

**Aus der Klinik für Rhythmologie der
Universität zu Lübeck
Klinikdirektor: Prof. Dr. Roland Richard Tilz**



**12 Monats Follow-up nach Pulmonalvenenisolation mit POLARx und Arctic front
advanced pro Kryoballon Katheter**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin

- Aus der Sektion Medizin - vorgelegt von

Noemi Johanna Nussbickel aus
Warburg

Lübeck, 2025

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

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

2. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Wolfgang Eichler

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 05.08.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1 Einleitung und Zielsetzung	10
1.1 Vorhofflimmern	11
1.1.1 Definitionen	11
1.1.2 Epidemiologie	12
1.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren	13
1.1.4 Symptome, Diagnostik und Klassifikation	20
1.1.5 Therapiemöglichkeiten bei Vorhofflimmern	23
1.1.5.1 Frequenzkontrolle	23
1.1.5.1.1 Medikamentöse Frequenzkontrolle	23
1.1.5.1.2 Interventionelle Frequenzkontrolle	24
1.1.5.2 Rhythmuskontrolle	25
1.1.5.2.1 Medikamentöse Rhythmuskontrolle	25
1.1.5.2.2 Interventionelle Rhythmuskontrolle	26
1.1.5.2.2.1 Katheterablation mittels Radiofrequenzablation	27
1.1.5.2.2.2 Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon	29
1.1.5.2.2.3 Pulmonalvenenisolation mittels Laserballon	31
1.1.5.2.3 Chirurgische Rhythmuskontrolle	31
1.2 Fragestellung	32
2 Patienten und Methoden	34
2.1 Studiendesign	34
2.2 Patientenkollektiv	34
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	35
2.4 Datenerhebung	35
2.4.1 Baseline Daten	35
2.4.2 Rhythmus Follow-up	35
2.4.3 Telefonisches Follow-up	36

2.5 Intervention.....	36
2.5.1 Präinterventionelles Management.....	36
2.5.2 Interventionelles Management Pulmonalvenenisolation	37
2.5.2.1 Interventionelles Management PVI – POLARx.....	39
2.5.3 Postinterventionelles Management	40
2.6 Endpunkt.....	40
2.7 Statistische Analyse	41
3 Ergebnisse.....	41
3.1 Patientencharakteristika	41
3.2 12 Monats Follow-up.....	43
3.2.1 Arrhythmie-freies Überleben in beiden Gruppen POLARx vs. AF-CB4	43
3.2.2 Arrhythmie-freies Überleben Vergleich des Geschlechts: männliche versus weibliche Patienten	46
3.2.3 Arrhythmie-freies Überleben Vergleich des Alters: über 70 Jahre versus unter 70 Jahre	45
3.2.4. Arrhythmie-freies Überleben Vergleich der Rhythmusstörung: paroxysmales versus persistierendes Vorhofflimmern.....	46
3.2.5. Orale Antikoagulation zum Zeitpunkt des 12 Monats Follow-ups.....	47
3.2.6 Antiarrhythmische Therapie zum Zeitpunkt des 12 Monats Follow-ups.....	48
3.2.7 Art des Arrhythmie-Rezidivs - Verteilung von persistierender -und paroxysmaler atrialen Tachykardie.....	49
4 Diskussion	51
4.1 Ausblick.....	60
4.2 Limitationen.....	63
7 Zusammenfassung	65
8 Literaturverzeichnis	67
9 Lebenslauf	81
10 Danksagung	81
11 Publikationsverzeichnis	83

Genderhinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche

Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atrial Fibrillation
AF-CB4	Arctic front advanced pro, 4. Generation
AHRE	Atriale Hochfrequenzepisode
AT	Atriale Tachykardie/n
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
AVNRT	AV-Knoten (nodus) Reentry Tachykardie
CF	Contact force
CMAP	compound motor action potential- elektrisches Muskelsummenpotenzial
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
F	French
HFS	Hochfrequenzstrom
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukin
INR	International normalized ratio
KB	Kryoballon
LA	Linkes Atrium
MRI	Magnetresonanztomographie
NP	Nervus phrenicus
PAF	Paroxysmales Vorhofflimmern
PDGF	Platelet- derived growth factor
PersAF	Persistierendes Vorhofflimmern
PV	Pulmonalvene/n
PVI	Pulmonalvenenisolation
RF	Radiofrequenz
RFA	Radiofrequenzablation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TGF	Transforming growth factor
TH1/TH2	T-Helfer-Zelle 1/2

TSP	transseptale Punktion
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TTI	Time to isolation
VHF	Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mechanismen der Entstehung von VHF nach Calkins et al. Schematische Darstellung des rechten und linken Atriums von posterior.	16
Abbildung 2: RF-PVI unter Verwendung eines Ablation- und Mappingkatheters. Modifiziert nach Kuck et al., 2016 [4]	28
Abbildung 3: Vergleich von AFCB2 und AFCB4, nach Rottner et al., 2020 [94]:	31
Abbildung 4: Arrhythmie-freies Überleben: Studiendiagramm: Übersicht über Patientenkollektiv und Aufbau der Studie	36
Abbildung 5: POLARx und AF-CB4 Kryoablationssysteme nach Tilz et al. [94]	40
Abbildung 6: Arrhythmie-freies Überleben innerhalb von 12 Monaten POLARx vs. AF-CB4	45
Abbildung 7: Arrhythmie-freies Überleben innerhalb von 12 Monaten weiblich vs. männlich	46
Abbildung 8: Arrhythmie-freies Überleben innerhalb von 12 Monaten > 70 vs. < 70 Jahre	47
Abbildung 9: Arrhythmie-freies Überleben innerhalb von 12 Monaten PersAF versus PAF	48
Abbildung 10: Darstellung der Verteilung der Art der Rhythmusstörung (PAF, PersAF, AT) prä-Ablation und post-Ablation innerhalb der AF-CB Gruppe und POLARx Gruppe.	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: VHF-Klassifikation nach Dauer und Auftreten [6]	12
Tabelle 2: Modifizierter EHRA-Score zur Graduierung der Symptome von VHF nach Wynn et al.,2014 [57]	21
Tabelle 3: CHA2DS2-VASc Score, nach Lip et al., 2010 [58].	23
Tabelle 4: 4S-AF Schema, modifiziert nach Potpara et al., 2021 [59].	23
Tabelle 5: Patientencharakteristika, der Patienten bei denen mittels POLARx oder AF-CB4 eine PVI durchgeführt wurde, zum Zeitpunkt der PVI [97].	44
Tabelle 6: Notwendigkeit einer orale Antikoagulation zum Zeitpunkt des 12 Monats Follow-ups. Ein Vergleich zwischen der POLARx und AF-CB4 Patientenkohorte.	49
Tabelle 7: Antiarrhythmische Therapie zum Zeitpunkt des 12 Monats Follow-ups. Ein Vergleich zwischen der POLARx und AF-CB4 Patientenkohorte.	50
Tabelle 8: Rhythmusstörung prä-Ablation und post-Ablation innerhalb der AF-CB Gruppe und POLARx Gruppe	51

1 Einleitung und Zielsetzung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste klinisch relevante und anhaltende Herzrhythmusstörung [1]. In Deutschland gehört VHF weiterhin zu den zehn häufigsten Todesursachen, wobei die Inzidenz des VHF im höheren Alter erheblich ansteigt. Bei der steigenden Lebenserwartung in der Bevölkerung wird sich die Prävalenz, nach Hochrechnungen der Gutenberg-Gesundheitsstudie, in den nächsten 50 Jahren verdoppeln [2]. Eine gute Prävention und wirksame Therapie von VHF gewinnen daher in Zukunft zunehmend an Bedeutung. Die rhythmuserhaltende Therapie des VHF setzt sich aus unterschiedlichen Behandlungsansätzen zusammen, bestehend aus pharmakologischem Antiarrhythmikum, Kardioversion und Katheterablation. Zur Erhaltung des Sinusrhythmus und der langfristigen Symptomfreiheit ist aktuell eine Katheterablation die bevorzugte Therapiemöglichkeit, und einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie vorzuziehen [3]. Hierbei wird eine komplette Isolation der Pulmonalvenen (PV) erzielt, welche als Hauptlokalisation für die Entstehung von VHF gelten. Es bestehen unterschiedliche Ablationsverfahren, die am häufigsten angewandten Verfahren sind die Kryoablation oder die Radiofrequenzablation. (RFA). Die Ablation mittels Kryoballon (KB) ist aktuell die am zweithäufigsten genutzte Technologie. Vorranggehende Studien zeigen, dass Katheterablationen im Kryoablationsverfahren und RFA bzgl. des 1-Jahres Rezidiv-Freiheit von VHF gleichwertig sind [4]. Weiterhin gibt es unterschiedliche Katheter, die für die Pulmonalvenenisolation (PVI) bei der Kryoablation genutzt werden können. In dieser Arbeit werden zwei der neusten Kryoablationskatheter, der Arctic front advanced pro, der vierten Generation (AF-CB4, Medtronic) und der POLARx KB (Boston Scientific) miteinander verglichen. Der Schwerpunkt liegt hierbei besonders auf Vergleichen der Länge des symptomfreien Intervalls und des Auftretens von Rezidiven (Rezidiv-Freiheit in den ersten 12 Monaten). Bisher sind beim Kryoablationsverfahren keine wegweisenden Unterschiede in Bezug auf die Wahl dieser Katheter festgestellt worden. Da Ablationsverfahren aktuell und durch immer neuere Technologien in Zukunft sehr vielversprechend sind und die Inzidenz von VHF weiter steigt ist es von Bedeutung aktuelle Daten zu nutzen, um weitere Verbesserungen zu erzielen.

Neben der Verursachung erheblicher Kosten durch Diagnostik, Interventionen und Krankenhausaufenthalten sowie Arbeitsunfähigkeit ist VHF mit Risiken weiterer Erkrankungen verbunden wie z.B. Schlaganfälle, Demenz und Herzversagen. VHF ist

zudem mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die Bedeutsamkeit einer kurative Therapie von VHF zeigt sich also zum einen in der Verbesserung der Lebensqualität, bei Patienten, die zu 83% symptomatisch sind, in Reduktion der Mortalität und zum anderen durch positive Auswirkungen auf Gemeinkosten und Belastung des Gesundheitssystems [5].

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definitionen

VHF ist eine supraventrikuläre Tachykardie mit unregelmäßiger elektrischer Vorhoferregung und damit einhergehend uneffektiver Vorhofkontraktion. Hierbei ist VHF durch folgende elektrokardiographische Merkmale definiert:

- Unregelmäßige R-R Intervalle
- Fehlen deutlicher, physiologischer P Wellen bzw. Auftreten von Flimmerwellen

Klinisches VHF beschreibt symptomatisches oder asymptomatisches VHF, welches mittels standardmäßigem 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) dokumentiert wird oder bei einer 1-Kanal EKG Ableitung mindestens 30 Sekunden andauert. Die 1-Kanal EKG Aufzeichnung kann hierbei durch mobil aufgezeichnete EKGs erfolgen wie beispielsweise durch Smartwatches [3] (vgl. Kapitel Diagnostik 1.1.4)

VHF kann in fünf unterschiedliche Typen nach Präsentation, Dauer bzw. spontaner Terminierung der Vorhofflimmer Episode unterteilt werden (Tabelle 1).

Erstdiagnostiziertes VHF	VHF, welches nicht zuvor diagnostiziert wurde, unabhängig von Präsentation und Schwere der Symptomatik
Paroxysmales VHF	VHF, welches spontan oder iatrogen innerhalb von 7 Tagen in den Sinusrhythmus konvertiert.
Persistierendes VHF	VHF, welches länger als 7 Tage andauert, aber spontan oder iatrogen terminiert wird.

Langanhaltend persistierendes VHF	VHF, welches länger als 12 Monate andauert, bis eine Entscheidung zur Rhythmuskontrolle erfolgt.
Permanentes VHF	VHF, mit unmöglicher Rhythmuskontrolle, welches von Arzt und Patient akzeptiert wurde.

Tabelle 1: VHF-Klassifikation nach Dauer und Auftreten [6]

1.1.2 Epidemiologie

Bereits heute ist VHF die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung, wobei Prävalenz und Inzidenz steigen. VHF geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher, sodass die Therapie und Prävention eine wesentliche Rolle für Patienten und das Gesundheitswesen spielen.

Die Prävalenz von VHF ist altersabhängig und in der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC, European Society of Cardiology) von 2020 bei Erwachsenen mit zwischen 2% und 4% angegeben [3]. Nach Betrachtung einer deutschen Kohorte der Gutenberg Health Study 2012 beträgt die Prävalenz unter den 35 bis 74-jährigen 2,5% [6]. Diese Daten stimmen mit weiteren europäischen Studien überein [7]. Weltweit gab es 2010 schätzungsweise 33,5 Millionen bekannte Fälle von VHF [8]. Hierbei liegt die Prävalenz in Industrienationen wie Amerika und Europa mit über 700 pro 100000 wesentlich höher als die Prävalenz von Afrika oder anderen Entwicklungs- und Schwellenländern mit unter 600 pro 100000 Einwohner. VHF tritt in allen Altersgruppen durchweg häufiger bei Männern als bei Frauen auf [3]. Mit steigendem Alter steigen Prävalenz und Inzidenz, unabhängig vom Geschlecht deutlich an, sodass durch den wachsenden Anteil einer älteren Bevölkerung ein 2,3-facher Anstieg der Prävalenz zu erwarten ist. Laut der Rotterdam Studie aus 2013 waren 2010 unter den über 75-jährigen in Europa 5,6 Millionen Fälle von VHF bekannt, nach Berechnungen steigen diese im Jahr 2060 auf 13,6 Millionen an. Auch die Gesamtanzahl der VHF Patienten aller Altersgruppen steigt Berechnungen zufolge von ungefähr 8,8 Millionen 2010 auf 16,9 Millionen im Jahr 2060 an [9]. Eine aktuellere Studie von 2018 zeigt die gleiche Tendenz, hier waren in Europa 7,6 Millionen Fälle von VHF unter den über 65-Jährigen bekannt, nach Hochrechnungen wären es bis 2060 14,4 Millionen Fälle. Die errechnete Prävalenz für 2060 liegt damit bei 9,5% mit einem Anstieg der Fallzahlen um 89% [10]. Neben einem höheren Altersdurchschnitt in der Gesellschaft steigt

auch der Anteil von Risikofaktoren für die Entwicklung von VHF wie arterielle Hypertension, Diabetes Mellitus, Adipositas, Koronare Herzkrankheiten, welche ebenfalls zu einem Anstieg der Prävalenz beitragen. Beispielsweise steigt mit dem Anstieg der Überlebensrate von Herzinfarkt Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die Anzahl der Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil für VHF und somit die VHF-Prävalenz. Als weiterer Faktor für die steigende Prävalenz wird die Verbesserung der Diagnostik und Dokumentation bei VHF erwähnt, sodass weniger Fälle unerkannt bleiben [11].

1.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren

Die Pathogenese von VHF ist komplex und bis heute nicht vollständig verstanden. Generell sind drei Mechanismen oder „Driver“ bekannt: Reentry Mechanismen (z.B. ein Rotor), abnorm gesteigerte Automatie und getriggerte Aktivität. Diese drei Mechanismen können als hochfrequenten Quellen agieren, die VHF aufrechterhalten [12]. Reentry Mechanismus gilt als der Häufigste unterliegende Mechanismus in tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen und bildet die Grundlage für anerkannte Hypothesen zur Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF. Hierbei sorgt kreisende elektrische Aktivität im Vorhof für einen, oder mehrere, selbsterhaltende elektrische Erregungskreisläufe, was zur abnormalen Kontraktion des Vorhofmyokardes führt [13]. Gesteigerte Automatie beschreibt eine pathologisch beschleunigte oder ektope Impulsbildung durch Veränderung der Geschwindigkeit der Phase-4-Depolarisation. Getriggerte Aktivität meint die Unterbrechung der Repolarisationsphase eines vorangegangenen Impulses und die Entstehung von Nachdepolarisationen. Diese Nachdepolarisationen können benachbarte Zellen depolarisieren und so zur frühzeitigen Erregungen führen [14],[15]. Nach aktuellem Wissen spielen sich gesteigerte Automatie und getriggerte Aktivität besonders in bestimmten Foki wie im Bereich der Einmündung der PV und der posterioren Wand des linken Atriums ab, wodurch die lokale Katheterablation dieser Foki eine wirksame Therapieoption ist (Abbildung 1) [16].

Es ist hilfreich sich drei Hypothesen anzuschauen, die lange als Grundlage für die Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF galten. Schon 1959 beschrieb Moe et al. die “multiple wavelet Hypothese”, in welcher multiple Reentry Kreisläufe gleichzeitig ablaufen und sich unter passenden atrial Substrates fortwährend wiedererregen und so selbsterhalten können. Allesie et. al bestätigte diese Hypothese und zeigte, dass vier oder sechs dieser Kreisläufe simultan benötigt werden, um die Arrhythmie aufrechtzuerhalten. In weiteren Studien wurde

deutlich, dass durch die Reduktion der Anzahl der Kreisläufe VHF beendet werden kann. Dies bildet die Grundlage für die Chirurgische Maze Operation [17], [18] (vgl. Kapitel 1.1.5.2.3).

Die Rotor Hypothese implementiert eine ununterbrochene hochfrequente Aktivität (sogenannter Driver), die eine oder mehrere kreisende Erregungen generiert, die sich über die Vorhöfe ausbreiten und in unabhängige Tochterwellen aufbrechen können, welches zu chaotischen Vorhofkontraktion führt. Wechselnde Kreise oder Rotoren agieren als Quelle oder „Driver“ für einen funktionalen Reentry-Mechanismus. Eine Möglichkeit der Entstehung von Rotoren ist die Brechung elektrischer Wellen durch Interaktion mit strukturellen oder elektrophysiologischen Veränderungen. Wenn ein Rotor sich über die Vorhöfe ausbreitet und auf ein nicht erregbares Hindernis trifft (z.B. narbiges Gewebe) beginnt er um dieses herum zu rotieren, sodass neue Wellen und neue Rotoren entstehen können [12], [19].

Bei der Trigger Hypothese sorgen fokale elektrische Entladungen, sogenannte Trigger, für die Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF. Der Trigger Fokus findet sich überwiegend in den PV, weshalb diese auch den Hauptbestandteil elektrischer Isolation bei der Katheterablation darstellen [20]. In selteneren Fällen kann VHF auch nicht von den PV ausgehend getriggert werden, sondern beispielsweise vom Vorhofohr, von der Crista terminalis, der Vena Cava superior oder dem Koronarvenensinus [21]. Andere supraventrikuläre Arrhythmien wie Vorhofflattern und AV-Knoten Reentrytachykardie können ebenfalls VHF triggern. Daher kann es im Rahmen der Katheterablation notwendig sein, neben den PV Triggern auch andere, nicht PV Trigger Punkte zu isolieren [22]. Der Auslöser von PV Triggern scheint zumindest teilweise mit unserem Autonomem Nervensystem zusammenzuhängen. PV und das posteriore linke Atrium sind reich an sympathischen und parasympathischen Nervenenden, sodass ektopische Foki auf einer Fluktuation im Tonus des autonomen Nervensystems basieren können [23].

Heute wird angenommen, dass VHF durch ein Zusammenspiel beschriebener Mechanismen entsteht und aufrechterhalten wird, wobei Reentry Kreisläufe und deren Subtypen „multiple waves“ oder Rotor Aktivitäten im Fokus stehen. Voraussetzung für diese Mechanismen und die Entstehung von VHF, sogenannte Substrate, können durch strukturelle Veränderungen (strukturelles Remodeling) des Atriums oder durch Veränderungen im elektrischen System

(elektrisches Remodeling) beeinflusst sein. Strukturelles Remodeling umfasst mechanische und anatomische Veränderungen des Atriums wie Vorhofgröße und Masse. Elektrisches Remodeling bezieht sich auf elektrophysiologische Veränderungen beispielsweise ein verkürztes Aktionspotenzial, veränderte Erregungsgeschwindigkeit oder verkürzte Refraktionszeit. Anders gesagt, verkürzte Aktionspotenziale und verkürzte Refraktionszeit (elektrisches Remodeling) vereinfachen die Entstehung von Reentry Kreisläufen und promoten VHF. Diese Veränderungen können simultan auftreten, interagieren sowie einander bestärken.

Als Hauptprinzip für die Initiierung und Perpetuierung von VHF wird die Interaktion zwischen Trigger und Substrat angenommen. Initiiert wird VHF, indem ein Trigger eine schnelle, elektrische Aktivität induziert, diese kann durch fokale Entladungen, hauptsächlich von den PV ausgehend (Haissaguerre et al), erfolgen [20]. Einmal initiiert wird die Arrhythmie durch mechanische oder anatomische Strukturveränderungen (beschriebene Substrate) aufrechterhalten. Bei einem physiologischen Atrium, ohne exzessives Remodeling würde das VHF spontan terminieren und in den Sinusrhythmus konvertieren [13], [19], [25].

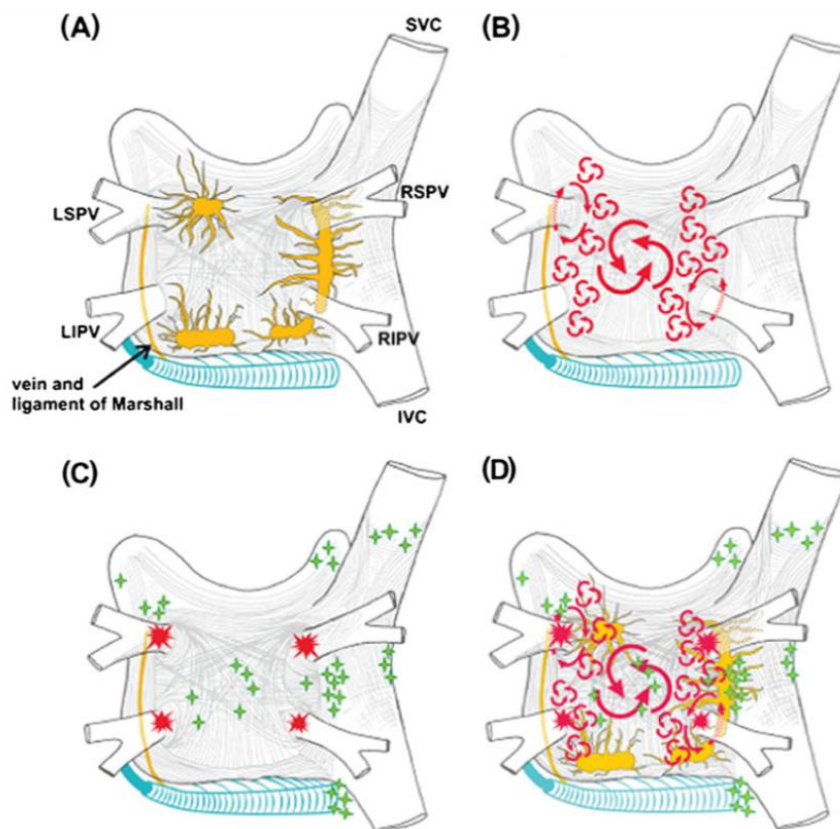


Abbildung 1: Mechanismen der Entstehung von VHF nach Calkins et al. Schematische

Darstellung des rechten und linken Atriums von posterior.

(A) autonome Innervation im Bereich der PV-Einmündung; (B) verschiedene Reentry Kreisläufe, die von einem stabilen Rotor ausgehen; (C) rot: mögliche Entstehungsorte der Trigger innerhalb der PV, grün: nicht PV Triggerpunkte innerhalb des Myokards; (D) Zusammenschau der zuvor dargestellten Mechanismen. Abkürzungen: LSPV, LIPV = obere und untere linke PV; RSPV, RIPV = obere und untere rechte PV; SVC, IVC = obere und untere Hohlvene [16]

Um die Pathogenese von VHF weiter zu vertiefen, wird im Folgenden auf pathologische Vorgänge im Vorhof eingegangen, welche einem Remodeling unterliegen, wie Fibrose, Vorhofdilatation und Ionenkanal Veränderungen. Diese hängen mit bestimmten Vorerkrankungen des Vorhofes zusammen, sodass sie sich von Patienten zu Patienten unterscheiden und zu der sehr individuellen Pathogenese von VHF führen.

Eine mögliche Erklärung für elektrisches Remodeling ist eine Veränderung der atrialen Ionenströme durch weniger L-Type Calcium-Kanal-Proteine. Diese These wird u.a. durch eine tierische Studie gestützt, bei welcher Verapamil, ein L-Type Calcium Antagonist, elektrisches Remodeling in kurz anhaltendem VHF (weniger als 1 Tag) verhindert [26]. Vorhofgewebe bei VHF zeigte eine erhöhte Protein Kinase A Phosphorylierung des Ryanodin Rezeptors (RYR2) und dadurch eine geringe Bindung des Calciumkanalstabilisierenden Calstabin2, was zu einer Calcium Leckage aus dem sarkoplasmatischen Retikulum führt. Es wird angenommen, dass sich dieser Calciumüberschuss auf die Länge des Aktionspotentials auswirkt und neue Reentry Kreisläufe entstehen können. Reentry verursacht wiederum weitere Veränderungen in der Vorhofstruktur (Atriales Remodeling) und der mRNA-Transkription, was insbesondere durch Alteration der Gap Junctions zu einer veränderten Erregungsweiterleitung führen kann. Abnormalitäten der Kalziumkonzentration können auch zu verminderter Kontraktilität und Vorhofdilatation führen, was wiederum prädisponierend für VHF ist [27].

