Neuzil, P., d'Avila, A., et al. (2008). Balloon catheter ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: what is the level of pulmonary venous isolation? *Heart Rhythm* 5:353-60.

[133] Hunter, R.J., Ph, D., M.R.C.P, et al. (2014). Point by point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: a randomized trial comparing three methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (The Cryo versus RF trial). Heart Rhythm Society 2014 Scientific Sessions, LB02-06.

[134] Fürnkranz, A., Chun, K.R., Nuyens, D., et al. (2010). Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the "single big cryoballoon" technique. Heart Rhythm 7: 184-90.

[135] Tintera, J., Porod, V., Cihak, R., et al. (2006). Assessment of pulmonary venous stenosis after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation by magnetic resonance angiography: A comparison of linear and cross-sectional area measurements. Eur Radiol 16: 2757-67.

[136] Tse, H.F., Reek, S., Timmermans, C., et al. (2003). Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. J Am Coll Cardiol 42: 752-58.

[137] Garan, A., Al-Ahmad, A., Mihalik, T., et al. (2006). Cryoablation of the pulmonary veins using a novel balloon catheter. J Interv Card Electrophysiol 15: 79-81.

[138] Linhart, M., Bellmann, B., Mittmann-Braun, E., et al. (2009). Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. J Cardiovasc Electrophysiol 20: 1343-48.

[139] Van Belle, Y., Janse, P., Rivero-Ayerza, M.J., et al. (2007). Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: Feasibility, complications, and short-term-outcome. Eur Heart J 28: 2231-37.



[140] Sacher, F., Monahan, K.H., Thomas, S.P., et al. (2006). Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 20;47(12): 2498-503.

[141] Bai, R., Patel, D., Di, B.L., et al. (2006). Phrenic nerve injury after catheter ablation: should we worry about this complication? *J Cardiovasc Electrophysiol* 17: 944-48.

[142] Nakagawa, H., Antz, M., Wong, T., et al. (2007). Initial experience using a forward directed, high-intensity focused ultrasound balloon catheter for pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18(2): 136-44.

[143] Fürnkranz, A., Köster, I., Chun, K.R., et al. (2011). Cryoballoon temperature predicts acute pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 8: 821-25.

[144] Van Belle, Y., Janse, P., Theuns, D., et al. (2008). One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 10: 1271-76.

[145] Chierchia, G.B., Asmundis, C. de, Sorgente, A. et al. (2011). Anatomical extent of pulmonary vein isolation after cryoballoon ablation for atrial fibrillation: comparison between the 23 and 28 mm balloons. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 12 (3): 162-66.

[146] Sánchez-Quintana, D., Cabrera, J.A., Climent, V., et al. (2005). Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 112: 1400-05.

[147] Aryana, A., Morkoch, S., Bailey, S., et al. (2014) Acute procedural and cryoballoon characteristics from cryoablation of atrial fibrillation using the first- and

second-generation cryoballoon: a retrospective comparative study with follow-up outcomes. *J Interv Card Electrophysiol* 41:177-86.

[148] Bordignon, S., Chun, KR., Gunawardene, M., et al. (2013). Energy titration strategies with the endoscopic ablation system: lessons from the high-dose vs. low-dose laser ablation study. *Europace* 15(5):685-89.

## **10. Erklärungen zum Eigenanteil**

Die Konzeption der vorliegenden klinischen Studie wurde vom wissenschaftlichen Betreuer der Arbeit in groben Zügen entworfen, im Detail wurde sie betreffend der zu erhebenden Parameter und der Patientennachverfolgung von mir weiter ausgearbeitet. Ich habe die komplette Datenerhebung, Datenrecherche und Auswertung selbstständig und vollständig durchgeführt. Die statistische Analyse habe ich selbstständig nach Beratung durch Prof. Dr. med. T. Geisler, Innere Medizin III, durchgeführt. Die Patientendaten wurden aus dem EPU-Katheterlabor, Leitung PD Dr. med. J. Schreieck, und dem Patientendatensystem der Inneren Medizin III, zur Verfügung gestellt. Die Arbeit wurde von Dr. med. S. Weretka und PD. Dr. med. Juergen Schreieck betreut. Kongressveröffentlichungen der Arbeit wurden von mir zusammen mit den beiden oben genannten verfasst.