

Aus der Klinik für Rhythmologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. univ. Roland Richard Tilz

**Effektivität und Sicherheit der kryobasierten  
Katheterablation bei Vorhofflimmern - Ein Vergleich  
zwischen dem POLARx- und dem Arctic Front  
Advanced Pro Ablationssystem**

**Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der  
Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -**

vorgelegt von  
**Tim Inderhees**  
aus Kempen

2025

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian-Hendrik Heeger

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Heringlake

Tag der mündlichen Prüfung: 27.08.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 28.08.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

|  |            |
|--|------------|
| <b>Abbildungsverzeichnis</b>                             | <b>V</b>   |
| <b>Tabellenverzeichnis</b>                               | <b>VI</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b>                             | <b>VII</b> |
| <b>1 Einleitung</b>                                      | <b>2</b>   |
| 1.1 Einleitung und Zielsetzung . . . . .                 | 2          |
| 1.2 Vorhofflimmern . . . . .                             | 4          |
| 1.2.1 Definition . . . . .                               | 4          |
| 1.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren . . . . .         | 5          |
| 1.2.3 Pathogenese . . . . .                              | 6          |
| 1.2.4 Symptome, Diagnostik und Einteilung . . . . .      | 7          |
| 1.2.5 Therapie . . . . .                                 | 9          |
| 1.2.5.1 Frequenzkontrolle . . . . .                      | 10         |
| 1.2.5.2 Rhythmuskontrolle . . . . .                      | 11         |
| 1.2.5.3 Antikoagulation und Lebensstiländerung . . . . . | 15         |
| 1.3 Fragestellung . . . . .                              | 18         |
| <b>2 Material und Methoden</b>                           | <b>20</b>  |
| 2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv . . . . .       | 20         |
| 2.2 Datenerhebung . . . . .                              | 22         |
| 2.3 Präinterventionelles Management . . . . .            | 22         |
| 2.4 Ablationsprotokoll . . . . .                         | 23         |
| 2.5 Postinterventionelles Management . . . . .           | 28         |

## Inhaltsverzeichnis

---

|          |   |              |
|----------|---|--------------|
| 2.6      | Definitionen . . . . .                                    | 28           |
| 2.7      | Statistische Analyse . . . . .                            | 29           |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b>   | <b>30</b>    |
| 3.1      | Basischarakteristika . . . . .                            | 30           |
| 3.2      | Ablationsergebnisse . . . . .                             | 32           |
| 3.3      | Komplikationen . . . . .                                  | 33           |
| 3.4      | Ablationsergebnisse nach einzelner Pulmonalvene . . . . . | 35           |
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b>   | <b>40</b>    |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung</b>                                    | <b>50</b>    |
|          | <b>Literaturverzeichnis - Gedruckte Quellen</b>           | <b>IX</b>    |
|          | <b>Literaturverzeichnis - Online-Quellen</b>              | <b>XXIII</b> |
|          | <b>Anhang</b>   | <b>XXIV</b>  |
|          | Eidesstattliche Erklärung . . . . .                       | XXIV         |
|          | Danksagung . . . . .                                      | XXV          |

# Abbildungsverzeichnis

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 1.1 | POLARx Ballonkatheter . . . . .          | 3  |
| 2.1 | Flussdiagramm ICE-AGE-1 Studie . . . . . | 21 |
| 2.2 | POLARx basierte PVI . . . . .            | 25 |

# Tabellenverzeichnis

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1.1 | EHRA-Klassifikation . . . . .                             | 8  |
| 1.2 | Einteilung des Vorhofflimmerns . . . . .                  | 10 |
| 1.3 | CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score . . . . .    | 17 |
| 1.4 | HAS-BLED Score . . . . .                                  | 17 |
| 2.1 | Ablationsprotokoll . . . . .                              | 27 |
| 3.1 | Baseline Daten . . . . .                                  | 31 |
| 3.2 | Ablationsergebnisse . . . . .                             | 33 |
| 3.3 | Periprozedurale Komplikationen . . . . .                  | 36 |
| 3.4 | Ablationsergebnisse der einzelnen Pulmonalvenen . . . . . | 39 |

# Abkürzungsverzeichnis

|               |  |
|---------------|--|
| <b>AAD</b>    | <i>Antiarrhythmikum</i>  |
| <b>ACT</b>    | <i>Aktivierte Koagulationszeit (engl. activated clotting time)</i> |
| <b>AF-CB4</b> | <i>Arctic Front Advance (pro) Kryoballon der 4. Generation</i>     |
| <b>BMI</b>    | <i>Body Mass Index</i>   |
| <b>CMAP</b>   | <i>Compound Motor Action Potential</i>                             |
| <b>DMS</b>    | <i>Diaphragma Movement Sensor</i>                                  |
| <b>DOAK</b>   | <i>Direkte Orale Antikoagulanzen</i>                               |
| <b>EF</b>     | <i>Ejektionsfraktion</i>   |
| <b>EKG</b>    | <i>Elektrokardiographie</i>  |
| <b>ESC</b>    | <i>European Society of Cardiology</i>                              |
| <b>FAAVI</b>  | <i>First Attempt All Veins Isolated</i>                            |
| <b>HR</b>     | <i>Hazard Ratio</i>  |
| <b>INR</b>    | <i>International Normalized Ratio</i>                              |
| <b>KHK</b>    | <i>Koronare Herzkrankheit</i>                                      |
| <b>KI</b>     | <i>Konfidenzintervall</i>  |
| <b>LA</b>     | <i>Linkes Atrium</i>   |
| <b>LCPV</b>   | <i>Gemeinsame Linke Pulmonalvene</i>                               |
| <b>LIPV</b>   | <i>Linke Inferiore Pulmonalvene</i>                                |
| <b>LSPV</b>   | <i>Linke Superiore Pulmonalvene</i>                                |
| <b>LVEF</b>   | <i>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>                         |
| <b>OAK</b>    | <i>Orale Antikoagulation</i>                                       |
| <b>OSAS</b>   | <i>Obstruktives Schlafapnoe Syndrom</i>                            |
| <b>PAF</b>    | <i>Paroxysmales Vorhofflimmern</i>                                 |

|               |  |
|---------------|--|
| <b>PersAF</b> | <i>Persistierendes Vorhofflimmern</i>          |
| <b>PV</b>     | <i>Pulmonalvene</i>                            |
| <b>PVI</b>    | <i>Pulmonalvenenisolation</i>                  |
| <b>QoL</b>    | <i>Quality of Life</i>                         |
| <b>RIPV</b>   | <i>Rechte Inferiore Pulmonalvene</i>           |
| <b>RSPV</b>   | <i>Rechte Superiore Pulmonalvene</i>           |
| <b>TEE</b>    | <i>Transösophageale Echokardiographie</i>      |
| <b>TIA</b>    | <i>Transitorisch Ischämische Attacke</i>       |
| <b>TTE</b>    | <i>Transthorakale Echokardiographie</i>        |
| <b>TTI</b>    | <i>Time to Isolate</i>                         |
| <b>UKSH</b>   | <i>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein</i> |
| <b>VHF</b>    | <i>Vorhofflimmern</i>                          |
| <b>VKA</b>    | <i>Vitamin-K-Antagonisten</i>                  |

## Abstract

**Zielsetzung:** Die kryobasierte Pulmonalvenenisolation ermöglicht eine zuverlässige und anhaltende Isolation der Pulmonalvenen bei der Behandlung des symptomatischen Vorhofflimmerns (VHF). Das kürzlich auf dem Markt eingeführte POLARx-Ablationssystem bietet neue Eigenschaften, die zu einer verbesserten Sicherheit und Effektivität führen können. Der Forschungsschwerpunkt dieser Arbeit liegt auf dem Vergleich des POLARx-Systems mit dem etablierten Arctic Front Kryoballon im Hinblick auf die Sicherheit und die akuten Ablationsergebnisse.

**Methoden und Ergebnisse:** 103 konsekutive Patientinnen und Patienten mit paroxysmalen oder persistierenden VHF, die eine Kryoablation mit dem POLARx-System erhalten haben, wurden mit 102 zuvor mit dem Arctic Front Kryoballon der 4. Generation (AF-CB4) behandelten Patientinnen und Patienten verglichen. Insgesamt wurden 412 (POLARx) und 404 (AF-CB4) Pulmonalvenen identifiziert, wovon, bis auf eine in der POLARx-Gruppe, alle erfolgreich isoliert wurden. Es konnte ein signifikanter Unterschied in der mittleren minimalen Ballontemperatur (POLARx:  $-56.1 \pm 8.3^\circ\text{C}$  vs. AF-CB4:  $-46.9 \pm 10.1^\circ\text{C}$ ,  $p < 0,0001$ ) festgestellt werden. Eine Echtzeit-Time-to-Isolate (TTI) konnte in 71% in der POLARx-Gruppe und in 46% in der AF-CB4-Gruppe erfasst werden ( $p < 0,001$ ). Die mittlere Prozedurzeit war vergleichbar: POLARx:  $54.5 \pm 17.1$  min vs. AF-CB4  $59.4 \pm 18.6$  min,  $p = 0.0509$ . Die Fluoroskopiezeit in der POLARx-Gruppe war signifikant niedriger (POLARx:  $9,3 \pm 4,3$  min vs. AF-CB4:  $12,5 \pm 9,3$  min,  $p = 0,0018$ ). Es konnten keine Unterschiede bei den periprozeduralen Komplikationen festgestellt werden.

**Schlussfolgerung:** Der neue POLARx Kryoballon zeigt eine vergleichbare Effektivität und Sicherheit im Vergleich zum etablierten AF-CB4. Es konnte häufiger eine Echtzeit-TTI registriert werden und es wurden signifikant niedrigere Ballontemperaturen erreicht.

# 1 Einleitung

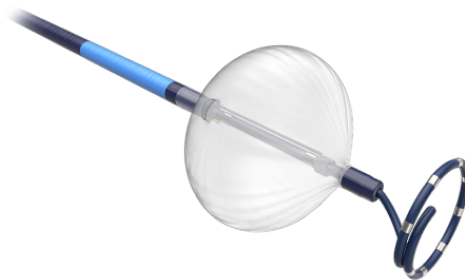
## 1.1 Einleitung und Zielsetzung

Die Ablation der Pulmonalvenen zur Behandlung von symptomatischem Vorhofflimmern stellt mittlerweile eine etablierte Methode in der Rhythmologie dar. Laut aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) ist die Katheterablation der *Pulmonalvene* (PV) eine sichere und überlegene Alternative zur Behandlung mit einem *Antiarrhythmikum* (AAD), um Symptome zu lindern und den Sinusrhythmus langfristig aufrechtzuerhalten, wenn diese von entsprechend geschultem Personal durchgeführt wird. [7, 44, 79] Eine Reduktion der Gesamtmortalität konnte nur für ausgewählte Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer *Ejektionsfraktion* (EF) nachgewiesen werden. [71] Es stehen sowohl radiofrequenzbasierte, als auch kryobasierte Ablationsmethoden zur Verfügung. Diese beiden Methoden zeigten in vorangegangenen Studien hohe Erfolgsraten und keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf Effektivität, Sicherheit und Langzeiterfolge. [57] Die kryobasierte *Pulmonalvenenisolation* (PVI) wird laut aktuellen Leitlinien der radiofrequenzbasierten Therapie von symptomatischen *Vorhofflimmern* (VHF) gleichgestellt. [44]

Diese Arbeit konzentriert sich auf die Untersuchung der kryobasierten Verfahren und soll die zwei im Herzzentrum Lübeck verwendeten Systeme miteinander vergleichen. Seit August 2020 wird zu dem bisher verwendeten *Arctic Front Advance (pro) Kryoballon der 4. Generation* (AF-CB4) (Medtronic, Inc., MN, USA) das kürzlich eingeführte POLARx Cardiac Kryoablation System (Boston Scientific, St. Paul, MN, USA) verwendet. Die Verwendung des Arctic Front Advance Kryoballon der 2. und der 4. Generation für die Isolation von Pulmonalvenen zeigte bereits eine hohe prozedurale, als auch vielversprech-

ende klinische 5-Jahres Erfolgsrate in der Behandlung von *paroxysmale* Vorhofflimmern (PAF) und *persistierendem* Vorhofflimmern (PersAF). [41, 98]

Das POLARx-Ablationssystem bietet im Vergleich zum AF-CB4 einige Charakteristika, die womöglich die Sicherheit, Effektivität und die intraprozedurale Handhabbarkeit der Operateurinnen und Operateure verbessern könnte. Der POLARx Ballon bietet eine stabile, uniforme Größe von 28 Millimetern, die sowohl während der Inflationphase, als auch während der Ablationsphase gewährleistet wird. [31] Diese Veränderung könnte eine, durch Ballonexpansion verursachte, Dislokation aus dem Pulmonalvenenostium (s. Abschnitt 2.6) verhindern und somit zu einer verkürzten Prozedurdauer und geringeren Durchleuchtungszeiten führen. Des Weiteren bietet das Boston Scientific Ablationssystem einen neuen *Diaphragma Movement Sensor* (DMS), der die Aktivität des Nervus phrenicus während der Ablation überwacht. Über einen sogenannten Slider-Switch und ein Fußpedal kann die Inflation, Ablation, Deflation, sowie die *Time to Isolate* (TTI) leichter initiiert, überwacht bzw. dokumentiert werden. (s. Abb. 1.1)



**Abbildung 1.1** POLARx Kryoballonkatheter [31]

Ob diese neuen Charakteristika zu einer höheren Effektivität und Sicherheit führen, konnte aufgrund der kurzen Anwendungsdauer und geringen Fallzahl bisher nur in ersten, kleineren Studien überprüft werden. Diese Studien deuten auf eine ähnliche Sicherheit und Effektivität des POLARx-Systems hin. [3, 21, 88, 100] Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der minimalen Ballontemperatur (POLARx:  $-57 \pm 7^\circ\text{C}$  vs. AF-CB4:

$-50 \pm 6^\circ\text{C}$ ,  $p = 0.004$ ), eine höhere Rate an Echtzeit-TTI-Aufnahmen (POLARx: 81%, AF-CB4: 42%) und ein Trend zu kürzeren Prozedurzeiten (POLARx: 45 [39, 53] min vs. AF-CB4: 55 [50, 60] min;  $p = 0.062$ ). [100]

Der Forschungsschwerpunkt dieser Studie liegt auf dem Vergleich dieser beiden Ablationskatheter im Hinblick auf die Sicherheit und akute Ablationserfolge. Die Studie soll in einer größeren Population die ersten Erkenntnisse aus vorangegangenen kleineren Studien zu dem POLARx-Katheter überprüfen und diese mit der AF-CB4-gestützten Katheterablation vergleichen.

## 1.2 Vorhofflimmern

### 1.2.1 Definition

Vorhofflimmern ist definiert als eine supraventrikuläre Rhythmusstörung des Herzens, die mit einer unregelmäßigen Erregung und konsekutiv mit einer ineffektiven Kontraktion der Vorhöfe einhergeht. Durch diese uneffektiv abgestimmte Kontraktion der Vorhöfe und der Herzkammern wird die Leistungsfähigkeit des Herzens herabgesetzt und es entstehen weitere Komplikationen, wie z.B. die Bildung von intrakardialen Thromben. Elektrokardiographische Merkmale des VHF sind unregelmäßige RR-Intervalle (wenn keine andere atrioventrikuläre Überleitungsstörung vorliegt), das Fehlen von sich wiederholenden P-Wellen und eine unregelmäßige Erregung der Vorhöfe, die sich durch das Auftreten von sogenannten Flimmerwellen zeigt.

Die Diagnose des VHF erfordert eine dokumentierte standardmäßige 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung oder eine 1-Kanal-EKG-Ableitung von  $\geq 30$  Sekunden, die die oben beschriebenen typischen Merkmale des VHF aufweist. [97]

## 1.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Vorhofflimmern stellt mit einer Prävalenz von 2-4% in der erwachsenen Gesamtbevölkerung die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung dar. [18] In Deutschland liegt die Prävalenz laut Angaben der Gutenberg Gesundheitsstudie von 2012 bei 2,5%, wobei der Altersdurchschnitt in dieser Studie bei ca. 52 Jahren lag. [93] Laut Hochrechnungen ist in den kommenden Jahren aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Menschen und aufgrund des zunehmenden Screenings auf VHF mit einer Verdopplung der Prävalenz des VHF zu rechnen. [19, 56] Für Europa wird bis zum Jahr 2050 mit einer Verdreifachung der VHF-Prävalenz gerechnet. [91] Die Inzidenz des VHF steigt mit dem zunehmenden Alter deutlich an, so beträgt die Prävalenz in Deutschland bei den 65 bis 74-Jährigen ca. 10%, bei den 35 bis 44-Jährigen dagegen nur 0,7%. [93] Zudem spielt auch das Geschlecht eine entscheidende Rolle bei der Verteilung des VHF. Das Lebenszeitrisko für das Auftreten von VHF ist bei weiblichen Individuen deutlich geringer als in der männlichen Bevölkerung. Laut Llyod-Jones et al. beträgt das Lebenszeitrisko nach dem 40. Lebensjahr 23% für Frauen und 26% für Männer. [64]

Durch die Auswertung epidemiologischer Daten konnten eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden, die zu einem erhöhten Lebenszeitrisko für das Auftreten von VHF führen. Wie schon erwähnt, stellt das zunehmende Alter den wichtigsten Risikofaktor für das VHF dar. [6, 64] Aber auch andere Begleiterkrankungen, wie eine arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, eine chronische Herzinsuffizienz, eine koronare Herzkrankheit, eine chronische Nierenerkrankungen, eine Hyperthyreose oder ein obstruktives Schlafapnoesyndrom erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Auftreten eines VHF. Zudem können bestimmte Medikamente, der Konsum von Alkohol und Nikotin ein VHF auslösen. [5, 6, 11, 74, 87] Der genaue Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VHF und dem wichtigsten Risikofaktor, dem Alter, ist zwar noch nicht genau verstanden, es scheint aber die altersbedingte Fibrose des Herzmuskelgewebes eine Rolle zu spielen. [6] Vorhofflimmern ist zudem sowohl mit einer hohen Morbidität, als auch mit einer hohen Mortalität assoziiert. [76] So führt VHF zu einer jährlichen Hospitalisierungsrate der betroffenen Personen von 10-40% und stellt die Patientinnen oder Patienten, sowie das Gesundheitssystem vor eine herausfordernde Aufgabe. [53]

### 1.2.3 Pathogenese

Die Genese von Vorhofflimmern ist komplex und multifaktoriell, wobei die Ursachen in strukturellen, elektrischen, genetischen und molekularen Veränderungen vermutet wird. Auch umweltbedingte Veränderungen scheinen eine Rolle zu spielen. Es muss bei der Pathogenese die Initiierung und die Aufrechterhaltung von VHF unterschieden werden.

Die meisten Episoden von VHF werden durch ektope Erregungen, meist aus den Pulmonalvenen, ausgelöst. Diese spontane Entladung von elektrischen Impulsen führt zu einer Flimmererregung im linken Vorhof, die sich ungeordnet auf das restliche Myokard ausbreitet. [34] Eine spontane Calciumausschüttung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und eine gestörte Funktion der sarcoplasmic/endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase (SERCA2a) führt zu einer späten, diastolischen Nachdepolarisation und fördert ektope Erregungen, die zu einer Initiierung von VHF führt. [23, 45]. Eine weitere Veränderung ist eine Dysregulation der Kaliumkanäle, insbesondere des ultraschnellen verzögerten Kaliumstroms (IKur) und des inward rectifier Kaliumstroms (IK1). Diese Dysregulation führt zu einer Verkürzung des Aktionspotenzials und der effektiven Refraktärzeit, was die Auslösung und Aufrechterhaltung von Reentry-Kreisläufen fördert. [47]

Zusätzlich spielt das autonome Nervensystem eine Rolle in der Initiierung von VHF. Eine vagale Stimulation erhöht den Acetylcholin-abhängigen  $K^+$ -Strom (IKACh), sowie zu einer Verkürzung des Aktionspotenzials und stabilisiert somit Reentry-Kreisläufe. [55] Zur Aufrechterhaltung von VHF trägt unter anderem auch ein struktureller Umbau des Vorhofgewebes bei. Die interstitielle Fibrose ist häufig das Resultat einer permanenten Volumen- oder Druckbelastung des Herzens. [46, 102] Besonders bei einer hypertensiven Herzkrankheit, Klappenstenosen, Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz entsteht eine durch Angiotensin II getriggerte myokardiale Fibrose, welche zu einer elektrischen Isolation von Muskelbündeln und zu einer gestörten elektrischen Kopplung des Myokards führt. Sie bildet zusätzlich das Substrat für die weitere Entstehung von Reentry-Kreisläufen. [78] Entzündliche Prozesse am Herzmuskel fördern über eine C-reaktives Protein und Interleukin-6 getriggerte Reaktion die Fibroblastenrekrutierung und tragen somit eben-

falls zur Fibrosierung des Myokards bei. [46] Nicht-pulmonalvenöse Trigger zeigen sich häufiger bei chronischen Formen des VHF. Sie kommen unter anderem aus dem Sinus coronarius, der Vena cava superior oder der Crista terminalis des rechten Vorhofes. [47] Nicht zuletzt spielt auch die Genetik eine Rolle in der Entstehung von VHF. Erstgradige Verwandte haben ein 40% höheres Risiko für VHF nach Berücksichtigung der bekannten klinische Risikofaktoren. Es wurden einige Gene entdeckt, die mit VHF in Zusammenhang stehen, die aber zum heutigen Zeitpunkt, neben den bekannten Risikofaktoren, nur einen minimalen zusätzlichen Vorhersagewert bieten. [66]

## 1.2.4 Symptome, Diagnostik und Einteilung

### Symptome

Die symptomatische Präsentation des VHF erscheint vielfältig. Es ist wichtig zu beachten, dass 50-87% der Patientinnen und Patienten mit VHF initial keine Symptome aufweisen und dies möglicherweise mit einer schlechteren Prognose einhergeht, da die Diagnose erschwert oder verzögert stattfindet. [9, 27, 86, 94] Im Verlauf entwickeln sich häufig Symptome wie eine Verminderung der Leistungsfähigkeit und eine Verminderung der *Quality of Life* (QoL). [25] Zudem kann es zu einer Belastungsdyspnoe, zu Palpitationen, Thoraxschmerz oder Schwindel, bis hin zu Synkopen kommen. Diese Symptome lassen sich unter anderem durch das verminderte Herzzeitvolumen erklären, welches durch die uneffektiv abgestimmte Kontraktion der Vorhöfe und Herzkammern zustande kommt.