Ischämie des Vorhofgewebes kann ebenfalls eine Rolle in Verkürzung der Refraktärperiode und elektrischem Remodeling spielen [28].

VHF selbst führt zu einer Veränderung der elektrischen Eigenschaften des Vorhofgewebes

(sogenanntes elektrisches Remodeling) wie zum Beispiel Verminderung der Refraktärperiode. Dies erklärt, dass VHF VHF befeuert und mit längerem persistieren von VHF die Konversion in den Sinusrhythmus schwieriger wird [25].

Neben beschriebenen elektrophysiologischen Veränderungen wie vermehrte Zerstreung der Refraktärperiode und verkürztem atrialen Aktionspotential spielen morphologische Veränderungen wie Fibrose, Hypertrophie und Dilatation eine Rolle in der VHFPathogenese.

Hauptaspekte stellen Atriale Fibrose, eine erhöhte Deposition von extrazellulären Matrix Proteinen wie Kollagen Type 1,3 und 4 im Interstitium des Myokards, und Entzündungsvorgänge dar. Im Fall von pathologischen Events kommt es zur Fibrose Bildung durch die exzessive Proliferation von Fibroblasten und deren Differenzierung in Myofibroblasten. Monozyten, CD4+ T Zellen und Mastzellen sind die drei Hauptakteure, die durch Sekretion von pro fibrotischen Faktoren und regulatorischen Molekülen die Differenzierung von Fibroblasten in Myofibroblasten verursachen. Ursächlich für die Infiltration von Monozyten, CD4+ T Zellen und Mastzellen sind Verletzung und Entzündung des Myokards und die Freisetzung von Inflammatorischer Mediatoren. Monozyten differenzieren in Makrophagen, die an der Produktion diverser pro-fibrotischer Wachstumsfaktoren wie Interleukin (IL) -10, Transforming growth factor (TGF) β , Insulinlike growth factor (IGF) -1 und Platelet- derived growth factor (PDGF), der Produktion pro inflammatorische Zytokine (IL-6, Tumornekrosefaktor-alpha, reaktive Sauerstoffspezies) und Proteasen beteiligt sind. Im Endeffekt führen diese Faktoren zur Akkumulation von Myofibroblasten und Myokard Remodeling (Umgestaltung). Ebenfalls dringen T Zellen in das Herzgewebe ein und differenzierten sich in CD4+ (T-Helfer Zellen (Th) 1 und Th2 Zellen) oder CD8+ zytotoxische T Zellen. Unmittelbar nach der Myokard Verletzung sind Th1 und CD8+ Zellen, die hauptsächlich eine antifibrotische Funktion besitzen die Vorherrscher im Myokard. In der chronischen Verletzungsphase sind vermehrt Th2 CD4+ Zellen anzutreffen, welche hauptsächlich mittels IL4 und IL13, durch die Freisetzung von

TGF- β die Kollagen Synthese stimulieren, sodass es zu Fibrose des Myokards kommt.

Studien haben gezeigt, dass Mastzellen im Fall von kardialer Ischämie und Druck Überlastung (pressure overload) inflammatorische und fibrotische Mediatoren (TGF- β 1, Tumornekrosefaktor, IL-1) freisetzen. Zudem enthalten Mastzellen Chymase und Tryptase, deren Aktivität zur Fibroblasten-Myofibroblasten Differenzierung und

Gewebsumstrukturierung (tissue remodelling) führt [29], [30]. Der höhere Anteil von Myofibroblasten und Fibroblasten im Myokard und vermehrte Deposition von extrazellulärer Matrix unterbrechen die Kontinuität myokardialer Bündel und wirken störend auf die intermyokardialen Gap Junctions. Zudem bilden Myofibroblasten Kommunikationswege mit Kardiomyozyten, wodurch deren elektrophysiologische Eigenschaften verändert werden. So kann ein Arrhythmiesubstrat gebildet werden, es entstehen fokale Entladungen und Re-entry Kreisläufe. Messungen der Impulsweiterleitung in einem Engineered heart tissue (EHT) Modell zeigen eine Veränderung der Aktionspotenziale und eine verlangsamte Weiterleitungsgeschwindigkeit bei erhöhtem Myofibroblastenanteil [31]. Auch Sebastien P.J. Krul et al., konnte zeigen, dass in fibrösen Teilen des atrialen Anhangs (left atrial appendage) die longitudinale Weiterleitungsgeschwindigkeit (conduction velocity) erhöht war [32]. Hansen et. Al. konnte mit seiner Studie eine longitudinale Weiterleitungsblockierung bestätigen und bewies, dass die myokardiale Umstrukturierung durch Fibrose die mechanische und anatomische Struktur (Substrate) für Reentry Kreisläufe der VHF-Entstehung und Aufrechterhaltung bilden [33]. Studien zeigen höhere Anteile reaktiver Sauerstoffspezies in von VHF betroffenen Vorhöfen als in nicht betroffenen. Die Verabreichung von Antioxidantien wie Vitamin C oder N-acetylcysteine führen zu einem geringeren Auftreten von postoperativem VHF [34],[35]. Zusammenfassend sind Entzündungsprozesse, einhergehend mit Fibrose und oxidativem Stress, ein zentraler Bestandteil in der Pathogenese von VHF, durch die Umstrukturierung des Vorhofgewebes [36].

Sozial demographische Merkmale, Lebensstil und Vorerkrankungen spielen in das Risikoprofil von VHF mit ein. Einige dieser Faktoren können eindeutig als Risikofaktoren für VHF benannt werden, zu anderen ist die Studienlage bis heute noch umstritten. Das Verstehen der Risikofaktoren ist allerdings wichtig für Screening und Prävention von VHF und der Vermeidung einer verspäteten Therapie.

Die Framingham Heart Studie von 2010 und weitere Studien zeigten bereits, dass erhöhtes Alter, männliches Geschlecht, Hypertension und kardiovaskuläre Erkrankungen Prädispositionen für VHF sind [37]. Adipositas und ein erhöhten Body Mass Index [38], sind eindeutig als Risikofaktoren für VHF einzuordnen [39],[40]. Vorerkrankungen, die mit einem erhöhten VHF-Risikoprofil einhergehen sind neben kardiovaskulären Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, wie Diabetes mellitus und chronische Nierenerkrankungen [38].

Eine Vorerkrankung mit Diabetes mellitus, ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von VHF, besonders in Patienten jüngeren Alters [41]. Auch für bestimmte Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Psoriasis und Zöliakie wird ein erhöhtes Risiko für VHF beschrieben [42],[43],[44]. Mehrere Studien beschreiben eine erniedrigte Glomeruläre Filtrationsrate durch eine chronisch schlechtere Nierenfunktion als Risikofaktor für die Entwicklung von VHF. Erst kürzlich bestätigte Van der Burgh et al. den Zusammenhang und zeigte vice versa, dass ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine reduzierte Nierenfunktion bei VHF-Patienten besteht [45]. Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Kardiomyopathie, Klappenvitien, Erkrankungen der Herzkrankgefäße und Herzinsuffizienz des Stadiums 2 bis 4 der New York Heart Association sind einige der häufigsten anerkannten Risikofaktoren für VHF und sind in 25-30 % der VHF Patienten vertreten [19]. Hinsichtlich weiterer häufig erwähnter Faktoren, wie körperliche Aktivität, Alkohol Konsum, diastolischer Bluthochdruck und Cholesterinspiegel, die als klare Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen gelten, präsentieren Studien unterschiedliche Ergebnisse. Hier wäre die Durchführung weiterer Studien von Bedeutung, um klarere Ergebnisse zu erzielen.

Allan et al. analysierte einzelne Faktoren wie Alkohol, C-reaktives Protein, Diabetes Mellitus, Adipositas, Körperliche Aktivität und Nierenfunktion in Bezug auf das Risiko VHF zu entwickeln. In der Review von Allan et al. zeigte sich, dass trotz einer gemischten Studienlage, hinsichtlich des Rauchens als Risikofaktor für VHF, ein Großteil der Studien Rauchen als signifikanten Risikofaktor bestätigt. Körperliche Aktivität kann insgesamt als protektiver Faktor gesehen werden, zwei Studien zeigen jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang zu VHF [40]. Alkohol Konsum ist in der aktuellen Leitlinie als Risikofaktor für VHF aufgeführt, kann jedoch nur in der meist konsumierenden Gruppen als Risikofaktor identifiziert werden, bei geringerem Konsum zeigt sich keine Signifikanz oder Alkohol als protektiver Faktor [46], [47].

In einem Großteil der Studien zeigt sich eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 1022 mmHg oder über 160 mmHg als Risikofaktor für VHF. Eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks um 10-11 mmHg oder über 95-100 mmHg zeigt sich sowohl als Risikofaktor als auch als protektiver Faktor für VHF, sodass hier die Studienlage nicht eindeutig ist. Arterielle Hypertension ist als eindeutiger Risikofaktor mit VHF assoziiert, 60-80% der VHF Patienten leiden an Hypertension [48], [40], [49] [19].

Erhöhtes Low Density Lipoprotein (LDL), Very Low Density Lipoprotein (VLDL) und totales Cholesterol können, können nicht als Risikofaktoren für VHF bestätigt werden. Dies steht im Gegensatz zu deren Rolle als Risikofaktoren für koronare Herzkrankheiten und der Zusammenhang ist noch nicht vollständig verstanden. Zusammenhänge von erniedrigten High Density Lipoprotein Werten und erhöhten Triglycerid Werten und einer erhöhten VHF Inzidenz können jedoch gezeigt werden [50],[51].

Allan et al. beschreibt Afrika-Amerikanische, Asiatische, Chinesische und Hispanische Abstammung als protektiven Faktor für VHF verglichen mit Europäischen Abstammungen.

Erhöhte inflammatorische Marker, insbesondere erhöhtes C reaktives Protein und Fibrinogen stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten von VHF. Dies passt zur Entzündung als Bestandteil in der Pathogenese von VHF. Natriuretisches Peptid kann als Biomarker Prädiktor für VHF fungieren [48] [52] [53], [54].

1.1.4 Symptome, Diagnostik und Klassifikation

Symptome treten besonders bei der paroxysmalen Form von VHF (PAF) auf. 50-87% der Patienten sind initial asymptomatisch. Die am häufigsten auftretenden Symptome sind Palpitationen und Herzrasen, unregelmäßiger Puls, Schwindel, Angstgefühl und innere Unruhe. Häufig kommt es zum Engegefühl in der Brust, gestörtem Schlafrhythmus, Fatigue und Leistungsminderung. Durch das verminderte Herzminutenvolumen können zudem Symptome der Herzinsuffizienz wie Synkopen, Dyspnoe und Hämodynamische Instabilität auftreten. Im schlimmsten Fall kann es zu einem Kardiogenen Schock und Tot kommen. Langfristig kann sich eine Tachykardiomyopathie entwickeln, also eine Linksherzvergrößerung und Herzschwäche durch langandauernde Tachyarrhythmie. Da 20% aller ischämischen cerebralen Infarkte durch VHF ausgelöst werden kann sich VHF in diesem Fall durch Symptome einer transitorischen ischämischen Attacke oder Apoplexie zeigen [55],[56].

Der EHRA (European Heart Rhythm Association)-Score (Tabelle 2) dient der Einordnung von VHF Symptomen und fungiert als Entscheidungshilfe im therapeutischen Vorgehen, insbesondere bei der Wahl zwischen Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle (vgl. Abschnitt 1.1.5) [57].

Modifizierter EHRA-Score	Symptomatik	Beschreibung
I	Keine	
IIa	Leicht	Keine Einschränkung im Alltag
IIb	Mittelschwer	Keine Einschränkung im Alltag, jedoch funktionelle Beeinträchtigung
III	Schwer	Einschränkung im Alltag
IV	Behindernd	Keinerlei Alltagskompetenz

Tabelle 2: Modifizierter EHRA-Score zur Graduierung der Symptome von VHF nach Wynn et al., 2014 [57]

Für die korrekte Diagnosestellung von VHF muss zwischen klinischem und subklinischem VHF oder atrialen Hochfrequenzepisoden (AHRE) unterschieden werden. Für die definitive Erstdiagnosestellung von klinischem VHF gilt, dass VHF in einem vollständigen Oberflächen-12-Kanal-EKG oder für mehr als 30 Sekunden in einer 1-Kanal EKG Ableitung aufgezeichnet werden sollte (Grad I Empfehlung). Implantierte Geräte wie implantierbare kardiale elektronische Aggregate (CIED), Implantierbare Herzmonitore (ICM) oder Herzschrittmacher (HSM) ermöglichen, im Fall von nicht eindeutig VHF zuzuordnenden Symptomen, nur die Erkennung von AHRE oder subklinischem VHF. Um Herauszufinden, ob es sich bei AHRE um klinisches VHF handelt, wäre zusätzlich die Visualisierung von VHF in einem Oberflächen EKG nach zuvor beschriebenen Kriterien (Abschnitt 1.1.1) erforderlich. Optimale Therapie und Management bei AHRE und subklinischem VHF sind noch Gegenstand aktueller Studien. Bei älteren Patienten ab dem 65. Lebensjahr wird ein VHF-Screening mittels EKG und Pulskontrolle empfohlen. Zum Screening von VHF spielen Smartwatches oder Smartphone-Apps, die ein 1-Kanal-EKG aufzeichnen eine immer größere Rolle und weisen teilweise sehr gute Spezifität und Sensitivität auf. Im Fall der Diagnose von VHF sollten weitere laborchemische Untersuchungen wie Elektrolyte, Schilddrüsen- und Nierenparameter als auch eine Echokardiographische Untersuchung prätherapeutisch angeschlossen werden [3].

Eine wichtige Therapiesäule von VHF ist die Schlaganfallprophylaxe mittels Antikoagulation. Zur Risikostratifizierung des Schlaganfallrisikos bei VHF dient nach der aktuellen Leitlinie der CHA2DS2-VASc Score (Tabelle 3). Hierbei sind Patienten mit einem Score von 0, bei männlichen Patienten, und 1 bei weiblichen Patientinnen als

Niedrigrisikopatienten mit einem Schlaganfallrisiko von <1% pro Jahr einzustufen und benötigen keine Antikoagulation. Bei einem CHA2DS2-VASc Score von ≥ 1 bei Männern und ≥ 2 bei Frauen ist eine Antikoagulation zur Schlaganfallprävention empfohlen [3].

C	Herzinsuffizienz	+1
H	Arterielle Hypertonie	+1
A2	Alter >75 Jahre	+2
D	Diabetes Mellitus	+1
S2	Vorheriger Schlaganfall, Transitorisch ischämische Attacke oder Thromboembolie	+2
V	Vaskuläre Erkrankungen	+1
A	Alter 65- 74 Jahren	+1
Sc	Weibliches Geschlecht	+1

Tabelle 3: CHA2DS2-VASc Score, nach Lip et al., 2010 [58].

In der aktuellen ESC-Leitlinie 2020 wird das **4S** Atrial Fibrillation (AF)- Schema zur verbesserten, personalisierten und einheitlich anwendbaren Charakterisierung von VHF vorgeschlagen. Durch die Einbeziehung bekannter Scores (EHRA, CHA2DS2-VASc), Schweregrad der Vorhofflimmerlast und des Substratschweregrades sollen Schlussfolgerungen zur Prognose und optimalem Management des VHF ermöglicht werden [56].

Schlaganfallrisiko	CHA2DS2-VASc Score
Symptom Evaluation	EHRA-Score
Schweregrad der Vorhofflimmerlast	VHF-Klassifikation nach Dauer (Tabelle 1) Anzahl und Dauer der VHF-Episoden
Substratschweregrad	Bildgebung (TTE, TEE, CT, Kardiale MRT), Biomarker Weitere Risiko Scores

Tabelle 4: 4S-AF Schema, modifiziert nach Potpara et al., 2021 [59].

AF=Atrial fibrillation TTE=Transthorakale Echokardiographie, TEE= Transösophageale Echokardiographie, CT= Computertomographie, MRI=Magnetresonanztomographie

1.1.5 Therapiemöglichkeiten bei Vorhofflimmern

Die adäquate Therapie von VHF ist unerlässlich. Zum einen, weil VHF durch belastende Symptome Lebensqualität und Belastbarkeit verringert, zum anderen, weil es durch eine ebenfalls erhöhte ventrikuläre Frequenz zur hämodynamischen Instabilität und Tachykardie induzierten Kardiomyopathie kommen kann. So ist die Mortalitätsrate bei VHF-Patienten um das 1,5 bis 1,9-fache erhöht. Die zwei Hauptziele der Therapie von VHF sind Symptombefreiheit und die Prävention von thromboembolischen Ereignissen [37]. Zwei unterschiedliche Therapiestrategien, Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle, werden zur Behandlung von VHF angewandt. Die aktuelle Studienlage hinsichtlich dieser Verfahren ist teilweise ambivalent. Zhang et al. zeigt, dass hinsichtlich der VHF Progression eine Rhythmuskontrolle der Frequenzkontrolle überlegen ist [58]. Die EAST Studie 2020 demonstriert, dass es unter einer frühen Rhythmuskontrolle, verglichen mit herkömmlicher Therapie, zu weniger kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall oder Akutem Koronarsyndrom kam [59]. In den AFIRM und RACE Studie zeigt sich eine nahezu signifikante, geringere Inzidenz in Gesamtmortalität (AFIRM), kardiovaskulären Komplikationen und Hospitalisierung (RACE) in der Frequenzkontroll-Gruppe als in der Rhythmuskontroll-Gruppe. In die Frequenzkontroll-Gruppe wurden hierbei ausschließlich medikamentöse Frequenzkontrollen miteinbezogen [60], [61]. Zusammenfassend ist hinsichtlich des Langzeitergebnisses kein Therapieverfahren generell überlegen, sondern es sollte individuell zwischen diesen entschieden werden und auf gewisse Vorteile für bestimmte Patientensubgruppen geachtet werden [62]. Eine frequenzkontrollierende Therapie wird zudem häufig vor und nach einer Rhythmuskontrolle zusätzlich eingeleitet. Das eine Verfahren schließt das andere nicht aus.

1.1.5.1 Frequenzkontrolle

1.1.5.1.1 Medikamentöse Frequenzkontrolle

Bei der Frequenzkontrolle geht es nicht um die Wiederstellung des Sinusrhythmus, sondern um die Verlangsamung der ventrikulären Frequenz und das Anstreben eines normofrequenten VHF. Es ist die Therapie der ersten Wahl bei Patienten ohne, oder mit nur leichten Symptomen oder nachdem Rhythmustherapien fehlgeschlagen sind. In der Regel ist es das Ziel eine Herzfrequenz von <110 Schlägen pro Minute zu erreichen. Medikamente, die die Atrioventrikular (AV)- Knoten Weiterleitung verlangsamen und als

Frequenzkontroller eingesetzt werden sind Betablocker, Kalziumantagonisten und seltener Digoxin und Amiodaron. Die Wahl des Medikamentes hängt von Symptomatik, Komorbiditäten und potenziellen Nebenwirkungen ab. Betablocker sind in der Regel die erste Wahl, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Sie senken die Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastung [56]. Die meisten Betablocker wie Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol, Nadolol und Carvedilol sind hinsichtlich ihrer Effektivität vergleichbar [63]. Kalziumkanalblocker wie Verapamil und Diltiazem sind eine Alternative bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen (Asthma, COPD), Intoleranz gegen Betablocker und fehlendem Präexzitationssyndrom. Verapamil und Diltiazem verringern die Erregungsleitung im AV-Knoten, und führen zu einer längeren Refraktionszeit, wobei Verapamil als effektiver im Vergleich zu Diltiazem gilt. Diltiazem wird beispielsweise in Patienten mit leichter Herzinsuffizienz und Kontraindikation gegen Betablocker bevorzugt. Digoxin ist eine weniger effektive Frequenzkontrolle verglichen mit Betablockern oder Kalziumantagonisten und hat nicht die Fähigkeit VHF zu terminieren, daher dient es als Reservemedikament [64]. Zudem kann Digoxin, insbesondere bei Serumspiegeln ≥ 1.2 ng/ml zu einer erhöhten Mortalität in VHF Patienten führen [65]. Amiodaron ist Teil einer Rhythmuskontrolle, da es zur Erhaltung des Sinusrhythmus beiträgt, senkt jedoch auch die Herzfrequenz. Da unter einer Amiodaron Therapie zahlreiche Nebenwirkungen auftreten können, sollte diese lediglich in Betracht gezogen werden, wenn andere Therapien fehlgeschlagen sind. Ist die Frequenzkontrolle unter einer einzelnen medikamentösen Therapie unzureichend, sollten frequenzkontrollierende Medikamente nach bestimmten Schemata kombiniert werden [56].

1.1.5.1.2 Interventionelle Frequenzkontrolle

AV-Knoten Ablation und Schrittmacherimplantation können in Betracht gezogen werden, wenn eine intensive medikamentöse Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle fehlgeschlagen ist und der Patient für ein Vorhofablation nicht geeignet ist. Bei diesem Verfahren werden Zellen im AV-Knoten mittels Radiofrequenz (RF)-Energie abladiert und so die elektrische Weiterleitung der chaotischen Vorhoferregung auf die Ventrikel blockiert. Es kommt zum kompletten AV-Block, sodass zusätzlich eine Schrittmacherimplantation erfolgen muss. Die Behandlung hat eine geringe Komplikations- und Mortalitätsrate. Einige Studien zeigen postinterventionell eine Verbesserung der LVEF. Insgesamt ist die AVKnoten Ablation mit folgender lebenslanger Schrittmacherabhängigkeit dennoch eine Methode, die in älteren Patienten mit schwerer, therapierefraktärer VHF-Symptomatik, bekannter

Herzinsuffizienz oder bereits implantiertem Schrittmacher bevorzugt wird. Bei jüngeren Patienten stellt die AV-Knoten Ablation einen seltenen, letzten Ausweg dar [56], [66]

1.1.5.2 Rhythmuskontrolle

1.1.5.2.1 Medikamentöse Rhythmuskontrolle

Die medikamentöse Rhythmuskontrolle oder die pharmakologische Kardioversion sind elektive Verfahren, in hämodynamisch stabilen Patienten indiziert und effektiver in neu aufgetretenem VHF. In hämodynamisch instabilen Patienten ist eine elektrische Kardioversion die Methode der Wahl, welche prä- und posttherapeutisch mit einer pharmakologischen Antiarrhythmika Therapie kombiniert werden kann. Da jede Kardioversion in den Sinusrhythmus ein Risiko für ein thromboembolisches Ereignis trägt, sollte vor jeder Kardioversion möglichst eine Antikoagulationstherapie begonnen werden. Es sollte zudem ein Vorhoffthrombus ausgeschlossen werden [56].

Die Wahl des Antiarrhythmikums ist abhängig von den Komorbiditäten, insbesondere weiterer Herzerkrankungen, des Patienten. Antiarrhythmika sind mit potenziellen Risiken assoziiert, insbesondere können sie proarrhythmogen wirken, weshalb eine EKGÜberwachung unerlässlich ist. Die in Europa meistgenutzten Antiarrhythmika zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus sind Flecainid, Propafenone, Vernakalant und Amiodaron [56]. Flecainid und Propafenone sind geeignet für Patienten ohne signifikante linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische Dysfunktion oder ischämischer Herzerkrankung (strukturelle Herzerkrankungen) und führen in > 50% der Fälle zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus innerhalb der nächsten fünf Stunden [67]. Durch die proarrhythmogene Wirkung kann es hierunter zu AV-Blockbildern, Schenkelblöcken oder Vorhofflattern kommen [68], [56]. Amiodaron ist bei Herzinsuffizienz Patienten verwendbar, hat aber eine längere Wirkungseinsatzzeit von bis zu 12 Stunden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Bradykardie, AV-Block und QT-ZeitVerlängerung [69]. Vernakalant wirkt schnell, kann bei milder Herzinsuffizienz (maximal NYHA II) verwendet werden und ist hinsichtlich der Effektivität Flecainid und Amiodaron überlegen [70]. Nebenwirkungen sind Hypotension, Verlängerung der QT-Zeit, QRSVerbreiterung oder Ventrikuläre Arrhythmie. Im Falle von seltenen PAF-Episoden besteht die Möglichkeit des „Pill in the pocket“ Verfahrens, bei welchem der Patienten Flecainid oder Propafenone als

orales Antiarrhythmikum in Eigenregie einnehmen. Die erste Einnahme sollte zuvor stationär unter Monitoring erfolgen, um Sicherheit und Effektivität zu gewährleisten [71].

1.1.5.2.2 Interventionelle Rhythmuskontrolle

Die perkutane Katheterablation ist ein sicheres und gut etabliertes Verfahren zur kurativen Therapie von VHF in Patienten mit PAF und persistierendem VHF (PersAF). In der Regel sollte präprozedural eine TEE zum Ausschluss von Vorhofthromben erfolgen. Im Falle einer therapeutischen Antikoagulation von mindestens drei Wochen ist diese nach der aktuellen Leitlinie nicht notwendig. Der Hauptvorteil der Ablationstherapie ist die Reduktion und Freiheit von Symptomen, die Verbesserung der Lebensqualität und die Rezidiv-Freiheit.

Wie in der CABANA (Catheter Ablation vs. ANtiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) Studie und weiteren Studien demonstriert ist, schneidet die Ablation diesbezüglich besser ab als medikamentöse Rhythmuskontrollen. Packer et al. exemplifiziert unter Patienten mit zuvor fehlgeschlagener Antiarrhythmikatherapie eine Rezidiv-Freiheit von 69,9% in der Kryoablationsgruppe im Gegensatz zu 7,3% in der Antiarrhythmikagruppe (STOPAF) [72]. Ablation als Zweitlinientherapie nach Versagen oder Intoleranz eines Antiarrhythmikums wird in der aktuellen eindeutig Leitlinie empfohlen (IA/IB) [73],[74],[75],[56]. Auch als primäre Therapie können eine geringere Wahrscheinlichkeit eines VHF-Rezidivs und vergleichbare Komplikationsraten der Katheterablation gegenüber der medikamentösen Rhythmuskontrolle gezeigt werden. In der MANTRA-PAF Studie waren 85% der Patienten nach RFA Rezidiv-frei verglichen mit 71% in der Antiarrhythmika Gruppe [76],[77],[78]. Die Katheterablation als Erstlinientherapie wird daher in der aktuellen Leitlinie empfohlen, insbesondere bei PAF und PersAF ohne hohes Risiko für ein VHF-Rezidiv (IIa/IIb). Die EAST-Studie 2020 konnte erstmalig demonstriert, dass es unter einer frühen Rhythmuskontrolle, verglichen mit herkömmlicher Therapie, zu weniger kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall oder Akutem Koronarsyndrom kam. Dieses, im Vergleich zu vorherigen Studien, konträre Resultat lässt sich u.a. damit erklären, dass es sich ausschließlich um frühe Rhythmuskontrollen handelt und Katheterablationen als Rhythmuskontrolle miteinbezogen wurden [59]. Marrouche et al. konnte in der CASTLEAF Studie herausstellen, dass in ausgewählten Patientengruppen mit Herzinsuffizienz (NYHA 2-4) und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (<35%) Gesamtmortalität und Hospitalisierung innerhalb der Ablations-Gruppe geringer waren. Insgesamt ist die Ablation bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF), verglichen mit einer medikamentösen Antiarrhythmika Therapie oder einer

Frequenzkontrolle, im Vorteil und sollte in Betracht gezogen werden [79],[80]. Im Fall von Tachykardie induzierter Kardiomyopathie sollte eine Katheterablation durchgeführt werden, um die linksventrikuläre Auswurfleistung wiederherzustellen [81],[82]. Zusammenfassend stellt die Katheterablation eine vielversprechende und gut etablierte Methode dar, die zur Erst- oder Zweitlinientherapie bei VHF eingesetzt werden kann. Bei der Auswahl des Therapieverfahrens sollten insbesondere intraprozedurale Risikofaktoren und Risikofaktoren für VHF-Rezidive mit einbezogen werden.

Da fokale Entladungen zur VHF-Initiierung hauptsächlich von den PV ausgehen (siehe 1.1.3) ist die Isolation der PV der Grundstein der Katheterablation. Die PVI kann durch unterschiedliche Methoden wie durch RF-, Kryo-, Laser- oder Pulsed field- Ablation erfolgen. Kathetersysteme werden stetig weiterentwickelt, sodass in Zukunft von weiteren Fortschritten in der Effektivität und Sicherheit der PVI ausgegangen werden kann. Die häufigsten werden im Folgenden vorgestellt.

1.1.5.2.2.1 Katheterablation mittels Radiofrequenzablation

Das häufigste angewandte Verfahren ist die RFA, welche mittels Hochfrequenzstroms (HFS) und unter Verwendung eines elektroanatomischen 3-D-Mapping-Systems durchgeführt wird. Durch punktuellen Kontakt des Gewebes mit RF Strömen („point by point Methode“) werden Gewebenekrosen durch Hitze erzielt [4]. Linksatrialer Zugang wird durch die transseptale Punktion (TSP) oder ein offenes Foramen Ovale erreicht und die fluoroskopische Darstellung der PV Ostia ermöglicht. Anschließend werden zwei Katheter in das linke Atrium eingeführt, ein Mappingkatheter zur Darstellung der PV Ostia und der eigentliche Ablationskatheter zur Zuführung der RF Energie [83]. Die in der Regel zirkulären Mappingkatheter können mittels Elektroden die elektrischen Signale der PV in einem elektroanatomischem Map visualisieren. Weiterhin gibt es nichtzirkuläre multipolare Mapping-Katheter, die ein besonders hochauflösendes elektroanatomisches Map des linken Vorhofs erstellen und so Vollständigkeit oder Lücken in den Ablationslinien darstellen [84].

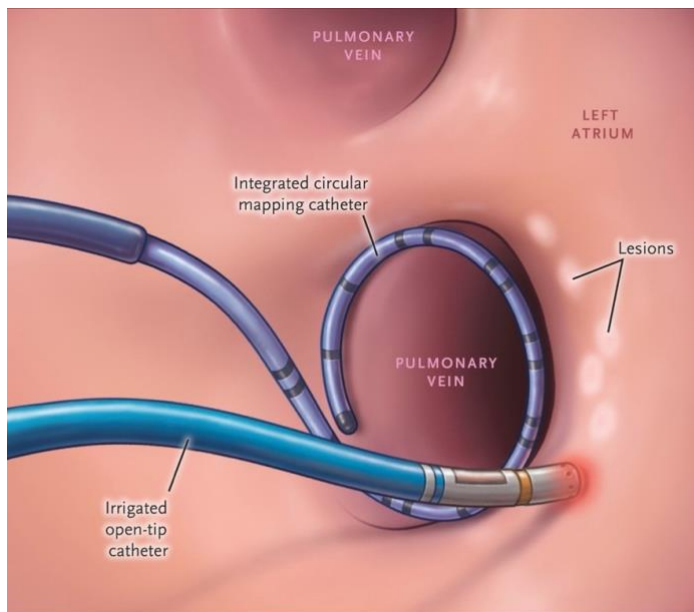


Abbildung 2: RF-PVI unter Verwendung eines Ablation- und Mappingkatheters. Modifiziert nach Kuck et al., 2016 [4]

Prinzipiell soll es zu zirkumferentiellen Läsionen des Myokards um die PV kommen, sodass diese elektrisch isoliert sind und die Weiterleitung der hochfrequenten Trigger aus den PVs verhindert ist. Postinterventionell kommt es am Ort der Läsion zunächst zu Nekrosen, Hämorrhagie und Ödemen, nach zwei bis sieben Tagen infiltrieren inflammatorische Zellen und nach vier Wochen zeigt sich Myokard Gewebe durch granuliertes Gewebe ersetzt. Im Optimalfall bildet sich Narbengewebe, welches nicht weiterleitungsfähig ist. Im Fall von VHF-Rezidiven liegt in der Regel eine Rekonnektierung der PV vor [16].

Bereits 2010 konnte in der Thermocool Studie die hochsignifikante Überlegenheit der RF VHF-Ablation zur Erhaltung des Sinusrhythmus im Vergleich zur antiarrhythmischen Therapie gezeigt werden [73]. Weiterentwickelt wurde die RFA durch die HFS-Katheter, die den Anpressdruck („contact force“ - CF) der Katheterspitze an der Herzwand messen. Die sichere Überlegenheit der CF-gesteuerten HFS-Ablation ist nicht eindeutig belegt, es zeigt sich jedoch eine höhere Erfolgsrate, wenn eine bestimmte CF (≥ 10 Gramm) bei der Ablation eingehalten wird. So beschreibt Ullah et al. eine Verminderung der Rekonnektierung der PV, unter Nutzung des CF-Katheters, von 32% auf 22%. Die TOCCATA Studie kann im 1-Jahres-Follow-up die VHF-Rezidiv-Freiheit in 80% der Patienten darlegen, wobei die durchschnittliche CF über 20 g lag [85],[86],[87]. Aus Anpressdruck, Leistung und Dauer der RF-Applikation kann zudem ein Index ermittelt werden, welcher die Ausdehnung und Transmuralität der Läsionen errechnet und so die

Effektivität und Berechenbarkeit der Ablation wesentlich erhöht. Diese Fortschritte zeigen die dynamische Weiterentwicklung im Bereich der Ablationssysteme und das vielversprechende Potential für zukünftige Verbesserungen der interventionellen Behandlung von VHF.

1.1.5.2.2.2 Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon

Das am zweithäufigsten angewandte Verfahren ist die Kryoablation, bei welcher ein KB durch Minustemperaturen für Nekrosen im Antrum der PV sorgt. Die ballonbasierte Methode kann mit einer einzigen Applikation („single-shot“) zu einer zirkumferentiellen Läsion vor den PV führen, welche für eine komplette elektrische Isolation der PV sorgen soll. Unter fluoroskopischer Kontrolle und im Optimalfall intrakardialer Echokardiographie erfolgt der transseptale Zugang in das linke Atrium. Anschließend kann der KB-Katheter, unter angiographischer Kontrolle und Kontrolle des an der Spitze integrierten Mapping-Katheter, eingeführt und platziert werden. Der zirkuläre Mapping-Katheter sichert die korrekte Position des KB und verhindert durch eine flexiblere Spitze Traumata. Die zusätzliche Verwendung von intrakardialer Echokardiographie kann die Fluoroskopie Zeit beim Positionieren des KBs verkürzen. Prä- und interprozedural sollte der Mapping-Katheter ein Echtzeitmonitoring der PV-Potenziale aufzeichnen, um die Zeit von Beginn der Kälteapplikation bis zum Ausbleiben der PV-Potenziale (=time to isolation (TTI)) zu messen und den Eintrittsblock nachzuweisen. Die Zeit bis zur vollständigen PV-Isolation ist einer der wichtigsten Indikatoren und Prädiktoren für eine dauerhafte PVI und sollte im besten Fall < 90 Sekunden betragen, eine längere TTI ist mit erhöhtem Risiko für PV Rekonnektierungen assoziiert [88],[89]. Es gibt aktuell keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich Zeit und Temperatur der Ablation. Häufig erfolgt jedoch eine initialer Ablationszyklus von 180 Sekunden mit einer Temperatur, die nicht kälter als minus 55 Grad Celsius ist [89].

In der Studie FIRE AND ICE wurde gezeigt, dass Kryo- und RF-Ablation hinsichtlich Sicherheit und Effektivität gleichwertig sind. Allerdings war die Zeit unter Fluoroskopie länger in KB-Ablationen, die Dauer der Intervention insgesamt jedoch kürzer [4]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Katheter Führung bei der KB-Ablation unter Fluoroskopie durchgeführt wird, während bei der RF-Ablation hauptsächlich ein elektroanatomisches Mapping System genutzt wird. Die kürzere Prozedurzeit ist durch das „single-shot“ Verfahren zu erklären. Auch die KB-Ablation wurde in Studien mit antiarrhythmischen

Therapien verglichen: Die STOP AF Studie zeigt hierbei eine bessere Erfolgsrate hinsichtlich des Sinusrhythmus Erhalts nach 12 Monaten von 70% gegen 7%. Allerdings traten hier unter der KB-Ablation auch vermehrt Komplikationen insbesondere Schädigungen des N. phrenicus (13,5%), Schlaganfälle (2,5%) und PV-Stenosen auf [72].

Die zweite Generation des Arctic Front KBs (AF-CB 2, Medtronic), eingeführt im Jahr 2012, führte zu Verbesserungen wie einer Ausweitung der Kältezone in die ganze distale Ballonhälfte, wodurch eine gleichmäßigere zirkumferentielle Ablation ermöglicht wird. Teilweise wurde bei Ablationen mit diesem KB eine 1- Jahres Rezidiv-Freiheit, von 80% erzielt [90]. Im 5-Jahres Outcome kann eine Rezidiv-Freiheit von 54,4%, nach Kryoablation mit dem KB der zweiten Generation gezeigt werden [91]. Die dritte Generation des Arctic Front KBs sowie der AF-CB4, unterscheiden sich von den Vorgängermodellen hauptsächlich durch eine 40% kürzere distale Katheterspitze. Neben besserer Manövrierfähigkeit werden hierdurch die Aufzeichnung der PV-Potenziale während der Ablation verbessert, sodass die PVI besser zu visualisieren ist. Rottner et al. konnte in einem Vergleich der zweiten und vierten Generation darstellen, dass die TTI als auch die gesamte Gefrierzeit (mean total freezing duration) in der Gruppe der vierten Generation signifikant verkürzt ist [92].

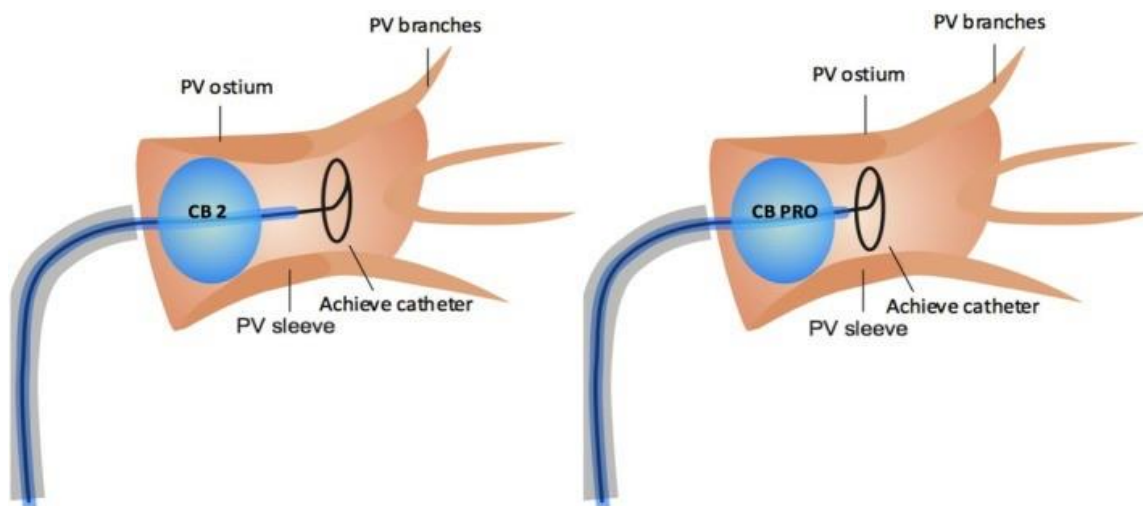


Abbildung 3: Vergleich von AF-CB2 und AF-CB4, nach Rottner et al., 2020 [94]:

40% verkürzte Katheterspitze des KB-Advance Pro, vierte Generation KB, verglichen mit dem KB der zweiten Generation und die Verbesserte Position des Mapping-Katheters in dem PV Ostium

Ein weiteres, kürzlich auf den Markt gekommenes Kryoablations System ist das POLARx Kryoablationssystem von Boston Scientific (Boston Scientific, St. Paul, MN, USA). Das

POLARx System verspricht eine sicherere Positionierung des KBs in den PVS durch anpassungsfähiges, semielastisches Material und die Verhinderung einer Delokalisierung des KB durch eine gleichbleibende Ballongröße von 28 mm in der Inflations- und Ablationsphase. Weiterhin kann die Inflation, Ablation, Deflation und TTI mittels einer Konsole komfortabel via Fußschalter und „Sliderswitch“ dokumentiert und kontrolliert werden. Ein neuer „diaphragm movement sensor“ (DMS) ist in der Lage die Stimulation des NP zu visualisieren. Beim Vergleich des POLARx Systems mit dem AF-CB4 System in einer Studie mit 50 Patienten, zeigt sich eine niedrigere Temperatur des Ballons des POLARx Systems. Die Interventionszeit ist kürzer in der POLARx Gruppe, was durch die verbesserte Handhabung mittels Konsole (Fußschalter und Sliderswitch), erleichtertem transseptalem Zugang durch die „Polarsheath“ Schleuse und die stabile Ballongröße erklärt werden kann. Insgesamt zeigt sich jedoch bisher kein Unterschied hinsichtlich Effektivität und Sicherheit der beiden Kathetersysteme [93].

1.1.5.2.2.3 Pulmonalvenenisolation mittels Laserballon

Bei der Laserablation wird unter direkter visueller Kontrolle durch ein integriertes fiberoptisches Endoskop eine Punkt-für-Punkt-Laserablation um die PV durchgeführt. Die Laserablation erfolgt hierbei durch ein Ballonsystem und die Energiedosis kann für jede Region verändert werden [94]. Das Laser Ballonablationssystem übermittelt Lichtenergie durch den mit Deuterium Oxid (D₂O) gefüllten Ballon, der sich an die Größe der Öffnung der PV anpassen kann. Sobald der Ballon aufgeblasen ist, wird in einem 30 Grad Ablationssektor Energie abgegeben, sodass überlappende Läsionen um die PV entstehen. Die Stärke der genutzten Energie beträgt zwischen 5,5 und 12 Watt. Hinsichtlich der Effektivität ist der Laserballon nicht der konventionellen RF-Ablation unterlegen.

Allerdings sind Prozedurdauer und Durchleuchtungszeit länger und die Rate PhrenicusParesen höher, die Anzahl der PV-Stenosen ist geringer [16].

1.1.5.2.3 Chirurgische Rhythmuskontrolle

Die Maze-Operation wird schon seit 1987 durchgeführt. Hierbei werden durch multiple Inzisionen im rechten und linken Atrium Reentry Kreisläufe unterbrochen und der Sinusrhythmus wiederhergestellt. Die Inzisionen werden so gesetzt, dass es ein Großteil des Myokards noch elektrisch aktiviert werden kann und so Sinus Impulse physiologisch weitergeleitet werden. Dieses Verfahren bildet die Grundlage für die heutigen chirurgischen

VHF-Behandlung. Langzeitergebnisse der Maze-Operation weisen in 96% einen Rezidivfreien Verlauf mit oder ohne Antiarrhythmika Therapie auf [95]. Dennoch findet die herkömmliche Maze-Operation durch ihre Komplexität und Morbidität keine weitläufige Anwendung. Stattdessen sind minimalinvasivere Verfahren mit von Katheterablationen bekannten Energiequellen, RF-Energie und Kryothermische Energie, etabliert. Hierbei werden transmurale Läsionen im Vorhof Myokard durch direkte Applikation von RF-Energie oder Kryothermie erzeugt. Heutzutage wird ungefähr 50% der VHF-Patienten, die aus anderen Indikationen, am offenen Herzen operiert werden, eine gleichzeitige chirurgische VHF-Ablation angeboten. Chirurgische VHF-Ablationen werden anhand der Läsions Sets unterschieden. Bei der Maze Prozedur werden biatrial multiple Läsionen gesetzt, ein weniger intensives Verfahren ist die chirurgische PVI, bei der nur um die PVLäsionen gesetzt werden und die PVI mit zusätzlichen linksatrialen Läsionen. In den aktuellen Leitlinien wird die chirurgische Ablation im Rahmen einer Herzoperation generell empfohlen, es sollten jedoch Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven und die Chance auf Rezidiv-Freiheit abgewogen werden (Grad IIa) [56],[16].

1.2 Fragestellung

Trotz vielversprechender Ergebnisse der PVI und Vorteilen gegenüber konventioneller antiarrhythmischer Therapie kommt es in >70% der Fälle zur Rekonnektion der PV und damit meist zu Rezidiven. Die Entwicklung neuer Kathetersysteme ist ein Weg zur Verbesserung des Ablationsverfahrens mit dem Ziel geringerer Rekonnektierungsraten der PV und einer längeren Rezidiv-freien Überlebenszeit. Der Vergleich von Kathetersystemen in Studien ist essenziell, um diese Weiterentwicklung zu fördern und eventuelle Fortschritte in Effektivität und Sicherheit zu erkennen und zu bestätigen. Dies ist, nach unserem Wissen, die erste Studie, die das POLARx System mit dem AF-CB4 hinsichtlich deren Langzeiteffektivität, d.h. der 12-Monats Rezidiv-Freiheit, vergleicht.

Ziel dieser Arbeit ist es, folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie effektiv ist die KB-Ablation hinsichtlich der 12-Monats Freiheit von VHF nach Ablation mittels POLARx System verglichen mit dem AF-CB4?
2. Wie effektiv ist die KB-Ablation bei weiblichen Patienten versus männlichen Patienten?
3. Wie effektiv ist die KB-Ablation bei Patienten im Alter von über 70 Jahren versus unter 70 Jahren?

4. Wie effektiv ist die KB-Ablation bei Patienten mit PAF – versus PersAF in der Erstdiagnose?
5. Unterscheiden sich die beiden Gruppen (POLARx und AF-CB4) hinsichtlich der oralen Antikoagulation nach 12 Monaten?
6. Unterscheiden sich die beiden Gruppen (POLARx und AF-CB4) hinsichtlich der antiarrhythmischen Therapie nach 12 Monaten?
7. Gibt es Unterschiede in der Verteilung von paroxysmaler und persistierender atrialer Tachykardie vor und nach Ablation, bzw. kann eine Progression von PAF zu PersAF durch die KB-Ablation verringert werden?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Studie ist eine prospektive, nicht randomisierte, interventionelle, monozentrische Follow-up Studie. Sie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen WF-028/15). Alle Patienten haben der Behandlung sowie dem Lübecker Ablationsregister schriftlich eingewilligt. Die vorliegende Dissertation stimmt mit der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 1964 und deren späteren Erneuerungen überein.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bilden insgesamt 205 Patienten, die aufgrund von medikamentösertherapierefraktärem, PAF oder kürzlich aufgetretenem PersAF (< 3 Monaten) eine PVI mittels KB in der Klinik für Rhythmologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, erhalten haben. Die erste Gruppe besteht aus 103 aufeinanderfolgenden Patienten, die im Zeitraum von August 2020 bis November 2021 eine PVI mit dem POLARx KB erhalten haben. Dieser Zeitraum umfasst die ersten mit dem POLARx KB durchgeführten Ablationen an der Universität zu Lübeck. Als Kontrollgruppe dienen 102 aufeinanderfolgende Patienten, die zuvor, zwischen dem November 2019 und Juli 2020 mit dem AF-CB4 von Medtronic ablatiert wurden (vgl. Abb. 4). Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Intervention das 18. Lebensjahr vollendet und schriftlich die Verwendung ihrer Daten zu Forschungszwecken am UKSH eingewilligt haben. Identifiziert wurden diese Patienten durch das Lübecker Ablationsregisters des UKSHs, Campus Lübeck.

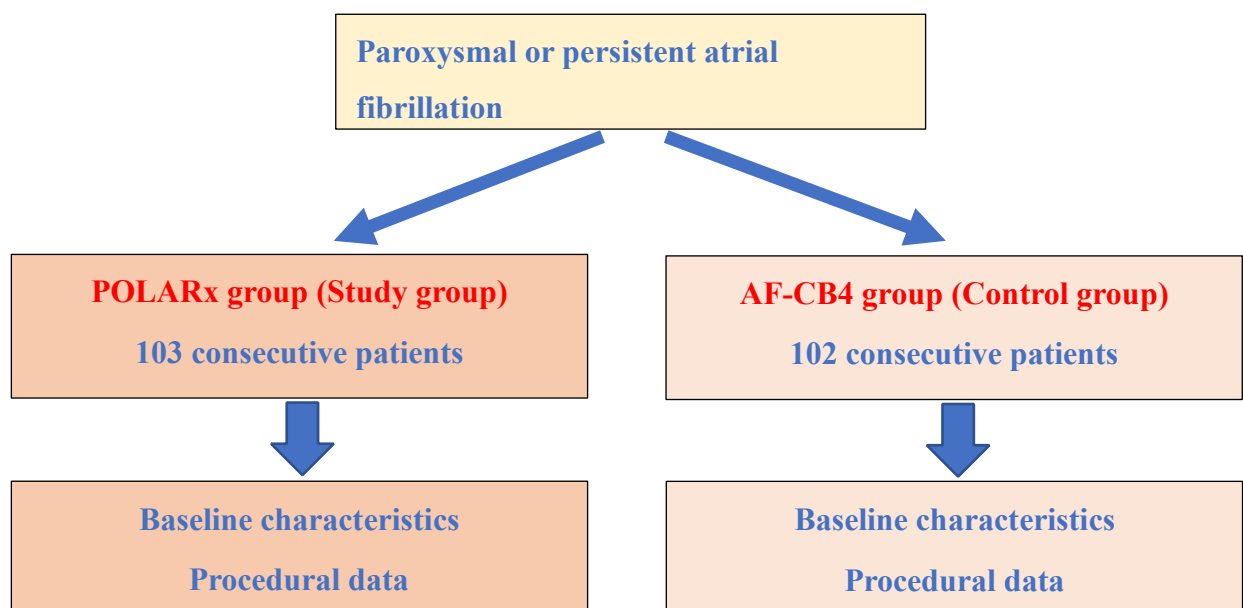


Abbildung 4: Arrhythmie-freies Überleben: Studiendiagramm: Übersicht über Patientenkollektiv und Aufbau der Studie

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien sind das Vorliegen von symptomatischem PAF oder von kürzlich aufgetretenem PersAF (< 3 Monate) zu den oben angegebenen Zeiträumen. Ausschlusskriterien sind zuvor durchgeführte links atriale (LA) Ablationen, ein LADiameter >60mm, schwere Herzklappenerkrankungen oder Kontraindikationen für die postinterventionelle orale Antikoagulation. Die Kryoablationen wurde ausschließlich von erfahrenen Elektrophysiologen in der Klinik für Rhythmologie am UKSH Lübeck durchgeführt. Für alle Patienten liegt eine vollständige Patienteneinwilligung zu Forschungszwecken vor. Alle Patienten bezogenen Daten wurden pseudoanonymisiert.