Um die Auswirkungen der VHF bezogenen Symptome der Patientinnen und Patienten auf den Alltag einschätzen zu können, wurde durch die European Heart Rhythm Association die EHRA-Klassifikation entwickelt. (s. Tabelle 1.1)

Ein weiteres wichtiges Symptom, bzw. Folge von VHF stellt das erhöhte Schlaganfallrisiko dar. Durch die unregelmäßige und unzureichende Kontraktion der Vorhöfe entsteht, besonders im Bereich des linken Vorhofohres eine Stase des Blutes, welche zu einer Hyperkoagulität führt und folglich die Thrombenbildung im linken Vorhof begünstigt. Laut

| <b>EHRA-Score</b> | <b>Symptome</b> | <b>Beschreibung</b>  |
|-------------------|-----------------|--|
| 1                 | keine           | VHF verursacht keinerlei Beschwerden   |
| 2a                | leicht          | Normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt  |
| 2b                | mittelschwer    | Normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt, aber Patienten sind durch die Symptome beunruhigt |
| 3                 | schwer          | Normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome beeinträchtigt  |
| 4                 | behindernd      | Normale Alltagstätigkeit ist nicht mehr möglich  |

**Tabelle 1.1 EHRA-Klassifikation**

VHF: Vorhofflimmern

Kannel et. al erhöht das Vorliegen von VHF das Schlaganfallrisiko um das 5-fache. [52] Zudem scheinen VHF-assozierte Schlaganfälle im Vergleich zu nicht VHF-assozierten Schlaganfällen schwerer ausgeprägt und häufiger rezidivierend zu sein. [75] VHF erhöht außerdem die Mortalität und ist mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert. [16, 76] Wang et al. zeigten in der Framingham Heart Studie, dass VHF das Risiko für eine Herzinsuffizienz erhöht und die Kombination aus beiden Erkrankungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. [103] Zudem scheint ein Zusammenhang zwischen VHF und der Entwicklung einer Demenz zu bestehen. [48] Es ist interessant zu beachten, dass die Wahrnehmung der reduzierten QoL von Patientinnen und Patienten mit VHF häufig nicht mit den üblicherweise verwendeten objektiven Messmethoden der Krankheitsschwere korreliert. [25]. Zudem scheinen Patientinnen und Patienten mit asymptomatischem VHF eine schlechtere Prognose als Patientinnen und Patienten mit einem symptomatischen VHF zu haben. Eine wichtige Zusatzinformation ist dabei die Korrelation zwischen asymptomatischem VHF und dem höheren Lebensalter, damit einhergehend mehr Komorbiditäten und somit auch einem höheren thromboembolischen Risiko. [9] Zusätzlich wurde gezeigt, auch wenn auf den ersten Blick logisch erscheinend, dass persistierendes VHF, im Vergleich zu paroxysmalem VHF mit einem deutlich erhöh-

ten Risiko für thrombembolische Ereignisse und Tod assoziiert ist. [29]

## Diagnostik

Die Diagnose des VHF wird mittels Elektrokardiographie gestellt. Sie erfordert eine dokumentierte standardmäßige 12-Kanal-*Elektrokardiographie* (EKG)-Aufzeichnung oder eine 1-Kanal-EKG-Ableitung von  $\geq 30$  Sekunden, die einen Herzrhythmus ohne erkennbare, sich wiederholende P-Wellen, unregelmäßige RR-Intervalle (ohne dass eine atrioventrikuläre Überleitungsstörung vorliegt) und, wenn sichtbar, eine atriale Zykluslänge von  $< 200$  ms zeigt. [97] Besteht trotz fehlender Dokumentation im EKG aufgrund von typischen Komplikationen der Verdacht auf ein VHF, kann zusätzlich eine Langzeit-EKG-Messung erfolgen.

## Einteilung

Zur Einteilung des Vorhofflimmerns werden üblicherweise fünf Subgruppen unterteilt, die von der Art der Präsentation, der Dauer und der Möglichkeit der spontanen Terminierung abhängen (s. Tabelle 1.2). In den aktuellen Leitlinien der ESC 2020 wird das 4S-AF Schema vorgeschlagen, welches das Schlaganfallrisiko, den Schweregrad der Symptome, den Schweregrad der VHF-Last und die Schwere des Substrats beinhaltet. [44] Es bleibt jedoch noch die klinische Umsetzbarkeit und den prognostischen Wert dieses Schemas zu validieren.

### 1.2.5 Therapie

Die Therapie des Vorhofflimmerns verfolgt mehrere Ziele: die Linderung der Symptome, die Verbesserung der Lebensqualität, die Verhinderung von thromboembolischen Ereignissen, insbesondere von Schlaganfällen und die Reduktion der Mortalität. Die Behand-

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| Erstmals diagnostiziertes VHF      | VHF, welches zuvor noch nicht diagnostiziert wurde, unabhängig von Dauer und Schwere der Symptome              |
| Paroxysmales VHF                   | VHF, welches spontan oder nach Intervention innerhalb von 7 Tagen terminiert                                   |
| Persistierendes VHF                | VHF, welches länger als 7 Tage anhält, inklusive VHF-freier Episoden durch Kardioversion nach > 7 Tagen        |
| Lang-anhaltend persistierendes VHF | VHF, dass länger als 1 Jahr anhält, bevor die Entscheidung zur Rhythmuskontrolle gefasst wurde                 |
| Permanentes VHF                    | VHF, dass vom Patienten und Arzt akzeptiert wird und keine Maßnahmen zur Rhythmuskontrolle durchgeführt werden |

**Tabelle 1.2 Einteilung des Vorhofflimmerns**  
VHF: Vorhofflimmern

lungsansätze lassen sich in zwei Hauptstrategien unterteilen: die Frequenzkontrolle und die Rhythmuskontrolle.

### 1.2.5.1 Frequenzkontrolle

Die frequenzkontrollierende Therapie hat das Ziel, die Herzfrequenz zu senken und somit die typischen Symptome zu lindern, ohne primär darauf abzuzielen einen Sinusrhythmus wiederherzustellen. Eine moderate Frequenzkontrolle mit Zielwerten  $\leq 110$  Schlägen pro Minute scheint hier ausreichend zu sein. [44] Betablocker wie Metoprolol, Kalziumkanalblocker wie Diltiazem oder Verapamil, Digitalisglykoside oder auch das Antiarrhythmikum Amiodaron sind häufig verwendete Medikamente zur Frequenzkontrolle. Diese helfen die Herzfrequenz zu senken und die ventrikuläre Füllung zu verbessern.

Betablocker sind in der Monotherapie die am häufigsten verwendete Substanzklasse, insbesondere bei einer bekannten *koronaren Herzkrankheit* (KHK), nach einem Myokardinfarkt oder bei Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Zusätzlich spielen sie bei Episoden, die eine schnelle Frequenzkontrolle benötigen eine wichtige Rolle. [44, 53] Kalziumkanalblocker wirken negativ inotrop und sollten dementsprechend nicht bei Patientinnen oder Patienten mit einer

Herzinsuffizienz oder reduzierter Ejektionsfraktion eingesetzt werden. Kann unter den genannten Medikamenten keine adäquate Frequenzkontrolle herbeigeführt werden, kann eine Kombination dieser mit einem Digitalisglykosid eingeleitet werden. Amiodaron, welches primär antiarrhythmisch wirkt, wird als Reservemedikament eingesetzt, sollte es bei den zuvor genannten Medikamenten zu keiner adäquaten Frequenzkontrolle kommen oder sollten diese nicht vertragen werden. [44]

### 1.2.5.2 Rhythmuskontrolle

Eine rhythmuskontrollierte Therapie hat das Ziel den Sinusrhythmus wiederherzustellen und diesen aufrechtzuerhalten. Bei Patientinnen und Patienten bei denen eine Frequenzkontrolle zu keiner adäquaten Symptomverbesserung geführt hat, sollte eine Rhythmuskontrolle angestrebt werden. [44] Prinzipiell stehen für die Rhythmuskontrolle pharmakologische, als auch interventionelle Therapien zur Verfügung. Eine Studie von Kirchhof et al. konnte zeigen, dass eine frühe Rhythmuskontrolle zu einer signifikanten Reduktion an kardiovaskulären Todesfällen, ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen und an Hospitalisationen aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder aufgrund eines akuten Koronarsyndroms führt. Es handelt sich bei dieser Studie um eine multizentrisch randomisierte kontrollierte Studie in der 2789 Patientinnen und Patienten aus 135 Zentren mit frühem VHF (d.h. diagnostiziert  $\leq 1$  Jahr) direkt nach Randomisierung entweder eine alleinige symptomkontrollierende Therapie mittels medikamentöser Frequenzkontrolle oder eine Rhythmuskontrolle mittels antiarrhythmischer Medikation oder eine Katheterablation erhielten. Der Nutzen im zusammengesetzten primären Endpunkt zeigte sich nach 5,1 Jahren mit einer *Hazard Ratio* (HR) von 0,78, *Konfidenzintervall* (KI) von 0,66-0,92 und p-Wert von 0,004. [54]

## Medikamentöse Rhythmuskontrolle

Die medikamentöse Rhythmuskontrolle wird verwendet um ein bestehendes VHF in einen Sinusrhythmus zu konvertieren. Medikamente dieser Substanzklassen werden ebenfalls verwendet, um den Sinusrhythmus nach einer pharmakologischen oder elektrischen Kardioversion langfristig zu stabilisieren. Auch nach einer Pulmonalvenenisolation sollten Antiarrhythmika in der sogenannten Blanking Periode (3 Monate nach der Intervention) eingenommen werden, um den Sinusrhythmus zu stabilisieren. Hier konnte allerdings kein Vorteil für das Langzeitergebnis gesehen werden. [51, 60]

Antiarrhythmika werden nach ihrem Wirkprinzip in unterschiedliche Gruppen nach Vaughan Williams eingeteilt. Häufig verwendete Medikamente sind Antiarrhythmika der Klasse IC wie Flecainid und Propafenon. Medikamente dieser Substanzgruppe blockieren die spannungsabhängigen schnellen Natriumkanäle des Myokards und verlangsamen die elektrische Erregung, wodurch proarrhythmogene Reentry Kreisläufe verhindert werden können. Medikamente dieser Gruppe sollten nicht bei Patientinnen oder Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen oder einer KHK angewendet werden, da sie lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien auslösen können. Zusätzlich kann Propafenon auch bei Patientinnen und Patienten mit seltenen, aber symptomatischen VHF-Episoden als Notfallmedikation ("pill in the pocket") eingesetzt werden. [53]

Antiarrhythmika der Klasse III wirken durch die Blockade spannungsabhängiger Kaliumkanäle. Medikamente wie Amiodaron oder Dronedaron führen so zu einer Verlängerung der Aktionspotenzialdauer und der Refraktärzeit, wodurch die Bildung und Aufrechterhaltung von Reentry-Kreisläufen erschwert wird. Amiodaron kann auch bei Patientinnen und Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen oder Herzinsuffizienz eingesetzt werden, geht aber bei langfristiger Anwendung mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen (wie z.B. Lungenfibrose, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen oder Hautveränderungen) einher. [53]

Sotalol blockiert sowohl die  $\beta$ -Adrenorezeptoren als auch Kaliumkanäle und zählt somit zur Klasse II und Klasse III der Antiarrhythmika. Es kann zur akuten Kardioversion von VHF angewendet werden, zeigt sich aber bei der langfristigen Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus im Vergleich zu Amiodaron unterlegen. [44] Sotalol weist ein proarrhythmogenes

Potential auf, insbesondere für Torsade-de-pointes-Tachykardien durch Verlängerung der QT-Zeit, und wird nur noch selten verwendet. [68]

### **Kathetergestützte Ablation**

Eine weitere Therapieoption des VHF stellen die kathetergestützten Ablationsverfahren dar, die insbesondere bei ausgewählten Patientinnen und Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF Anwendung finden. Ziel dieser Methoden ist es, die für die Rhythmusstörung verantwortlichen pathologischen, elektrischen Leitungsbahnen zu unterbrechen und somit einen langfristigen Therapieeffekt zu erzielen. Es wird ein venöser Katheter über die V. femoralis eingeführt und über den rechten Vorhof durch das atriale Septum in den linken Vorhof vorgeschoben. Unter stetiger Bildgebung mittels Röntgenstrahlung und elektrophysiologischer Überwachung wird der Katheter an die für die Tachykardie auslösenden Areale platziert und ein thermischer Schade herbeigeführt. Es wird mittels hochfrequenten Stroms oder mittels Kryoenergie eine thermische Läsion (meist im Bereich der Einmündung der Pulmonalvenen) erzeugt und eine Narbenbildung hervorgerufen. Diese Narben wirken als Barriere für die elektrischen Impulse, die das Vorhofflimmern auslösen (s. Abschnitt 1.2.3). Die Pulmonalvenenisolation stellt die Standardmethode der kathetergestützten Ablation dar, da die meisten supraventrikulären Rhythmusstörungen ihren Ursprung in diesem Bereich des Herzens besitzen. [34] In einigen Fällen ist eine erweiterte Ablation erforderlich, um die elektrischen Impulse aus anderen Bereichen des linken oder rechten Atriums zu unterbinden. Eine detaillierte Darstellung der einzelnen Schritte der Pulmonalvenenisolation ist dem Abschnitt 2.4 zu entnehmen.

Mittlerweile haben sich viele große Studien mit der Effektivität der Katheterablation beschäftigt. Sie konnten einen Vorteil der Katheterablation gegenüber der medikamentösen Rhythmuskontrolle bezüglich der langfristige Arrhythmiefreiheit zeigen. [44, 82, 105] Der Haupteffekt der Katheterablation konnte bis jetzt in der Reduktion der VHF-assozierten Symptome belegt werden. [70]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie von Blomström-Lundqvist aus 2019 konnte eine signifikante Verbesserung der QoL im Vergleich zur medikamentösen Rhythmuskontrolle zeigen. [7] Diese Symptomverbesserung konnte ebenfalls in der randomisiert, kontrollierten CABANA-Studie belegt werden. Sie zeigte aber auch,

dass die Katheterablation, verglichen zur Therapie mit AAD, mit keiner signifikanten Reduktion des zusammengesetzten Endpunktes aus Tod, Schlaganfall, schwere Blutungen und Herz-Kreislauf-Stillstand einhergeht. [82] Für ausgewählte Patientinnen oder Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF und einer Herzinsuffizienz oder einer reduzierten *linksventrikulären Ejektionsfraktion* (LVEF) konnten zwei randomisierte Studien eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und der Hospitalisierung zeigen. [24, 71]

Trotz der dargestellten, vielversprechenden Studienergebnisse sind ebenfalls die möglichen Komplikationen der Katheterablation zu erwähnen. Zu den potenziellen Komplikationen gehören vaskuläre Zugangsprobleme, Perikardtamponaden, Schlaganfälle durch embolische Ereignisse und, wenn auch selten, die Bildung atrioösophagealer Fisteln, welche eine hohe Mortalität aufweist. Prospektive und auf Registerdaten basierte Studien zeigten, dass 4-14% der Patientinnen oder Patienten, die eine Katheterablation erhielten, Komplikationen aufwiesen, von denen 2-3% lebensbedrohlich waren. [12, 96] Die CABANA-Studie konnte zeigen, dass die Komplikationsraten am unteren Ende dieser Prozentwerte liegen, wenn die Katheterablation an einem erfahrenen High-Volumen Zentrum durchgeführt wird. [82]

Nach einer Ablation kommt es häufig zum Wiederauftreten von VHF. Das Wiederauftreten von VHF nach der Ablation wird in drei Kategorien unterteilt: Frühes Wiederauftreten (innerhalb 3 Monate), spätes Wiederauftreten (von 3 Monaten - einem Jahr) und sehr spätes Wiederauftreten (länger als ein Jahr):

Frühes Wiederauftreten wird bei ca. 50% der Patientinnen und Patienten gesehen. [2] In der sogenannten „blanking periode“ sollten Reinterventionen vermieden werden, da bis zu der Hälfte der Patientinnen und Patienten mit frühem Wiederauftreten von VHF im Langzeit Follow-up frei von VHF bleiben. [2, 65] Spätes Wiederauftreten, also bis zu 9 Monate nach der „blanking periode“, wird bei ca. 25-40% der Patientinnen und Patienten beobachtet. [49, 13] Der Grund hierfür ist meist die elektrische Wiederverbindung zwischen den PV und dem *linken Atrium* (LA). [49] Die weitere Strategie besteht also in der Wiederherstellung der Isolation der PV durch zusätzliche Ablationstechniken. Sehr spätes Wiederauftreten (> 1 Jahr nach Ablation) zeigte sich in Langzeit-Follow-Up Studien häufiger als erwartet. [80, 104] Gründe hierfür stellt entweder die Rekonnektion der

PV und dem LA, oder die Ausbildung von nicht-PV Triggern dar. [104] Risikofaktoren hierfür scheinen das Vorhandensein von nicht-paroxysmale VHF bei Ablation, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathie, Alter oder Adipositas zu sein. [69, 104] Patientinnen und Patienten mit spätem Wiederauftreten von VHF scheinen jedoch ein besseres Outcome zu haben, sprechen besser auf Reablationen und auf eine Therapie mit AAD an. [30] Für den Erfolg der kathetergestützten Ablationstechniken ist eine sorgfältige Patientinnen- und Patientenselektion notwendig. Patientinnen und Patienten mit langanhaltendem VHF oder einem vergrößerten linken Atrium weisen zum Beispiel eine höhere Rezidivrate auf. [22] Die Nachsorge der Patientinnen und Patienten ist ebenfalls essenziell und umfasst eine regelmäßige Kontrolle des Herzrhythmus, die Anpassung der Medikation, die Erwägung von weiteren Ablationsverfahren bei Rezidiven und nicht zuletzt die Lebensstiländerung und die Anpassung der modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren. [44]

### 1.2.5.3 Antikoagulation und Lebensstiländerung

Ein zentraler Bestandteil der Therapie des VHF ist die Prävention von Schlaganfällen und weiteren thrombembolischen Ereignissen. Durch die unkoordinierte Kontraktion der Vorhöfe und der Ventrikel kommt es zu Verwirbelungen des Blutes, welche eine Hämostase zur Folge hat. Besonders im Bereich des linken Vorhofohres kommt es so zur Ausbildung von Thromben, welche konsekutiv eine Embolie verursachen können. Das Risiko für einen Schlaganfall ist bei Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern um das 5-fache erhöht. [43, 84] Zur Primärprävention des Schlaganfalls bei Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern wurde aus diesem Grund ein Score entwickelt, welche das statistische Risiko für einen Schlaganfall, eine *transitorisch ischämische Attacke* (TIA), oder eine systemische Embolie, abhängig von weiteren Risikofaktoren vorhersagen soll und eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Entscheidung zu einer Antikoagulation darstellt. [63] Ein hoher Punktwert im Score korreliert mit dem Risiko eines thrombembolischen Ereignisses, eine Antikoagulation zur Primärprävention wird bei Frauen ab einem Score von  $\geq 2$ , bei Männern bei einem Score von  $\geq 1$  empfohlen. [62] (s. Tabelle 1.3)

Zur Prävention von thrombembolischen Ereignissen werden *Vitamin-K-Antagonisten* (VKA)

oder *direkte orale Antikoagulanzen* (DOAK) verwendet. Eine Metanalyse aus 2007 von Hart et. al. zeigte, dass die Therapie mit VKA von Patientinnen oder Patienten mit nicht-valvulärem-VHF das Schlaganfallrisiko um 64% und die Mortalität um 26% senkt. [35] Sie sind aktuell die einzige zugelassene Therapieform zur Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit schweren Mitralklappenstenosen und künstlichen Herzklappen. Die Therapie mit VKA erfordert allerdings eine engmaschige Kontrolle der *International Normalized Ratio* (INR). Bei gutem VKA-Management und einer adäquaten Dosierung im hohen therapeutischen Bereich haben die VKA eine ähnliche Wirksamkeit in der Prävention von ischämischen Schlaganfällen wie die DOAK [20, 32, 95], haben jedoch ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen im Vergleich zu DOAK. [1, 95]