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Baseline Daten

Die Basischarakteristika wie Geschlecht, Alter bei Intervention, Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, vaskuläre Erkrankungen, Herzinsuffizienz) und sich der daraus ergebende CHA2DS2-VASc-Score sowie Informationen zur Medikation konnten retrospektiv dem Krankenhausinformationssystem ORBIS (Dedalus Healthcare Systems Group, Version 08043402.04080.DACHL) entnommen werden. Auch elektro- und echokardiographische Parameter konnten aus der im ORBIS hinterlegten digitalen Krankenakte ermittelt werden. Die Patientendaten wurden mithilfe der Ablationsnummer pseudoanonymisiert und im Lübecker Ablationsregister in Microsoft Excel (Version 16051.13328.20292.0) zusammengefasst und gespeichert.

2.4.2 Rhythmus Follow-up

Um das Auftreten eines Rezidivs, also eines Vorhofflimmers oder einer atrialen Tachyarrhythmie festzustellen, wurden die Patienten nach drei, sechs und zwölf Monaten nach Katheterablation in der Rhythmusprechstunde der kardiologischen Hochschulambulanz des UKSH, Campus Lübeck, oder bei ihrem jeweiligen behandelnden Arzt vorstellig. Es wurde eine dreimonatige Blankingperiode festgelegt, in welcher ein

erneutes Auftreten atrialer Tachykardien nicht als Rezidiv gewertet wurde. Außerhalb der Blankingperiode wurden alle Rezidiv Dokumentationen, intern oder extern, als solche gewertet. Das Follow-up beinhaltete mindestens die Anamnese, die klinische Untersuchung und ein 12-Kanal-EKG. Teilweise wurden Langzeit-EKGs über 24 Stunden durchgeführt und in die Auswertung miteinbezogen. Im Falle eines implantierten Device, wie z.B. eines Herzschrittmachers oder Event-Recorders wurden dieses ausgelesen und für das Follow-up verwendet. Das Auftreten, Ausbleiben und die Art eines Rezidivs, der genaue Zeitpunkt des Rezidivs oder des Follow-ups, sowie die Art des Follow-ups oder der Rezidiv Dokumentation wurden größtenteils mittels ORBIS ermittelt. Zudem wurden die Daten in die CentraXX (CentraXX Basic, KAIROS GmbH, Berlin, Deutschland) Datenbank der Klinik für Rhythmologie des Universitätsklinikums Lübeck eingepflegt.

2.4.3 Telefonisches Follow-up

Patienten, die weder in der Rhythmussprechstunde der kardiologischen Hochschulambulanz der UKSH, Campus Lübeck, noch bei einem niedergelassenen Arzt vorstellig wurden, wurden telefonisch kontaktiert. Auch das Telefonat erfolgte nur nach Betonung der Freiwilligkeit der Teilnahme und der schriftlichen Einwilligung des Patienten. Im Rahmen des Telefoninterviews wurden folgende Daten erfragt: Arrhythmierезidiv nach Katheterablation, spezifische Symptome eines Arrhythmierезidivs, medikamentöse oder erneute interventionelle Therapie einer Arrhythmie, Veränderungen der Medikation. Auch das Einverständnis der Patienten bezüglich der Kontaktierung weiterer behandelnder Ärzte wurde erfragt.

2.5 Intervention

2.5.1 Präinterventionelles Management

Präinterventionell musste ein 12-Kanal-EKG Dokumentation des VHF vorliegen. Alle Patienten erhielten vor der PVI eine Transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss intrakardialer Thromben und Evaluierung des LA-Diameters. Weitere präinterventionelle Bildgebung wurde nicht durchgeführt. Bei einer bestehenden Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) wurde die Ablation unter therapeutischen International

Normalized Ratio (INR)-Werten von 2 bis 3 durchgeführt. Eine Thromboembolieprophylaxe mit neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) z.B. Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran wurde am Morgen des Interventionstages ausgesetzt.

2.5.2 Interventionelles Management Pulmonalvenenisolation

Intraprozedural erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter mittels 12-Kanal EKG und nicht invasiver Blutdruck- und Sauerstoffkonzentrationsmessung (Pulsoxymetrie). Zu Beginn der Intervention wurden Patienten mit Propofol, Midazolam und Sufentanyl sediert. Die weitere Sedierung erfolgte über eine kontinuierliche intravenöse Propofol-Zufuhr. Nach Lokalanästhesie der rechten Regio femoralis erfolgte, unter sterilen Bedingungen, die ultraschallgesteuerte zweifache Punktion der rechten Vena femoralis, über welche zwei 8-French (F) Schleusen eingeführt wurden. Vor der TSP wurde ein Diagnostikkatheter über die rechte Vena femoralis in den Sinus coronarius eingebracht (7F, Biosense

Webster, Inc. Diamond Bar, CA, USA). Die TSP wurde nach modifizierter Brockenbrough-Technik und unter Verwendung einer 8,5F transseptalen Schleuse und fluoroskopischer Durchleuchtung durchgeführt (AF-CB4 group: SL1, St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA; POLARx group: TSX transseptal delivery system und TSX transseptal needle, Boston scientific). Nach TSP wurde der LA-Zugang durch Kontrastmittel-Injektion überprüft. Zur Bestimmung des ostialen PV-Diameters und der PV-Anatomie erfolgte eine selektive PV-Angiographie mittels 7F multipurpose-Katheter oder direkt mittels der transseptalen Schleuse. Im Anschluss wurde die transseptale Schleuse über den Führungsdraht für eine steuerbare Einführschleuse, 15,9F POLARSHEATH (POLARx Gruppe), oder 15F FlexCath Advance sheath (AF-CB4 Gruppe) ersetzt. Über diese Schleusen ist es nun möglich, unter Führung des Mappingkatheters, den KB in das LA einzuführen. Beide Schleusen wurden kontinuierlich mit heparinierter Kochsalzlösung gespült (20ml/h). Nach TSP wurden zudem Heparin-Boli abgegeben, um eine aktivierte Gerinnungszeit (activated clotting time-ACT) von <300 Sekunden zu erreichen.

Die eigentliche Ablation der PV erfolgte im Uhrzeigersinn (LSPV, LIPV, RIPV, RSPV). Ein „pull-down“-Manöver wurde für die inferioren PV (LIPV und RIPV) nach 70 Sekunden der Kälte-Applikation durchgeführt. Hierbei wird der KB zunächst mit optimalem Kontakt an der oberen Zirkumferenz der PV positioniert und die Kryoablation gestartet. Nach 70 Sekunden wird der Ballon leicht an die untere Zirkumferenz der PV gezogen, um die

vollumfängliche elektrische Isolation zu erzielen. Eine TTI (time-to-effect/isolation) Messung wurde in beiden Kryoablationssystemen in das Ablationsprotokoll aufgenommen. Die Standarddauer eines Ablationszyklus betrug 180 Sekunden. Wenn die TTI visualisiert werden konnte und unter <60 Sekunden betrug, wurde eine Kälteapplikation von 180 Sekunden angewandt ohne eine weitere Kälteapplikation. Betrug die TTE ³ 60 Sekunden wurde eine Ablationszykluslänge von 180 Sekunden ausgeführt gefolgt von einem zusätzlichen Zyklus von ebenfalls 180 Sekunden. Endpunkt der Intervention war das Fehlen von PV-Potenzialen, in den Ableitungen des zirkulären Mappingkatheters (POLARMAPPOLARx Gruppe, ACHIEVE AF-CB4 Gruppe), nach dem Ablationszyklus (Eintrittsblock). Die vollständige Okklusion der PV Ostia wurde durch Kontrastmittelinjektionen nachgeprüft. Nach 5-10 Sekunden der Kälteapplikation wurde eine zweite

Kontrastmittelinjektion zur Sicherstellung einer stabilen Okklusion durchgeführt. Im Fall einer unvollständigen Okklusion wurde der KB repositioniert und ein drittes Mal Kontrastmittel zur Überprüfung der Lage injiziert, oder der Ablationszyklus wurde gestoppt und ein neuer Versuch gestartet. Die minimale KB-Temperatur wurde auf -60°C für den AFCB4 und auf -70°C für den POLARx festgelegt. Eine spiralförmige Temperatursonde (CIRCA S-CATH, Circa Scientific, Englewood, CO, USA) wurde zur Temperaturmessung intraösophageal platziert und die intraösophageale Minimaltemperatur wurde auf 15°C begrenzt, um hier thermale Verletzungen zu vermeiden. Zur Vorbeugung einer Nervus phrenicus (NP) -Parese erfolgte während der Ablation der septalen PVs eine kontinuierliche Stimulation des NP mittels einem in der superioren Vena cava eingeführten Elektrodenkatheter (12mA, 2,9 ms, Zykluslänge 1000-1200ms). Monitoring der NPStimulation erfolgte durch Feedback der Diaphragma Kontraktion und Auswertung des elektrischen Muskelsummenpotenzials (compound motor action potential CMAP) des Diaphragmas. Bei Verminderung oder Verlust der Diaphragma Kontraktionen und oder einer Verminderung der CMAP-Amplitude um < 30% erfolgte eine sofortige Unterbrechung der Kryoenergiezufuhr. Im Falle einer permanenten NP-Parese wurde keine weitere Kälteablation der septalen PV mehr durchgeführt.

Im Falle von interventionellem Auftreten von VHF wurde nach dem letzten Ablationszyklus eine elektrische Kardioversion zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus durchgeführt und anschließend die PVI wie gewohnt in allen PV getestet.

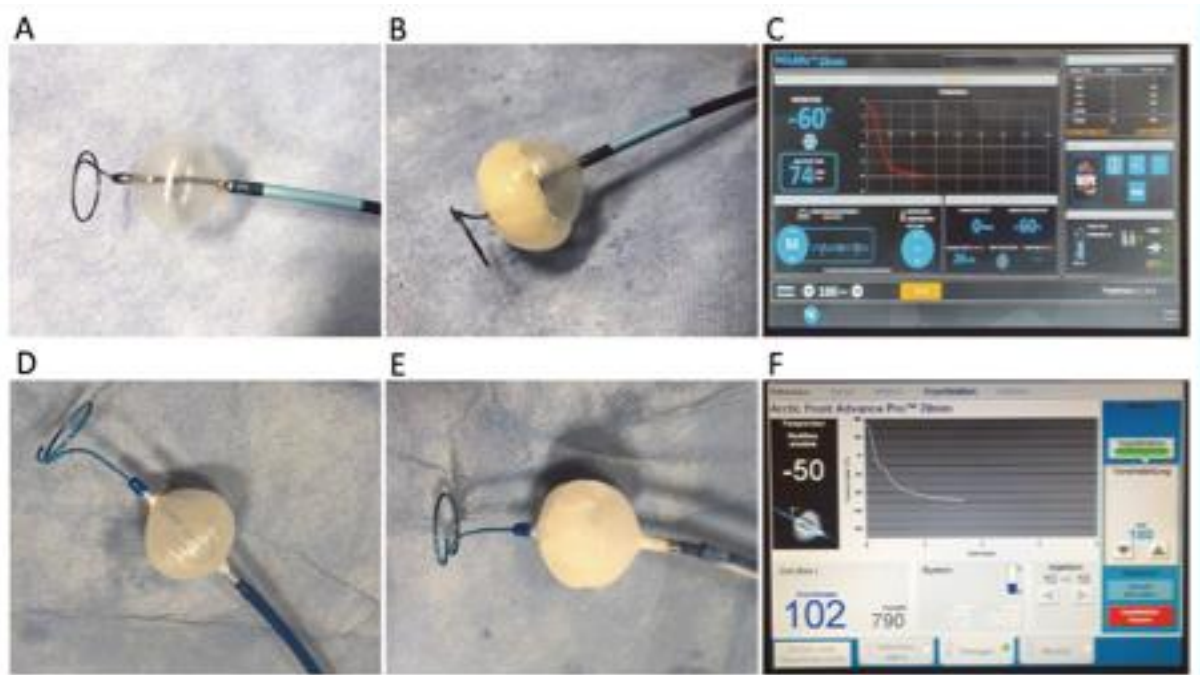


Abbildung 5: POLARx und AF-CB4 Kryoablationssysteme nach Tilz et al. [94]

(A) POLARx KB mit POLARMAP spiralförmigem Mappingkatheter. (B) POLARx KB mit POLARMAP spiralförmigem Mappingkatheter und Eisformation an der gesamten distalen Ballon Hemisphäre. (C) Periprozeduales Monitoring der RSPV-Isolation mittels SMART-FREEZE Konsole. (D) AF-CB4 mit spiralförmigem ACHIEVE Mappingkatheter. (E) AF-CB4 mit spiralförmigem ACHIEVE Mappingkatheter und Eisformation an der gesamten distalen Ballon Hemisphäre. (F) Periprozeduales Monitoring der RSPV-Isolation an der CRYO Konsole. RSPV=right superior PV

2.5.2.1 Interventionelles Management PVI – POLARx

Der POLARx KB ist in zwei Versionen verfügbar, welche sich hinsichtlich der Länge der distalen Katheterspitze unterscheiden. Die kurze Katheterspitze ist 5mm lang und die lange Katheterspitze 12 mm. Der POLARMAP (Boston) zirkuläre Elektroden- Mappingkatheter ist ausschließlich mit einem Durchmesser von 20 mm erhältlich und verfügt über acht Elektroden von jeweils 1 mm Durchmesser und 6 mm Abstand. Der POLARx Ablationskatheter wurde in das LA über die steuerbaren POLARSHEATH Schleuse und unter Führung des POLARMAP Mappingkatheters eingeführt. Über den grünen Fußschalter konnte der POLARx KB proximal des PV Ostiums inflatiert werden, um einen vollständigen Verschluss der PV zu erzielen. Der vollständige Verschluss der PV wurde mittels Kontrastmittelinjektion angiographisch verifiziert. Der POLARMAP Katheter zeichnete dabei live die PV-Potenziale auf und misst die TTI.

Der Ablationszyklus wurde mit dem grünen Fußschalter gestartet, die Dokumentation der TTI konnte ebenfalls über den grünen Fußschalter getätigt werden (3 Sekunden halten).

Nach jedem Ablationzyklus wurde der POLARx KB aufgedehnt und entleert. Neben obigem erwähntem Monitoring zur Vermeidung von NP-Paresen wurde ein neuartiger Zwerchfellbewegungssensor (diaphragm movement sensor - DMS), welcher die NP-Stimulation visualisiert, verwendet. Hierzu wurde eine Einweg-EKG-Elektrode rechts unterhalb des Rippenknorpels platziert und mit dem Zwerchfell-Bewegungssensor verbunden. Das DMS-Monitoring wird automatisch aufgezeichnet, sobald die generelle NP-Stimulation startet.

Die Untergrenze für den DMS wurde auf 60% der Zwerchfell-Bewegungsamplitude vor Ablation festgelegt. Bei Erreichung der Untergrenze und ausbleibender Stimulationsreaktion des NP wurde der Ablationszyklus mittels orangenem Fußschalter beendet [93].

2.5.3 Postinterventionelles Management

Um Einblutungen im Leistenbereich zu Verhindern erfolgte nach Schleusenzug die Anlage einer Z-Naht und eines Druckverbandes. Der Druckverband konnte nach vier Stunden und die Z-Naht am nächsten Tag entfernt werden. Alle Patienten erhielten umgehend nach der Ablation, zwei Stunden nach Ablation und einen Tag postinterventionell eine Transthorakale Echokardiographie, zum Ausschluss eines Perikardergusses. Patienten unter Vitamin-K Antagonist Therapie und einem INR von < 2 erhielten Niedermolekulares Heparin, bis eine Ziel-INR von 2-3 erreicht wurde. Neue orale Antikoagulanzen konnten sechs Stunden nach Ablation wieder angesetzt werden. Die orale Antikoagulationstherapie wurde für mindestens drei Monate nach Ablation fortgeführt und anschließend auf Basis der CHA₂DS₂-VASc Scores weitergeführt. Im Rahmen der Blankingperiode wurde eine medikamentöse Antiarrhythmika Therapie für mindestens drei Monate, zur Vermeidung von Frührezidiven, empfohlen. Protonenpumpenhemmer wurden für sechs Wochen postinterventionell eingesetzt. Ein Jahr nach Ablation ein Termin zur Wiedervorstellung in der Rhythmussprechstunde am UKSH Lübeck mit Durchführung eines LZ-EKGs und eines 12Kanal EKGs zur Dokumentation des Herzrhythmus vereinbart.

2.6 Endpunkt

Als primärer Endpunkt gilt die Freiheit dokumentierter Rezidive, also von atrialer Tachyarrhythmie oder VHF 12 Monate nach PVI inklusive der 90-tägigen Blankingperiode. Rezidive wurden definiert als jede im EKG dokumentierte atriale Tachyarrhythmie, die länger als 30 Sekunden andauerte wie VHF, Vorhofflattern und atriale Tachykardie.

2.7 Statistische Analyse

Da das POLARx System zum Zeitpunkt der Planung der Studie in den Markt eingeführt wurde erfolgte keine Fallzahlkalkulation. Die vorliegende Studie soll lediglich Hypothesen generierend sein und gibt die ersten Erfahrungen mit dem POLARx System im Vergleich zu einem etablierten Ablationssystem wieder. Bei Normalverteilung wurden Unterschiede der metrischen Variablen der beiden Patientenkollektive mittels T-Test analysiert, war die Normalverteilung nicht gegeben mittels Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test. Um Unterschiede der kategorialen Variablen zu evaluieren, wurde der Chi-Quadrat Test oder der Exakte Fischer Test verwendet. Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben und werden mittels T-Test verglichen.

Alle P-Werte sind zweiseitig und ein P-Wert $<0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen. Die 12-Monats Überlebenszeit Analysen wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und die Signifikanz mittels des Log-Rank Tests ermittelt.

Die Berechnungen wurden mit der statistischen Analyse Software, SAS (SAS Institute Inc., version 9.3, Cary, NC, USA) oder mit SPSS (IBM SPSS Statistics Version 29.0.2.0. (171)) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 205 Patienten eingeschlossen, die eine KB basierte PVI mittels AF-CB4 (n= 102 Fälle) oder POLARx (n=103 Fälle) erhalten haben.

Von den 103 Patienten, die eine PVI mittels POLARx Katheter erhalten haben, waren 45,6% weiblich. Das durchschnittliche Alter in dieser Gruppe betrug $68,7 \pm 10,2$ Jahre. 51,4 % der Patienten hatten PAF, während bei 48,6 % der Patienten ein PersAF beschrieben worden war. Der mediane CHA2DS2-VASc-Score zum Zeitpunkt der PVI lag bei 2. 73,8 % der mittels POLARx KB behandelten Patienten hatten eine arterielle Hypertonie. Bei 11,7% bzw. 28,2% war ein Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine KHK bekannt. Die durchschnittliche Vorhofgröße, der mittels POLARx abladierten Patienten, betrug $32,9 \pm 11,4$ ml/m². 10,7% aus der POLARx Gruppe wiesen eine systolische Herzinsuffizienz auf.

Von den 102 Patienten der Kontrollgruppe, die im Zeitraum unmittelbar vor den mittels POLARx durchgeführten Ablationen eine PVI mittels AF-CB4 erhalten hatten, waren 38,2% weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug in dieser Gruppe $65,7 \pm 12$ Jahre. Von dieser Gruppe erhielten 41,2% der Patienten die Katheterablation aufgrund von PAF, und 58,8% aufgrund eines PersAF. Der mediane CHA2DS2-VASc-Score zum Zeitpunkt der PVI betrug 1. 69,6% der mittels AF-CB4 behandelten Patienten hatten eine arterielle Hypertonie. Bei 10,8 % bzw. 26,5% war ein Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine KHK bekannt. Die durchschnittliche Vorhofgröße, der mittels AF-CB4 abladierten Patienten betrug, $31,7 \pm 9,8$ ml/m². 14,7% der Patienten aus dieser Gruppe hatten eine systolische Herzinsuffizienz.

Die Basischarakteristika der Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant (s. Tabelle 5).

Variable	POLARx	AF-CB4	p-Wert	
Patienten, n	103	102		
Alter (Jahre), M \pm SD	$68,7 \pm 10,2$	$65,7 \pm 12$	0,0551	
Weibliches Geschlecht, n	47 (46)	39 (38)	0,3227	
Paroxysmales VHF, n (%)	53 (51)	42 (41)	0,620	
LA Größe, mL/m ²	$32,9 \pm 11,4$	$31,7 \pm 9,8$	0,4201	
Systolische HF, n	11 (11)	15 (15)	0,4093	
Arterielle Hypertonie, n	76 (74)	71 (70)	0,5378	
Diabetes mellitus Typ II, n	12 (12)	11 (11)	1	
KHK, n	29 (28)	27 (26)	0,8757	
CHA2DS2-VASc Score	0	31 (30)	42 (41)	0,1099
	1	19 (18)	16 (16)	0,7110
	2	38 (37)	30 (29)	0,2997
	3	15 (15)	16 (16)	0,8478
	4	0 (0)	0 (0)	1
	5	0 (0)	0 (0)	1
	6	0 (0)	0 (0)	1

Tabelle 5: Patientencharakteristika, der Patienten bei denen mittels POLARx oder AF-CB4 eine PVI durchgeführt wurde, zum Zeitpunkt der PVI [97].

Anzahl der Patienten (n), n (%), oder Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD) (engl. standard deviation), LA = left atrium; HF = heart failure (Herzinsuffizienz), VHF= Vorhofflimmern, KHK= Koronare Herzkrankheit

3.2 12 Monats Follow-up

In 188 der 205 Fälle (92 %) konnte ein Follow-up wie zuvor beschrieben durchgeführt werden, 17 Patienten waren „Lost to Follow-up“. Der Anteil der „Lost to Follow-up“ Patienten unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patientengruppen (POLARx n=7 vs. AF-CB4 n=10, p=0,435).

Innerhalb eines 12-monatigen Follow-ups wurden die beiden Gruppen zunächst hinsichtlich der Arrhythmie-freien Überlebenszeit analysiert. Unabhängig von den Kathetern wurden ebenfalls weitere Gruppen wie das Alter unter 70 versus über 70, Geschlecht und Art der Rhythmusstörung hinsichtlich der Auftretenden Rezidive verglichen. Desweiteren wurde zum Zeitpunkt des 12-monatigen Follow-ups die orale Antikoagulation, die Antiarrhythmische Therapie und die Art der Rhythmusstörung innerhalb beider Gruppen untersucht.

3.2.1 Arrhythmie-freies Überleben in beiden Gruppen POLARx vs. AF-CB4

Zur Darstellung des Arrhythmie-freien Überlebens nach der KB-basierten PVI wurde die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kein Arrhythmie-Rezidiv hatten, wurden am letzten Tag des Follow-ups zensiert.

Die 12-monatige Rezidiv-freie Überlebenszeit von einer atrialer Tachykardie nach der 90tägigen-Blankingperiode lag in der POLARx Gruppe mit 76 Patienten bei 79 % und in der AF-CB4 Gruppe mit 71 Patienten bei 77 % (p=0,804, Abb. 6). Durchschnittlich kam es in der POLARx Gruppe nach 253±107 Tagen und in der AF-CB4 Gruppe nach 274±100 Tagen (p=0.568) zu einem Rezidiv. Damit unterscheiden sich beide Gruppen hinsichtlich der Arrhythmie-freien Überlebenszeit nicht signifikant (p=0,804; vgl. Abb.6) [96]

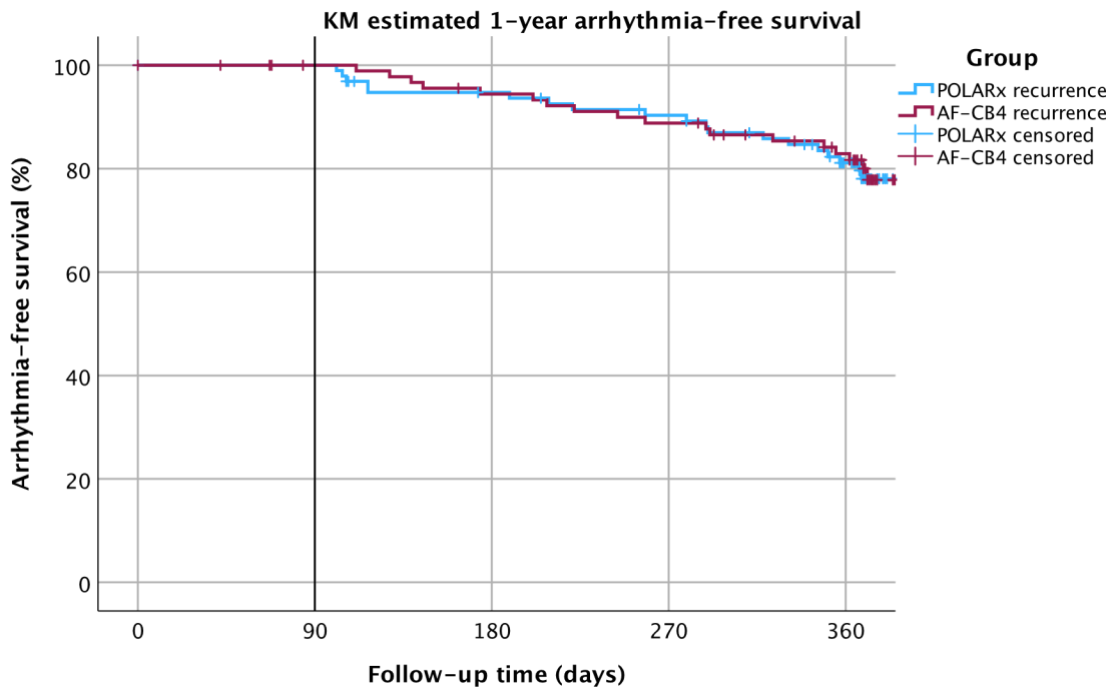


Abbildung 6: Arrhythmie--freies Überleben innerhalb von 12 Monaten POLARx vs. AF--freies Überleben innerhalb von 12 Monaten POLARx vs. AF--CB4. Arrhythmie-freie Überlebenszeit nach mittels POLARx oder Front Advanced pro durchgeführter PVI. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Arrhythmiefreier Überlebenszeit zwischen beiden Gruppen festgestellt [96]

3.2.2 Arrhythmie-freies Überleben Vergleich des Geschlechts: männliche versus weibliche Patienten

Es ist bekannt, dass VHF bei Frauen, im Vergleich zu Männern, mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik und einer eingeschränkten Prognose assoziiert ist [97]. In unserer Studiengruppe waren von den 188 Patienten 111 Patienten männlich und 77 Patienten weiblich. Innerhalb der Männerkohorte traten nach 12 Monaten 20 Rezidive (18%) auf, 91 Fälle blieben Rezidiv-frei (82%). Unter den Frauen kam es innerhalb des Followups zu 21 Rezidiven (27,3%) und in 56 Fällen (72,7%) zeigte sich kein Rezidiv. Es zeigt sich in unserer Analyse also eine um 9,3% höhere VHF Rezidivrate der weiblichen Patienten. Allerdings unterscheiden sich Männer und Frauen nicht signifikant hinsichtlich der Rezidiv-freien Überlebenszeit (Log Rank $p=0,114$ vgl. Abb. 7).

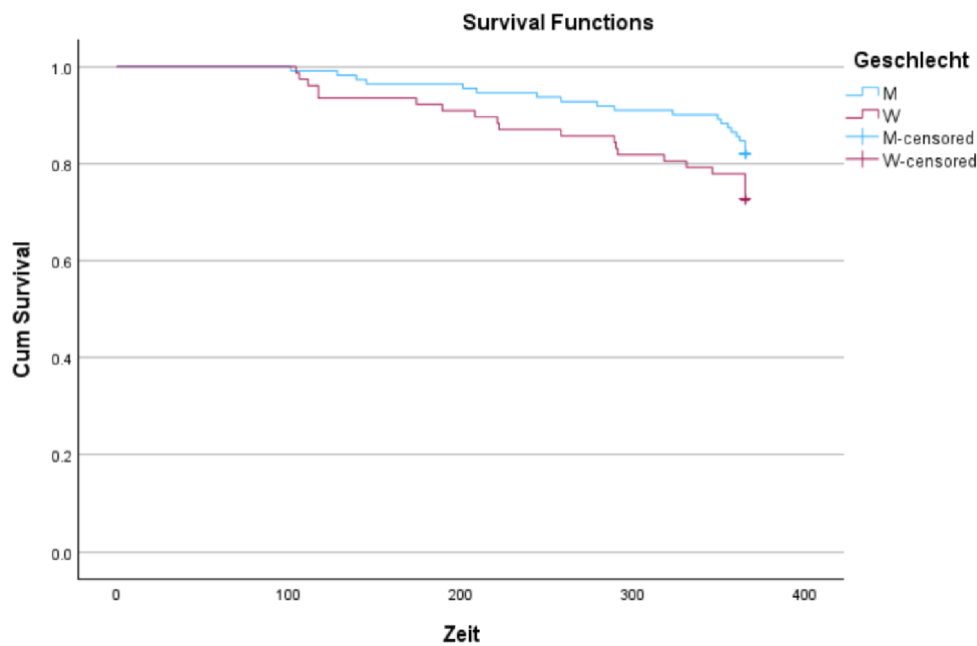


Abbildung 7: Arrhythmie-freies Überleben innerhalb von 12 Monaten weiblich vs. männlich
W=weiblich, M=männlich

3.2.3 Arrhythmie-freies Überleben Vergleich des Alters: über 70 Jahre versus unter 70 Jahre

Gerade weil die Inzidenz und Prävalenz von VHF mit höherem Alter ansteigt ist es wichtig die Sicherheit und Effektivität von PVI in den unterschiedlichen Altersgruppen zu verstehen. Unterscheidet man in unserer Studie unter den 188 Patienten zwei Altersgruppen > 70 Jahre und < 70 Jahre, so sind 98 Patienten unter 70 Jahre alt und 90 Patienten über 70 Jahre alt. In der Gruppe der unter 70-jährigen kam es in 23 Fällen (23,5 %) zu einem Rezidiv innerhalb des 12-Monats Follow-ups, in 75 Fällen (76,5 %) wurde dementsprechend kein ArrhythmieRezidiv nachgewiesen. Bei den über 70-jährigen Patienten kam es in 18 Fällen (20 %) zu einem Rezidiv, in 72 Fällen (80 %) zeigte sich innerhalb der 12-Monate kein Rezidiv. Es wurde in unserer Patientenpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen hinsichtlich Arrhythmie-freier Überlebenszeit festgestellt (Log Rank $p=0,550$).

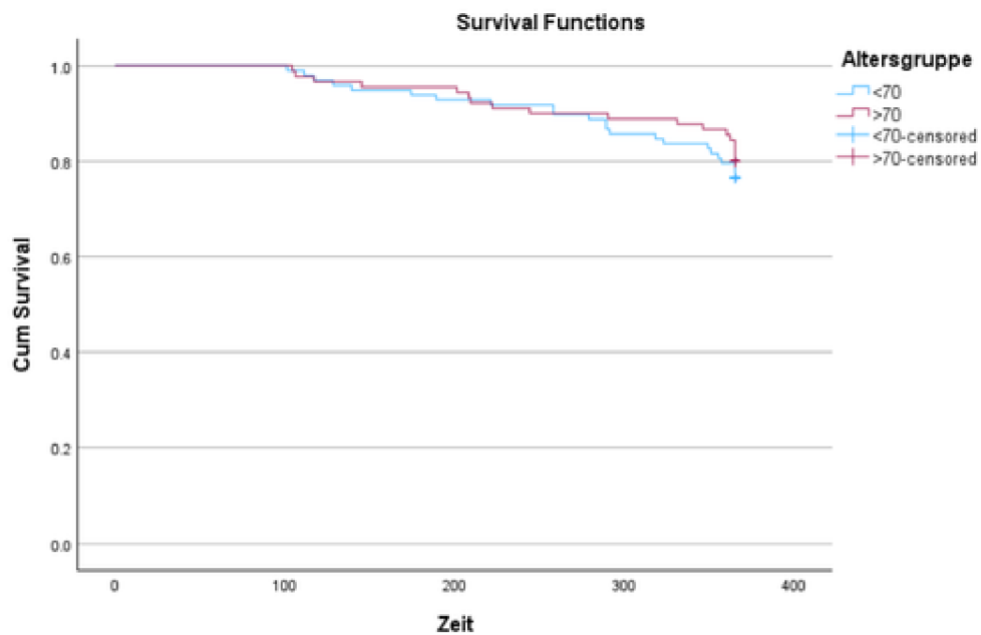


Abbildung 8: Arrhythmie-freies Überleben innerhalb von 12 Monaten > 70 vs. < 70 Jahre

3.2.4. Arrhythmie-freies Überleben Vergleich der Rhythmusstörung: paroxysmales versus persistierendes Vorhofflimmern

Teilt man die Patienten in Bezug auf die Erstdiagnose in ein PAF oder ein PersAF auf, so hatten 80 der 188 Patienten ein PAF und 108 Patienten ein PersAF. Unter den Patienten mit PAF entwickelten 15 (18,8%) innerhalb der 12 Monate ein Rezidiv und 65 (81,2%) blieben Rezidiv-frei. Innerhalb der Gruppe der PersAF Patienten kam es bei 26 (24,1%) Patienten zu einem Arrhythmie-Rezidiv und bei 82 (76%) Patienten wurde die 12-monatige Rezidivfreiheit beschrieben. Zwischen den Arten des prä-Ablation diagnostizierten VHF's PAF versus PersAF wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Arrhythmie-freien Überlebenszeit festgestellt (Log Rank $p=0,429$).

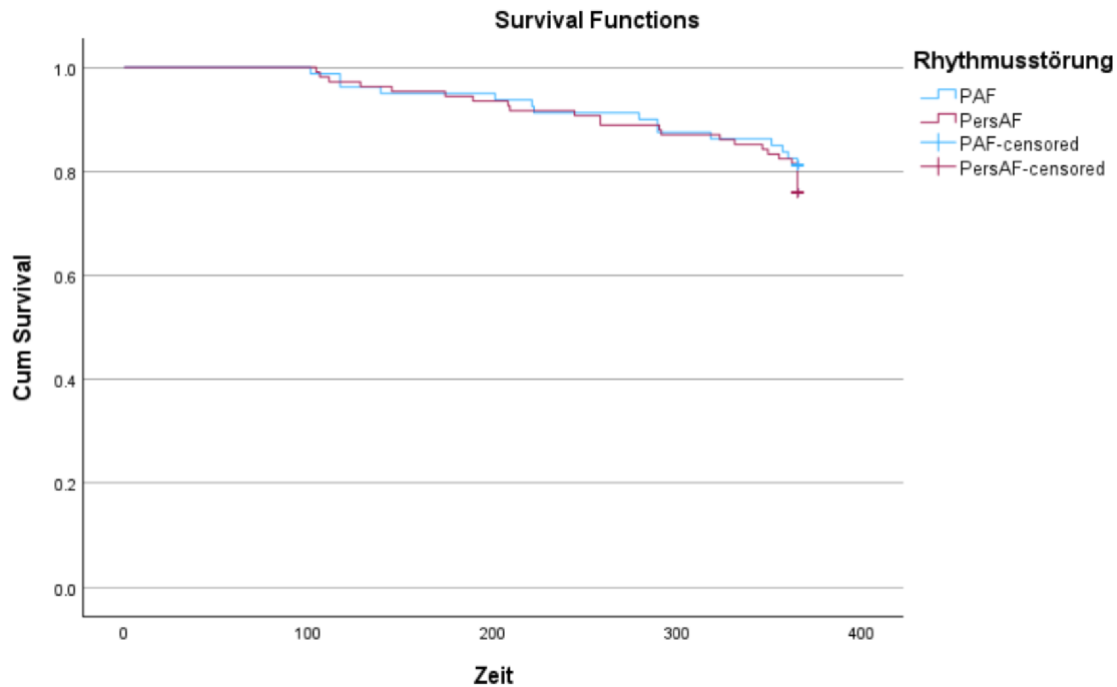


Abbildung 9: Arrhythmie-freies Überleben innerhalb von 12 Monaten PersAF versus PAF
 PersAF= Persistierendes Vorhofflimmern, PAF= Paroxysmales Vorhofflimmern

3.2.5. Orale Antikoagulation zum Zeitpunkt des 12 Monats Follow-ups

Weiterhin wurde die orale Antikoagulation zum Zeitpunkt des 12-Monats Follow-ups untersucht und diese zwischen den beiden Katheter-Gruppen verglichen (vgl. Tabelle 6). Unter den Patienten, die mit dem AF-CB4 abladiert wurden, waren 65 der 92 (70,7%) Patienten zum Zeitpunkt des Follow-ups mit neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs), hauptsächlich Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban, antikoaguliert. Zudem waren vier Patienten (4,3%) mit Marcumar nach INR antikoaguliert, vier Patienten (4,3%) erhielten ausschließlich ASS, ein Patient (1,1%) wurde mit ASS und Clopidogrel nach transfusionspflichtiger Gastrointestinalen Blutungen unter Rivaroxaban antikoaguliert. Bei den restlichen 14 Patienten (15,2%) war keine Antikoagulation zum Zeitpunkt des Followups mehr notwendig. In vier Fällen konnte die Antikoagulation nicht sicher nachvollzogen werden (4,3%). Insgesamt zeigt sich also, dass innerhalb der AFCB4-Gruppe, 78 der 88 Patienten (88,6%), bei denen die Medikation bekannt waren antikoaguliert waren. Innerhalb der POLARx Gruppe erhielten 66 der 96 Patienten ein NOAK (68,8 %), vier Patienten (4,2%) wurden mit Marcumar nach INR antikoaguliert, sieben Patienten ausschließlich mit ASS (7,3%), 11 Patienten (11,5%) erhielten keine Antikoagulation mehr und sieben weitere Fälle (7,3%) waren lost zu Follow-up. Ein Patient (1%) wurde mit einem NOAK in Kombination mit Clopidogrel antikoaguliert. Zusammengefasst waren 85 der 89

Patienten (95,5%) antikoaguliert. Zwischen den beiden Gruppen gab es nach 12 Monaten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der notwendigen Antikoagulation.

Antikoagulation	AF-CB4	POLARx	P-Wert
NOAK n (%)	65 (70,7)	66 (68,8)	0,777
Marcumar n (%)	4 (4,3)	4 (4,2)	0,951
ASS n (%)	4 (4,3)	7 (7,3)	0,390
Clopidogrel + ASS n (%)	1 (1,1)	0	0,306
NOAK + Clopidogrel n (%)	0	1 (1,0)	0,326
Keine n (%)	14 (15,2)	11 (11,5)	0,448
Lost n (%)	4 (4,3)	7 (7,3)	0,390

Tabelle 6: Notwendigkeit einer orale Antikoagulation zum Zeitpunkt des 12 Monats Follow-ups. Ein Vergleich zwischen der POLARx und AF-CB4 Patientenkohorte.

3.2.6 Antiarrhythmische Therapie zum Zeitpunkt des 12 Monats Follow-ups

Innerhalb der AF-CB4 Gruppe konnte von 92 Patienten ein 12 Monats Follow-up erhoben werden, da 10 der 102 Patienten lost to Follow-up waren. Zum Zeitpunkt des Follow-ups erhielt der Großteil der Patienten, 63 der 92 Patienten (68,5%), ausschließlich eine Betablocker-Therapie, meist mit Bisoprolol oder Metoprolol. Unter den mittels AF-CB4 durchgeführten PVIs erhielten drei Patienten (3,3%) zusätzlich zum Betablocker Amiodaron. In dieser Gruppe erhielten drei weitere Patienten (3,3%) eine kombinierte antiarrhythmische Therapie aus Betalocker und Flecainid (3,3%), 19 Patienten (20,7%) erhielten keine antiarrhythmische Therapie. Bei vier Patienten (4,3%) konnte die genaue antiarrhythmische Therapie nicht mehr nachvollzogen werden.

Innerhalb der POLARx Gruppe erhielten 54 der 96 Patienten (56,3%) ausschließlich Betablocker als Antiarrhythmikum. Andere Patienten nahmen eine kombinierte Therapie aus Betablocker und einem anderen Antiarrhythmikum ein. Hierunter nahmen drei Patienten (3,1%) Betablocker und Flecainid ein, wobei bei zwei Patient Flecainid als Pill-in Pocket eingesetzt wurde. Ein Patient erhielt einen Betablocker in Kombination mit Propafenon (1%) und ein Patient den Betablocker kombiniert mit Digoxin (1%). In der POLARx Gruppe erhielten vier Patienten (4,2%) Betablocker und Amiodaron. Desweiteren wurden zwei

Patienten (2,1%) ausschließlich mit Flecainid behandelt. Innerhalb dieser Gruppe benötigten 26 Patienten (27,1%) zum Zeitpunkt des Follow-ups keine antiarrhythmische Therapie mehr. Bei fünf Patienten (5,2%) konnte die Einnahme der antiarrhythmischen Therapie nicht nachvollzogen werden.

Unter den Patienten, die mittels POLARx abladiert wurden, nahmen im Vergleich zur AF-CB4 Gruppe, 12,2% weniger einen Betablocker ein und 6,4% mehr erhielten keine antiarrhythmische Therapie. Dennoch zeigt sich hinsichtlich der antiarrhythmischen Therapien kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Antiarrhythmische Therapie	AF-CB4	POLARx	P-Wert
Betablocker n (%)	63 (68,5%)	54 (56,3%)	0,084
Betablocker + Amiodaron	3 (3,3%)	4 (4,2%)	0,743
Betablocker + Flecainid	3 (3,3%)	3 (3,1%)	0,958
Betablocker + Propafenon	0	1 (1%)	0,326
Betablocker + Digoxin	0	1 (1%)	0,326
Flecainid	0	2 (2,1%)	0,164
Keine	19 (20,7%)	26 (27,1%)	0,302
Lost to Follow-up	4 (4,3%)	5 (5,2%)	0,782

Tabelle 7: Antiarrhythmische Therapie zum Zeitpunkt des 12 Monats Follow-ups. Ein Vergleich zwischen der POLARx und AF-CB4 Patientenkohorte.

3.2.7 Art des Arrhythmie-Rezidivs - Verteilung von persistierender -und paroxysmaler atrialen Tachykardie

Ausschließlich die Rezidive betrachtet, kam es innerhalb der 12 Monate nach Ablauf der 90tägigen-Blankingperiode in der POLARx Gruppe zu 20 Rezidiven und zu 21 Rezidiven in der AF-CB4 Gruppe. Unter diesen aufgetretenen Rezidiven wurden zudem die Arten der atrialen Tachykardie, also PersAF, PAF oder eine andere Form der AT (atrialen Tachykardie) unterschieden. So waren in der POLARx Gruppe prä-Ablation zehn Rezidive (50%) als PersAF definiert und die anderen zehn Patienten (50%) der 20 Rezidive als PAF definiert. Post-Ablation war die Verteilung anders, bei sieben Patienten (35%) trat als Rezidiv PersAF auf, in zehn Fällen PAF (50%) und in drei Fällen eine andere AT (15%), hierunter eine AVNRT (AV-Knoten Reentry Tachykardie). In zwei Fällen (10%) in denen PersAF als

Erstdiagnose vorbeschrieben war kam es zu PAF als Rezidiv. Einmal trat die Erstdiagnose PAF im Rezidiv als PersAF auf, eine PAF trat post-Ablation als AVNRT auf und zwei PersAF traten post-Ablation als AT auf. Da AVNRT eine paroxysmale AT ist liegt in mindestens elf Fällen (55 %) post-Ablation eine paroxysmale AT vor.

Auch unter den AF-CB4 Patienten lassen sich unter den Erstdiagnosen und unter den Rezidiven unterschiedliche Verteilungen darstellen. Prä-Ablation hatten 16 der 21 Patienten (76,2 %), bei denen es zu Rezidiven kam, PersAF und 5 Patienten PAF (23,8 %). Postinterventionell hatten 13 der 21 Patienten PersAF (61,9 %). In sieben Fällen (33,3 %) kam es durch PAF zu einem Rezidiv. Andere ATs oder Vorhofflattern wurden nicht beschrieben. Drei Mal trat die PersAF im Rezidiv als PAF auf und einmal entwickelte sich aus vorbeschriebenem PAF im Rezidiv PersAF. Bei einem Patienten (4,8 %) konnte die genaue Form der AT nachträglich nicht sicher beschrieben werden. Insgesamt kam es nach RF-Ablation in sieben Fällen (33,3 %) zu einer paroxysmalen AT. In unserem Patientenkollektiv zeigt sich vor und nach Ablationstherapie eine andere Verteilung der atrialen Tachykardien. Dabei zeigt sich in beiden Gruppen eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine paroxysmale AT nach PVI (POLARx 55%, AF-CB4 33,3 %) als vor PVI (POLARx 50%, AF-CB4 23,8 %).

Art der Rhythmusstörung		AF-CB4	POLARx	P-Wert
Prä-Ablation	PersAF	16 (76,2)	10 (50)	
	PAF	5 (23,8)	10 (50)	
Art des Rezidivs	PersAF	13 (61,9)	7 (35)	0,128
	PAF	7 (33,3)	10 (50)	0,502
	AT	0	3 (15)	0,087
	Lost	1	0	0,306

Tabelle 8: Rhythmusstörung prä-Ablation und post-Ablation innerhalb der AF-CB Gruppe und POLARx Gruppe

PAF= Paroxysmales Vorhofflimmern, PersAF= Persistierendes Vorhofflimmern, AT= Atriale Tachykardie

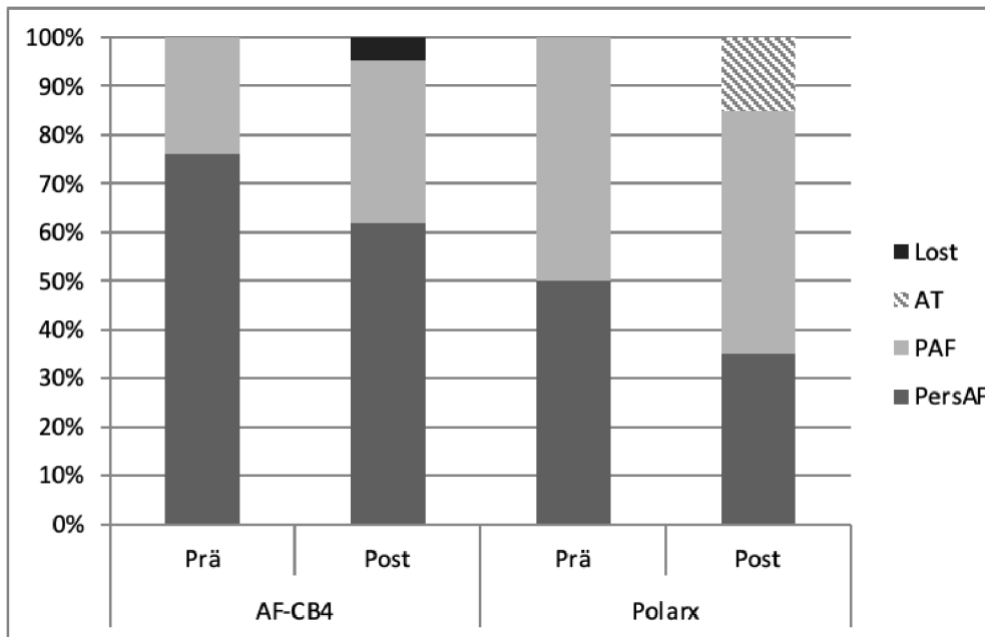


Abbildung 10: Darstellung der Verteilung der Art der Rhythmusstörung (PAF, PersAF, AT) prä-Ablation und post-Ablation innerhalb der AF-CB Gruppe und POLARx Gruppe.

PAF= Paroxysmales Vorhofflimmern, PersAF= Persistierendes Vorhofflimmern, AT= Atriale Tachykardie

4 Diskussion

Durch den demographischen Wandel und der Zunahme der Risikofaktoren für VHF spielt diese Herzrhythmusstörung eine immer größere Rolle in unserer Gesellschaft und stellt eine zunehmende Belastung für unser Gesundheitssystem dar. Es ist daher in Zukunft essenziell Prävention und Therapie von VHF voranzubringen.