Direkte orale Antikoagulanzen wie Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban haben in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung gewonnen. Ihr Vorteil liegt unter anderem in der festen Dosierung, ohne stetige Kontrolle des therapeutischen Bereiches mittels INR und in weniger Nahrungsmittelinteraktionen. Eine Metaanalysen über die vier zulassungsrelevanten, randomisierten, kontrollierten Studien der DOAK konnte ein signifikantes niedrigeres Risiko für ischämische Schlaganfälle/systemische Ischämien (19%), eine Reduktion von 51% an hämorrhagischen Schlaganfällen und eine 10% Reduktion der Gesamtmortalität zeigen. [90] Sie weisen eine gleiche Risikoreduktion an ischämischen Schlaganfällen wie VKA auf. Im Vergleich zu den VKA konnte eine signifikante 52% Reduktion an intrakraniellen Blutungen, eine nicht-signifikante 14% Reduktion an schweren Blutungen, jedoch auch eine 25% Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Blutungen gesehen werden. [90]

Um das Blutungsrisiko bei Patientinnen und Patienten mit VHF, die eine Antikoagulation erhalten, abschätzen zu können wurde der HAS-BLED Score entwickelt. Der Score hilft, das Risiko schwerwiegender Blutungen abzuschätzen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen. Die einzelnen Komponenten des HAS-BLED Scores umfassen die in Tabelle 1.4 dargestellten Variablen. [85]

Der Score reicht von 0 bis 9, wobei höhere Werte auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hinweisen. [10, 109] Ein HAS-BLED Score von  $\geq 3$  gilt als hohes Risiko. Diese Risikobewertung sollte allerdings nicht zur Ablehnung einer *oralen Antikoagulation* (OAK) führen, da der

## Kapitel 1. Einleitung

| Risikofaktor   | Punktwert |
|--|-----------|
| C = Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)          | 1         |
| H = Hypertension (arterielle Hypertonie)                 | 1         |
| A2 = Age (Alter) $\geq 75$                               | 2         |
| D = Diabetes mellitus                                    | 1         |
| S2 = Stroke/TIA (stattgehabter Schlaganfall/TIA)         | 2         |
| V = Vascular Disease (vaskuläre Vorerkrankung, z.B. KHK) | 1         |
| A = Age (Alter) 65-74                                    | 1         |
| Sc = Sex category, female (weibliches Geschlecht)        | 1         |

**Tabelle 1.3 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score**  
TIA: Transitorische ischämische Attacke

klinische Nutzen der OAK bei diesen Patientinnen und Patienten noch größer ist. Es sollte stattdessen die Aufmerksamkeit auf die modifizierbaren Blutungsrisikofaktoren gelenkt werden und diese bei jedem Patientinnen- oder Patientenkontakt behandelt und neu bewertet werden. [15, 61]

| Risikofaktor  | Punktwert  |
|---|------------|
| Hypertension (Bluthochdruck)                                  | 1          |
| Abnormal renal/liver function (abnorme Nieren-/Leberfunktion) | je 1 Punkt |
| Stroke (Schlaganfall)   | 1          |
| Bleeding (Blutungen)  | 1          |
| Labile INR (instabiler INR-Wert)                              | 1          |
| Elderly (Alter 65 Jahre)                                      | 1          |
| Drugs/alcohol (Medikamente/Alkohol)                           | je 1 Punkt |

**Tabelle 1.4 HAS-BLED Score**

Neben der Prävention von thrombembolischen Ereignissen spielt die Lebensstiländerung eine wichtige Rolle in der Behandlung des Vorhofflimmerns. Übergewicht/Adipositas hat nicht nur eine hohe Koinzidenz mit anderen Risikofaktoren, wie der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus oder dem *obstruktiven Schlafapnoesyndrom* (OSAS), sondern stellt auch einen eigenständigen Risikofaktor dar. [6, 52] Jede Erhöhung des *Body Mass*

*Index* (BMI) um 5 kg/m<sup>2</sup> geht mit einem 10-30% höherem Risiko für ein VHF einher. [81, 107] Adipositas scheint zusätzlich das Risiko für VHF-Rezidive nach einer Katheterablation zu erhöhen. [14, 50, 106] Viele Studien konnten zeigen, dass moderate körperliche Aktivität das kardiovaskuläre Risiko verringert [59, 72], der genaue Effekt auf das Risiko für VHF oder VHF-Rezidive ist aber noch unsicher. [89] Exzessive körperliche Belastung sollte jedoch vermieden werden. [77] Alkoholabstinenz kann die Rezidivrate für VHF verringern [101], während es unwahrscheinlich erscheint, dass Kaffeekonsum VHF verursacht oder verschlimmert. [17]

Die optimale Einstellung der modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren scheint obligat. [6] Dazu gehören insbesondere eine gute Einstellung der arteriellen Hypertonie, eine optimale Therapie der Herzinsuffizienz, der KHK, des Diabetes mellitus und des OSAS, sowie die oben erwähnte Gewichtsreduktion. [83]

### 1.3 Fragestellung

Das POLARx Kryoablationssystem (Boston Scientific, St. Paul, MN, USA) wurde im Vergleich zum Arctic Front Advance (pro) Kryoballon der 4. Generation (AF-CB4) (Medtronic, Inc., MN, USA) mit neuen Charakteristika ausgestattet und verfolgt das Ziel die Kryoablation der Pulmonalvenen noch sicherer und effektiver durchzuführen. Erste, kleinere Studien haben sich bereits der Effektivität und Sicherheit des POLARx-Ablationssystems gewidmet [3] und dieses mit dem AF-CB4 verglichen. [21, 88, 100] In der vorliegenden Untersuchung sollen folgende Fragen in einer größeren Studienpopulation untersucht und beantwortet werden:

- (i) Wie sicher ist das neue POLARx-Ablationssystem im Hinblick auf akute Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes?
- (ii) Wie effektiv ist das neue POLARx-Ablationssystem im Hinblick auf akute Ablationserfolge der Pulmonalvenen?

## Kapitel 1. Einleitung

- (iii) Gibt es Unterschiede in der Effektivität und Sicherheit zwischen dem POLARx-Ablationssystem und AF-CB4?
- (iv) Gibt es Unterschiede der prozeduralen Daten zwischen den beiden Ablationssystemen hinsichtlich der Prozedurdauer, der Rate an Echtzeit-TTI-Aufnahmen, der minimalen Ballontemperatur oder anderen prozedural erhobenen Daten?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine monozentrisch, prospektiv angelegte, nicht randomisierte Fall-Kontroll-Studie. Es wurden 205 Patientinnen und Patienten mit symptomatischem, medikamentös therapierefraktärem, paroxysmalem oder kurzanhaltend persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen, die stationär zu einer kryobasierten Pulmonalvenenisolation in der Sektion Elektrophysiologie der Klinik für Rhythmologie des *Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)*, Campus Lübeck, aufgenommen wurden. Alle Patientinnen und Patienten wiesen ein dokumentiertes Vorhofflimmern auf. Seit dem 5. August 2020 wurden 103 konsekutive Patientinnen und Patienten mit dem POLARx Kryoablation System (Boston Scientific) therapiert und der Fallgruppe zugeteilt. In der Zeit vom 05.11.2019 - 27.07.2020 wurden 102 weitere Patientinnen und Patienten mit dem Arctic Front Advance Pro der 4. Generation (Medtronic) behandelt und dienten als Kontrollgruppe. Die Patientinnen und Patienten wurden nicht randomisiert. Die im Voraus festgelegten Ausschlusskriterien waren eine bereits durchgeführte links-atriale Ablation, ein LA-Diameter von  $> 60$  mm, schwere Herzklappenerkrankungen und eine Kontraindikation für eine postinterventionelle Antikoagulation. (s. Abb. 2.1)

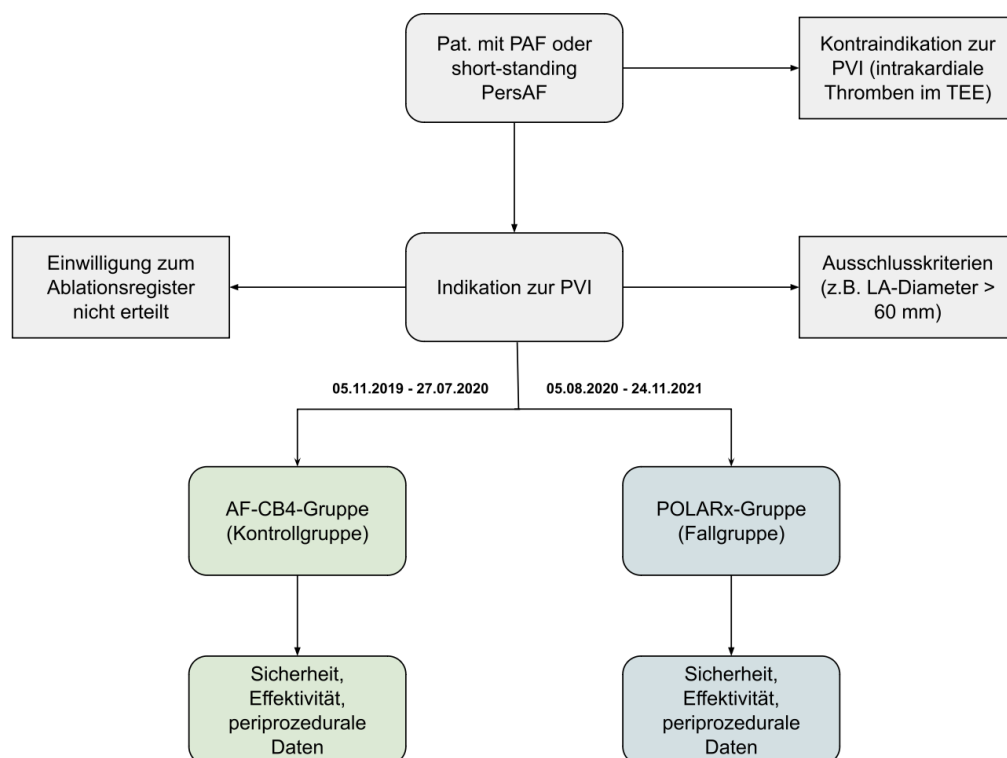
Der primäre Effektivitätseindpunkt war die erfolgreiche Isolation der Pulmonalvene. Des Weiteren wurden das (Wieder-)Auftreten von Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder atrialer Tachykardie bis zur Entlassung, die Anzahl der Echtzeit-TTI-Aufnahmen, die Nadir-Temperatur während der Ablation, die Prozedurdauer und weitere prozedurale Daten erhoben und ausgewertet. (s. Tabelle 3.2 und Tabelle 3.4)

Der primäre Sicherheitsendpunkt war zusammengesetzt aus dem Tod, zerebrovaskulären

## Kapitel 2. Material und Methoden

Ereignissen und schweren, ablationsbedingten Nebenwirkungen bis zur Entlassung der Patientin oder des Patienten, einschließlich Luftembolie, Blutung, Lähmung des N.phrenicus und AV-Block III°. (s. Tabelle 3.3)

Alle Patientinnen und Patienten stimmten der Aufnahme in das Lübecker Ablationsregister schriftlich zu. Die Patientendaten wurden anonymisiert gespeichert. Die vorliegende Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission bewilligt (Ethikantrag-Nr.: WF-028/15) und in Übereinstimmung mit den ethischen Standards, welche in der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1964 und in ihren späteren Änderungen festgelegt sind, durchgeführt.



**Abbildung 2.1 Flussdiagramm ICE-AGE-1 Studie**

PAF: Paroxysmales Vorhofflimmern, PersAF: Persistierendes Vorhofflimmern, PVI: Pulmonalvenenisolation, TEE: Transösophageale Echokardiographie, LA: Linkes Atrium, AF-CB4: Artic Front Kryoballon der 4. Generation

## 2.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten der Fallgruppe (*POLARx-Gruppe*) erfolgte seit dem 5. August 2020 prospektiv. Sowohl die Baseline-Daten als auch die Ablations- und Entlassdaten wurden durch eine studienspezifische Identifikationsnummer anonymisiert in die CentraXX Datenbank (KAIROS GmbH, Bochum) des Lübecker Ablationsregisters eingetragen. 102 konsekutive, zuvor mit dem AF-CB4-Ablationssystem behandelten Patientinnen oder Patienten, dienten als Kontrollgruppe. Auch diese Daten wurden durch eine studienspezifische Identifikationsnummer anonymisiert in der CentraXX Datenbank gespeichert. Unvollständige Daten wurden dem Krankenhausinformationssystem ORBIS (DH Healthcare GmbH, Bonn) entnommen.

Die Baseline-Daten umfassen demographische Informationen (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, resultierender BMI), kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus), sowie weitere Komorbiditäten und Vorerkrankungen. Auch die Aufnahmemedikation und die aktuellen Laborwerte wurden dokumentiert. Bei jeder Patientin und jedem Patienten wurde die Ausprägung der Vorhofflimmersymptomatik durch die EHRA-Klassifikation abgebildet und ein entsprechender CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und HAS-BLED-Score errechnet. (s. Tabelle 3.1)

Während der Katheterablation wurden die Prozedurdaten erfasst. Diese umfassen unter anderem die Prozedurdauer, die minimale Kryoballon- und Ösophagustemperatur, die Rate an Echtzeit-TTI-Aufnahmen, die Menge des applizierten Kontrastmittels und weitere Daten (s. Tabelle 3.2). Es wurde für jede Pulmonalvene die erfolgreiche Isolation überprüft. Zusätzlich wurden die Ablationsdaten zu den einzelnen Pulmonalvenen erhoben. (s. Tabelle 3.4)

Bei der Entlassung der Patientin oder des Patienten aus der Klinik wurde die Entlassmedikation sowie das klinische Outcome der Ablation dokumentiert.

## 2.3 Präinterventionelles Management

Die Patientinnen und Patienten wurden präinterventionell von den zuständigen Ärztinnen und Ärzten der Klinik für Rhythmologie stationär aufgenommen. Die Aufklärung über

die geplante Pulmonalvenenisolation mittels AF-CB4, respektive POLARx, erfolgte am Aufnahmetag oder bereits im Rahmen der Voruntersuchung in der kardiologischen Ambulanz.

Jede Patientin und jeder Patient erhielt eine ausführliche Aufklärung über die Aufnahme in das Lübecker Ablationsregister. Sie willigten schriftlich der Erhebung und wissenschaftlichen Verwendung ihrer Daten ein.

Es wurde eine *transösophageale Echokardiographie* (TEE) zum Ausschluss von intrakardialen Thromben durchgeführt. Das Vorhandensein von Thromben führte zum Ausschluss des/der Patienten/in aus der Studie, eine PVI wurde hier nicht durchgeführt. Zusätzlich wurde der LA-Diameter im TEE bestimmt und Patientinnen oder Patienten mit einem LA-Diameter  $> 60$  mm aus der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren wurden zusätzliche Informationen über eine eventuell vorbestehende Herzklappenerkrankung, einen Vorhofseptumdefekt, ein persistierendes Foramen ovale, einen Perikarderguss und eine eingeschränkte LVEF erhoben.

Die elektrophysiologische Prozedur wurde bei Patientinnen oder Patienten, die mit einem Vitamink-Antagonisten antikoaguliert waren, unter einem therapeutischen INR von 2-3 durchgeführt. Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor mit DOAK therapiert waren, wurde die morgendliche Dosis am Tag der Intervention ausgesetzt.

## 2.4 Ablationsprotokoll

### Intraprozedurales Management

Die Prozedur erfolgte durch erfahrene Ärztinnen und Ärzte der Klinik für Rhythmologie des UKSH. Der Eingriff wurde stets in tiefer Sedierung mittels Propofol, Midazolam und Fentanyl durchgeführt. Zunächst erfolgte die Regionalanästhesie der rechten Regio femoralis mit 2% Lidocain-Lösung. Es konnten nun durch eine ultraschallgesteuerte Punktion der rechten Vena femoralis zwei 8F Schleusen eingelegt werden. Vor der transseptalen Punktion des Vorhofes wurde über die erste Schleuse ein diagnostischer Katheter (7F; Biosense Webster, Inc. Diamond Bar, CA, USA) in den Sinus coronarius eingebracht. Nun

konnte unter fluoroskopischer Kontrolle die transseptale Punktion unter Verwendung einer 8.5F Schleuse (*POLARx-Gruppe*: TSX transseptal delivery system und TSX transseptal needle, Boston Scientific; *AF-CB4-Gruppe*: SL1, St. Jude Medical, Inc.) durchgeführt werden. Der Zugang in das linke Atrium wurde durch eine Kontrastmittelinjektion (Imeron® 300M) über die Punktionsnadel verifiziert und eine selektive Angiographie der PV zur Identifikation der PV-Ostien wurde durchgeführt. Es erfolgte die intravenöse Gabe eines Heparin-Bolus bis eine *Aktivierete Koagulationszeit* (engl. *activated clotting time*) (ACT) von über 300 Sekunden erreicht wurde.

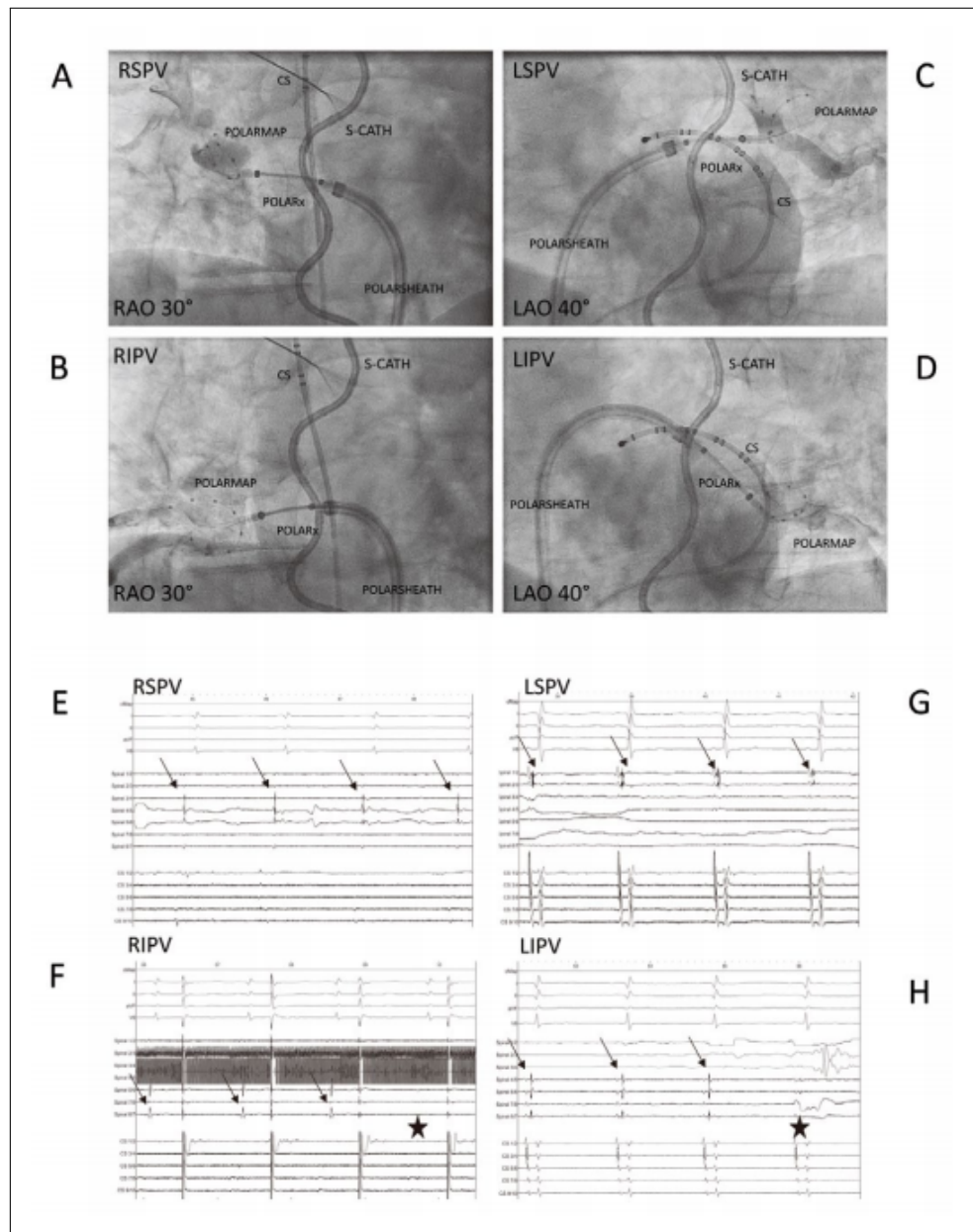
Über den Führungsdraht wurde nun die transseptale Schleuse auf den 15.9F POLARSHEATH (*POLARx-Gruppe*) bzw. auf den 15F Flexcath Advance Sheath (*AF-CB4-Gruppe*) gewechselt und dieser mit einem kontinuierlichen Fluss von 20 Milliliter Heparin pro Stunde gespült.