Die aktuell vielversprechendste Therapie zur Rhythmuskontrolle ist die interventionelle Therapie mittels Katheterablation. Insbesondere die PVI mittels Kryothermie ist durch Vorteile wie eine kürzere Lernkurve und kürzere Applikationszeiten durch das „single-shot“ Verfahren, bei gleicher Effektivität und Sicherheit, in den letzten Jahren zusätzlich auf dem Vormarsch. In der „FIRE AND ICE Study“ von Kuck et al. 2016 kann demonstriert werden, dass Radiofrequenzablation und Kryoablation hinsichtlich primärer Effektivität und Sicherheit gleichwertig sind. Zudem kann die signifikante Überlegenheit von Kryoablation hinsichtlich notwendiger Reablationen, Kardioversionen und Rehospitalisierung gegenüber der Radiofrequenzablation gezeigt werden [4].

Hauptziel dieser Arbeit ist es zwei verschiedene Kathetermodelle, die zur Kryoablation verwendet werden können, zu vergleichen. Der etablierte AF-CB4 Katheter wird hierbei mit dem neueren POLARx Kathetermodell verglichen, um eventuelle Unterschiede hinsichtlich ihres Erfolges auf rezidivfreie Überlebenszeit festzustellen. Nach unserem Wissensstand ist dies die erste Arbeit, die diese beiden Katheter hinsichtlich ihres Langzeiterfolges vergleicht. Die erhobenen Daten, zum Vergleich der Effektivität der beiden Katheter, sind Inhalt des im August 2023 im Europace Journal veröffentlichten Artikels „Novel or established cryoballoon ablation system for pulmonary vein isolation: the prospective ICE-AGE-1 study.“ [96].

Folgende Kernaussagen lassen sich aus unseren Ergebnissen ableiten: Die beiden Kathetermodelle AF-CB4 und POLARx sind gemessen an der 12-monatigen rezidivfreien Überlebenszeit gleich effektiv (s. Abschnitt 3.2.1). Die PVI ist mit einer Rezidiv-Freiheit von 79% (POLARx) und 77% (AF-CB4) nach 12 Monaten mit beiden Kathetern gleichermaßen erfolgsversprechend (s. Abschnitt 3.2.1). Das Arrhythmie-freie Überleben 12 Monate nach PVI in unserer Auswertung ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, die die Langzeit Effektivität von PVI mittels KB zur Behandlung von VHF untersuchten [72],[90]. In der STOP-AF Studie von 2013 konnte bei Patienten mit symptomatischem, und unter antiarrhythmischer Medikation therapieresistentem, PAF und PersAF, welches weniger als 3 Monate anhielt, 12 Monate nach Kryoablation mittels AFCB eine Erfolgsrate von 69,9% verzeichnet werden [72]. In einer Studie von Giovanni et al. von 2014, wurde die Effektivität des AF-CB der ersten Generation mit der des AF-CB der zweiten Generation (Arctic front advanced) nach 12 Monaten unter Patienten mit PAF verglichen. Für den AF-CB der zweiten Generation wurde eine Rezidiv-Freiheit nach 12 Monaten von 84% und für den AF-CB der ersten Generation eine Rezidiv-Freiheit von 66% erhoben [90]. Eine weitere Studie über ein 1 Jahres Follow-up des AF-CB der zweiten Generation mit PAF Patienten und Patienten mit PersAF, dass weniger als drei Monaten besteht, ergab eine Rezidiv-Freiheit von 80,4 % [98]. In einem fünf Jahres Follow-up des AF-CB der zweiten Generation wurde nach einer einzelnen Intervention, eine Rezidiv-Freiheit von 54 % erzielt [91]. Die Studien unterscheiden sich allerdings zum einen durch Einschlusskriterien der Patienten beispielsweise durch Einschluss unterschiedlicher Arten von VHF (PAF Patienten oder PersAF Patienten). Zum anderen unterscheiden sich die verwendeten Ablationskatheter und die steuerbaren Schleusen, welches weiterhin zu abweichenden intraprozeduralen Daten wie ungleichen Ablationszykluslängen führt. Die

AF-CBs wurden im Verlauf weiterentwickelt und durch beispielweise eine höhere Anzahl von Drüsen zur besseren Kälteverteilung modifiziert (s. Abschnitt 1.1.5.2.2.2). Dies kann mitunter Abweichungen der Ergebnisse erklären und führt zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studien. Der AF-CB der 4. Generation sowie der POLARx Katheter aus unserer Studie wurde in vergleichbaren Studien zum 12 Monats Langzeit Follow-up nach unserem Wissensstand bisher nicht verwendet. In der ICE AGE X Studie wurden diese beiden Katheter, mit einer kleinen Anzahl von jeweils 25 Patienten, bezüglich Sicherheit und Effektivität, entsprechend der primären, erfolgreicherer PVI, verglichen. Hier stellte sich eine Gleichwertigkeit der beiden Katheter heraus. Angaben über die Langzeit Effektivität können hieraus jedoch nicht abgeleitet werden [93]. Bezüglich des neueren POLARx Katheters sollte angemerkt werden, dass die Operateure bei dessen Anwendung, inklusive veränderter Konsole, Fußschalter und Sliderswitch zunächst eine Lernkurve durchlaufen mussten. Diese könnte ebenfalls die Effektivität und damit auch die 12-Monats Rezidivrate beeinträchtigen.

Bezüglich einer antiarrhythmischen Therapie nach 12 Monaten zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Katheter Gruppen. In beiden Gruppen wurde in über der Hälfte der Patienten eine Betablocker Therapie fortgeführt. Eine dauerhafte antiarrhythmische Therapie mit einem Klasse I - (Flecainid, Propafenon) oder Klasse III Antiarrhythmikum (Amiodaron) oder Digoxin kam nur in Einzelfällen zum Einsatz (s. Abschnitt 3.2.6). Trotz vielversprechender Ergebnisse der Katheterablationen hinsichtlich langfristiger Rezidiv-Freiheit stellt sich die Frage, ob diese durch die Kombination mit medikamentöser frequenz- oder rhythmuskontrollierender Therapie noch weiter verbessert werden könnte. In der aktuellen Leitlinie ESC 2024 gibt es keine konkreten Empfehlungen zur Fortführung einer medikamentösen antiarrhythmischen - oder Betablocker Therapie nach einer Katheterablation. Im Allgemeinen sollte für die langfristige Rhythmuskontrolle viele individuelle Faktoren wie Komorbiditäten, andere kardiale Begleiterkrankungen (insbesondere Herzinsuffizienz) und Risiken miteinbezogen werden. Außerdem sollte eine partizipative Entscheidungsfindung stattfinden [99].

Es gibt allerdings Studien, welche eine frühe Antiarrhythmische Therapie post-Ablation, innerhalb der Blankingperiode, also innerhalb der ersten drei Monate, befürworten, da diese die Anzahl der Früh-Rezidive reduzieren kann. In dem „EAST-AF trial“ wurden insgesamt 2038 Patienten, in Hinblick auf ein atriales Tachykardie Rezidiv, innerhalb der ersten 90

Tage nach RF-Ablation, mit oder ohne Antiarrhythmische Therapie verglichen. Mit einem signifikanten Unterschied bei einer Rezidiv-Freiheit von 59 % in der Gruppe mit Antiarrhythmischer Therapie versus 52,1% ohne Antiarrhythmische Therapie wird hier eine kurzzeitige Antiarrhythmische Therapie favorisiert [100]. Hinsichtlich späterer, nach der Blankingperiode, auftretenden Rezidive, oder der Rezidiv-Freiheit nach 12 Monaten wird in der Großzahl der Studien kein Unterschied in puncto Antiarrhythmischer Therapie festgestellt [100],[99]. Auch im „EAST-AF trial“ bestätigt sich mit einer 12 Monats Rezidiv-Freiheit von 69,5 % unter Antiarrhythmika Therapie und 67,8% ohne Antiarrhythmika Therapie, dass diese nicht zu einem signifikant verbesserten Resultat führt [100]. Im Gegensatz dazu, zeigt die Powder Studie, unter Patienten, die innerhalb der Blankingperiode Rezidiv-frei waren, bei fortgeführter Antiarrhythmischer Therapie, ein geringeres Rezidiv Risiko innerhalb der ersten 12 Monate nach Ablation [101]. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass einige Studien Klasse I und III Antiarrhythmika miteinbeziehen [102], andere Studien inkludierten alle Antiarrhythmika Klassen I-IV [103]. Auch die durchgeführte Art der Ablationsmethoden wie Kryoablation, RF-Ablation oder andere unterschieden sich in den Studien [98-102]. Die Kombination aus Katheterablation und postAblation fortgeführter Antiarrhythmischer Therapie sollte weiter untersucht werden und Gegenstand von Studien sein. Bei weiteren, neueren Arten der Katheterablation und verändertem Patienten Klientel, hin zu älteren Patienten, mit mehr Komorbiditäten könnten in Zukunft andere Ergebnisse zu konkreteren Empfehlungen in zukünftigen Leitlinien führen. Mögliche Therapiekombinationen könnten einen Ansatz für die weitere Optimierung der Rezidiv-Freiheit darstellen.

In unserer Analyse der Antikoagulationstherapie 12 Monate nach Ablation haben wir wie oben beschrieben, neben den Antikoagulanzen (NOAKs und Marcumar) zudem ASS und Clopidogrel miteinbezogen, auch wenn diese als Thrombozytenaggregationshemmer eine eigene Wirkstoffklasse bilden. Beide Wirkstoffklassen haben jedoch gemein, dass sie thromboembolische Ereignisse und ischämische Apoplexie reduzieren und das Blutungsrisiko erhöhen. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Notwendigkeit dieser Medikamente könnten auf ein erhöhtes Blutungsrisiko in einer Gruppe hinweisen. In unseren Daten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Antikoagulation in beiden Katheter Gruppen (vgl. Abschnitt 3.2.5). Unsere Daten zeigen allerdings, dass zum Zeitpunkt des Follow-up, 12 Monate nach mehrheitlich erfolgreicher Katheterablation, ein Großteil der Patienten in beiden Gruppen weiterhin eine orale Antikoagulation benötigt. In der AF-CB4

Gruppe sind zum Zeitpunkt des Follow-up 78 der 92 Patienten also 88,6% der Patienten antikoaguliert. In der POLARx Gruppe waren 85 der 89 Patienten, 95,5% der Patienten, antikoaguliert. Dieses Ergebnis passt zu der aktuellen Empfehlung, dass auch nach erfolgreicher Katheterablation Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, nach CHA2DS2-VASc-Score (neu: CHA2DS2-VA-Score) antikoaguliert werden sollten. Gleichzeitig bedeutet dies, dass weiterhin ein Großteil der Patienten einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt sind. Im Zusammenhang mit dieser Problematik wurde im November dieses Jahres die Option Studie veröffentlicht, welche die konventionelle, medikamentöse Antikoagulation bei VHF mit einem interventionellen Vorhofohrverschluss hinsichtlich Blutungsrisiko und Effektivität vergleicht. Hier konnte an insgesamt 1600 Patienten gezeigt werden, dass ein Verschluss des linken Vorhofohres bei gleicher Effektivität mit einem geringeren Blutungsrisiko, also weniger klinisch relevanten oder schweren Blutungen, einherging. Ein weiter Vorteil für die Umsetzung des interventionellen Vorhofohrverschlusses wäre, dass hierbei der Vorhofohrverschluss mit der Ablation kombiniert in einer Intervention erfolgen kann [104]. Dies stellt für die Zukunft eine interessante Lösung zur Reduktion der Notwendigkeit der oralen Antikoagulation dar.

Wie bereits zuvor beschrieben kann bei unterschiedlichen Arten von VHF unter anderem zwischen PAF und PersAF unterschieden werden, wobei PAF zu PersAF voranschreiten kann. PersAF ist unter anderem mit höheren Risiken für Schlaganfälle, koronarer Herzkrankheit, und Herzinsuffizienz verbunden. In der Rocket-AF Studie ergab sich ein höheres Risiko für Schlaganfälle, thromboembolische Ereignisse und Mortalität für Patienten mit PersAF als für Patienten mit PAF [105]. In einer internationalen Registerstudie von 2012 wurde eine höhere Prävalenz für Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankung bei PersAF und permanentem VHF im Vergleich zu PAF festgestellt [106]. Ogawa et al. zeigte in einer japanischen Studie, dass das Fortschreiten von PAF zu PersAF oder zu permanentem VHF an sich zu einem signifikanten Risikoanstieg von ischämischen Schlaganfällen oder systemischen embolischem Ereignis führte. Zudem war die Progression mit einer signifikant höheren Hospitalisierungsrate bei Herzinsuffizienz verbunden [107]. Auf der anderen Seite zeigen Studien, dass eine frühe Rhythmuskontrolle mit Antiarrhythmika oder mittels Katheterablation das Risiko für die genannten kardiovaskulären Komplikationen verringert [59].

Die Prävention der Progression von PAF zu PersAF ist dementsprechend neben der Rezidivfreiheit ein wichtiges Maß für den Langzeiterfolg der Katheterablation. Es gibt bisher nur eine limitierte Anzahl von Studien, die die Ablationsherapie von VHF in Bezug auf die Verhinderung der Progression von VHF untersuchen. Wie von Kuck et al. in der ATTEST Studie dargestellt, ist die Katheterablation, im Vergleich zur medikamentösen Antiarrhythmischen Therapie mit einer geringeren Progression zur persistierendem VHF/AT verbunden. Hier ergibt sich in einem ein- sowie drei Jahres Follow-up eine signifikant niedrigere persistierende VHF/AT Rate in der Patientengruppe nach RF-Ablation, als in der Gruppe der Antiarrhythmischen Therapie [108]. Kochhäuser et al. untersucht in seiner Studie nicht die Auswirkung der Katheterablation auf die Progression von VHF, stellt aber fest, dass 11% der Patienten mit PAF, bei einer mittleren Wartezeit auf die Katheterablation von zehn Monaten, innerhalb dieser Zeit ein persAF entwickeln [109].

In unserer Arbeit wird die Verteilung von paroxysmaler und persistierender AT vor und nach der Katheterablation verglichen. In der POLARx Gruppe hatten vor Ablation zehn Patienten persAF und zehn Patienten PAF. Nach Ablation hatten sieben Patienten persAF und 11 Patienten eine paroxysmale AT. Innerhalb der AF-CB 4 Gruppe hatten vor Ablation 16 Patienten persAF und 5 Patienten PAF. Post Ablation hatten 13 Patienten persAF und 7 Patienten PAF. Innerhalb beider Gruppen, POLARx und AF-CB4 kann post-Ablation, also unter den Rezidiven, ein größerer Anteil an paroxysmalen VHF oder AT festgestellt werden als vor der Ablation. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass Patienten mit paroxysmaler Rhythmusstörung durch Ablationstherapie nicht nur von Rezidiv-Freiheit, sondern auch von einer geringeren Wahrscheinlichkeit der Progression des VHF zu PersAF profitieren. Patienten mit persistierender AT könnten von einem Downgrading einer persistierenden AT zu einer paroxysmalen AT profitieren. Die Bedeutung dieser Beobachtung ist bei der kleinen Patientenpopulation von 41 Patienten jedoch eingeschränkt relevant, um diese zu prüfen müssten in Zukunft multizentrische Studien mit größeren Patientenpopulationen durchgeführt werden. Der Vergleich unserer Daten mit der ATTEST Studie ist limitiert, da hier RF-Ablationen durchgeführt wurden und nicht der prä- und post- Ablation Vergleich Inhalt war, sondern der Vergleich mit der antiarrhythmischen medikamentösen Therapie.

In weiteren Untersuchungen zur Langzeiteffektivität der Ablationskatheter wird die gleiche Patientenpopulation hinsichtlich eventueller Unterschiede zwischen den Geschlechtern verglichen. Es ist bekannt, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein höheres Risiko für mit VHF assoziierten Komplikationen, wie Schlaganfällen und Tod haben. Außerdem leiden weibliche VHF-Patienten an stärkeren Symptomen und haben damit verbunden eine

schlechtere Lebensqualität als männliche Patienten. Bei gleicher Inzidenz von VHF von Männern und Frauen in der Gesellschaft sind Frauen in Studien über Katheterablationen oft unterrepräsentiert. Rhythmuskontrollierte Therapien wie Katheterablation und Kardioversion werden bei Frauen weniger häufig angewandt als bei Männern, Frauen werden eher mit frequenzkontrollierenden Therapien oder Antiarrhythmischen Medikamenten behandelt [110], [111],[112]. Wird eine Katheterablation durchgeführt, zeigt ein Großteil bisheriger Studien Unterschiede hinsichtlich Sicherheit und Erfolg zwischen Frauen und Männern auf. Bei Frauen werden zum einen vermehrt Komplikationen nach einer Katheterablation beschrieben. Zum anderen kommt es zu geringeren Erfolgsraten als bei männlichen Patienten [113]. In der zusammenfassenden Analyse „Unterschiede in der Katheterablation von VHF zwischen Frauen und Männern – Daten aus dem Deutschen Ablationsregister“ von 2015 wird unter anderem erwähnt, dass ein Jahr nach der Katheterablation in der weiblichen Kohorte eine signifikant geringere Freiheit von VHF besteht als in der männlichen (W. 49,8%, M. 54,6%, $P=0,017$) [110]. Auch in der FIRE AND ICE Studie zeigt sich eine um 36 % höhere Rezidivrate unter weiblichen Patienten [4]. In einer aktuelleren Studie von 2022 zeigt Hermida et. al ebenfalls eine signifikant geringere Erfolgsrate unter Frauen als unter Männern 36 Monate nach Kryoablation von PAF [112]. Mehr noch konnte das „weibliche Geschlecht“ hier als unabhängiger prädiktiver Faktor für die Entwicklung eines VHF-Rezidivs identifiziert werden. Auch bei Hermida et. al wurde eine vermehrte Symptomlast und Komplikationsrate unter Frauen beobachtet. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Dr. Zylla 2015, und Hermida et al. 2022, zeigen unsere Daten zwar ebenfalls eine prozentual leicht erhöhte Rezidiv-Rate der Frauen (s. Abschnitt 3.2.2), jedoch kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen hinsichtlich der Rezidiv-freien Überlebenszeit nachgewiesen werden [110]. Dieser Unterschied kann darin begründet sein, dass die Daten aus dem deutschen Ablationsregister nicht allein auf die Ablation mittels KB basieren, sondern hauptsächlich die RFA durchgeführt wurde. In der Studie von Hermida et. al bezieht sich der signifikante Geschlechterunterschied ausschließlich auf Patienten mit PAF, während in unseren Daten nicht zusätzlich zwischen PAF und PersAF unterschieden wurde. Innerhalb der Gruppe der PAF-Patienten wurde bei Hermida et. al ebenfalls kein signifikanter Geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt. Zudem ist hier nicht bekannt wie erfahren die Operateure waren, welches auch zu abweichenden Ergebnissen führen kann.

Es gibt bisher mehrere Hypothesen, die diesen Geschlechterunterschied erklären könnten oder hierbei eine Rolle spielen könnten. Die ausgeprägtere Symptomatik in Frauen könnte

mit der durchschnittlich höheren Herzfrequenz von Frauen zusammenhängen. Hinsichtlich einer erhöhten Rezidivrate unter Frauen könnte ein höheres Alter bei der Erstdiagnose von VHF eine Rolle spielen. Unter Frauen wird ein erst aufgetretenes VHF durchschnittlich fünf Jahre später als bei Männern diagnostiziert. Eine längere „diagnosis-to-ablation-time“ oder ausgeprägtere Komorbiditäten unter Patientinnen sind ebenfalls Faktoren, die zu einem Geschlechterunterschied führen könnten. Diese Faktoren wurden in der Studie von Hermida et al. allerdings ausgeschlossen, da hier keine signifikanten Unterschiede der Komorbiditäten und der „diagnosis-to-ablation-time“ bestehen. Andere Erklärungen greifen auf, dass nicht in den PV lokalisierte Trigger häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten und daher mit schlechteren Ablationsergebnissen verbunden sind [114]. Hierfür spricht auch eine Studie, welche nach Isolation von nicht PV Foki keine Geschlechter spezifischen Unterschiede feststellt [115]. Zuletzt könnten auch Sexualhormone ein beeinflussender Faktor sein [112].

Möglicherweise profitieren weibliche Patienten von extensiveren und angepassten Ablationsmethoden sowie einer verbesserten Indikationsstellung für Ablationen und Reablationen. Das Bewusstsein für geschlechterspezifische Unterschiede und ein vermehrter Fokus auf weibliche Patienten in zukünftigen prospektiven, multizentrischen Studien ist unerlässlich, um Verbesserungsansätze zu entwickeln und zu prüfen.

Bei einem Anstieg der VHF-Inzidenz und Prävalenz im höheren Patientenalter, mit gleichzeitigem Anstieg von weiteren kardiovaskulären Komorbiditäten ist es wichtig die PVI und speziell KB-Ablationen hinsichtlich Sicherheit und Effektivität in allen Altersgruppen, auch im höheren Alter zu untersuchen.

Wir stellten im Vergleich der Altersgruppen unter 70 Jahren und über 70 Jahren keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Arrhythmie-freien Überlebenszeit fest (s. Abschnitt 3.2.3). Die Effektivität der PVI scheint unabhängig von unterschiedlichen Altersgruppen gleich gut zu sein und ist auch im höheren Alter gewährleistet. Andere Studien zeigen ebenfalls, dass es hinsichtlich des Auftretens eines VHF-Rezidivs keine signifikanten Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patientengruppen gibt [116], sodass sich unsere Ergebnisse mit der aktuellen Studienlage decken. Es kann zudem kein Unterschied hinsichtlich der Effektivität einer KB-Ablation im Vergleich zu anderen Ablationsmethoden festgestellt werden. Wir können mit unseren Daten keine Aussage zur Sicherheit der durchgeführten KB-Ablation treffen. Hier wären weitere Studien notwendig die intra- und

postprozedurale Risiken und Komplikationen untersuchen und hier ggf. auch Ablationsmethoden untereinander vergleichen.

Es ist durch den bisherigen Wissenstand der Pathogenese von VHF bekannt, dass VHF bestimmte Substrate, vorallem strukturelles- und elektrisches Remodelling, benötigt, um zu entstehen und zu persistieren. Hierbei kann VHF selbst zu fortschreitendem Remodelling und damit zu Progression der VHF-Episoden führen (s. Abschnitt 1.1.3). Auf diesem Hintergrund der Pathogenese ist anzunehmen, dass eine frühere Therapie von VHF, mit weniger stattgehabtem Remodelling, mit einem besseren Outcome, also einer niedrigeren Rezidivrate verbunden ist. Studien zeigen für unterschiedliche Therapien von VHF, wie die medikamentöse Kardioversion durch Flecainid oder Amiodaron oder die elektrische Kardioversion bessere Erfolgsraten bei seit Kurzem bestehenden VHF im Vergleich zu VHF, welches seit Längerem besteht [25]. In einem Großteil der aktuellen Studien wird auch für Katheterablationen eine bessere Effektivität bei PAF als bei persAF angegeben [117], [109] (vgl. folgender Abschnitt).

In unserer Studie haben wir die Patienten in zwei Gruppen PAF, also weniger als sieben Tage bestehendem VHF, und PersAF, also seit mehr als sieben Tage bestehendem VHF eingeteilt und diese hinsichtlich der Erfolgsrate nach Kryoablation verglichen. In der Gruppe der PersAF Patienten kam es in 24,1 % zu einem Rezidiv, in der Gruppe der PAF Patienten in 18,8 %. Dies bedeutet eine Erfolgsrate von 81,2 % für PAF Patienten und 76 % für PersAF Patienten. Die prozentuale Erfolgsrate für Patienten mit PAF liegt also höher als die der PersAF Patienten. Dieser Unterschied zeigt sich in der Kaplan Meier Analyse als nicht signifikant (Log Rank $p= 0,429$), (s. Abschnitt 3.2.4). Dieses Resultat ist passend zu einer Studie von Curnis et al., bei welcher unter 96 Patienten ebenfalls eine höhere Rezidivfreiheit nach Kryoablation der Patienten mit PAF nachgewiesen, allerdings ebenfalls ohne signifikanten Unterschied. Die Ursache für eine fehlende Signifikanz könnte am ehesten an der relativ geringen Patientenzahl liegen [118]. Im Unterschied hierzu zeigen diverse andere Studien eine signifikant höhere Effektivität für die Therapie von PAF, im Vergleich mit einer geringeren Effektivität bei der Therapie von PersAF und permanentem VHF. Ein fortgeschrittenes VHF oder persAF führt zu signifikant geringeren Erfolgsraten einer Katheterablation [117],[109]. Die RECABA Studie weist direkt nach Kryoablation für PAF und persAF nahezu gleiche Erfolgsraten auf. Im 15 Monats Follow-up liegt die Langzeit Erfolgsrate jedoch mit 78,9% höher für PAF als für persAF mit 70,9% [119]. Auch weitere Studien zeigen für Kryoablationen signifikant bessere Erfolgsraten ein als auch fünf Jahre

nach Ablation für PAF als für persAF [120],[121]. In einer ein Jahres Follow-up Studie zur neueren Pulsfeldablation zeigt sich bei PAF Patienten ebenfalls eine höhere Rezidiv-Freiheit von 81,6 % und bei persAF Patienten eine Rezidiv-Freiheit von 71,5 % nach einem Jahr [122].

Andererseits zeigte eine Studie aus Canada unter 3768 Patienten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich mit VHF assoziierten Hospitalisierungen zwischen PAF und PersAF ein Jahr nach einmalig durchgeführter Katheterablation [123]. In beiden Gruppen konnte eine 48-prozentige Reduktion der mit VHF zusammenhängenden Hospitalisierungen nach Ablation verzeichnet werden [123]. Auch eine aktuelle Metaanalyse aus 2024 mit 4998 Patienten, welche thermale Ablationen mit der Pulsfeldablation vergleicht stellt insgesamt keinen signifikanten Unterschied im Therapieerfolg zwischen PAF und persAF fest [124].

Unterschiede der Effektivität von Katheterablationen bei PAF oder persAF würden für eine Anpassung der Therapie an die Art des VHF sprechen. Beispielsweise für den frühen Einsatz einer Ablationstherapie bei erstauftgetretenem PAF oder eine erweiterte Ablationstherapie bei persAF oder permanentem VHF. Außerdem kann die Prognose für die Rezidiv-Freiheit mit diesem Wissen noch spezifischer bestimmt werden und damit Patienten und Ärzten die Entscheidung zum Zeitpunkt und Art der Therapie erleichtern. Es ist daher für die Zukunft sinnvoll, den Unterschied zwischen Patienten mit PAF und PersAF, hinsichtlich der Rezidivfreiheit post-Ablation, weiter zu untersuchen. Hierbei bräuchte es insbesondere Studien mit größeren Patientenkollektiven, Metaanalysen und neue Daten zu neuen Ablationsmethoden wie der Pulsfeldablation und neueren Kathetermodellen.

4.1 Ausblick

Durch den demographischen Wandel sowie einem Anstieg vieler für VHF beschriebene Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes Mellitus oder Hypertonie, ist in Zukunft eine stetige Zunahme von Patienten mit VHF zu erwarten. Neben der wachsenden Patientenzahl kann auch eine Veränderung des Patientenlientels hin zu älteren, kränkeren Patienten mit mehr kardiovaskulären Risikofaktoren erwartet werden. Mit einer wachsenden Inzidenz von VHF in unsere Gesellschaft und Patienten mit höherem Risikoprofil, wird es immer wichtiger Patienten eine effektive und sichere Therapie zu bieten. Hierfür ist es notwendig neue Therapiemethoden und Kathetermodelle zu testen, weiterzuentwickeln, zu vergleichen und gegebenenfalls zukünftig zu etablieren.

Hinsichtlich der hohen Prävalenz von VHF und des zu erwartenden weiteren Anstiegs der Prävalenz in der Bevölkerung könnte ein systematisches Screening zur Früherkennung von VHF in Zukunft zu einer besseren Prognose führen. In der aktuellen Leitlinie wird bereits eine Rhythmuskontrolle zum VHF-Screening, bei erfolgtem Arztkontakt, unter allen Patienten die älter als 65 Jahre sind empfohlen (Empfehlungsgrad I). Ein populationsbasiertes Screening wird für Patienten >75 Jahren, oder Patienten >65 Jahren und zusätzlichen Risikofaktoren nach CHA2DS2-VA- Score empfohlen (Empfehlungsgrad IIa). Die Kosten versus Nutzen Abwägung ist schwierig. Ein VHF-Screening kann die Prognose verbessern und das Risiko für Tod, Schlaganfälle, Herzinfarkt oder andere thromboembolische Ereignisse verringern. Es ist allerdings schwierig genaue Populationsgruppen, Methoden und Zeiträume des Screenings festzulegen. In Zukunft könnten sich hier durch den technischen Fortschritt neue Möglichkeiten bieten. Neue Geräte beispielsweise Smartwatches und andere kleine, tragbare EKG-Geräte könnten eine größere Rolle spielen und in die Diagnostik von VHF fest etabliert werden [99].

Zudem von in Zukunft zunehmender Bedeutung ist die Prävention von VHF. Prävention von VHF kann deutlich die Lebensqualität der Patienten verbessern und gleichzeitig Kosten des Gesundheitssystems wie auch Sozialkosten reduzieren. Prävention beginnt bei einem aktiven, gesunden Lebensstil ohne übermäßigen Alkoholkonsum und einem normalen Körpergewicht. Hier könnten politisch getroffene Entscheidungen, die diesen gesunden Lebensstil promoten und informieren helfen. Desweiteren sind eine frühe, optimale Blutdruckeinstellung und eine frequenzregulierende Therapie bei Herzinsuffizienz Patienten die wichtigsten Maßnahmen der Mediziner, um ein Fortschreiten der kardiovaskulären Erkrankungen zu verhindern. Als Arzt ist es wichtig Patienten auch den vorbeugenden Therapieaspekt zu erklären, um eine möglichst gute Compliance zu erzielen und somit Folgeschäden zu verhindern bevor diese entstehen [99].

Wie in der Option Studie gezeigt (s. Abschnitt 4), könnte der interventionelle Vorhofohrverschluss in Zukunft eine effektive und, im Vergleich zu der oralen Antikoagulation, risikoärmere Therapie sein, um thromboembolische Ereignisse und Schlaganfälle zu vermeiden [104]. Gerade in der wachsenden Gruppe von älteren, sturzgefährdeten Patienten ist das geringere Blutungsrisiko von zunehmender Bedeutung. Eine gut mögliche kombinierte Durchführung des Vorhofohrverschlusses in einem Eingriff mit der Katheterablation wäre zudem für das Krankenhaus und den Patienten gut umzusetzen und kosten- sowie zeitsparend. Auch eine geringere Notwendigkeit von Folgeeingriffen

durch klinisch relevante Blutungen würden Kapazitäten und Kosten des Gesundheitssystems einsparen.

Gerade in dem Gebiet der Katheter Entwicklung und dem Ausbau neuer Technologien steckt viel Potential und es bieten sich viele Möglichkeiten für Progress in der VHF-Therapie. Im August 2023 wurde von Boston Scientific das neueste Model, der POLARxFit herausgebracht. Dieser Ballon hat eine variable Größe von 28mm oder 31mm und ist somit besser an die individuelle Anatomie des Patienten anpassbar. Hierdurch könnte beispielsweise die Kontaktfläche an den PV optimiert werden und damit eventuell eine geringere Rezidivrate von VHF erzielt werden.

Desweiteren existiert bereits eine neue Technologie, die Pulsfeldablation (Pulsed-field ablation), bei welcher im Gegensatz zur Kryo- oder RF- Ablation sehr kurze elektrische Impulse abgegeben werden. Hierbei wird also nicht thermische Energie, sondern hochenergetische Impulse verwendet. Durch diese kann die Zellmembran der Myokardzellen destabilisiert werden und zu deren Zelltod führen. Die verschiedenen Resistenzen unterschiedlicher Zellen ermöglichen die gezielte Ablation der Myokardzellen, ohne andere Zellen ungewollt zu schädigen. Thermische Komplikationen wie Pulmonalvenenstenosen, Phrenicus-Paresen oder Verletzungen des Ösophagus, werden vermieden. Diese Methode könnte für die Zukunft, laut aktueller Studienlage, eine schnellere, sicherere und kardioselektivere Ablation ermöglichen. In der Pulsed AF Pivotal Studie konnte die Pulsfeldablation hinsichtlich der Effektivität bereits mit anderen etablierten Ablationsmethoden gleichgesetzt werden [125]. Auch im MANIFEST-PF Register, welches 1568 Patienten einschloss, erwies sich die Pulsfeldablation, mit einer 12Monats Rezidiv-Freiheit von 78%, gegenüber anderen Ablationsmethoden als nicht unterlegen. Auch hinsichtlich der Sicherheit zeigte sich hier eine niedrige Komplikationsrate von 1,9% ohne Ereignisse einer Pulmonalvenenstenose oder Ösophagusverletzung [122]. Bei dieser schnellen Entwicklung neuer Technologien ist es essenziell in zukünftigen Studien zu prüfen, ob derartige neue Methoden gegenüber den bisher etablierten Therapien einen Sicherheits- und/oder Effektivitätsvorteil bieten.

Neben der Suche nach neuen interventionellen Methoden sollte auch weiterhin nach neuen medikamentösen Therapien von VHF gesucht werden. Medikamente, die zur VHF-Therapie

eingesetzt werden, haben immer noch eine Vielzahl an Nebenwirkungen, sodass sich hier ebenfalls Potenzial für Verbesserungen bietet.

Außerdem ist, neben neueren Interventionen und Verfahren, der Zeitpunkt der Empfehlung und Durchführung der Ablationstherapie interessant. Die aktuelle Leitlinie von 2024 empfiehlt in bestimmten Situationen bereits eine Ablationstherapie als Erstlinientherapie von symptomatischem VHF, beispielsweise nach fehlgeschlagener medikamentöser Therapie (Grad I Empfehlung). Bei paroxysmalem VHF ist die Ablationsbehandlung als

Erstlinientherapie in den europäischen Leitlinien mit einem Grad IIa Empfehlung dargestellt [126]. Untersucht man die aktuelle Studienlage zeigt ein Großteil der Studien eine bessere Effektivität nach einer Katheterablation von PAF als von persAF. Zukünftige Studien und Metaanalysen, die eine eventuelle bessere Effektivität nach Ablation von PAF als von persAF bestätigen könnten, würden den Vorteil einer frühen Katheterablation und der Katheterablation als Erstlinientherapie darstellen. Dies könnte zu einer Anpassung der Erstlinientherapie von VHF führen, bei der aktuell häufig die medikamentöse Therapie im Vordergrund steht. Weiterführend wäre auch der Vergleich der Effektivität von Katheterablationen, insbesondere der neueren Kryo- und Pulsfeldablationen, bei permanentem VHF interessant. Auf Basis dieser Studien könnte ein angepasster Zeitpunkt zur Verbesserung der Effektivität führen.

Überdies könnte eine Ausdehnung der Ablationstherapie, wie die zusätzliche Ablation von weiteren Lokalisationen außer den PV, beispielsweise die Ablation der atrialen posterioren Wand zu einer besseren Effektivität führen. Dies ist Inhalt zahlreicher Studien, die Studienlage ist jedoch nicht eindeutig. Ein Großteil der Studien zeigt allerdings für persAF bessere Ergebnisse nach der kombinierten PVI mit linkem posteriorem Atrium [127]. Für die Pulsfeldablation konnten bisher keine deutlichen Vorteile für die kombinierte Ablation mit posteriorem Atrium gezeigt werden [128].

4.2 Limitationen

Die Ergebnisse basieren auf eine monozentrische, prospektive Studie mit einer limitierten Anzahl von Patienten. Es handelt sich bei dieser Studie um eine Überlebenszeitanalyse. Die Patienten wurden nicht randomisiert, sodass sich die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer

Basischarakteristika teilweise unterscheiden. Dennoch wurden die Basischarakteristika retrospektiv ermittelt, analysiert und unterscheiden sich nicht signifikant.

Eine weitere Limitation sind Unterschiede im Erfahrungslevel der Operateure, die sich vor allem auf intraprozedurale Daten auswirken, jedoch auch Effektivität und Langzeiterfolg beeinflussen können. Allerdings wurde die PVI ausschließlich von in KB-Ablationen erfahrenen Operateuren durchgeführt. Ein geringer Teil der Patienten ist weder zum Followup Termin in der Rhythmussprechstunde des UKSH Lübeck noch bei dem behandelnden niedergelassenen Arzt erschienen. Bei diesen Patienten erfolgte keine EKG-Dokumentation von Rezidiven oder Sinusrhythmus, sondern lediglich die Erfragung von Symptomen und aktuellen Medikamenten in einem Telefongespräch. Die Verlässlichkeit und Vollständigkeit der telefonisch erhobenen Angaben der Patienten blieben jedoch ohne Bestätigung ärztlicher Befunde unklar.

Insbesondere in den Subgruppen Analysen wie die Art der Rhythmusstörung und der Analyse der aufgetreten Rezidive sind die Ergebnisse durch die geringe Patientenzahl nur limitiert zu interpretieren. Zum Zeitpunkt der Planung der vorliegenden Studie waren keine Daten zum 1-Jahres Outcome nach Katheterablation mittels des POLARx Katheterablationssystems vorhanden. Aus diesem Grund war eine adäquate Fallzahlkalkulation nicht durchführbar. Die Daten der vorliegenden Studie können zur Fallzahlkalkulation weiterer Folgestudien herangezogen werden.

Weiterhin ist die Art der Rhythmusstörung, sofern sie nicht offiziell durch EKG und oder durch Ärzte dokumentiert ist schwierig objektivierbar. Hier können, insbesondere bei telefonischer Datenerhebung, Fehler hinsichtlich der dokumentierten Rhythmusstörungen auftreten.

Innerhalb der Analyse unterschiedlicher Gruppen wie Männer und Frauen und unterschiedlicher Altersgruppen wurde kein erneuter Vergleich der Basischarakteristika durchgeführt. Es ist also nicht eindeutig gesichert, dass festgestellte Unterschiede durch signifikante Abweichungen in den Basischarakteristika liegen.

7 Zusammenfassung

VHF spielt als die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung mit steigender Prävalenz und Inzidenz und einhergehend mit einer erhöhten Mortalität, eine wesentliche Rolle in unserem Gesundheitssystem und insgesamt in unserer Gesellschaft. Es ist daher essenziell, neben präventiven Maßnahmen, die Therapien von VHF stetig anzupassen und zu verbessern. Ziel dieser Arbeit ist es, den zu dem Zeitpunkt neu erschienenen POLARx Katheter, mit dem schon etablierten Kathetermodell Arctic front advance pro 4, hinsichtlich ihrer Effektivität zu vergleichen.

Hierzu wurden zwei Gruppen von Patienten, mit insgesamt 205 Patienten, hinsichtlich ihrer 12-monatigen Rezidiv-Freiheit von VHF verglichen. Alle Patienten hatten aufgrund von medikamentöser-therapierefraktärem, PAF oder kürzlich aufgetretenem PersAF (< 3 Monaten) eine PVI mittels KB in der Klinik für Rhythmologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck erhalten. Die erste Gruppe besteht aus den 103 aufeinanderfolgenden Patienten, die im Zeitraum von August 2020 bis November 2021 eine PVI mit dem POLARx KB erhalten haben. Dieser Zeitraum ergab sich obligat, da hier die ersten PVI mittels POLARx KB an der Universität zu Lübeck durchgeführt wurden. Als Kontrollgruppe dienen 102 aufeinanderfolgende Patienten, die unmittelbar zuvor, zwischen dem November 2019 und Juli 2020 mit dem AF-CB4 von Medtronic ablatiert wurden (vgl. Abb. 4). Nach 12 Monaten wurde ein Rhythmus Follow-up durchgeführt und das arrhythmiefreie Überleben beider Gruppen mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Zwischen den beiden Kathetermodellen AF-CB4 und POLARx konnte, hinsichtlich der 12monatigen Rezidiv-freien Überlebenszeit, kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Beide Kathetermodelle sind für Patienten mit terapierefraktärem PAF oder kürzlich aufgetretenem PersAF gleich effektiv. Unter den (post-Ablation) aufgetretenen Rezidiven war der Anteil von paroxysmalen atrialen Tachykardien, im Vergleich zu persistierenden atrialen Tachykardien, in beiden Gruppen höher als prä-Ablation. Patienten könnten also durch Katheterablationen auch von einem Downgrading der Arrhythmie profitieren, wenn die Arrhythmiefreiheit nicht erreicht ist. Bezüglich einer orale Antikoagulation als auch antiarrhythmischen Therapie nach 12 Monaten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zwischen weiblichen und männlichen Patienten konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Effektivität der Ablation, gemessen als 12monatige Rezidiv-Freiheit, beobachtet werden, auch wenn unter weiblichen Patienten

prozentual mehr Rezidive auftraten. Zwischen verschiedenen Altersgruppen, unter 70 Jahre alt und über 70 Jahre alt, konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Effektivität der Ablation, gemessen als 12-monatige Rezidiv-Freiheit, gezeigt werden. Zuletzt konnte zwischen den Arten der erstdiagnostizierten Rhythmusstörung, d.h. persistierendem - oder paroxysmalem Vorhofflimmern, konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Effektivität der Ablation, gemessen als 12-monatige Rezidiv-Freiheit, beobachtet werden.

Die Ergebnisse beziehen sich auf eine monozentrische Studie mit einer, insbesondere in den Analysen der Subgruppen kleinen Patientenzahl, sodass die Aussagekraft hierdurch limitiert ist. Unsere ermittelte prozentuale Rezidiv-Freiheit deckt sich mit Daten zur Rezidiv-Freiheit nach Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon aus bisherigen Studien. Betreffend gleiche Effektivität innerhalb unterschiedlicher Altersgruppen sind unsere Daten übereinstimmend mit anderen Studien. Im Hinblick auf geschlechterspezifische Unterschiede wurde in den meisten Studien eine schlechtere Effektivität unter weiblichen Patienten gezeigt, dieser Unterschied ist allerdings nicht in allen Studien signifikant. Unter den Rezidiven (postAblation) zeigt sich ein höherer Anteil von paroxysmalen atrialen Tachykardien als vor der Ablation, diese Aussage ist bei einer Patientenzahl von 41 limitiert und es gibt bisher meines Wissens keine Studien mit äquivalenten Inhalten. Zwischen persistierendem oder proxymalen Vorhofflimmern konnte kein signifikanter Unterschied auf die Effektivität der Ablation gezeigt werden, welches konträr zu den Ergebnissen eines Großteils bisheriger Studien ist.

8 Literaturverzeichnis

- [1] J. G. Andrade *u. a.*, „Cryoballoon Ablation as Initial Treatment for Atrial Fibrillation“, *Journal of the American College of Cardiology*, Bd. 78, Nr. 9, S. 914–930, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.038.
- [2] P. S. Wild *u. a.*, „Die Gutenberg Gesundheitsstudie“, *Bundesgesundheitsbl.*, Bd. 55, Nr. 6–7, S. 824–830, Juni 2012, doi: 10.1007/s00103-012-1502-7.
- [3] G. Hindricks *u. a.*, „2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS)“, *European Heart Journal*, Bd. 42, Nr. 5, S. 373–498, Feb. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [4] K.-H. Kuck *u. a.*, „Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation“, *N Engl J Med*, Bd. 374, Nr. 23, S. 2235–2245, Juni 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1602014.
- [5] E. Aliot *u. a.*, „An international survey of physician and patient understanding, perception, and attitudes to atrial fibrillation and its contribution to cardiovascular disease morbidity and mortality“, *Europace*, Bd. 12, Nr. 5, S. 626–633, Mai 2010, doi: 10.1093/europace/euq109.
- [6] R. B. Schnabel, S. Wilde, P. S. Wild, T. Munzel, und S. Blankenberg, „Atrial Fibrillation“, *Deutsches Ärzteblatt international*, Apr. 2012, doi: 10.3238/arztebl.2012.0293.
- [7] H. Stefansdottir, T. Aspelund, V. Gudnason, und D. O. Arnar, „Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections“, *EP Europace*, Bd. 13, Nr. 8, S. 1110–1117, Aug. 2011, doi: 10.1093/europace/eur132.
- [8] S. S. Chugh *u. a.*, „Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study“, *Circulation*, Bd. 129, Nr. 8, S. 837–847, Feb. 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- [9] B. P. Krijthe *u. a.*, „Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060“, *Eur Heart J*, Bd. 34, Nr. 35, S. 2746–2751, Sep. 2013, doi: 10.1093/eurheartj/eh280.
- [10] A. Di Carlo *u. a.*, „Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project“, *Europace*, Bd. 21, Nr. 10, S. 1468–1475, Okt. 2019, doi: 10.1093/europace/euz141.

- [11] D. M. Lloyd-Jones *u. a.*, „Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study“, *Circulation*, Bd. 110, Nr. 9, S. 1042–1046, Aug. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
- [12] M. Vaquero, D. Calvo, und J. Jalife, „Cardiac fibrillation: From ion channels to rotors in the human heart“, *Heart Rhythm*, Bd. 5, Nr. 6, S. 872–879, Juni 2008, doi: 10.1016/j.hrthm.2008.02.034.
- [13] A. Lindinger und T. Paul, Hrsg., *EKG im Kindes- und Jugendalter*, 7. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2017, S. b-003-128227. doi: 10.1055/b-003-128227.
- [14] S. Rolf und M. Möckel, „273e Grundlagen der Elektrophysiologie“, in *Harrisons Innere Medizin*, 19. Auflage., N. Suttrop, M. Möckel, B. Siegmund, und M. Dietel, Hrsg., ABW Verlag, 2016. Zugegriffen: 11. Oktober 2022. [Online]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/cockpits/0/0/coHarrison0004/4-75>
- [15] *Harrisons Innere Medizin. Register: Innere Medizin*, 19. Auflage, in Zusammenarbeit mit der Charité. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2016.
- [16] H. Calkins *u. a.*, „2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation“, *Heart Rhythm*, Bd. 14, Nr. 10, S. e275–e444, Okt. 2017, doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- [17] J. W. Waks, Clinical Fellow in Cardiac Electrophysiology, Harvard Medical School, Harvard-Thorndike Electrophysiology Institute and Arrhythmia Service, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, US, M. E. Josephson, und Dana Professor of Medicine, Harvard Medical School, ChieCardiovascular Division, „Mechanisms of Atrial Fibrillation – Reentry, Rotors and Reality“, *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, Bd. 3, Nr. 2, S. 90, 2014, doi: 10.15420/aer.2014.3.2.90.
- [18] S. Lee, C. M. Khrestian, J. Sahadevan, und A. L. Waldo, „Reconsidering the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation“, *Heart Rhythm*, Bd. 17, Nr. 11, S. 1976–1983, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.017.
- [19] U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof, und A. Goette, „Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal“, *Physiol Rev*, Bd. 91, Nr. 1, S. 265–325, Jan. 2011, doi: 10.1152/physrev.00031.2009.
- [20] M. Haïssaguerre *u. a.*, „Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins“, *N Engl J Med*, Bd. 339, Nr. 10, S. 659–666, Sep. 1998, doi: 10.1056/NEJM199809033391003.

- [21] P. Santangeli und F. E. Marchlinski, „Techniques for the provocation, localization, and ablation of non–pulmonary vein triggers for atrial fibrillation“, *Heart Rhythm*, Bd. 14, Nr. 7, S. 1087–1096, Juli 2017, doi: 10.1016/j.hrthm.2017.02.030.
- [22] C. Ozcan, J. B. Strom, J. B. Newell, M. C. Mansour, und J. N. Ruskin, „Incidence and predictors of atrial fibrillation and its impact on long-term survival in patients with supraventricular arrhythmias“, *Europace*, Bd. 16, Nr. 10, S. 1508–1514, Okt. 2014, doi: 10.1093/europace/euu129.
- [23] X. Sheng *u. a.*, „Prevention and Reversal of Atrial Fibrillation Inducibility and Autonomic Remodeling by Low-Level Vagosympathetic Nerve Stimulation“, *Journal of the American College of Cardiology*, Bd. 57, Nr. 5, S. 563–571, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.034.
- [24] M. A. Allesie *u. a.*, „Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation“, *Circulation*, Bd. 103, Nr. 5, S. 769–777, Feb. 2001, doi: 10.1161/01.cir.103.5.769.
- [25] M. C. E. F. Wijffels, C. J. H. J. Kirchhof, R. Dorland, und M. A. Allesie, „Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation: A Study in Awake Chronically Instrumented Goats“, *Circulation*, Bd. 92, Nr. 7, S. 1954–1968, Okt. 1995, doi: 10.1161/01.CIR.92.7.1954.
- [26] R. G. Tieleman *u. a.*, „Verapamil Reduces Tachycardia-Induced Electrical Remodeling of the Atria“, *Circulation*, Bd. 95, Nr. 7, S. 1945–1953, Apr. 1997, doi: 10.1161/01.CIR.95.7.1945.
- [27] S. Nattel, B. Burstein, und D. Dobrev, „Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications“, *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*, Bd. 1, Nr. 1, S. 62–73, Apr. 2008, doi: 10.1161/CIRCEP.107.754564.
- [28] J. V. Jayachandran, D. P. Zipes, J. Weksler, und J. E. Olgin, „Role of the Na⁺/H⁺ Exchanger in Short-Term Atrial Electrophysiological Remodeling“, *Circulation*, Bd. 101, Nr. 15, S. 1861–1866, Apr. 2000, doi: 10.1161/01.CIR.101.15.1861.
- [29] L. G. Morgan *u. a.*, „A novel technique for isolating functional mast cells from the heart“, *Inflamm. res.*, Bd. 57, Nr. 5, S. 241–246, Mai 2008, doi: 10.1007/s00011-007-7059-5.
- [30] D. Corradi *u. a.*, „Heme oxygenase-1 expression in the left atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease: its regional relationship with structural remodeling“, *Human Pathology*, Bd. 39, Nr. 8, S. 1162–1171, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.humpath.2007.12.007.