In der *POLARx-Gruppe* konnte der POLARx-Ballon-Katheter (Boston Scientific) über den POLARSEATH unter Verwendung des Mapping-Katheters (POLARMAP, Boston Scientific) in das Ostium der Pulmonalvene eingelegt werden. In der *AF-CB4-Gruppe* wurde der Arctic Front Advance Pro Kryoballon (Medtronic Inc.) über die Flexcath Advance Schleuse eingebracht. (s. Abb. 2.2)

## Pulmonalvenenisolation

Die folgenden Schritte wurden sowohl in der *POLARx-Gruppe* als auch in der *AF-CB4-Gruppe* durchgeführt:

Die Ablation der einzelnen Pulmonalvenen erfolgte im Uhrzeigersinn (*Linke Superiore Pulmonalvene* (LSPV), *Linke Inferiore Pulmonalvene* (LIPV), *Rechte Inferiore Pulmonalvene* (RIPV), *Rechte Superiore Pulmonalvene* (RSPV)). Der Kryoballon wurde bei der Ablation der LIPV und der RIPV bei 70 Sekunden nach Beginn der Kälteapplikation sanft heruntergezogen. Die Isolation der PV erfolgte nach einem festgelegten *Zeit bis zur Isolation*-Protokoll (engl. *time to isolate TTI*): Die Standarddauer der Kälteapplikation je Pulmonalvene betrug 180 Sekunden. Wenn eine TTI, also eine auf den Ableitungen des Mapping-Katheters sichtbare Isolation der Vene, nach weniger als 60 Sekunden zu erkennen war, wurde die Dauer der Kälteapplikation bei 180 Sekunden belassen. Betrug



**Abbildung 2.2 POLARx basierte PVI [100]**

(A-D) POLARx Ballon, POLARSEATH und POLARMAP während einer PV-Isolation der (A) RSPV, (B) RIPV, (C) LSPV, (D) LIPV bei einem Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Man beachte die, durch die KM-Injektion nachgewiesene, komplette Okklusion der jeweiligen PV. (E-H) Periprozedurale Ableitungen des CS-Katheters, des spiralförmigen POLARMAP-Katheters und der Ableitungen I, II, aVF und V6 des EKGs. Die Pfeile markieren die PV-Signale, die Sterne in (E) und (H) markieren den Moment der PVI während der Kälteapplikation.

PVI: Pulmonalvenenisolation, PV: Pulmonalvene, R/LSPV: Rechte/Linke superiore PV, R/LIPV: Rechte/Linke inferiore PV, KM: Kontrastmittel, EKG: Elektrokardiogramm, CS: Coronarsinus, RAO: rechts anterior oblique, LAO: links anterior oblique

die TTI in der ersten Kälteapplikation allerdings mehr als 60 Sekunden oder konnte keine Echtzeit-TTI nachgewiesen werden, wurde eine zusätzliche Kälteapplikation (engl. Bonus-Freeze) von 180 Sekunden durchgeführt (s. Tabelle 2.1). Nachdem der Kryoballon in der jeweiligen Pulmonalvene platziert wurde, konnte die Lage und die Okklusion der PV vor Beginn der Kälteapplikation mittels Injektion von Kontrastmittel fluoroskopisch kontrolliert werden. Die Kälteapplikation wurde nun, bei korrekter Lage und korrekter Okklusion, gestartet und nach 5-10 Sekunden durch eine weitere Kontrastmittelgabe verifiziert (s. Abschnitt 2.6). Konnte eine stabile Okklusion nachgewiesen werden, wurde die reguläre Kälteapplikationsdauer von 180 Sekunden eingehalten. Konnte keine optimale Okklusion detektiert werden, wurde die Lage des Ballons durch eine leichte Repositionierung korrigiert und mittels einer dritten Kontrastmittelgabe verifiziert oder die Kälteapplikation abgebrochen und ein neuer Versuch gestartet.

Der prozedurale Endpunkt war der durch den Mapping-Katheter nachgewiesene Eintrittsblock der einzelnen PV nach der Kälteapplikation. Wenn die Patientin oder der Patient während der Ablation ein VHF aufwies, wurde eine elektrische Kardioversion zur Überführung in einen Sinusrhythmus nach der letzten Kälteapplikation durchgeführt, gefolgt von einer erneuten Kontrolle des Eintrittsblocks aller PV. Nach dem Schleusenzug wurde eine Z-Naht und ein Druckverband zur Vermeidung von postinterventionellen Blutungen angelegt.

## Sicherheitsalgorithmen

Die Prozedur erfolgte unter kontinuierlicher Überwachung des Blutdrucks, der Herzfrequenz, der peripheren Sauerstoffsättigung und der Körpertemperatur. Es erfolgte zusätzlich ein kontinuierliches Monitoring der Ösophagustemperatur über eine Ösophagussonde (CIRCA S-CATH; Circa Scientific, Englewood, CO, USA). Der Grenzwert für die minimale Ösophagustemperatur wurde auf 15°C festgelegt. [28] Sobald diese Temperatur während der Kälteapplikation unterschritten wurde, wurde diese zur Vermeidung von Ösophagusläsionen abgebrochen.

Während der Ablation der septalen, respektive rechten Pulmonalvenen erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Nervus phrenicus Aktivität unter Verwendung eines in die Ve-

Kapitel 2. Material und Methoden
 

---

na cava superior eingelegten diagnostischen Katheters (7F; Webster TM, Biosense Webster, Inc.). Dieser stimuliert den Nervus phrenicus und seine Aktivität kann sowohl über die taktile Kontraktion des Diaphragmas als auch über die Ableitung der erzeugten Muskelaktivität (engl.: *Compound Motor Action Potential* (CMAP)) visuell überwacht werden. In der *POLARx-Gruppe* wurde zusätzlich der neue DMS verwendet. Die Stimulation wurde auf die maximale Stärke und Pulsbreite (12 mA; 2,9 ms) und eine Zykluslänge von 1200 ms eingestellt. Bei dem Verlust oder bei Abschwächung der taktilen Diaphragmakontraktion wurde die Kälteapplikation unterbrochen. Ebenfalls erfolgte ein Abbruch der Applikation bei einem Abfall der Amplitude des CMAP um  $\geq 30\%$  bzw. bei einer Abschwächung der Diaphragmabewegung im DMS (*POLARx-Gruppe*) von  $\geq 40\%$ . Im Falle einer anhaltenden Phrenicuslähmung wurde kein weiterer Versuch einer Kryoablation unternommen. Der Grenzwert für die minimale Ballontemperatur betrug  $-60^{\circ}\text{C}$  in der AF-CB4-Gruppe und  $-70^{\circ}\text{C}$  in der POLARx-Gruppe. (s. Tabelle 2.1)

|   |   |
|---|---|
| Ablationsreihenfolge                      | LSPV, LIPV, RIPV, RSPV  |
| Ablationsdauer                            | TTI < 60 s: 180 Sekunden<br>TTI > 60 s oder keine Echtzeit-TTI:<br><i>Bonus-Freeze</i> von 180 Sekunden |
| Fluoroskopische Lagekontrolle des Ballons | 5-10 s nach Energiebeginn   |
| Cutoff-Wert $T_{\text{Ösophagus}}$        | $15^{\circ}\text{C}$  |
| Cutoff-Wert $T_{\text{minimum Ballon}}$   | POLARx $-70^{\circ}\text{C}$<br>AF-CB4 $-60^{\circ}\text{C}$  |
| Cutoff-Werte Phrenicusstimulation         | Verlust der Phrenicusstimulation<br>CMAP-Abfall $\geq 30\%$<br>DMS Abschwächung $\geq 40\%$             |
| Angestrebte ACT                           | > 300 Sekunden  |

**Tabelle 2.1 Ablationsprotokoll**

L/RIPV: Linke/Rechte inferiore Pulmonalvene, L/RSPV: Linke/Rechte superiore Pulmonalvene, TTI: Zeit zur Isolation (engl. time to isolate), AF-CB4: Arctic Front Kryoballon 4. Generation, CMAP: Compound Motor Action Potential, DMS: Diaphragmabewegungssensor (engl. Diaphragm Movement Sensor), ACT: Aktivierte Gerinnungszeit (engl. Activated Clotting Time), T: Temperatur, s: Sekunde

## 2.5 Postinterventionelles Management

Im Anschluss der Prozedur wurde bei jeder Patientin und jedem Patienten eine *trans-thorakale Echokardiographie* (TTE) zum Ausschluss eines Perikardergusses durchgeführt. Diese wurde sowohl ein bis zwei Stunden nach der Intervention, als auch am ersten postinterventionellen Tag wiederholt. Der Druckverband konnte vier Stunden nach der Prozedur entfernt werden, die Fäden der Z-Naht konnten am ersten postinterventionellen Tag gezogen werden. Der Herzrhythmus wurde bei allen Patienten stationär dokumentiert.

Patienten, die vor der Prozedur mit einem Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert waren und postprozedural einen  $\text{INR} < 2,0$  aufwiesen, wurde ein niedermolekulares Heparin bis zur Einstellung eines therapeutischen  $\text{INR}$  von 2-3 verabreicht. Bei Patienten, die zuvor mit einem DOAK therapiert waren, wurde die DOAK-Therapie vier Stunden nach der Ablation wieder aufgenommen. Eine orale Antikoagulation zur Vermeidung von kardioembolischen Ereignissen erfolgte bei allen Patienten für mindestens drei Monate, danach erfolgte sie abhängig vom individuellen  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score.

Eine orale antiarrhythmische Therapie wurde zur Rhythmusstabilisierung in der Einheilungsphase für drei Monate (re-)initiiert. Zur Prophylaxe von reflux- oder ablationsbedingten ösophagealen Läsionen wurde die Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors für sechs Wochen empfohlen.

## 2.6 Definitionen

### Komplikationen

Alle periprozeduralen Komplikationen wurden dokumentiert und analysiert. Als periprozedurale Komplikationen wurden alle Komplikationen definiert, die sowohl während der Prozedur als auch bis zur Entlassung der Patientin oder des Patienten aufgetreten sind. Major-Komplikationen wurden als Ereignisse definiert, welche zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der Patientin oder des Patienten oder zu dessen Tod führten. Ebenso wurden Komplikationen als Major-Komplikationen gewertet, welche eine Intervention zur Behandlung zur Folge hatten oder den Krankenhausaufenthalt um mehr als 48 Stunden verlän-

gerte. [12] Alle anderen Komplikationen wurden als Minor-Komplikationen definiert. (s. Tabelle 3.3)

## Pop-Out-Phänomen

Als Pop-Out-Phänomen wurde die Dislokation des Kryoballons aus dem Pulmonalvenenostium in den ersten Sekunden nach dem Start der Kälteapplikation definiert. Die Lagekontrolle des Ballons erfolgte dabei durch eine zweite kontrastmittelgestützte Fluoroskopie 5-10 Sekunden nach Initiierung der Kälteapplikation.

## 2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mit der Statistiksoftware SPSS Version 29.0 (IBM SPSS Statistics) durchgeführt. Qualitativ-kategorische Variablen wurden als absolute oder relative Häufigkeiten angegeben (n, %). Der Vergleich der Gruppen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest nach Pearson oder bei nicht ausreichender Gruppengröße mit dem Exakten Test nach Fischer. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung oder als Median inklusive Spannweite angegeben. Der Gruppenvergleich erfolgte mit dem Student's t-test. Alle p-Werte sind zweiseitig und es galt eine statistische Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeiten von  $p < 0.05$ .

## 3 Ergebnisse

In dem Zeitraum von November 2019 bis Juli 2020 bzw. August 2020 bis November 2021 unterzogen sich 205 konsekutive Patientinnen und Patienten einer kryobasierten PVI mittels AF-CB4 (n=102) bzw. POLARx-Kryoballon (n=103). Die Ergebnisse im Hinblick auf die definierte Fragestellung und weitere Ableitungen werden im Folgenden dargestellt.

### 3.1 Basischarakteristika

Die erhobenen Basischarakteristika der Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 3.1 dargestellt. Das mittlere Alter der 103 Patientinnen und Patienten der POLARx-Gruppe betrug  $68,7 \pm 10,2$  Jahre. Von diesen Patientinnen oder Patienten hatten 47 das weibliche Geschlecht (46%). 51% der POLARx-Gruppe wiesen ein paroxysmales Vorhofflimmern auf, während 49% ein persistierendes VHF zugewiesen wurde. Die mittlere Größe des linken Vorhofes betrug  $32,9 \pm 11,4$  ml/m<sup>2</sup>. 11 der 103 Patientinnen oder Patienten (11%) wiesen eine systolische Herzinsuffizienz, 76 der 103 Patientinnen oder Patienten (74%) wiesen einen arteriellen Hypertonus und 12 der 103 Patientinnen oder Patienten (12%) wiesen einen Diabetes mellitus Typ II auf. Bei 29 Patientinnen oder Patienten (28%) war eine Koronare Gefäßkrankheit bekannt. Der mediane CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zum Zeitpunkt der Kryoablation betrug 2.

Das mittlere Alter der 102 Patientinnen und Patienten der AF-CB4-Gruppe betrug  $65,7 \pm 12$  Jahre. Von diesen Patientinnen oder Patienten hatten 39 das weibliche Geschlecht (38%). 42 der 103 Patientinnen oder Patienten (41%) wiesen ein paroxysmales Vorhofflimmern auf. Die mittlere Größe des linken Vorhofes in der AF-CB4-Gruppe betrug  $31,7 \pm 9,8$

## Kapitel 3. Ergebnisse

ml/m<sup>2</sup>. 15 der 102 Patientinnen oder Patienten (15%) wiesen eine systolische Herzinsuffizienz, 71 der 102 Patientinnen oder Patienten (70%) wiesen einen arteriellen Hypertonus und 11 der 103 Patientinnen oder Patienten (11%) wiesen einen Diabetes mellitus Typ II auf. Bei 27 Patientinnen oder Patienten (26%) war eine Koronare Gefäßkrankheit bekannt. Der mediane CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zum Zeitpunkt der Kryoablation betrug auch in der AF-CB4-Gruppe 2.

Die Basischarakteristika der beiden Gruppen ergaben keinen signifikanten Unterschied (s. Tabelle 3.1) und eigneten sich somit zum Vergleich der beiden angewendeten Ablationssysteme.

| Variable  | POLARx      | AF-CB4     | P-Wert |
|---|-------------|------------|--------|
| Patienten, n  | 103         | 102        | -      |
| Alter, Jahre  | 68.7 ± 10.2 | 65.7 ± 12  | 0.0551 |
| Weibliches Geschlecht, n                            | 47 (46)     | 39 (38)    | 0.3227 |
| Paroxysmales VHF, n                                 | 53 (51)     | 42 (41)    | 0.1620 |
| LA Größe, ml/m <sup>2</sup>                         | 32.9 ± 11.4 | 31.7 ± 9.8 | 0.4201 |
| Systolische Herzinsuffizienz, n                     | 11 (11)     | 15 (15)    | 0.4093 |
| Arterielle Hypertonie, n                            | 76 (74)     | 71 (70)    | 0.5378 |
| DM Typ II, n  | 12 (12)     | 11 (11)    | 1      |
| Koronare Herzkrankheit, n                           | 29 (28)     | 27 (26)    | 0.8757 |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score 0, n   | 9 (9)       | 10 (10)    | 0.827  |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score 1, n   | 21 (20)     | 17 (17)    | 0.439  |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score 2, n   | 32 (31)     | 19 (19)    | 0.300  |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score 3, n   | 29 (28)     | 27 (26)    | 0.787  |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score 4, n   | 5 (5)       | 16 (16)    | 0.106  |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score 5, n   | 6 (6)       | 9 (9)      | 0.410  |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score ≥ 6, n | 1 (1)       | 4 (4)      | 0.171  |

**Tabelle 3.1 Baseline Daten [40]**

Werte sind ausgedrückt als Anzahl (n), n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung  
 AF-CB4: Arctic Front Kryoballon der 4. Generation, DM: Diabetes mellitus, LA: Linkes Atrium, VHF: Vorhofflimmern

## 3.2 Ablationsergebnisse

Insgesamt wurden 416 Pulmonalvenen identifiziert (s. Tabelle 3.2). Vier Patientinnen oder Patienten der AF-CB4-Gruppe wiesen eine *gemeinsame linke Pulmonalvene* (LCPV) auf, während in der POLARx-Gruppe keine LCPV vorhanden war. Die Isolationsrate in der POLARx-Gruppe betrug 99,8%, eine Pulmonalvene verblieb unisoliert. In der AF-CB4-Gruppe betrug die Isolationsrate 100%. In der POLARx-Gruppe konnten bei 49 der 103 Patientinnen oder Patienten (48%) alle Pulmonalvenen im ersten Versuch isoliert werden (*First Attempt All Veins Isolated* (FAAVI)), in der AF-CB4-Gruppe gelang dies bei 51 der 102 Patientinnen oder Patienten (50%) ( $p = 0,781$ ). Die minimale Temperatur des Kryoballons war in der POLARx-Gruppe mit  $-56,1 \pm 8,3$  °C signifikant geringer als in der AF-CB4-Gruppe ( $-46,9 \pm 10,1$  °C,  $p = <0,001$ ). Bei der mit der Temperatursonde im Ösophagus gemessene Temperatur gab es dagegen keinen Unterschied in beiden Gruppen (POLARx:  $31,6 \pm 6,4$  °C vs. AF-CB4:  $32,1 \pm 9,3$  °C,  $p = 0,370$ ). Interessanterweise konnte ebenfalls kein Unterschied in der Zeit bis zur Isolation der Pulmonalvene (*engl. time to isolate* (TTI)) in beiden Gruppen festgestellt werden. Die mittlere TTI in der POLARx-Gruppe betrug  $42,4 \pm 27,7$  Sekunden und in der AF-CB4-Gruppe  $42,2 \pm 28,3$  Sekunden ( $p = 0,919$ ).

Die Rate der Echtzeit-TTI-Aufnahmen, also die Anzahl der in Echtzeit durch den Mapping-Katheter aufgezeichneten Isolationen der einzelnen Pulmonalvenen, lag in der POLARx-Gruppe signifikant höher (292 von 412 Pulmonalvenen (71%)) als in der AF-CB4-Gruppe (184 von 404 Pulmonalvenen (46%),  $p < 0,0001$ ). Es konnte ebenfalls ein Trend zu einer kürzeren Prozedurdauer in der POLARx-Gruppe festgestellt werden ( $p = 0,051$ ). Die mittlere Prozedurdauer in der POLARx-Gruppe betrug  $54,5 \pm 17,1$  Minuten, während sie in der AF-CB4-Gruppe  $59,4 \pm 18,6$  Minuten betrug. Keinen Unterschied gab es bei der Summe der Kälteapplikationsdauern aller Pulmonalvenen bei einer Patientin oder einem Patienten (Total Freezing Time: POLARx:  $203 \pm 68$  Sekunden vs. AF-CB4:  $209 \pm 82$  Sekunden,  $p = 0,255$ ). Zudem konnte kein signifikanter Unterschied in der Menge des applizierten Kontrastmittels beobachtet werden (POLARx:  $70,5 \pm 22,8$  mL vs. AF-CB4:  $75,2 \pm 22,6$  mL,  $p = 0,140$ ). Die Fluoroskopiedauer erwies sich in der POLARx-Gruppe signifikant niedriger als in der AF-CB4-Gruppe (POLARx:  $9,3 \pm 4,3$  Minuten vs. AF-CB4:

## Kapitel 3. Ergebnisse

12,5 ± 9,3 Minuten, p = 0,0018).

Das Pop-Out-Phänomen (s. Kapitel 2.6) wurde in der AF-CB4-Gruppe bei vier Pulmonalvenen beobachtet, während es in der POLARx-Gruppe nicht auftrat. (s. Tabelle 3.4)

| Variable                          | POLARx      | AF-CB4       | P-Wert   |
|-----------------------------------|-------------|--------------|----------|
| Patienten, n                      | 103         | 102          | -        |
| PV, n                             | 412         | 404          | -        |
| Isolierte PV, n                   | 411 (99.8)  | 404 (100)    | 1.000    |
| Anzahl CB-Zyklen bis zur PVI, n   | 1.2 ± 0.4   | 1.2 ± 0.5    | 1.000    |
| Gesamtanzahl CB-Zyklen, n         | 1.2 ± 0.4   | 1.2 ± 0.5    | 1.000    |
| FAAVI, n                          | 49 (48)     | 51 (50)      | 0.781    |
| Minimale CB Temperatur, °C        | -56.1 ± 8.3 | -46.9 ± 10.1 | <0.001*  |
| Minimale Ösophagustemperatur, °C  | 31.6 ± 6.4  | 32.1 ± 9.3   | 0.370    |
| TTI, s                            | 42.4 ± 27.7 | 42.2 ± 28.3  | 0.919    |
| TTI-Aufnahmen, n                  | 292 (71)    | 184 (46)     | <0.0001* |
| Gesamte Kälteapplikationszeit, s  | 203 ± 68    | 209 ± 82     | 0.255    |
| Prozedurdauer, min                | 54.5 ± 17.1 | 59.4 ± 18.6  | 0.051    |
| Gesamte Fluoroskopiezeit, min     | 9.3 ± 4.3   | 12.5 ± 9.3   | 0.0018*  |
| Gesamtmenge an Kontrastmittel, mL | 70.5 ± 22.8 | 75.2 ± 22.6  | 0.140    |

**Tabelle 3.2 Ablationsergebnisse [40]**

Werte sind ausgedrückt als Anzahl (n), n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung  
 AF-CB4: Arctic Front Kryoballon der 4. Generation, CB: Kryoballon, FAAVI: Alle Venen im  
 ersten Versuch isoliert (engl. first attempt all veins isolated), PV: Pulmonalvene, PVI:  
 Pulmonalvenenisolation, TTI: Zeit zur Isolation (engl. time to isolate)

\*: Statistische Signifikanz

### 3.3 Komplikationen

Eine genaue Aufstellung der periprozeduralen Komplikationen kann der Tabelle 3.3 entnommen werden. Als periprozedurale Komplikationen wurden alle Komplikationen definiert, die während der Prozedur oder bis zur Entlassung der Patientin bzw. des Patienten

aufgetreten sind. Diesen wurden zusätzlich in schwerwiegende und moderate Komplikationen unterteilt (s. Abschnitt 2.6).

Bei sowohl 7 Patientinnen und Patienten aus der POLARx-Gruppe, als auch bei 7 Patientinnen und Patienten aus der AF-CB4-Gruppe kam es intraprozedural zu einer Parese des Nervus phrenicus ( $p = 1$ ). Bei allen 7 Patientinnen oder Patienten in der POLARx-Gruppe hielt die Phrenicusparese bis zur Entlassung an, während in der AF-CB4-Gruppe 3 Patientinnen oder Patienten mit einer Lähmung des N. phrenicus entlassen wurden ( $p = 0,332$ ). Die Phrenicusparese der übrigen 4 Patientinnen oder Patienten aus der AF-CB4-Gruppe erholte sich entweder vor der Entlassung aus dem Krankenhaus ( $n = 2$ ) oder sogar vor dem Ende der Prozedur ( $n = 2$ ). Bei einem Patienten aus der POLARx-Gruppe kam es vor der Ablation der RSPV zur Phrenicusparese und die RSPV blieb unisoliert. Bei allen anderen Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt des Auftretens der Phrenicusparese bereits alle Pulmonalvenen isoliert.

Bei einer Patientin aus der AF-CB4-Gruppe kam es postinterventionell zu einer Perikardtamponade (1%), welche durch eine Perikardpunktion mit der Anlage einer Drainage für zwei Tage therapiert wurde. In der POLARx-Gruppe trat diese Komplikation nicht auf ( $p = 0,498$ ). Ebenfalls kam es bei einer Patientin aus der AF-CB4-Gruppe zu einem retroperitonealen Hämatom (1%) im Rahmen einer venösen Sickerblutung. Es wurden zwei Erythrozytenkonzentrate bei einem Hämoglobinabfall von 5 g/dl transfundiert. Ein chirurgischer Interventionsbedarf bestand nicht. Die POLARx-Gruppe hatte keine schwerwiegenden Blutungskomplikationen zu verzeichnen ( $p = 0,498$ ).

Bei einer Patientin aus der AF-CB4-Gruppe kam es zu einer Perikardtamponade, welche zunächst punktiert und drainiert wurde. Bei anhaltender Tamponade und Kreislaufinstabilität wurde die Entscheidung zur herzchirurgischen Intervention getroffen. Die Patientin verstarb fünf Wochen später an einem Multiorganversagen (1%,  $p = 0,498$ ).

Zwei Patienten aus der POLARx-Gruppe erlitten postinterventionell einen Schlaganfall bzw. eine TIA (2%). Nach computertomographischer Kontrolle konnten die Patienten in einem guten Allgemeinzustand aus dem Krankenhaus entlassen werden. In der AF-CB4-Gruppe kam zu keinem Schlaganfall, respektive TIA ( $p = 0,498$ ).

Ein Patient aus der POLARx-Gruppe erlitt einen AV-Block III° (1%). Bei anhaltendem sekundären Ersatzrhythmus erfolgte die Anlage eines temporären Herzschrittmacherka-

bels und im Verlauf die Implantation eines Herzschrittmachers.

Eine Patientin aus der POLARx-Gruppe wies postinterventionell eine leichte Blutung in der Leiste auf (1%). Sonographisch zeigte sich freie Flüssigkeit in einem Areal von 5 x 5 cm. Laborchemisch zeigte sich ein Abfall des Hämoglobinwertes von 14,1 mg/dl auf 10,0 mg/dl. Die Patientin präsentierte sich im Verlauf stets hämodynamisch stabil und es ergab sich bei stabilen Hämoglobinwerten kein Interventionsbedarf. In der AF-CB4-Gruppe kam es zu keiner leichten Blutungskomplikation ( $p = 0,538$ ).

In der POLARx-Gruppe kam es bei zwei Patienten zu einer transienten Luftembolie der Koronargefäße (2%), in der AF-CB4-Gruppe trat diese Komplikation nicht auf ( $p = 0,498$ ). Der eine Patient zeigte eine ST-Strecken-Elevation nach Isolation der LIPV, mutmaßlich durch eine Luftembolie mit einer Normalisierung der EKG innerhalb von 10 Minuten. Der andere Patient präsentierte sich mit einer hämodynamisch relevanten ventrikulären Tachykardie bei einer Luftembolie des Ramus interventricularis anterior (RIVA). Nach coronarangiographischer Darstellung und mehrfacher Defibrillation stabilisierte sich der Patient und zeigt im weiteren Verlauf eine gute Kontraktilität des linken Ventrikels.

Bei einer Patientin der POLARx-Gruppe entwickelte sich im Verlauf ein Aneurysma spurium (1%), in der AF-CB4-Gruppe trat diese Komplikation bei zwei Patienten auf (2%,  $p = 0,6621$ ).

Die Anzahl sowohl der schwerwiegenden, als auch der moderaten Komplikationen unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant (Major Komplikationen: POLARx: 10 vs. AF-CB4: 7,  $p = 0,614$ ; Minor Komplikationen: POLARx: 4 vs. AF-CB4: 6,  $p = 0,538$ ).

### 3.4 Ablationsergebnisse nach einzelner Pulmonalvene

Die Ablationsergebnisse der einzelnen Pulmonalvenen sind der Tabelle 3.4 zu entnehmen. Ein signifikanter Unterschied konnte in der minimalen Kryoballontemperatur detektiert werden. Dieser Unterschied ließ sich bei der Ablation aller PV nachweisen (LSPV: POLARx  $-57.1 \pm 6.8$  vs. AF-CB4  $-48 \pm 9.6$ ,  $p = <0,0001$ ; LIPV: POLARx  $-55.2 \pm 5.4$  vs. AF-CB4  $-45 \pm 10.4$ ,  $p = <0,0001$ ; RSPV: POLARx  $-55.1 \pm 12.6$  vs. AF-CB4  $-49.5 \pm$

| Variable   | POLARx  | AF-CB4 | P-Wert |
|--|---------|--------|--------|
| Patienten, n   | 103     | 102    |        |
| <b>Major Komplikationen, n</b>                         | 10 (10) | 7 (7)  | 0.614  |
| Herztamponade, n                                       | 0       | 1 (1)  | 0.498  |
| Schwere Blutung, n                                     | 0       | 1 (1)  | 0.498  |
| Anhaltende Phrenicusparese, n                          | 7 (7)   | 3 (3)  | 0.332  |
| Schlaganfall/TIA, n                                    | 2 (2)   | 0      | 0.498  |
| AV-Block III° mit Intervention, n                      | 1 (1)   | 0      | 1.000  |
| Tod, n   | 0       | 1 (1)  | 0.498  |
| <b>Minor Komplikationen, n</b>                         | 4 (4)   | 6 (6)  | 0.538  |
| Leichte Blutung, n                                     | 1 (1)   | 0      | 0.538  |
| Perikarderguss, n                                      | 0       | 0      | 1.000  |
| Transiente Luftembolie, n                              | 2 (2)   | 0      | 0.498  |
| Aneurysma spurium, n                                   | 1 (1)   | 2 (2)  | 0.621  |
| Transiente Phrenicusparese (bis zur Entlassung), n     | 0       | 2 (2)  | 0.246  |
| Transiente Phrenicusparese (bis zum Ende der Prozedur) | 0       | 2 (2)  | 0.246  |

**Tabelle 3.3 Periprozedurale Komplikationen [40]**

Werte sind ausgedrückt als Anzahl (n), n (%)

AF-CB4: Arctic Front Kryoballon der 4. Generation, AV: Atrioventrikulär, TIA: Transitorisch ischämische Attacke

## Kapitel 3. Ergebnisse

10.4,  $p = 0,0006$ ; RIPV: POLARx  $-56.7 \pm 6.2$  vs. AF-CB4  $-44.9 \pm 9.6$ ,  $p = <0,0001$ ). Ebenfalls wies die POLARx-Gruppe eine höhere Rate an TTI-Aufnahmen auf. Dies ist die Anzahl der in Echtzeit durch den Mapping-Katheter aufgezeichneten Isolationen der einzelnen Pulmonalvenen. Die Rate der TTI-Aufnahmen war für die LIPV (POLARx 78,6% vs. AF-CB4 57,8%,  $p = 0,0056$ ), die RSPV (POLARx 63,1% vs. AF-CB4 39,2%,  $p = 0,0008$ ) und die RIPV (POLARx 65% vs. AF-CB4 38,4%,  $p = <0,0001$ ) signifikant, während es bei der LSPV nur einen Trend zu höheren Raten an TTI-Aufnahmen gab (POLARx 77,6% vs. AF-CB4 62,7%,  $p = 0,0609$ ).

Einen Trend zu kürzeren Zeiten bis zur Pulmonalvenenisolation (PVI) konnte für die LIPV der POLARx-Gruppe festgestellt werden (POLARx:  $37.4 \pm 23.2$  vs. AF-CB4:  $31.6 \pm 19.9$ ,  $p = 0,0591$ ).

Das Pop-Out-Phänomen (s. Abschnitt 2.6) trat in der AF-CB4-Gruppe vier Mal auf, einmal während der Ablation der LSPV und drei Mal während der Ablation der RIPV. In der POLARx-Gruppe kam es zu keinem Pop-Out-Phänomen.

In allen weiteren erhobenen Parametern der einzelnen Pulmonalvenen konnte kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen festgestellt werden. (s. Tabelle 3.4)

| Variable                         | POLARx          | AF-CB4         | P-Wert      |
|----------------------------------|-----------------|----------------|-------------|
| <b>LSPV, n</b>                   | <b>103</b>      | <b>98</b>      |             |
| Anzahl CB-Zyklen bis zur PVI, n  | $1.2 \pm 0.5$   | $1.3 \pm 0.6$  | 0.1999      |
| Gesamtanzahl CB-Zyklen, n        | $1.2 \pm 0.5$   | $1.3 \pm 0.6$  | 0.1999      |
| FAVI, n                          | 78 (76)         | 76 (78)        | 0.8678      |
| Bonus-Freeze-Zyklen, n           | 24 (23.3)       | 21 (21.4)      | 0.8658      |
| Minimale CB Temperatur, °C       | $-57.1 \pm 6.8$ | $-48 \pm 9.6$  | $<0.0001^*$ |
| Minimale Ösophagustemperatur, °C | $31.6 \pm 5.6$  | $32.2 \pm 8.7$ | 0.5597      |
| TTI, s                           | $44.6 \pm 21.8$ | $50 \pm 32$    | 0.1618      |
| TTI-Aufnahmen, n                 | 80 (77.6)       | 64 (62.7)      | 0.0609*     |
| Gesamte Kälteapplikationszeit, s | $217 \pm 72$    | $219 \pm 102$  | 0.8721      |
| Pop-Out-Phänomen, n              | 0               | 1 (1)          | 0.4876      |
| <b>LIPV, n</b>                   | <b>103</b>      | <b>98</b>      |             |

## Kapitel 3. Ergebnisse

| Variable                         | POLARx       | AF-CB4            | P-Wert   |
|----------------------------------|--------------|-------------------|----------|
| Anzahl CB-Zyklen bis zur PVI, n  | 1.1 ± 0.3    | 1.2 ± 0.5         | 0.0854   |
| Gesamtanzahl CB-Zyklen, n        | 1.1 ± 0.3    | 1.2 ± 0.5         | 0.0854   |
| FAVI, n                          | 90 (87)      | 85 (87)           | 1.000    |
| Bonus-Freeze-Zyklen, n           | 12 (11.7)    | 12 (12.2)         | 1.000    |
| Minimale CB Temperatur, °C       | -55.2 ± 5.4  | -45 ± 10.4        | <0.0001* |
| Minimale Ösophagustemperatur, °C | 28.2 ± 8.8   | 29.8 ± 11.7       | 0.2730   |
| TTI, s                           | 37.4 ± 23.2  | 31.6 ± 19.9       | 0.0591   |
| TTI-Aufnahmen, n                 | 81 (78.6)    | 59 (57.8)         | 0.0056*  |
| Gesamte Kälteapplikationszeit, s | 191 ± 50     | 198 ± 68          | 0.4051   |
| Pop-Out-Phänomen, n              | 0            | 0                 | 1.000    |
| <b>LCPV, n</b>                   | <b>0</b>     | <b>4</b>          |          |
| Anzahl CB-Zyklen bis zur PVI, n  | -            | 1.5 (1, 2)        |          |
| Gesamtanzahl CB-Zyklen, n        | -            | 1.5 (1, 2)        |          |
| FAVI, n                          | -            | 2 (50)            |          |
| Bonus-Freeze-Zyklen, n           | -            | 2 (50)            |          |
| Minimale CB Temperatur, °C       | -            | -47.5 (-45, -61)  |          |
| Minimale Ösophagustemperatur, °C | -            | 33.2 (11.5, 36.5) |          |
| TTI, s                           | -            | -                 |          |
| TTI-Aufnahmen, n                 | -            | 0 (0)             |          |
| Gesamte Kälteapplikationszeit, s | -            | 198 (150, 360)    |          |
| Pop-Out-Phänomen, n              | -            | 0                 |          |
| <b>RSPV, n</b>                   | <b>103</b>   | <b>102</b>        |          |
| Anzahl CB-Zyklen bis zur PVI, n  | 1.2 ± 0.4    | 1.1 ± 0.4         | 0.0750   |
| Gesamtanzahl CB-Zyklen, n        | 1.2 ± 0.4    | 1.1 ± 0.4         | 0.0750   |
| FAVI, n                          | 85 (83)      | 88 (86)           | 0.5644   |
| Bonus-Freeze-Zyklen, n           | 16 (15.5)    | 13 (12.7)         | 0.6892   |
| Minimale CB Temperatur, °C       | -55.1 ± 12.6 | -49.5 ± 10.4      | 0.0006*  |
| Minimale Ösophagustemperatur, °C | 33.9 ± 3.6   | 33.7 ± 8.5        | 0.8263   |
| TTI, s                           | 42.8 ± 35    | 39.3 ± 28.3       | 0.4323   |
| TTI-Aufnahmen, n                 | 65 (63.1)    | 40 (39.2)         | 0.0008*  |

## Kapitel 3. Ergebnisse

| Variable                         | POLARx      | AF-CB4      | P-Wert   |
|----------------------------------|-------------|-------------|----------|
| Gesamte Kälteapplikationszeit, s | 197 ± 66    | 194 ± 60    | 0.7339   |
| Pop-Out-Phänomen, n              | 0           | 0           | 1.000    |
| <b>RIPV, n</b>                   | <b>103</b>  | <b>102</b>  |          |
| Anzahl CB-Zyklen bis zur PVI, n  | 1.2 ± 0.4   | 1.3 ± 0.5   | 0.1152   |
| Gesamtanzahl CB-Zyklen, n        | 1.2 ± 0.4   | 1.3 ± 0.5   | 0.1152   |
| FAVI, n                          | 86 (83)     | 78 (76)     | 0.2258   |
| Bonus-Freeze-Zyklen, n           | 15 (14.6)   | 23 (22.5)   | 0.1542   |
| Minimale CB Temperatur, °C       | -56.7 ± 6.2 | -44.9 ± 9.6 | <0.0001* |
| Minimale Ösophagustemperatur, °C | 32.6 ± 5.6  | 33 ± 7.7    | 0.6708   |
| TTI, s                           | 45.1 ± 30.6 | 49.3 ± 27.7 | 0.3043   |
| TTI-Aufnahmen, n                 | 67 (65.0)   | 29 (38.4)   | <0.0001* |
| Gesamte Kälteapplikationszeit, s | 207 ± 78    | 225 ± 90    | 0.1274   |
| Pop-Out-Phänomen, n              | 0           | 3 (3)       | 0.1214   |

**Tabelle 3.4 Ablationsergebnisse der einzelnen Pulmonalvenen [40]**

Werte sind ausgedrückt als Anzahl (n), n (%), Mittelwert ± Standardabweichung, oder für die LCPV als Median (Spannweite)

AF-CB4: Arctic Front Kryoballon der 4. Generation, CB: Cryoballon, FAVI: Vene im ersten Versuch isoliert (engl. first attempt vein isolated), L/RIPV: Linke/Rechte inferiore Pulmonalvene, L/RSPV: Linke/Rechte superiore Pulmonalvene, LCPV: Linke gemeinsame Pulmonalvene (engl. left common pulmonary vein), PVI: Pulmonalvenenisolation, TTI: Zeit zur Isolation (engl. time to isolate), \*: Statistische Signifikanz

## 4 Diskussion

Das Ziel dieser prospektiv angelegten Fall-Kontroll-Studie war es, sowohl die Effektivität, als auch die Sicherheit des neu auf dem Markt eingeführten Kryoablationssystems POLARx (Boston Scientific) mit dem etablierten Kryoablationssystem AF-CB4 (Medtronic) zu vergleichen. Die zentralen Ergebnisse dieser Studie sind:

- (i) Die minimale Kryoballontemperatur in der Fallgruppe (POLARx) war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (AF-CB4), jedoch ohne nennenswerten Unterschied in der minimalen Ösophagustemperatur und in der Zeit bis zur Pulmonalvenenisolation.
- (ii) Die Rate der TTI-Aufnahmen, also die Anzahl der in Echtzeit durch den Mapping-Katheter aufgezeichneten Isolationen der einzelnen PV war in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.
- (iii) Die Fluoroskopiezeit war in der Fallgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.
- (iv) Es zeichnete sich ein Trend zu kürzeren Prozedurdauern in der Fallgruppe ab.
- (v) Bei der Verwendung des POLARx-Systems zeigte sich ein Trend zum selteneren Auftreten des Pop-Out-Phänomens.
- (vi) Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der sowohl schwerwiegenden, also auch moderaten Komplikationen festgestellt werden.

In den letzten Jahren ist die kryobasierte Ablation zur Behandlung von Vorhofflimmern auch in den Leitlinien immer weiter in den Vordergrund gerückt. Wenn sie von entsprechend erfahrenen Ärztinnen oder Ärzten durchgeführt wird, ist die Vorhofflimmerkatheter-

ablation eine sichere und überlegene Alternative zu der Behandlung des Vorhofflimmerns mit Antiarrhythmika, um den Sinusrhythmus aufrechtzuhalten und die Symptome der Patientinnen und Patienten zu verbessern. [44] Zudem zeigte die FIRE AND ICE Studie, dass die Kryoballoonablation der Radiofrequenzablation in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit antiarrhythmikarefraktärem, paroxysmalem Vorhofflimmern nicht unterlegen ist. [57] Die Kryoablation zeigte in Studien eine leicht kürzere Prozedurzeit, aber auch eine längere Fluoroskopiezeit. [42, 57, 67, 92] Zudem konnte für die Kryoablation eine kürzere Krankenhausaufenthaltszeit und niedrigere Komplikationsraten festgestellt werden. [8, 58] Die Studie von Blomström-Lundqvist et al. zeigte außerdem, dass die Verbesserung der Lebensqualität nach 12 Monaten von Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Vorhofflimmern, die mittels Katheterablation behandelt wurden, signifikant höher ist als bei Patientinnen oder Patienten, die eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie erhielten. [7]

Die Sicherheit und Effektivität des Arctic Front Katheters der 2. und 4. Generation (Medtronic) wurde bereits in einigen Studien nachgewiesen. [36, 39, 98] Auch im Langzeit-Follow-Up zeigte die Kryo-PVI mittels Arctic Front gute Erfolgsraten, die durch eine zusätzliche radiofrequenzbasierte Ablation noch weiter verbessert werden konnte. [41]

Das nun kürzlich von Boston Scientific auf den Markt eingeführte Ablationssystem POLARx bietet laut Hersteller einige neue Eigenschaften und Funktionen, die womöglich die Bedienung vereinfachen könnte und die Sicherheit für die Patientinnen und Patienten erhöhen könnte. Prinzipiell ähneln sich die beiden Ablationssysteme von Boston Scientific (POLARx) und Medtronic (Arctic Front) im Grundaufbau. Beide Systeme verfügen über einen Kryoballoonkatheter (POLARx™/AFAP™), einen steuerbaren Hülsenkatheter (POLARSHEATH™/ FlexCath Advance™), einen zirkulären Mappingkatheter (POLARMAP™/Achieve Advance™) und eine Konsole, welche die wichtigsten Parameter während der Prozedur anzeigt (SMARTFREEZE™/CryoConsole™). Das POLARx Ablationssystem bietet zusätzlich eine über den gesamten Ablationsprozess anhaltenden konstanten Kryoballoondruck und eine konstante Größe des Kryoballoon. [31] Diese Eigenschaft könnte zu einer Vermeidung des Pop-Out-Phänomens, zu einem konstanten und besseren Kontakt zum Gewebe, zur Minimierung der applizierten Kontrastmittelmenge, zu kürzeren Prozedurdauern und zur Verringerung der Rekonnektionsraten führen. Zudem hat der

steuerbare Hülsenkatheter des POLARx-Systems einen im Vergleich zum FlexCath™ des Arctic Front System (135°) größeren Auslenkungswinkel von 155°. [31] Dies könnte sich in eine effizientere und schnellere Positionierung des Katheters in die PV übersetzen. Die SMARTFREEZE™-Konsole des POLARx-System bietet zusätzlich die Möglichkeit des konstanten Monitorings der Diaphragmabewegung und der Ösophagustemperatur, was womöglich Verletzungen des Nervus Phrenicus und Ösophagusläsionen vermeiden könnte. Das Fußpedal und der Schieberegler des POLARx-Systems erleichtern womöglich die Kontrolle über den Infaltions- und Deflationsprozess, die leichtere Dokumentation der TTI und den, durch das Double-Stop-Manöver, kontrollierten Abbruch der Kälteapplikation. [31] Ob sich diese neuen Eigenschaften des Ablationssystems auf die Effektivität und Sicherheit der Kryoablation auswirkt und wie die zentralen Ergebnisse dieser Studie zu werten sind, soll im Folgenden diskutiert werden:

In dieser Studie konnte eine signifikant niedrigere minimale Kryoballontemperatur in der Fallgruppe (POLARx) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (AF-CB4) mit einer medianen Temperaturdifferenz von 9,2°C festgestellt werden. ( $p = < 0,001$ ) Auch bei der Betrachtung der einzelnen Pulmonalvenen konnte dieses signifikante Ergebnis für die minimale Kryoballontemperatur gesehen werden. (s. Tabelle 3.4) Diese Erkenntnisse decken sich mit den Daten aus zuvor veröffentlichten Studien. [33, 100, 108] Die prospektiv angelegte Multizentrumsstudie von Tanese et al., bei der 267 Patientinnen und Patienten aus erfahrenen Kliniken in Toulouse, Grenoble und Brüssel zur Kryoablation bei paroxysmalen VHF eingeschlossen wurden, ergab ebenfalls eine im Vergleich zur Behandlung mit dem Arctic Front Kryoballon signifikant niedrigere Ballontemperatur, sowohl für alle PV, als auch für die einzelnen PV. [99] Zudem lag die minimale Kryoballontemperatur, in der kürzlich veröffentlichten ANTARCTICA Studie, bei  $-57,9 \pm 7^\circ\text{C}$ , was im Vergleich zu veröffentlichten Daten des AF-CB4 deutlich niedriger ist. [37] Ob diese signifikant niedrigere Ballontemperatur des POLARx durch die nachgiebigere Beschaffenheit und den konstanten Innendruck zu erklären ist, bleibt rein spekulativ. Es wäre zu erwarten, dass dieser Unterschied in der minimalen Ballontemperatur eine Auswirkung auf die Isolationszeiten der Pulmonalvenen hat und folglich zu kürzeren Isolationszeiten führt. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Zeit bis zur Isolation der Pulmonalvene der stärkste Prädiktor

für eine anhaltende Isolation der Pulmonalvene ist. [4, 26] Je kürzer also die Zeit bis zur Isolation (TTI) der Pulmonalvene ist, desto wahrscheinlicher ist eine dauerhafte Isolation und folglich desto wahrscheinlicher eine erfolgreiche Behandlung des VHF. In der klinischen Praxis, so auch in unserer Studie, wird eine TTI von  $< 60$  Sekunden angestrebt. Ist diese länger, wird ein Bonus-Freeze durchgeführt. Dieser Effekt konnte aber, wie auch in anderen Publikationen, nicht nachgewiesen werden. [100, 108] Die mediane Zeit bis zur Pulmonalvenenisolation (TTI) in dieser Studie unterschied sich in beiden Gruppen nicht (POLARx:  $42.4 \pm 27.7$  Sekunden vs. AF-CB4:  $42.2 \pm 28.3$  Sekunden,  $p = 0,919$ ). Zusätzlich wäre bei niedrigeren Gewebetemperaturen auch eine niedrigere Temperatur des Ösophagus zu erwarten. Auch dieser Effekt zeigte sich in beiden Gruppen nicht ( $p = 0,370$ ). In den akuten Ablationsergebnissen konnte also, trotz der signifikant niedrigeren Ballontemperatur in der POLARx-Gruppe, kein Unterschied festgestellt werden. Dies wirft die Frage auf, ob die von der Konsole gemessene Ballontemperatur überhaupt in eine effektiv niedrigere Gewebetemperatur resultiert. Man könnte zusätzlich erwarten, dass die niedrigeren Ballontemperaturen in der Fallgruppe einen Effekt auf die Langzeitergebnisse, also auf die Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern oder atrialer Tachykardie hat. Dieser Effekt konnte im Follow-Up der ICE-AGE-1 Studie von Heeger et al. allerdings nicht gesehen werden. Die Rate des vorhofflimmerfreien oder atriale-tachykardiefreien Überlebens der 188 Patientinnen oder Patienten nach 12 Monaten inklusive einer 90-tägigen Blankingperiode lag in der POLARx-Gruppe bei 78,9%, in der AF-CB4-Gruppe bei 77,2%. [40] Auch in weiteren Publikationen zum Vergleich der beiden Ablationssysteme konnte kein signifikanter Unterschied im Follow-up festgestellt werden. [73, 99]

In dieser Studie konnte in der POLARx-Gruppe eine signifikant höhere Rate an Echtzeit-TTI-Aufnahmen, also die Anzahl der in Echtzeit durch den Mapping-Katheter aufgezeichneten Isolationen der Pulmonalvenen, festgestellt werden (POLARx: 71% vs. AF-CB4: 46%,  $p = <0,0001$ ). Dieses signifikante Ergebnis ließ sich auch bei der detaillierten Betrachtung der LIPV, RIPV und RSPV feststellen, bei der LSPV zeigte sich lediglich ein Trend zu höheren Raten an Echtzeit-TTI-Aufnahmen. Die Ergebnisse für den POLARx-Katheter aus dieser Studie (71% Echtzeit-TTI-Aufnahmen) stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der ANTARCTICA Studie, in der bei 71,9% der Ablationen

eine Echtzeit-TTI aufgezeichnet werden konnte. [37] Die schon erwähnte multizentrische Studie von Tanese et al. zeigte ähnlich hohe Raten an Echtzeit-TTI-Aufnahmen, allerdings für beide der untersuchten Kathetersysteme und nur bei der LIPV konnte ein signifikanter Unterschied zu Gunsten des POLARx-Systems festgestellt werden. [99] Diese Ergebnisse zeigen die hohe Effektivität des POLARx-Ablationssystems. Die höhere Rate an Echtzeit-TTI-Aufnahme bei der Verwendung des POLARx-Ablationskatheters kann unter anderem mit der im Vergleich zum Arctic Front-Katheter (8 mm) kürzeren distalen Spitze von 5 mm erklärt werden, was den Mapping-Katheter näher an das Pulmonalvenostium bringt. Ein Vergleich zwischen dem ArcticFront-Katheter der 2. Generation mit dem ArcticFront-Katheter der 4. Generation, welcher eine 40% kürzere distale Spitze aufweist, ergab ebenfalls höhere Raten an Echtzeit-TTI-Aufnahmen. [39] Zudem bietet der POLARMAP™ im Vergleich zum Mapping Katheters des AF-CB4-Systems eine zusätzliche Isolation des innenliegenden Kernkabels, was zusätzlich die Signalqualität erhöhen könnte und somit die höhere Rate der Echtzeit-TTI-Aufnahmen des POLARx-Systems erklären könnte. Die hohe Rate an Echtzeit-TTI-Aufnahmen führt zusätzlich dazu, dass bei einem TTI-basierten Ablationsprotokoll (s. Tabelle 2.1), wie es in dieser Studie durchgeführt wurde, es zu einer Reduktion von womöglich unnötigen Kälteapplikationen (Bonus-Freeze-Zyklen) kommt. Wenn nämlich eine TTI von über 60 Sekunden, oder keine TTI aufgezeichnet werden konnte, wurde eine zusätzliche Kälteapplikation (Bonus-Freeze) von 180 Sekunden durchgeführt. Dies verbessert womöglich die Prozedurdauer, die Sicherheit der Prozedur und kann kälteassoziierte Komplikationen reduzieren.

Im Gegensatz zu anderen zuvor publizierten Studien, die unter anderem auch die Fluoroskopiezeit zwischen dem POLARx-System und dem AF-CB4 untersuchten, zeigte diese Studie eine signifikant kürzere Fluoroskopiezeit bei Verwendung des POLARx-Systems (POLARx:  $9.3 \pm 4.3$  min vs. AF-CB4:  $12.5 \pm 9.3$  min,  $p = 0,0018$ ). Die kürzlich veröffentlichte Studie von Menger et al., welche sich hauptsächlich mit dem Einfluss der Pulmonalvenenanatomie auf die Performance und das Outcome der Kryoablation beschäftigt, zeigte bei der Verwendung der beiden Systeme eine ähnliche Fluoroskopiezeit (POLARx:  $13.0 \pm 7.7$  min vs. AF-CB4:  $12.1 \pm 6.8$  min,  $p = 0,28$ ). [73] Auch in der Studie von Tenase et al. konnte eine ähnliche Fluoroskopiezeit festgestellt werden. [99] In der Multicenter-

studie von Yap et al. zeigte sich sogar ein Trend zu längeren Fluoroskopiezeiten in der POLARx-Gruppe (POLARx: 14.0 (9.8, 18.3) vs. AF-CB4: 10.8 (8.1, 16.1),  $p = 0,141$ ). [108] Diese unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich unter Umständen sowohl dadurch erklären, dass es sich bei der hier vorliegenden Studie um eine Single-Center Studie handelt. Zusätzlich wurden die Patientinnen und Patienten von hoch erfahrenen Operateurinnen und Operateuren behandelt, was zusätzlich zu einer Reduktion der Fluoroskopiezeit führen kann.

Für die Dauer der Prozedur konnte in dieser Studie ein Trend zu kürzeren Prozedurzeiten in der POLARx-Gruppe festgestellt werden (POLARx:  $54.5 \pm 17.1$  min vs. AF-CB4:  $59.4 \pm 18.6$  min,  $p = 0,051$ ). Tenase et al. konnten ebenfalls für ihre 267 Patientinnen und Patienten eine leicht kürzere Prozedurzeit für die POLARx-Gruppe erkennen, wenn auch die Prozedurzeit an sich, verglichen mit den Prozedurzeiten in dieser Studie, deutlich länger waren (POLARx  $78.8 \pm 25.4$  min vs. AF-CB4:  $74.8 \pm 24.0$  min,  $p = 0,18$ ). [99] Die Untersuchung von Yap et al. dagegen ergab ein anderes Ergebnis: Die Prozedurzeit in der POLARx-Gruppe lag mit einer medianen Zeit von 81 Minuten deutlich über der medianen Prozedurzeit der Arctic-Front-Gruppe von 67 Minuten. Die doch überraschend langen Prozedurzeiten für die POLARx-Gruppe in dieser Studie wurden durch die Nutzung eines für die Elektrophysiologinnen und Elektrophysiologen neuen Systems und die damit verbundene Lernkurve begründet. Obwohl sich die beiden Systeme im generellen Prozedurablauf ähneln, gibt es laut der Autorinnen und Autoren kleine Unterschiede im Hinblick auf die optimale Okklusion der Pulmonalvenen. In der zweiten Phase ihrer Studie sei es zu deutlich niedrigeren Prozedurzeiten gekommen. [108] Die an sich kurzen Prozedurzeiten in unserer Studie vermag wiederum mit der hohen Erfahrung der Elektrophysiologinnen und Elektrophysiologen zusammenhängen. Der Trend zu kürzeren Prozedurzeiten in der POLARx-Gruppe vermag das Resultat der neuen Eigenschaften des POLARx Ablationssystems, wie z.B. des Fußpedals, des neuen Schiebereglers und des größeren Auslenkungswinkel des POLARSHEATH™ sein. Dagegen sprechen allerdings die widersprüchlichen Ergebnisse von Yap et al., was wiederum nahe legt, dass die Prozedurzeit sehr stark von der Anwenderin oder des Anwenders der beiden Systeme abhängt.

Wie zuvor schon angedeutet, bietet das neue POLARx-Kryoablationssystem einen über

den gesamten Ablationsprozess konstanten Ballondruck, sowie eine konstante Ballongröße. Durch diese Eigenschaft soll die Ballondislokation während der Kältemittelapplikation minimiert werden und der Kontakt zum Gewebe während des kompletten Ablationsprozesses optimiert werden. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen diese Hypothese teilweise. Es konnte bei der Isolation der insgesamt 412 Pulmonalvenen in der POLARx-Gruppe keine Dislokation des Katheters aus der Pulmonalvene beobachtet werden. Im Vergleich zu der AF-CB4-Gruppe zeigt sich ein Trend zu einer niedrigeren Rate des Pop-Out-Phänomens, wobei es in dieser Gruppe bei den 404 Pulmonalvenen zu vier Katheterdislokationen gekommen ist ( $p = 0,0596$ ). Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten der ANTARTICA-Studie überein, bei der bei den 317 mit dem POLARx-System behandelten Patientinnen und Patienten kein Pop-Out-Phänomen festgestellt wurde. [37] Interessanterweise konnte in der vorliegenden Studie bei der Anzahl der Kälteapplikationen kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (POLARx:  $1.2 \pm 0.4$  vs. AF-CB4:  $1.2 \pm 0.5$ ,  $p = 1$ ). Man würde durch die konstante Ballongröße einen besseren Kontakt zum Gewebe, damit eine bessere Übertragung der Kälte, verbunden mit einer Reduktion der Kälteapplikationen erwarten. Dies wirft die Frage auf, welche klinische Relevanz zum einen das Pop-Out-Phänomen hat, zum anderen, inwiefern der Kontakt zum Gewebe durch die konstante Ballongröße verbessert werden kann. Diese Ergebnisse stimmen zudem mit den Daten von Tanese et al. überein. Bei den 267 Patientinnen und Patienten konnten ebenfalls keine Unterschiede in der Anzahl der Kälteapplikationen beobachtet werden, zudem kam es dort bei keiner Patientin und keinem Patienten zu einer Dislokation des Ablationskatheters. [99] Die Vermutung, dass die stabile Positionierung des POLARx-Ablationskatheters in die Pulmonalvene zu einer Reduzierung der applizierten Kontrastmittelmenge führen könnte, konnte in unserer Studie ebenfalls nicht bestätigt werden. Die applizierte Menge von  $70,5 \pm 22,8$  mL in der POLARx-Gruppe und  $75,2 \pm 22,6$  mL in der AF-CB4-Gruppe wiesen keinen signifikanten Unterschied auf. In den akuten Ablationsergebnissen konnte somit zunächst kein klinisch relevanter Unterschied im Hinblick auf die konstante Ballongröße und auf den konstanten Ballondruck des POLARx-Systems festgestellt werden. Inwiefern sich diese neue Eigenschaft aber auf die Verringerung der Rekonnektionsraten auswirkt, wird im Follow-up der ICE-AGE1 Studie von Heeger et al. untersucht. [40]

Periprozedurale Komplikationen bei der kryobasierten Pulmonalvenenisolation zur Behandlung des VHF treten bei ungefähr 4-14% der Patientinnen oder Patienten auf, wovon ein geringer Anteil, nämlich 2-3%, potenziell lebensbedrohlich ist. [44] Die meisten Komplikationen treten in den ersten 24 Stunden nach der Ablation auf. Eine der häufigsten Komplikation ist dabei die Verletzung des Nervus phrenicus. Durch seine anatomisch enge Lage zu den septalen, respektive rechten Pulmonalvenen stellt der Nerv bei der Kälteapplikation ein besonderes Risiko dar. Zur Schonung des Nervus phrenicus und zur Vermeidung von Verletzungen eben diesen, wurden während der Ablation, besonders während der Ablation der septalen Pulmonalvenen, in beiden Gruppen Sicherheitsmaßnahmen ergriffen. Die Ablation der septalen PV erfolgte unter kontinuierlichem Pacing des N. phrenicus mit einem in die Vena cava superior eingelegten Katheters. Somit konnte die Funktion des Nervs über taktiles Feedback der Diaphragmabewegung, als auch über die Ableitung der erzeugten Muskelaktivität (CMAP) visuell überwacht werden. In der POLARx-Gruppe wurde zusätzlich der neue DMS verwendet. Dieser visualisiert das Pacing des N. phrenicus über eine Anzeige direkt auf der SMARTFREEZE™-Konsole und warnt die Operateurin oder den Operateur bei einer Abschwächung des Signals akustisch (s. Kapitel 2.1). So kann der Ablationsprozess sofort durch das Double-Stop-Manövers über das Fußpedal gestoppt werden. Trotz der in der POLARx-Gruppe zusätzlich angewendeten Sicherheitsmaßnahme konnte kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Verletzung des N.phrenicus festgestellt werden. In beiden Gruppen kam es bei 7 Patientinnen oder Patienten zu einer Lähmung des Nervs. In der AF-CB4-Gruppe erholte sich die Läsion des Nervs bei zwei Patientinnen oder Patienten bis zum Ende der Prozedur, bei weiteren zwei Patientinnen oder Patienten erholte sich der Nerv bis zu Entlassung aus dem Krankenhaus. Die restlichen drei Patientinnen und Patienten dieser Gruppe wurden mit einer Phrenicusläsion entlassen. In der POLARx-Gruppe hielt die Läsion dagegen bei allen Patientinnen oder Patienten bis zur Krankenhausesentlassung an. Dieses Ergebnis könnte teilweise mit der niedrigeren Kryoballontemperatur erklärt werden, die in dieser Gruppe erreicht wurde. Die somit in dieser Studie berichtete Verletzung des N.phrenicus bei 7% der behandelten Patientinnen und Patienten liegt leicht über der im YETI-Register beschriebenen Komplikationen. Dort erlitten 4,2% der 17.356 Patientinnen und Patienten von 33 Zentren aus 10 Ländern eine Parese des N.phrenicus. Die Studie zeigte aber auch, dass sich 97% aller

Phrenicusläsionen innerhalb von 12 Monaten wieder erholen. [38] Der neu eingeführte Diaphragma Movement Sensor (DMS) in der POLARx-Gruppe konnte somit in unserer Studie nicht zu einer Reduktion von Phrenicuspareisen beitragen. Er trägt aber deutlich zur Komfortabilität der behandelnden Ärztinnen und Ärzten bei, da die Überwachung des Nervs direkt auf der SMARTFREEZE™-Konsole abgebildet wird und somit kein weiterer Monitor nötig wird.

Auch bei den anderen periprozeduralen Komplikationen konnte in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (s. Tabelle 3.3). Sowohl die Major-Komplikationen (POLARx: 10% vs. AF-CB4: 7%,  $p = 0,614$ ), als auch die Minor-Komplikationen (POLARx: 4% vs. AF-CB4: 6%,  $p = 0,538$ ) waren für beide Gruppen vergleichbar. Das Sicherheitsprofil der beiden Ablationssysteme scheint also ähnlich zu sein. Dies wurde ebenfalls in schon vorangegangenen Publikationen bestätigt. [73, 99, 100, 108]

## Limitationen

Die vorliegende Studie basiert auf den ersten Erfahrungen mit einem neuen Kryoablationssystem. Auch wenn sich die Abläufe zwischen den beiden Systemen ähneln, vermag es bei der Verwendung eines neuen Systems zu verschiedenen Verzerrungen der Daten zu kommen. Die Lernkurve, die jede Operateurin und jeder Operateur bei der Verwendung eines neuen Systems durchlaufen muss, vermag die Daten der ersten Prozeduren zu beeinflussen. Auch ein vorsichtiger Umgang mit einer neuen Technologie kann zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten dieser Studie erfolgte nicht randomisiert. Um einer Selektionsverzerrung vorzubeugen, wurden die Patientinnen und Patienten aber konsekutiv in die Studie eingeschlossen, d.h. dass die erste Hälfte der Studienpopulation mit dem Arctic Front Ablationssystem und die zweite Hälfte mit dem POLARx-System behandelt wurde. Zudem wurden zu der gesamten Studienpopulation Baseline-Daten erhoben, welche neben dem Geschlecht, dem Alter und den Vorerkrankungen noch weitere Daten, wie z.B. die Größe des linken Vorhofs und den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ent-

hielten. Bei den erhobenen Baseline-Daten konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Außerdem handelt es sich bei der Studie um eine Single-Center Studie. Die Klinik für Rhythmologie des UKSH Lübeck hat ein hohes Fallaufkommen und somit eine hohe Expertise in der Katheterablation von Vorhofflimmern. Alle Operateurinnen und Operateure haben viel Erfahrung in dieser Behandlungsmethode. Die Ergebnisse sind somit nicht zwingend auf kleinere Zentren mit weniger Fallaufkommen zu übertragen. Andererseits kann auch der unterschiedliche Erfahrungsstand der behandelnden Ärztinnen und Ärzte einen Einfluss auf die periprozeduralen Daten, insbesondere z.B. auf die Dauer der Prozedur, der Rate an Echtzeit-TTI oder die Rate der FAAVI haben.

Des Weiteren hat sich die vorliegende Untersuchung nur mit den akuten Ablationsergebnissen und periprozeduralen Komplikationen beschäftigt. Daten zum langfristigen klinischen Outcome, zu den Rekonnektionsraten der Pulmonalvenen und zu Langzeitkomplikationen wurden zwar erhoben, sind aber nicht Teil dieser Arbeit. Diese Daten sollten aber unbedingt betrachtet werden, um abschließend die Sicherheit und die Effektivität des neuen Ablationssystems zu verifizieren.