- [31] T. M. Spencer *u. a.*, „Fibroblasts Slow Conduction Velocity in a Reconstituted Tissue Model of Fibrotic Cardiomyopathy“, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, Bd. 3, Nr. 11, S. 3022–3028, Nov. 2017, doi: 10.1021/acsbiomaterials.6b00576.
- [32] S. P. J. Krul *u. a.*, „Atrial Fibrosis and Conduction Slowing in the Left Atrial Appendage of Patients Undergoing Thoracoscopic Surgical Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation“, *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*, Bd. 8, Nr. 2, S. 288–295, Apr. 2015, doi: 10.1161/CIRCEP.114.001752.
- [33] B. J. Hansen *u. a.*, „Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts“, *Eur Heart J*, Bd. 36, Nr. 35, S. 2390–2401, Sep. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv233.
- [34] M. Ozaydin *u. a.*, „Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study“, *European Heart Journal*, Bd. 34, Nr. 8, S. 597–604, Feb. 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehs423.
- [35] R. Rodrigo *u. a.*, „A Randomized Controlled Trial to Prevent Post-Operative Atrial Fibrillation by Antioxidant Reinforcement“, *Journal of the American College of Cardiology*, Bd. 62, Nr. 16, S. 1457–1465, Okt. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.014.
- [36] A. Gutierrez und D. R. Van Wagoner, „Oxidant and Inflammatory Mechanisms and Targeted Therapy in Atrial Fibrillation: An Update“, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, Bd. 66, Nr. 6, S. 523–529, Dez. 2015, doi: 0.1097/FJC.0000000000000313.
- [37] E. J. Benjamin, D. Levy, S. M. Vaziri, R. B. D’Agostino, A. J. Belanger, und P. A. Wolf, „Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study“, *JAMA*, Bd. 271, Nr. 11, S. 840–844, März 1994.
- [38] L. Frost, L. J. Hune, und P. Vestergaard, „Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study“, *The American Journal of Medicine*, Bd. 118, Nr. 5, S. 489–495, Mai 2005, doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.031.
- [39] T. J. Wang, „Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation“, *JAMA*, Bd. 292, Nr. 20, S. 2471, Nov. 2004, doi: 10.1001/jama.292.20.2471.
- [40] V. Allan *u. a.*, „Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation?: A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32

- populationbased cohorts of 20 million participants“, *Thromb Haemost*, Bd. 117, Nr. 05, S. 837–850, 2017, doi: 10.1160/TH16-11-0825.
- [41] J. L. Pallisgaard *u. a.*, „Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study“, *Eur J Prev Cardiol*, Bd. 23, Nr. 6, S. 621–627, Apr. 2016, doi: 10.1177/2047487315599892.
- [42] J. Lindhardsen *u. a.*, „Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study“, *BMJ*, Bd. 344, Nr. mar08 2, S. e1257–e1257, März 2012, doi: 10.1136/bmj.e1257.
- [43] O. Ahlehoff *u. a.*, „Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study“, *European Heart Journal*, Bd. 33, Nr. 16, S. 2054–2064, Aug. 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehr285.
- [44] L. Emilsson, J. G. Smith, J. West, O. Melander, und J. F. Ludvigsson, „Increased risk of atrial fibrillation in patients with coeliac disease: a nationwide cohort study“, *European Heart Journal*, Bd. 32, Nr. 19, S. 2430–2437, Okt. 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehr167.
- [45] A. C. van der Burgh, S. Geurts, M. A. Ikram, E. J. Hoorn, M. Kavousi, und L. Chaker, „Bidirectional Association Between Kidney Function and Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study“, *JAHA*, Bd. 11, Nr. 10, S. e025303, Mai 2022, doi: 10.1161/JAHA.122.025303.
- [46] R. B. Schnabel *u. a.*, „Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study“, *The Lancet*, Bd. 373, Nr. 9665, S. 739–745, Feb. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60443-8.
- [47] D. Conen, „Alcohol Consumption and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women“, *JAMA*, Bd. 300, Nr. 21, S. 2489, Dez. 2008, doi: 10.1001/jama.2008.755.
- [48] M. Knuiman *u. a.*, „A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study“, *Eur J Epidemiol*, Bd. 29, Nr. 3, S. 181–190, März 2014, doi: 10.1007/s10654-013-9875-y.
- [49] W. T. O’Neal, E. Z. Soliman, W. Qureshi, A. Alonso, S. R. Heckbert, und D. Herrington, „Sustained pre-hypertensive blood pressure and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis“, *Journal of the American Society of Hypertension*, Bd. 9, Nr. 3, S. 191–196, März 2015, doi: 10.1016/j.jash.2015.01.001.
- [50] S. Mora, A. O. Akinkuolie, R. K. Sandhu, D. Conen, und C. M. Albert,

- „Paradoxical Association of Lipoprotein Measures With Incident Atrial Fibrillation“, *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*, Bd. 7, Nr. 4, S. 612–619, Aug. 2014, doi: 10.1161/CIRCEP.113.001378.
- [51] A. Alonso *u. a.*, „Blood Lipids and the Incidence of Atrial Fibrillation: The MultiEthnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study“, *JAHA*, Bd. 3, Nr. 5, S. e001211, Sep. 2014, doi: 10.1161/JAHA.114.001211.
- [52] D. Conen *u. a.*, „A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women“, *European Heart Journal*, Bd. 31, Nr. 14, S. 1730–1736, Juli 2010, doi: 10.1093/eurheartj/ehq146.
- [53] R. B. Schnabel *u. a.*, „Relation of Multiple Inflammatory Biomarkers to Incident Atrial Fibrillation“, *The American Journal of Cardiology*, Bd. 104, Nr. 1, S. 92–96, Juli 2009, doi: 10.1016/j.amjcard.2009.02.053.
- [54] J. G. Smith *u. a.*, „Assessment of Conventional Cardiovascular Risk Factors and Multiple Biomarkers for the Prediction of Incident Heart Failure and Atrial Fibrillation“, *Journal of the American College of Cardiology*, Bd. 56, Nr. 21, S. 1712–1719, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.049.
- [55] G. Herold, *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung: 2021: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Gerd Herold, 2021.
- [56] G. Hindricks *u. a.*, „2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS)“, *European Heart Journal*, Bd. 42, Nr. 5, S. 373–498, Feb. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [57] G. J. Wynn *u. a.*, „The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification“, *Europace*, Bd. 16, Nr. 7, S. 965–972, Juli 2014, doi: 10.1093/europace/eut395.
- [58] Y.-Y. Zhang *u. a.*, „Predictors of Progression of Recently Diagnosed Atrial Fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)–United States Cohort“, *The American Journal of Cardiology*, Bd. 112, Nr. 1, S. 79–84, Juli 2013, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.056.
- [59] P. Kirchhof *u. a.*, „Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation“, *N Engl J Med*, Bd. 383, Nr. 14, S. 1305–1316, Okt. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2019422.

- [60] I. C. Van Gelder *u. a.*, „A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation“, *N Engl J Med*, Bd. 347, Nr. 23, S. 1834–1840, Dez. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa021375.
- [61] J. S. Steinberg *u. a.*, „Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study“, *Circulation*, Bd. 109, Nr. 16, S. 1973–1980, Apr. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000118472.77237.FA.
- [62] A. B. Curtis *u. a.*, „Clinical factors that influence response to treatment strategies in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study“, *Am Heart J*, Bd. 149, Nr. 4, S. 645–649, Apr. 2005, doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.038.
- [63] R. L. McNamara, L. J. Tamariz, J. B. Segal, und E. B. Bass, „Management of Atrial Fibrillation: Review of the Evidence for the Role of Pharmacologic Therapy, Electrical Cardioversion, and Echocardiography“, *Ann Intern Med*, Bd. 139, Nr. 12, S. 1018, Dez. 2003, doi: 10.7326/0003-4819-139-12-200312160-00012.
- [64] C. T. January *u. a.*, „2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society“, *Circulation*, Bd. 130, Nr. 23, S. 2071–2104, Dez. 2014, doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
- [65] R. D. Lopes *u. a.*, „Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation“, *Journal of the American College of Cardiology*, Bd. 71, Nr. 10, S. 1063–1074, März 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
- [66] K. Vlachos, K. P. Letsas, P. Korantzopoulos, T. Liu, M. Efremidis, und A. Sideris, „A review on atrioventricular junction ablation and pacing for heart rate control of atrial fibrillation“, *J Geriatr Cardiol*, Bd. 12, Nr. 5, S. 547–554, Sep. 2015, doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.05.005.
- [67] M. Chimienti, M. T. Cullen, und G. Casadei, „Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: report from the Flecainide and Propafenone Italian Study Investigators“, *Am J Cardiol*, Bd. 77, Nr. 3, S. 60A-75A, Jan. 1996, doi: 10.1016/s0002-9149(97)89119-9.

- [68] G. C. Markey, N. Salter, und J. Ryan, „Intravenous Flecainide for Emergency Department Management of Acute Atrial Fibrillation“, *J Emerg Med*, Bd. 54, Nr. 3, S. 320–327, März 2018, doi: 10.1016/j.jemermed.2017.11.016.
- [69] P. Chevalier, A. Durand-Dubief, H. Burri, M. Cucherat, G. Kirkorian, und P. Touboul, „Amiodarone versus placebo and class ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis“, *Journal of the American College of Cardiology*, Bd. 41, Nr. 2, S. 255–262, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0735-1097(02)02705-5.
- [70] L. D. Bash *u. a.*, „Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Cardioversion by Vernakalant and Comparators in Patients with Atrial Fibrillation“, *Cardiovasc Drugs Ther*, Bd. 26, Nr. 2, S. 167–179, Apr. 2012, doi: 10.1007/s10557-0126374-4.
- [71] P. Alboni *u. a.*, „Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the ‚pill-in-the-pocket‘ approach“, *N Engl J Med*, Bd. 351, Nr. 23, S. 2384–2391, Dez. 2004, doi: 10.1056/NEJMoa041233.
- [72] D. L. Packer *u. a.*, „Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial“, *J Am Coll Cardiol*, Bd. 61, Nr. 16, S. 1713–1723, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.064.
- [73] D. J. Wilber *u. a.*, „Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial“, *JAMA*, Bd. 303, Nr. 4, S. 333, Jan. 2010, doi: 10.1001/jama.2009.2029.
- [74] D. B. Mark *u. a.*, „Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial“, *JAMA*, Bd. 321, Nr. 13, S. 1275, Apr. 2019, doi: 10.1001/jama.2019.0692.
- [75] C. Blomström-Lundqvist *u. a.*, „Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial“, *JAMA*, Bd. 321, Nr. 11, S. 1059, März 2019, doi: 10.1001/jama.2019.0335.
- [76] O. M. Wazni *u. a.*, „Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial“, *JAMA*, Bd. 293, Nr. 21, S. 2634–2640, Juni 2005, doi: 10.1001/jama.293.21.2634.

- [77] J. Cosedis Nielsen *u. a.*, „Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation“, *N Engl J Med*, Bd. 367, Nr. 17, S. 1587–1595, Okt. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1113566.
- [78] A. Hakalahti, F. Biancari, J. C. Nielsen, und M. J. P. Raatikainen, „Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis“, *Europace*, Bd. 17, Nr. 3, S. 370–378, März 2015, doi: 10.1093/europace/euu376.
- [79] N. F. Marrouche *u. a.*, „Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure“, *N Engl J Med*, Bd. 378, Nr. 5, S. 417–427, Feb. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
- [80] P. Agasthi *u. a.*, „Catheter ablation for treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis“, *J Arrhythm*, Bd. 35, Nr. 2, S. 171–181, Apr. 2019, doi: 10.1002/joa3.12146.
- [81] S. Prabhu *u. a.*, „Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction“, *Journal of the American College of Cardiology*, Bd. 70, Nr. 16, S. 1949–1961, Okt. 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.041.
- [82] N. Dagues *u. a.*, „Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. A Systematic Review and Meta-Analysis“, *Journal of Cardiac Failure*, Bd. 17, Nr. 11, S. 964–970, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.cardfail.2011.07.009.
- [83] F. H. M. Wittkamp *u. a.*, „Technique of pulmonary vein isolation by catheter ablation“, *Neth Heart J*, Bd. 10, Nr. 5, S. 241–244, Mai 2002.
- [84] L. Iden *u. a.*, „Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenzablation“, *Herzschr Elektrophys*, Bd. 32, Nr. 3, S. 395–405, Sep. 2021, doi: 10.1007/s00399-021-00794-z.
- [85] V. Y. Reddy *u. a.*, „Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force–Sensing Irrigated Catheter for Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study“, *Circulation*, Bd. 132, Nr. 10, S. 907–915, Sep. 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014092.

- [86] W. Ullah *u. a.*, „Randomized trial comparing pulmonary vein isolation using the SmartTouch catheter with or without real-time contact force data“, *Heart Rhythm*, Bd. 13, Nr. 9, S. 1761–1767, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.011.
- [87] K. -H. Kuck *u. a.*, „Qualitätskriterien zur Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“, *Kardiologe*, Bd. 11, Nr. 3, S. 161–182, Juni 2017, doi: 10.1007/s12181-017-0146-0.
- [88] A. Aryana *u. a.*, „Procedural and biophysical indicators of durable pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation of atrial fibrillation“, *Heart Rhythm*, Bd. 13, Nr. 2, S. 424–432, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.hrthm.2015.10.033.
- [89] W. Su *u. a.*, „Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation: The compilation experience of more than 3000 procedures“, *Heart Rhythm*, Bd. 12, Nr. 7, S. 1658–1666, Juli 2015, doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.021.
- [90] G. D. Giovanni *u. a.*, „One-Year Follow-Up After Single Procedure Cryoballoon Ablation: A Comparison Between the First and Second Generation Balloon: Comparison Between the First and Second Generation Balloon“, *J Cardiovasc Electrophysiol*, Bd. 25, Nr. 8, S. 834–839, Aug. 2014, doi: 10.1111/jce.12409.
- [91] C.-H. Heeger *u. a.*, „Second-generation cryoballoon-based pulmonary vein isolation: Lessons from a five-year follow-up“, *International Journal of Cardiology*, Bd. 312, S. 73–80, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.062.
- [92] L. Rottner *u. a.*, „Feasibility, safety, and acute efficacy of the fourth-generation cryoballoon for ablation of atrial fibrillation: Another step forward?“, *Clin Cardiol*, Bd. 43, Nr. 4, S. 394–400, Apr. 2020, doi: 10.1002/clc.23328.
- [93] R. R. Tilz *u. a.*, „Novel Cryoballoon Ablation System for Single Shot Pulmonary Vein Isolation — The Prospective ICE-AGE-X Study —“, *Circ J*, Bd. 85, Nr. 8, S. 1296–1304, Juli 2021, doi: 10.1253/circj.CJ-21-0094.
- [94] S. R. Dukkipati *u. a.*, „The durability of pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon catheter: Multicenter results of pulmonary vein remapping studies“, *Heart Rhythm*, Bd. 9, Nr. 6, S. 919–925, Juni 2012, doi: 10.1016/j.hrthm.2012.01.019.
- [95] S. M. Prasad *u. a.*, „The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures“, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Bd. 126, Nr. 6, S. 1822–1827, Dez. 2003, doi: 10.1016/S0022-5223(03)01287-X.

- [96] C.-H. Heeger *u. a.*, „Novel or established cryoballoon ablation system for pulmonary vein isolation: the prospective ICE-AGE-1 study“, *Europace*, Bd. 25, Nr. 9, S. euad248, Aug. 2023, doi: 10.1093/europace/euad248.
- [97] N. Dagues *u. a.*, „Gender-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients With Atrial Fibrillation in Europe“, *Journal of the American College of Cardiology*, Bd. 49, Nr. 5, S. 572–577, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.047.
- [98] G. Ciconte *u. a.*, „Single 3-minute freeze for second-generation cryoballoon ablation: One-year follow-up after pulmonary vein isolation“, *Heart Rhythm*, Bd. 12, Nr. 4, S. 673–680, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.hrthm.2014.12.026.
- [99] I. C. Van Gelder *u. a.*, „2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)“, *European Heart Journal*, Bd. 45, Nr. 36, S. 3314–3414, Sep. 2024, doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
- [100] K. Kaitani *u. a.*, „Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial“, *Eur Heart J*, Bd. 37, Nr. 7, S. 610–618, Feb. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv501.
- [101] M. Duytschaever *u. a.*, „Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial“, *European Heart Journal*, Bd. 39, Nr. 16, S. 1429–1437, Apr. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehx666.
- [102] W. Chen *u. a.*, „Efficacy of Short-Term Antiarrhythmic Drugs Use after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation—A Systematic Review with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses of Randomized Controlled Trials“, *PLoS ONE*, Bd. 11, Nr. 5, S. e0156121, Mai 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0156121.
- [103] R. Schleberger *u. a.*, „Antiarrhythmic drug therapy after catheter ablation for atrial fibrillation-Insights from the German Ablation Registry“, *Pharmacol Res Perspect*, Bd. 9, Nr. 6, S. e00880, Dez. 2021, doi: 10.1002/prp2.880.
- [104] O. M. Wazni *u. a.*, „Left Atrial Appendage Closure after Ablation for Atrial Fibrillation“, *N Engl J Med*, S. NEJMoa2408308, Nov. 2024, doi: 10.1056/NEJMoa2408308.
- [105] B. A. Steinberg *u. a.*, „Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs.

- paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial“, *European Heart Journal*, Bd. 36, Nr. 5, S. 288–296, Feb. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehu359.
- [106] C.-E. Chiang *u. a.*, „Distribution and Risk Profile of Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation in Routine Clinical Practice: Insight From the Real-Life Global Survey Evaluating Patients With Atrial Fibrillation International Registry“, *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*, Bd. 5, Nr. 4, S. 632–639, Aug. 2012, doi: 10.1161/CIRCEP.112.970749.
- [107] H. Ogawa *u. a.*, „Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events“, *Stroke*, Bd. 49, Nr. 10, S. 2301–2308, Okt. 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021396.
- [108] K.-H. Kuck *u. a.*, „Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST)“, *EP Europace*, Bd. 23, Nr. 3, S. 362–369a, März 2021, doi: 10.1093/europace/euaa298.
- [109] S. Kochhäuser *u. a.*, „Predictors for Progression of Atrial Fibrillation in Patients Awaiting Atrial Fibrillation Ablation“, *Canadian Journal of Cardiology*, Bd. 32, Nr. 11, S. 1348–1354, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.031.
- [110] „DGK_Ablationsregister_Geschlechtervergleich.pdf“.
- [111] A. S. Volgman *u. a.*, „Women and atrial fibrillation“, *Cardiovasc electrophysiol*, Bd. 32, Nr. 10, S. 2793–2807, Okt. 2021, doi: 10.1111/jce.14838.
- [112] A. Hermida *u. a.*, „Sex Differences in the Outcomes of Cryoablation for Atrial Fibrillation“, *Front. Cardiovasc. Med.*, Bd. 9, S. 893553, Mai 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.893553.
- [113] S. Westerman und N. Wenger, „Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes“, *CCR*, Bd. 15, Nr. 2, S. 136–144, März 2019, doi: 10.2174/1573403X15666181205110624.
- [114] S.-H. Lee *u. a.*, „Predictors of Non-Pulmonary Vein Ectopic Beats Initiating Paroxysmal Atrial Fibrillation“, *Journal of the American College of Cardiology*, Bd. 46, Nr. 6, S. 1054–1059, Sep. 2005, doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.016.
- [115] M. Takigawa *u. a.*, „Differences in catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation between males and females“, *International Journal of Cardiology*, Bd. 168, Nr. 3, S. 1984–1991, Okt. 2013, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.101.

- [116] I. Kawamura, T. Aikawa, Y. Yokoyama, H. Takagi, und T. Kuno, „Catheter ablation for atrial fibrillation in elderly patients: Systematic review and a meta-analysis“, *Pacing Clinical Electrophis*, Bd. 45, Nr. 1, S. 59–71, Jan. 2022, doi: 10.1111/pace.14413.
- [117] A. D. Margulescu und L. Mont, „Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: differences in management“, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, Bd. 15, Nr. 8, S. 601–618, Aug. 2017, doi: 10.1080/14779072.2017.1355237.
- [118] A. Curnis u. a., „Efficacy of second-generation cryoballoon ablation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients“, *Journal of Cardiovascular Medicine*, Bd. 18, Nr. 9, S. 655–662, Sep. 2017, doi: 10.2459/JCM.0000000000000542.
- [119] E. Vallès u. a., „Cryoballoon Ablation for Persistent and Paroxysmal Atrial Fibrillation: Procedural Differences and Results from the Spanish Registry (RECABA)“, *JCM*, Bd. 11, Nr. 5, S. 1166, Feb. 2022, doi: 10.3390/jcm11051166.
- [120] N.-Y. Chan, C.-C. Choy, H.-C. Yuen, H.-F. Chow, und H.-F. Fong, „Long-term outcomes of cryoballoon pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation in Chinese patients“, *J Interv Card Electrophysiol*, Bd. 57, Nr. 3, S. 425–434, Apr. 2020, doi: 10.1007/s10840-019-00542-x.
- [121] D. Mörtzell, V. Jansson, H. Malmberg, S. Lönnnerholm, und C. BlomströmLundqvist, „Clinical outcome of the 2nd generation cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation — A sub-study of the randomized trial evaluating single versus dual cryoballoon applications“, *International Journal of Cardiology*, Bd. 278, S. 120–125, März 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.097.
- [122] M. K. Turagam u. a., „Safety and Effectiveness of Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: One-Year Outcomes From the MANIFEST-PF Registry“, *Circulation*, Bd. 148, Nr. 1, S. 35–46, Juli 2023, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064959.
- [123] A. C. T. Ha u. a., „Differences in Healthcare Use Between Patients With Persistent and Paroxysmal Atrial Fibrillation Undergoing Catheter-Based Atrial Fibrillation Ablation: A Population-Based Cohort Study From Ontario, Canada“, *JAHA*, Bd. 10, Nr. 1, S. e016071, Jan. 2021, doi: 10.1161/JAHA.120.016071.
- [124] M. C. A. V. De Campos u. a., „Pulsed-field ablation versus thermal ablation for atrial fibrillation: A meta-analysis“, *Heart Rhythm O2*, Bd. 5, Nr. 6, S. 385–395, Juni 2024, doi: 10.1016/j.hroo.2024.04.012.

- [125] A. Verma *u. a.*, „Pulsed Field Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: PULSED AF Pivotal Trial“, *Circulation*, Bd. 147, Nr. 19, S. 1422–1432, Mai 2023, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063988.
- [126] J. A. Joglar *u. a.*, „2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines“, *Circulation*, Bd. 149, Nr. 1, Jan. 2024, doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
- [127] Z.-Q. Song, X.-Y. Lu, Y.-P. Xu, H. Lin, und Y.-H. Chen, „The role of left atrium posterior wall isolation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation“, *Journal of Cardiology*, S. S0914508724001801, Sep. 2024, doi: 10.1016/j.jjcc.2024.09.008.
- [128] T. Kueffer *u. a.*, „Posterior wall ablation by pulsed-field ablation: procedural safety, efficacy, and findings on redo procedures“, *Europace*, Bd. 26, Nr. 1, S. euae006, Dez. 2023, doi: 10.1093/europace/euae006.

9 Lebenslauf

Name: Noemi Johanna Nussbickel

Ausbildung

06/2015: Abitur am Städtischen Gymnasium Olpe

07/2015 bis 08/2016 Freiwilliges Soziales Jahr beim Deutschen Roten Kreuz mit
Ausbildung zum Rettungssanitäter

09/2016 bis 06/2022 Studium der Humanmedizin an der Riga Stradins University, Riga,
Lettland

- ❖ 10/2019: Erasmusjahr Studium der Humanmedizin (7. und 8. Fachsemester) Universität
zu Lübeck, Lübeck, Deutschland
- ❖ 09/2022 Erlangung der Deutschen Approbation
- ❖ 03/2021 Beginn der Dissertation

Beruflicher Werdegang

Seit 02/2023 Ärztin in Weiterbildung in der Anästhesiologie und Intensivmedizin an der
Schönklinik Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Heeger für die Bereitstellung des Themas der vorliegenden Arbeit sowie für die Übernahme der Aufgabe des Doktorvaters und die stets hervorragende Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

11 Publikationsverzeichnis

Heeger CH, Popescu SS, Inderhees T, **Nussbickel N**, Eitel C, Kirstein B, Phan HL, Hatahet S, Subin B, Traub A, Große N, Kuck KH, Vogler J, Tilz RR.

„Novel or established cryoballoon ablation system for pulmonary vein isolation: the prospective **ICE-AGE-1** study.“

Europace. 2023 Aug 2;25(9):euad248. doi: 10.1093/europace/euad248.