Zuletzt kann der in der POLARx-Gruppe zusätzlich zur Überwachung des N.phrenicus verwendete Diaphragma-Movement-Sensor zu einer höheren Sensibilität für die Detektion von Verletzungen des Nervs geführt haben und das Fehlen dieser neuen Überwachung in der AF-CB4-Gruppe zu einer Unterrepräsentation dieser Komplikation geführt haben.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel angefertigt, die Sicherheit und Effektivität des neu auf dem Markt eingeführten POLARx Kryoablationssystems von Boston Scientific im Vergleich zum etablierten Arctic Front Ablationssystem von Medtronic zu überprüfen. Die Verwendung des Arctic Front Kryoballons der 2. und 4. Generation für die Isolation von Pulmonalvenen zeigte bereits eine hohe prozedurale, als auch vielversprechende 5-Jahres Erfolgsrate in der Behandlung von paroxysmalen und persistierenden Vorhofflimmern. [41, 98] Das POLARx-Ablationssystem bietet einige neue Charakteristika, die die Sicherheit, Effektivität und den intraprozeduralen Arbeitsablauf der behandelnden Ärztinnen und Ärzten verbessern soll. Ob dies tatsächlich der Fall ist, wurde beim Beginn der Studie lediglich in ersten Erfahrungsberichten mit kleinen Studienpopulationen untersucht. [3, 21, 88, 100]

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden insgesamt 205 konsekutive Patientinnen und Patienten mit symptomatischem, medikamentös therapierefraktärem, paroxysmalen oder kurz-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen. 102 Patientinnen und Patienten wurden in der Zeit von November 2019 bis Juli 2020 mit dem AF-CB4-Ablationssystem behandelt (Kontrollgruppe). Weitere 103 Patientinnen und Patienten wurden von August 2020 bis November 2021 mit dem POLARx-Ablationssystem therapiert (Fallgruppe) und mit der Kontrollgruppe verglichen. Im Hinblick auf die periprozeduralen Komplikationen konnte in beiden Gruppen kein Unterschied festgestellt werden. Das POLARx-Ablationssystem zeigt somit in unserer Studie ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie das des AF-CB4-Systems. Die neuen Eigenschaften des POLARx-Ablationssystems konnten allerdings nicht zu einer weiteren Reduktion der Komplikationen führen. So konnte auch der neue DMS nicht zu einer Reduktion von Verletzungen des N. phrenicus füh-

ren. Mit beiden Systemen ließ sich eine effektive Isolation der Pulmonalvenen erreichen. Bis auf eine PV in der Fallgruppe, konnten alle der 416 Pulmonalvenen isoliert werden. Die eine Pulmonalvene verblieb bei einer zuvor aufgetretenen Lähmung des N.phrenicus unisoliert. Dieses Ergebnis zeigt die hohe Effektivität der beiden Kathetersysteme. Die mittlere minimale Kryoballontemperatur in der Fallgruppe war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, jedoch ohne nennenswerten Unterschied in der minimalen Ösophagustemperatur und in der Zeit bis zur Pulmonalvenenisolation (TTI). Dies wirft die Frage über die klinische Relevanz der gemessenen minimalen Ballontemperatur auf. Die Rate an Echtzeit-TTI-Aufnahmen, also die Anzahl der in Echtzeit durch den Mapping-Katheter aufgezeichneten Isolationen der PV, war in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse könnte die Sicherheit der Patientinnen und Patienten in Zukunft erhöhen, da es bei einem TTI-basiertem Ablationsprotokoll zu einer Reduktion von womöglich unnötigen Kälteapplikationen kommt. In der Fallgruppe konnten signifikant niedrigere Fluoroskopiezeiten festgestellt werden und es zeichnete sich zudem ein Trend zu kürzeren Prozedurdauern ab. Dieser Trend vermag das Resultat der neuen Eigenschaften des POLARx-Ablationssystems oder der hohen Erfahrung der behandelnden Ärztinnen und Ärzten sein.

Abschließend lässt sich feststellen, dass das neue POLARx-Ablationssystem ein ähnliches Sicherheitsprofil wie das etablierte AF-CB4-System aufweist und diesem auch im Hinblick auf die akuten Ablationserfolge nicht unterlegen ist.

# Literaturverzeichnis - Gedruckte Quellen

- [1] Amin, A., Deitelzweig, S., Jing, Y., Makenbaeva, D., Wiederkehr, D., Lin, J., Graham, J.: Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. In: *Journal of thrombosis and thrombolysis* 38 (2014), S. 150–159 (siehe S. 16).
- [2] Andrade, J. G., Macle, L., Khairy, P., Khaykin, Y., Mantovan, R., Martino, G. D., Chen, J., Morillo, C. A., Novak, P., Guerra, P. G., Nair, G., Torrecilla, E. G., Verma, A.: Incidence and significance of early recurrences associated with different ablation strategies for AF: a STAR-AF substudy. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 23.12 (2012), S. 1295–1301 (siehe S. 14).
- [3] Anic, A., Lever, N., Martin, A., Breskovic, T., Sulkin, M. S., Duffy, E., Saliba, W. I., Niebauer, M. J., Wazni, O. M., Varma, N.: Acute safety, efficacy, and advantages of a novel cryoballoon ablation system for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: initial clinical experience. In: *EP Europace* (2021) (siehe S. 3, 18, 50).
- [4] Aryana, A., Mugnai, G., Singh, S. M., Pujara, D. K., de Asmundis, C., Singh, S. K., Bowers, M. R., Brugada, P., d'Avila, A., O'Neill, P. G., Chierchia, G.-B.: Procedural and biophysical indicators of durable pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. In: *Heart Rhythm* 13.2 (2016), S. 424–432 (siehe S. 43).
- [5] Aune, D., Feng, T., Schlesinger, S., Janszky, I., Norat, T., Riboli, E.: Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. In: *Journal of Diabetes and its Complications* 32.5 (2018), S. 501–511 (siehe S. 5).
- [6] Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., Wolf, P. A.: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. In: *Jama* 271.11 (1994), S. 840–844 (siehe S. 5, 17, 18).
- [7] Blomström-Lundqvist, C., Gizurarson, S., Schwieler, J., Jensen, S. M., Bergfeldt, L., Kennebäck, G., Rubulis, A., Malmborg, H., Raatikainen, P., Lönnerholm, S., Höglund, N., Mörtzell, D.: Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication

- on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. In: *Jama* 321.11 (2019), S. 1059–1068 (siehe S. 2, 13, 41).
- [8] Bollmann, A., Ueberham, L., Schuler, E., Wiedemann, M., Reithmann, C., Sause, A., Tebbenjohanns, J., Schade, A., Shin, D., Staudt, A., Zacharzowsky, U., Ulbrich, M., Wetzel, U., Neuser, H., Bode, K., Kuhlen, R., Hindricks, G.: Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER). In: *EP Europace* 20.12 (2018), S. 1944–1951 (siehe S. 41).
- [9] Boriani, G., Laroche, C., Diemberger, I., Fantecchi, E., Popescu, M. I., Rasmussen, L. H., Sinagra, G., Petrescu, L., Tavazzi, L., Maggioni, A. P., Lip, G. Y. H.: Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. In: *The American journal of medicine* 128.5 (2015), S. 509–518 (siehe S. 7, 8).
- [10] Borre, E. D., Goode, A., Raitz, G., Shah, B., Lowenstern, A., Chatterjee, R., Sharan, L., Allen LaPointe, N. M., Yapa, R., Davis, J. K., Lallinger, K., Schmidt, R., Kosinski, A., Al-Khatib, S. M., Sanders, G. D.: Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. In: *Thrombosis and haemostasis* 118.12 (2018), S. 2171–2187 (siehe S. 16).
- [11] Cadby, G., McArdle, N., Briffa, T., Hillman, D. R., Simpson, L., Knuiman, M., Hung, J.: Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. In: *Chest* 148.4 (2015), S. 945–952 (siehe S. 5).
- [12] Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y.-H., Saad, E. B., Aguinaga, L., Akar, J. G., Badhwar, V., Brugada, J., Camm, J., Chen, P.-S., Chen, S.-A., Chung, M. K., Nielsen, J. C., Curtis, A. B., Davies, D. W., Day, J. D., d’Avila, A., Groot, N. M. S. N. de, Di Biase, L., Duytschaever, M., Edgerton, J. R., Ellenbogen, K. A., Ellinor, P. T., Ernst, S., Fenelon, G., Gerstenfeld, E. P., Haines, D. E., Haissaguerre, M., Helm, R. H., Hylek, E., Jackman, W. M., Jalife, J., Kalman, J. M., Kautzner, J., Kottkamp, H., Kuck, K. H., Kumagai, K., Lee, R., Lewalter, T., Lindsay, B. D., Macle, L., Mansour, M., Marchlinski, F. E., Michaud, G. F., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Okumura, K., Packer, D., Pokushalov, E., Reynolds, M. R., Sanders, P., Scanavacca, M., Schilling, R., Tondo, C., Tsao, H.-M., Verma, A., Wilber, D. J., Yamane, T.: 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. In: *Ep Europace* 20.1 (2018), e1–e160 (siehe S. 14, 29).
- [13] Calkins, H., Reynolds, M. R., Spector, P., Sondhi, M., Xu, Y., Martin, A., Williams, C. J., Sledge, I.: Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2.4 (2009), S. 349–361 (siehe S. 14).

- [14] Cha, Y.-M., Friedman, P. A., Asirvatham, S. J., Shen, W.-K., Munger, T. M., Rea, R. F., Brady, P. A., Jahangir, A., Monahan, K. H., Hodge, D. O., Meverden, R. A., Gersh, B. J., Hammill, S. C., Packer, D. L.: Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. In: *Circulation* 117.20 (2008), S. 2583–2590 (siehe S. 18).
- [15] Chao, T.-F., Lip, G. Y. H., Lin, Y.-J., Chang, S.-L., Lo, L.-W., Hu, Y.-F., Tuan, T.-C., Liao, J.-N., Chung, F.-P., Chen, T.-J., Chen, S.-A.: Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. In: 118.04 (2018), S. 768–777 (siehe S. 17).
- [16] Chen, L. Y., Benditt, D. G., Alonso, A.: Atrial fibrillation and its association with sudden cardiac death. In: *Circulation Journal* 78.11 (2014), S. 2588–2593 (siehe S. 8).
- [17] Cheng, M., Hu, Z., Lu, X., Huang, J., Gu, D.: Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. In: *Canadian Journal of Cardiology* 30.4 (2014), S. 448–454 (siehe S. 18).
- [18] Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J., Gillum, R. F., Kim, Y.-H., McAnulty Jr, J. H., Zheng, Z.-J., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M., Mensah, G. A., Ezzati, M., Murray, C. J. L.: Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. In: *Circulation* 129.8 (2014), S. 837–847 (siehe S. 5).
- [19] Colilla, S., Crow, A., Petkun, W., Singer, D. E., Simon, T., Liu, X.: Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. In: *The American journal of cardiology* 112.8 (2013), S. 1142–1147 (siehe S. 5).
- [20] Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D., Wallentin, L.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. In: 361.12 (2009), S. 1139–1151 (siehe S. 16).
- [21] Creta, A., Kanthasamy, V., Schilling, R. J., Rosengarten, J., Khan, F., Honarbak-hsh, S., Earley, M. J., Hunter, R. J., Finlay, M.: First experience of POLARx™ versus Arctic Front Advance™: An early technology comparison. In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 32.4 (2021), S. 925–930 (siehe S. 3, 18, 50).
- [22] D’Ascenzo, F., Corleto, A., Biondi-Zoccai, G., Anselmino, M., Ferraris, F., Biase, L. di, Natale, A., Hunter, R. J., Schilling, R. J., Miyazaki, S., Tada, H., Aonuma, K., Yenn-Jiang, L., Tao, H., Ma, C., Packer, D., Hammill, S., Gaita, F.: Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. In: *International journal of cardiology* 167.5 (2013), S. 1984–1989 (siehe S. 15).

- [23] Dai, W., Laforest, B., Tyan, L., Shen, K. M., Nadadur, R. D., Alvarado, F. J., Mazurek, S. R., Lazarevic, S., Gadek, M., Wang, Y., Li, Y., Valdivia, H. H., Shen, L., Broman, M. T., Moskowitz, I. P., Weber, C. R.: A calcium transport mechanism for atrial fibrillation in Tbx5-mutant mice. In: *Elife* 8 (2019), e41814 (siehe S. 6).
- [24] Di Biase, L., Mohanty, P., Mohanty, S., Santangeli, P., Trivedi, C., Lakkireddy, D., Reddy, M., Jais, P., Themistoclakis, S., Dello Russo, A., Casella, M., Pelargonio, G., Narducci, M. L., Schweikert, R., Neuzil, P., Sanchez, J., Horton, R., Beheiry, S., Hongo, R., Hao, S., Rossillo, A., Forleo, G., Tondo, C., Burkhardt, J. D., Hais-saguerre, M., Natale, A.: Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. In: *Circulation* 133.17 (2016), S. 1637–1644 (siehe S. 14).
- [25] Dorian, P., Jung, W., Newman, D., Paquette, M., Wood, K., Ayers, G. M., Camm, J., Akhtar, M., Luderitz, B.: The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. In: *Journal of the American College of Cardiology* 36.4 (2000), S. 1303–1309 (siehe S. 7, 8).
- [26] Dorwarth, U., Schmidt, M., Wankerl, M., Krieg, J., Straube, F., Hoffmann, E.: Pulmonary vein electrophysiology during cryoballoon ablation as a predictor for procedural success. In: *Journal of interventional cardiac electrophysiology* 32 (2011), S. 205–211 (siehe S. 43).
- [27] Freeman, J. V., Simon, D. N., Go, A. S., Spertus, J., Fonarow, G. C., Gersh, B. J., Hylek, E. M., Kowey, P. R., Mahaffey, K. W., Thomas, L. E., Chang, P., Peterson, E. D., Piccini, J. P.: Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). In: *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 8.4 (2015), S. 393–402 (siehe S. 7).
- [28] Fürnkranz, A., Bordignon, S., Böhmig, M., Konstantinou, A., Dugo, D., Perrotta, L., Klopffleisch, T., Nowak, B., Dignaß, A. U., Schmidt, B., Chun, J. K. R.: Reduced incidence of esophageal lesions by luminal esophageal temperature-guided second-generation cryoballoon ablation. In: 12.2 (2015), S. 268–274 (siehe S. 26).
- [29] Ganesan, A. N., Chew, D. P., Hartshorne, T., Selvanayagam, J. B., Aylward, P. E., Sanders, P., McGavigan, A. D.: The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. In: *European heart journal* 37.20 (2016), S. 1591–1602 (siehe S. 9).
- [30] Gaztañaga, L., Frankel, D. S., Kohari, M., Kondapalli, L., Zado, E. S., Marchlinski, F. E.: Time to recurrence of atrial fibrillation influences outcome following catheter ablation. In: *Heart Rhythm* 10.1 (2013), S. 2–9 (siehe S. 15).
- [32] Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz,

- R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Gerales, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., Goto, S., Hermosillo, A. G., Hohnloser, S. H., Horowitz, J., Mohan, P., Jansky, P., Lewis, B. S., Lopez-Sendon, J. L., Pais, P., Parkhomenko, A., Verheugt, F. W. A., Zhu, J., Wallentin, L.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. In: *New England Journal of Medicine* 365.11 (2011), S. 981–992 (siehe S. 16).
- [33] Guckel, D., Lucas, P., Isgandarova, K., El Hamriti, M., Bergau, L., Fink, T., Sciacca, V., Imnadze, G., Braun, M., Khalaph, M., Nölker, G., Sommer, P., Sohns, C.: News from the cold chamber: clinical experiences of POLARx versus Arctic Front Advance for single-shot pulmonary vein isolation. In: *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 9.1 (2022), S. 16 (siehe S. 42).
- [34] Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P., Clémenty, J.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. In: *New England Journal of Medicine* 339.10 (1998), S. 659–666 (siehe S. 6, 13).
- [35] Hart, R. G., Pearce, L. A., Aguilar, M. I.: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. In: *Annals of internal medicine* 146.12 (2007), S. 857–867 (siehe S. 16).
- [36] Heeger, C. H., Popescu, S. S., Saraei, R., Kirstein, B., Hatahet, S., Samara, O., Traub, A., Fehe, M., D’Ambrosio, G., Keelani, A., Schlüter, M., Eitel, C., Vogler, J., Kuck, K. H., Tilz, R. R.: Individualized or fixed approach to pulmonary vein isolation utilizing the fourth-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the randomized INDI-FREEZE trial. In: *EP Europace* 24.6 (2022), S. 921–927 (siehe S. 41).
- [37] Heeger, C.-H., Pott, A., Sohns, C., Riesinger, L., Sommer, P., Gasperetti, A., Tondo, C., Fassini, G., Moser, F., Lucas, P., Weinmann, K., Bohnen, J.-E., Dahme, T., Rillig, A., Kuck, K.-H., Wakili, R., Metzner, A., Tilz, R. R.: Novel cryoballoon ablation system for pulmonary vein isolation: multicenter assessment of efficacy and safety-ANTARCTICA study. In: *Europace* 24.12 (2022), S. 1917–1925 (siehe S. 42, 44, 46).
- [38] Heeger, C.-H., Sohns, C., Pott, A., Metzner, A., Inaba, O., Straube, F., Kuniss, M., Aryana, A., Miyazaki, S., Cay, S., Ehrlich, J. R., El-Battrawy, I., Martinek, M., Saguner, A. M., Tscholl, V., Yalin, K., Lyan, E., Su, W., Papiashvili, G., Botros, M. S. N., Gasperetti, A., Proietti, R., Wissner, E., Scherr, D., Kamioka, M., Makimoto, H., Urushida, T., Aksu, T., Chun, J. K. R., Aytémir, K., Jędrzejczyk-Patej, E., Kuck, K.-H., Dahme, T., Steven, D., Sommer, P., Tilz, R. R.: Phrenic nerve injury during cryoballoon-based pulmonary vein isolation: results of the worldwide YETI registry. In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 15.1 (2022), e010516 (siehe S. 48).
- [39] Heeger, C.-H., Bohnen, J.-E., Popescu, S., Meyer-Saraei, R., Fink, T., Sciacca, V., Kirstein, B., Hatahet, S., Traub, A., Lopez, L. D., Schlüter, M., Kuck, K.-H.,

- Eitel, C., Vogler, J., Tilz, R. R.: Experience and procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the fourth and second generation cryoballoon: the shorter, the better? In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 32.6 (2021), S. 1553–1560 (siehe S. 41, 44).
- [40] Heeger, C.-H., Popescu, S. S., Inderhees, T., Nussbickel, N., Eitel, C., Kirstein, B., Phan, H.-L., Hatahet, S., Subin, B., Traub, A., Große, N., Kuck, K.-H., Vogler, J., Tilz, R. R.: Novel or established cryoballoon ablation system for pulmonary vein isolation: the prospective ICE-AGE-1 study. In: *Europace* 25.9 (2023), euad248 (siehe S. 31, 33, 36, 39, 43, 46).
- [41] Heeger, C.-H., Subin, B., Wissner, E., Fink, T., Mathew, S., Maurer, T., Lemes, C., Rillig, A., Wohlmuth, P., Reissmann, B., Tilz, R. R., Ouyang, F., Kuck, K.-H., Metzner, A.: Second-generation cryoballoon-based pulmonary vein isolation: Lessons from a five-year follow-up. In: *International journal of cardiology* 312 (2020), S. 73–80 (siehe S. 3, 41, 50).
- [42] Herrera Siklódy, C., Deneke, T., Hocini, M., Lehrmann, H., Shin, D.-I., Miyazaki, S., Henschke, S., Fluegel, P., Schiebeling-Römer, J., Bansmann, P. M., Bourdias, T., Dousset, V., Haïssaguerre, M., Arentz, T.: Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 58.7 (2011), S. 681–688 (siehe S. 41).
- [43] Heuschmann, P. U., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röther, J., Kolominsky-Rabas, P. L., Berger, K.: Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. In: *Aktuelle Neurologie* 37.07 (2010), S. 333–340 (siehe S. 15).
- [44] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J.-P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., Thomas, G. N., Valgimigli, M., Van Gelder, I. C., Van Putte, B. P., Watkins, C. L.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. In: 42.5 (2021), S. 373–498 (siehe S. 2, 9–13, 15, 41, 47).
- [45] Hove-Madsen, L., Llach, A., Bayes-Genís, A., Roura, S., Font, E. R., Arís, A., Cincá, J.: Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. In: *Circulation* 110.11 (2004), S. 1358–1363 (siehe S. 6).
- [46] Issac, T. T., Dokainish, H., Lakkis, N. M.: Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. In:

- Journal of the American College of Cardiology* 50.21 (2007), S. 2021–2028 (siehe S. 6, 7).
- [47] Iwasaki, Y.-k., Nishida, K., Kato, T., Nattel, S.: Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. In: *Circulation* 124.20 (2011), S. 2264–2274 (siehe S. 6, 7).
- [48] Jacobs, V., Cutler, M. J., Day, J. D., Bunch, T. J.: Atrial fibrillation and dementia. In: *Trends in cardiovascular medicine* 25.1 (2015), S. 44–51 (siehe S. 8).
- [49] Jaïs, P., Cauchemez, B., Macle, L., Daoud, E., Khairy, P., Subbiah, R., Hocini, M., Extramiana, F., Sacher, F., Bordachar, P., Klein, G., Weerasooriya, R., Clémenty, J., Haïssaguerre, M.: Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. In: *Circulation* 118.24 (2008), S. 2498–2505 (siehe S. 14).
- [50] Jongnarangsin, K., Chugh, A., Good, E., Mukerji, S., Dey, S., Crawford, T., Sarrazin, J. F., Kuhne, M., Chalfoun, N., Wells, D., Boonyapisit, W., Pelosi, F., Bogun, F., Morady, F., Oral, H.: Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 19.7 (2008), S. 668–672 (siehe S. 18).
- [51] Kaitani, K., Inoue, K., Kobori, A., Nakazawa, Y., Ozawa, T., Kurotobi, T., Morishima, I., Miura, F., Watanabe, T., Masuda, M., Naito, M., Fujimoto, H., Nishida, T., Furukawa, Y., Shirayama, T., Tanaka, M., Okajima, K., Yao, T., Egami, Y., Satomi, K., Noda, T., Miyamoto, K., Haruna, T., Kawaji, T., Yoshizawa, T., Toyota, T., Yahata, M., Nakai, K., Sugiyama, H., Higashi, Y., Ito, M., Horie, M., Kusano, K. F., Shimizu, W., Kamakura, S., Morimoto, T., Kimura, T., Shizuta, S.: Efficacy of antiarrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-AF) trial. In: *European heart journal* 37.7 (2016), S. 610–618 (siehe S. 12).
- [52] Kannel, W. B., Wolf, P. A., Benjamin, E. J., Levy, D.: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. In: *The American journal of cardiology* 82.7 (1998), 2N–9N (siehe S. 8, 17).
- [53] Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H.-C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P.: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. In: *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)* 74.12 (2016), S. 1359–1469 (siehe S. 5, 10, 12).
- [54] Kirchhof, P., Camm, A. J., Goette, A., Brandes, A., Eckardt, L., Elvan, A., Fetsch, T., Gelder, I. C. van, Haase, D., Haegeli, L. M., Hamann, F., Heidbüchel, H., Hindricks, G., Kautzner, J., Kuck, K.-H., Mont, L., Ng, G. A., Rekosz, J., Schoen, N., Schotten, U., Suling, A., Taggeselle, J., Themistoclakis, S., Vettorazzi, E., Vardas, P., Wegscheider, K., Willems, S., Crijns, H. J. G. M., Breithardt, G.: Early rhythm-

- control therapy in patients with atrial fibrillation. In: *New England Journal of Medicine* 383.14 (2020), S. 1305–1316 (siehe S. 11).
- [55] Kneller, J., Zou, R., Vigmond, E. J., Wang, Z., Leon, L. J., Nattel, S.: Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. In: *Circulation research* 90.9 (2002), e73–e87 (siehe S. 6).
- [56] Krijthe, B. P., Kunst, A., Benjamin, E. J., Lip, G. Y., Franco, O. H., Hofman, A., Wittteman, J. C., Stricker, B. H., Heeringa, J.: Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. In: *European heart journal* 34.35 (2013), S. 2746–2751 (siehe S. 5).
- [57] Kuck, K.-H., Brugada, J., Fürnkranz, A., Metzner, A., Ouyang, F., Chun, K. J., Elvan, A., Arentz, T., Bestehorn, K., Pocock, S. J., Albenque, J.-P., Tondo, C.: Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. In: *New England Journal of Medicine* 374.23 (2016), S. 2235–2245 (siehe S. 2, 41).
- [58] Kuck, K.-H., Fürnkranz, A., Chun, K. R. J., Metzner, A., Ouyang, F., Schlüter, M., Elvan, A., Lim, H. W., Kueffer, F. J., Arentz, T., Albenque, J.-P., Tondo, C., Kühne, M., Sticherling, C., Brugada, J.: Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. In: *European heart journal* 37.38 (2016), S. 2858–2865 (siehe S. 41).
- [59] Lavie, C. J., Thomas, R. J., Squires, R. W., Allison, T. G., Milani, R. V.: „Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease“. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Bd. 84. 4. Elsevier. 2009, S. 373–383 (siehe S. 18).
- [60] Leong-Sit, P., Roux, J.-F., Zado, E., Callans, D. J., Garcia, F., Lin, D., Marchlinski, F. E., Bala, R., Dixit, S., Riley, M., Hutchinson, M. D., Cooper, J., Russo, A. M., Verdino, R., Gerstenfeld, E. P.: Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A study) six-month follow-up study. In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 4.1 (2011), S. 11–14 (siehe S. 12).
- [61] Lip, G. Y., Lane, D. A.: Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. In: *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 14.9 (2016), S. 1711–1714 (siehe S. 17).
- [62] Lip, G. Y., Nielsen, P. B.: Should patients with atrial fibrillation and 1 stroke risk factor (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 1 in men, 2 in women) be anticoagulated? Yes: even 1 stroke risk factor confers a real risk of stroke. In: *Circulation* 133.15 (2016), S. 1498–1503 (siehe S. 15).
- [63] Lip, G. Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., Crijns, H. J.: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation

- using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. In: *Chest* 137.2 (2010), S. 263–272 (siehe S. 15).
- [64] Lloyd-Jones, D. M., Wang, T. J., Leip, E. P., Larson, M. G., Levy, D., Vasan, R. S., D’Agostino, R. B., Massaro, J. M., Beiser, A., Wolf, P. A., Benjamin, E. J.: Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. In: *Circulation* 110.9 (2004), S. 1042–1046 (siehe S. 5).
- [65] Lodziński, P., Kiliszek, M., Koźluk, E., Piątkowska, A., Balsam, P., Kochanowski, J., Scisło, P., Piątkowski, R., Opolski, G.: Does a blanking period after pulmonary vein isolation impact long-term results? Results after 55 months of follow-up. In: *Cardiology Journal* 21.4 (2014), S. 384–391 (siehe S. 14).
- [66] Lubitz, S. A., Yin, X., Fontes, J. D., Magnani, J. W., Rienstra, M., Pai, M., Villalon, M. L., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Levy, D., Larson, M. G., Ellinor, P. T., Benjamin, E. J.: Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. In: *Jama* 304.20 (2010), S. 2263–2269 (siehe S. 7).
- [67] Luik, A., Radzewitz, A., Kieser, M., Walter, M., Bramlage, P., Hörmann, P., Schmidt, K., Horn, N., Brinkmeier-Theofanopoulou, M., Kunzmann, K., Riexinger, T., Schymik, G., Merkel, M., Schmitt, C.: Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority FreezeAF study. In: *Circulation* 132.14 (2015), S. 1311–1319 (siehe S. 41).
- [68] MacNeil, D. J., Davies, R. O., Deitchman, D.: Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. In: *The American journal of cardiology* 72.4 (1993), A44–A50 (siehe S. 13).
- [69] Mainigi, S. K., Sauer, W. H., Cooper, J. M., Dixit, S., Gerstenfeld, E. P., Callans, D. J., Russo, A. M., Verdino, R. J., Lin, D., Zado, E. S., Marchlinski, F. E.: Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 18.1 (2007), S. 69–74 (siehe S. 15).
- [70] Mark, D. B., Anstrom, K. J., Sheng, S., Piccini, J. P., Baloch, K. N., Monahan, K. H., Daniels, M. R., Bahnson, T. D., Poole, J. E., Rosenberg, Y., Lee, K. L., Packer, D. L.: Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. In: *Jama* 321.13 (2019), S. 1275–1285 (siehe S. 13).
- [71] Marrouche, N. F., Brachmann, J., Andresen, D., Siebels, J., Boersma, L., Jordaens, L., Merkely, B., Pokushalov, E., Sanders, P., Proff, J., Schunkert, H., Christ, H., Vogt, J., Bänsch, D.: Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. In: *New England Journal of Medicine* 378.5 (2018), S. 417–427 (siehe S. 2, 14).
- [72] Menezes, A. R., Lavie, C. J., De Schutter, A., Milani, R. V., O’Keefe, J., DiNicolantonio, J. J., Morin, D. P., Abi-Samra, F. M.: Lifestyle modification in the

- prevention and treatment of atrial fibrillation. In: *Progress in cardiovascular diseases* 58.2 (2015), S. 117–125 (siehe S. 18).
- [73] Menger, V., Frick, M., Sharif-Yakan, A., Emrani, M., Zink, M. D., Napp, A., Marx, N., Gramlich, M.: Procedural performance between two cryoballoon systems for ablation of atrial fibrillation depends on pulmonary vein anatomy. In: *Journal of Arrhythmia* (2023) (siehe S. 43, 44, 48).
- [74] Miller, J. D., Aronis, K. N., Chrispin, J., Patil, K. D., Marine, J. E., Martin, S. S., Blaha, M. J., Blumenthal, R. S., Calkins, H.: Obesity, exercise, obstructive sleep apnea, and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation. In: *Journal of the American College of Cardiology* 66.25 (2015), S. 2899–2906 (siehe S. 5).
- [75] Miller, P. S., Andersson, F. L., Kalra, L.: Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? In: *Stroke* 36.2 (2005), S. 360–366 (siehe S. 8).
- [76] Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Bailey, K. R., Cha, S. S., Gersh, B. J., Seward, J. B., Tsang, T. S.: Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 49.9 (2007), S. 986–992 (siehe S. 5, 8).
- [77] Molina, L., Mont, L., Marrugat, J., Berruezo, A., Brugada, J., Bruguera, J., Rebató, C., Elosua, R.: Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. In: *Europace* 10.5 (2008), S. 618–623 (siehe S. 18).
- [78] Nattel, S., Burstein, B., Dobrev, D.: Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 1.1 (2008), S. 62–73 (siehe S. 6).
- [79] Nyong, J., Amit, G., Adler, A. J., Owolabi, O. O., Perel, P., Prieto-Merino, D., Lambiase, P., Casas, J. P., Morillo, C. A.: Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (2016) (siehe S. 2).
- [80] Ouyang, F., Tilz, R., Chun, J., Schmidt, B., Wissner, E., Zerm, T., Neven, K., Köktürk, B., Konstantinidou, M., Metzner, A., Fuernkranz, A., Kuck, K.-H.: Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. In: *Circulation* 122.23 (2010), S. 2368–2377 (siehe S. 14).
- [81] Overvad, T. F., Rasmussen, L. H., Skjøth, F., Overvad, K., Lip, G. Y., Larsen, T. B.: Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. In: *The American journal of medicine* 126.7 (2013), 640–e9 (siehe S. 18).
- [82] Packer, D. L., Mark, D. B., Robb, R. A., Monahan, K. H., Bahnson, T. D., Poole, J. E., Noseworthy, P. A., Rosenberg, Y. D., Jeffries, N., Mitchell, L. B., Flaker,

- G. C., Pokushalov, E., Romanov, A., Bunch, T. J., Noelker, G., Ardashev, A., Revishvili, A., Wilber, D. J., Cappato, R., Kuck, K.-H., Hindricks, G., Davies, D. W., Kowey, P. R., Naccarelli, G. V., Reiffel, J. A., Piccini, J. P., Silverstein, A. P., Al-Khalidi, H. R., Lee, K. L.: Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. In: *Jama* 321.13 (2019), S. 1261–1274 (siehe S. 13, 14).
- [83] Pathak, R. K., Middeldorp, M. E., Lau, D. H., Mehta, A. B., Mahajan, R., Twomey, D., Alasady, M., Hanley, L., Antic, N. A., McEvoy, R. D., Kalman, J. M., Abhayaratna, W. P., Sanders, P.: Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 64.21 (2014), S. 2222–2231 (siehe S. 18).
- [84] Pisters, R., Lane, D. A., Marin, F., Camm, A. J., Lip, G. Y.: Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation—systematic review of stroke risk factors and risk stratification schema—. In: *Circulation journal* 76.10 (2012), S. 2289–2304 (siehe S. 15).
- [85] Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., De Vos, C. B., Crijns, H. J., Lip, G. Y.: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. In: *Chest* 138.5 (2010), S. 1093–1100 (siehe S. 16).
- [86] Potpara, T. S., Polovina, M. M., Marinkovic, J. M., Lip, G. Y.: A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. In: *International journal of cardiology* 168.5 (2013), S. 4744–4749 (siehe S. 7).
- [87] Psaty, B. M., Manolio, T. A., Kuller, L. H., Kronmal, R. A., Cushman, M., Fried, L. P., White, R., Furberg, C. D., Rautaharju, P. M.: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. In: *Circulation* 96.7 (1997), S. 2455–2461 (siehe S. 5).
- [88] Riesinger, L., Popal, S., Bohnen, J., Siebermair, J., Pesch, E., Rassaf, T., Kochhaeuser, S., Wakili, R.: Initial experience and follow up on the PolarX cryoablation system compared to the established Arctic Front cryoablation system in PVI ablations. In: *European Heart Journal* 42.Supplement\_1 (2021), ehab724–0382 (siehe S. 3, 18, 50).
- [89] Risom, S. S., Zwisler, A.-D., Johansen, P. P., Sibilitz, K. L., Lindschou, J., Gluud, C., Taylor, R. S., Svendsen, J. H., Berg, S. K.: Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2017) (siehe S. 18).

- [90] Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., Antman, E. M.: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. In: *The Lancet* 383.9921 (2014), S. 955–962 (siehe S. 16).
- [91] Savelieva, I., Camm, J.: Update on atrial fibrillation: part I. In: *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease* 31.2 (2008), S. 55–62 (siehe S. 5).
- [92] Schmidt, M., Dorwarth, U., Andresen, D., Brachmann, J., Kuck, K.-H., Kuniss, M., Lewalter, T., Spitzer, S., Willems, S., Senges, J., Jünger, C., Hoffmann, E.: Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 25.1 (2014), S. 1–7 (siehe S. 41).
- [93] Schnabel, R. B., Wilde, S., Wild, P. S., Munzel, T., Blankenberg, S.: Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 109.16 (2012), S. 293 (siehe S. 5).
- [94] Siontis, K. C., Gersh, B. J., Killian, J. M., Noseworthy, P. A., McCabe, P., Weston, S. A., Roger, V. L., Chamberlain, A. M.: Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. In: *Heart Rhythm* 13.7 (2016), S. 1418–1424 (siehe S. 7).
- [95] Själander, S., Sjögren, V., Renlund, H., Norrving, B., Själander, A.: Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. In: *Thrombosis research* 167 (2018), S. 113–118 (siehe S. 16).
- [96] Steinbeck, G., Sinner, M. F., Lutz, M., Mueller-Nurasyid, M., Kääh, S., Reinecke, H.: Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. In: *European heart journal* 39.45 (2018), S. 4020–4029 (siehe S. 14).
- [97] Steinberg, J. S., O’Connell, H., Li, S., Ziegler, P. D.: Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 11.7 (2018), e006274 (siehe S. 4, 9).
- [98] Straube, F., Dorwarth, U., Pongratz, J., Brück, B., Wankerl, M., Hartl, S., Hoffmann, E.: The fourth cryoballoon generation with a shorter tip to facilitate real-time pulmonary vein potential recording: Feasibility and safety results. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 30.6 (2019), S. 918–925 (siehe S. 3, 41, 50).
- [99] Tanese, N., Almorad, A., Pannone, L., Defaye, P., Jacob, S., Ben Kilani, M., Chierchia, G., Venier, S., Cardin, C., Jacon, P., Combes, S., Deschamps, E., Menè, R., Asmundis, C. de, Boveda, S.: Outcomes after cryoballoon ablation of paroxysmal

- atrial fibrillation with the PolarX or the Arctic front advance pro: a prospective multicentre experience. In: *Europace* 25.3 (2023), S. 873–879 (siehe S. 42–46, 48).
- [100] Tilz, R. R., Meyer-Saraei, R., Eitel, C., Fink, T., Sciacca, V., Lopez, L. D., Kirstein, B., Schlüter, M., Vogler, J., Kuck, K.-H., Heeger, C. H.: Novel Cryoballoon Ablation System for Single Shot Pulmonary Vein Isolation—The Prospective ICE-AGE-X Study. In: *Circulation Journal* (2021), CJ–21 (siehe S. 3, 4, 18, 25, 42, 43, 48, 50).
- [101] Voskoboinik, A., Kalman, J. M., De Silva, A., Nicholls, T., Costello, B., Nanyakkara, S., Prabhu, S., Stub, D., Azzopardi, S., Vizi, D., Wong, G., Nalliah, C., Sugumar, H., Wong, M., Kotschet, E., Kaye, D., Taylor, A. J., Kistler, P. M.: Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. In: *New England Journal of Medicine* 382.1 (2020), S. 20–28 (siehe S. 18).
- [102] Wakili, R., Voigt, N., Kääh, S., Dobrev, D., Nattel, S.: Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. In: *The Journal of clinical investigation* 121.8 (2011), S. 2955–2968 (siehe S. 6).
- [103] Wang, T. J., Larson, M. G., Levy, D., Vasan, R. S., Leip, E. P., Wolf, P. A., D’Agostino, R. B., Murabito, J. M., Kannel, W. B., Benjamin, E. J.: Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. In: *Circulation* 107.23 (2003), S. 2920–2925 (siehe S. 8).
- [104] Weerasooriya, R., Khairy, P., Litalien, J., Macle, L., Hocini, M., Sacher, F., Lellouche, N., Knecht, S., Wright, M., Nault, I., Miyazaki, S., Scavee, C., Clementy, J., Haissaguerre, M., Jais, P.: Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? In: *Journal of the American College of Cardiology* 57.2 (2011), S. 160–166 (siehe S. 14, 15).
- [105] Wilber, D. J., Pappone, C., Neuzil, P., De Paola, A., Marchlinski, F., Natale, A., Macle, L., Daoud, E. G., Calkins, H., Hall, B., Reddy, V., Augello, G., Reynolds, M. R., Vinekar, C., Liu, C. Y., Berry, S. M., Berry, D. A.: Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. In: *Jama* 303.4 (2010), S. 333–340 (siehe S. 13).
- [106] Winkle, R. A., Mead, R. H., Engel, G., Kong, M. H., Fleming, W., Salcedo, J., Patrawala, R. A.: Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: patient characteristics, long-term outcomes, and complications. In: *Heart rhythm* 14.6 (2017), S. 819–827 (siehe S. 18).
- [107] Wong, C. X., Ganesan, A. N., Selvanayagam, J. B.: Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. In: *European heart journal* 38.17 (2017), S. 1294–1302 (siehe S. 18).

- [108] Yap, S.-C., Anic, A., Breskovic, T., Haas, A., Bhagwandien, R. E., Jurisic, Z., Szili-Torok, T., Luik, A.: Comparison of procedural efficacy and biophysical parameters between two competing cryoballoon technologies for pulmonary vein isolation: insights from an initial multicenter experience. In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 32.3 (2021), S. 580–587 (siehe S. 42, 43, 45, 48).
- [109] Zhu, W., He, W., Guo, L., Wang, X., Hong, K.: The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. In: *Clinical cardiology* 38.9 (2015), S. 555–561 (siehe S. 16).

## Literaturverzeichnis - Online-Quellen

- [31] GmbH, B. S. M.: *POLARx Cryoablation System*. Letzter Aufruf am: 19.08.2024.  
URL: <https://www.bostonscientific.com/DE-Deutsch/produkte/katheter-ablation/polarx--cryoablation-system.html> (siehe S. 3, 41, 42).

## Eidesstattliche Erklärung

Inderhees, Tim, geb. 05.08.1992

Hiermit erkläre ich an Eides statt:

1. Die eingereichte Dissertation mit dem Titel „Effektivität und Sicherheit der katheterbasierten Therapie des Vorhofflimmerns mittels Kryoballon“ habe ich selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst. Hierbei habe ich weder Textstellen von Dritten oder aus eigenen Prüfungsarbeiten, noch Grafiken oder sonstige Materialien ohne Kennzeichnung übernommen.
2. Es sind ausschließlich die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet worden.
3. Sämtliche wörtliche und nicht wörtliche Zitate aus anderen Werken sind gemäß den wissenschaftlichen Zitierregeln kenntlich gemacht.
4. Die von mir vorgelegte Arbeit ist bisher noch in keiner Form als Bestandteil einer Prüfungs-/Qualifikationsleistung vorgelegt worden.
5. Die von mir eingereichte Dissertation habe ich unter Beachtung der Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erstellt.
6. Die geltende Promotionsordnung ist mir bekannt.
7. Über die Bedeutung und die strafrechtlichen Folgen einer falschen eidesstattlichen Erklärung gemäß § 156 StGB bin ich mir bewusst.
8. Ich erkläre an Eides statt, dass meine Angaben der Wahrheit entsprechen und ich diese nach bestem Wissen und Gewissen gemacht habe.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die es mir ermöglicht haben, mein Studium erfolgreich abzuschließen, meine Dissertation anzufertigen und mich sowohl beruflich als auch persönlich weiterzuentwickeln sowie wertvolle Erfahrungen zu sammeln.

Einen besonderen Dank möchte ich Prof. Dr. C.H. Heeger aussprechen, der mir das Thema überlassen, mich fachlich und persönlich unterstützt und mir jederzeit die Möglichkeit gegeben hat, ihn zu kontaktieren. Besonders danke ich ihm für die stets schnelle und unkomplizierte Kommunikation.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. R.R. Tilz, der es mir ermöglicht hat, die Promotion in seiner Klinik durchzuführen und mir den Zugang zur faszinierenden Welt der Elektrophysiologie eröffnet hat. Darüber hinaus danke ich der gesamten Studienzentrale, die mir bei Fragen jederzeit zur Seite stand.

Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei meinen Eltern, die mich in jeder Lebensphase unterstützt haben und es mir überhaupt erst ermöglicht haben, an dem Punkt zu stehen, an dem ich mich heute befinde.