

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. S. Massberg

**Rolle der Echtzeit-Anpressdruckmessung bei  
kathetergestützter Pulmonalvenenisolation zur Therapie von  
Vorhofflimmern**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Eva Klocker  
aus  
Dornbirn (Österreich)

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Reza Wakili

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ellen Hoffmann  
Prof. Dr. Nikolaus Haas

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2019

---

*Meiner Familie*

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung und Fragestellung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Bedeutung und Epidemiologie von Vorhofflimmern .....	1
1.1.1 Risikofaktoren .....	1
1.1.2 Risikofaktoren .....	1
1.1.3 Thromboembolische Komplikationen .....	1
1.2 Pathophysiologie von Vorhofflimmern .....	2
1.3 Definition und klinische Einteilung von Vorhofflimmern .....	3
1.3.1 Definition und Diagnostik .....	3
1.3.2 Klinische Einteilung von Vorhofflimmern .....	4
1.4 Therapie von Vorhofflimmern .....	5
1.4.1 Frequenzkontrolle .....	5
1.4.2 Rhythmuskontrolle .....	6
1.5 Interventionelle Therapie von Vorhofflimmern mittels Ablation .....	9
1.5.1 Ablationstechniken .....	9
1.5.2 Datenlage zur Pulmonalvenenisolation .....	12
1.5.3 Elektrische Isolation und Rolle von gaps .....	13
1.5.4 Rolle des Anpressdrucks bei Ablation .....	14
1.5.5 Klinische Daten zur Anpressdruck-gesteuerten Ablation von Vorhofflimmern .....	17
1.6 Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	24
<b>2. Methodik .....</b>	<b>25</b>
2.1 CF-Patientenpopulation .....	25
2.2. Beschreibung der Ablationsprozedur .....	26
2.2.1 Zugangswege .....	26
2.2.2 Transseptale Punktion .....	26
2.2.3 Antikoagulation während der Prozedur .....	27
2.2.4 Angiographie der Pulmonalvenen .....	27
2.2.5 Erstellung der 3D Rekonstruktion des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen .....	27
2.2.6 Koronarsinus -, Mapping- und Ablationskatheter .....	27
2.2.7 Ablationsprozedur und Endpunkte der Ablation .....	29
2.2.8 Spezielle Ziele in der CF Patientengruppe .....	30
2.3 Follow-Up .....	30
2.4 Endpunkte .....	31

2.5 Erhebung Patienten-spezifischer Daten.....	31
2.6 Erhebung Prozedur-spezifischer Daten .....	31
2.7 Datenbank.....	33
2.8 Re-Ablationen .....	36
2.9 Statistische Analyse .....	36
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
3.1 Demografische und klinische Patientencharakteristika .....	37
3.2. Freiheit von Vorhofflimmern nach Erstablation .....	38
3.2.1 Rezidivfreiheit im Gesamtkollektiv .....	39
3.2.2 Rezidivfreiheit bei paroxysmalem Vorhofflimmern .....	41
3.2.3 Rezidivfreiheit bei persistierendem Vorhofflimmern .....	43
3.3 Freiheit von Vorhofflimmern nach multiplen Prozeduren .....	45
3.3.1 Rezidivfreiheit im Gesamtkollektiv .....	45
3.3.2 Rezidivfreiheit bei paroxysmalem Vorhofflimmern .....	47
3.3.3 Rezidivfreiheit bei persistierendem Vorhofflimmern .....	49
3.4 Prozedurale Endpunkte.....	51
3.5 Anpressdruckmessung.....	52
3.5.1 Anpressdruckverteilung im Gesamtkollektiv .....	52
3.5.2 Anpressdruckverteilung im Vergleich Erfolg vs. Rezidiv .....	54
3.5.3 Einfluss der zeitlichen Verteilung des Anpressdrucks .....	56
3.5.4 Rolle des initialen Anpressdruck zur Rekonnektionsrate bzw. gap- Bildung.....	59
3.6 Komplikationen.....	61
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>63</b>
4.1 Rezidivrisiko .....	63
4.2 Prozedurale Parameter .....	66
4.3 Verteilung der Kraft und des Kraft-Zeit-Integrals auf.....	68
verschiedene Pulmonalvenensegmente .....	68
4.4 Grenze der Wirksamkeit von Kraft und Kraft-Zeit-Integral während der Ablation .....	71
4.5 Komplikationen.....	74
4.6 Limitationen .....	74
4.7 Ausblick.....	75

<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>78</b>
<b>6. Danksagung .....</b>	<b>80</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>81</b>
7.1. Abbildungsnachweis .....	81
7.2 Tabellenverzeichnis .....	82
7.3 Abbildungsverzeichnis .....	83
7.4 Abkürzungsverzeichnis .....	86
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>88</b>
<b>9. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>100</b>
<b>10. Lebenslauf.....</b>	<b>101</b>



# **1. Einleitung und Fragestellung**

## **1.1 Bedeutung und Epidemiologie von Vorhofflimmern**

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter [1-4]. Es ist bekannt, dass VHF mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist, u.a. aufgrund thromboembolischer Ereignisse, welche zu einem Schlaganfall führen können [5, 6]. Das Lebenszeitrisko für VHF liegt bei 25% mit steigender Prävalenz im Alter [7, 8]. In den westlichen Industrienationen sind 0,5-1% der Gesamtbevölkerung und 5-10% der über 60-Jährigen betroffen [9, 10]. Im Jahr 2012 lag die Prävalenz von VHF in Deutschland bei unter 55-jährigen deutlich unter 1%, in der Altersgruppe > 60 Jahren 4-6% und bei über 80-jährigen ca. 9-16%. Die Inzidenz steigt ebenso wie die Prävalenz mit dem Alter, sodass es ab dem 50. Lebensjahr ungefähr zu einer Verdoppelung der Prävalenz pro Dekade kommt [11]. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) geht von einer Verdoppelung der Prävalenz bis zum Jahr 2050 in Deutschland aus [12].

### **1.1.2 Risikofaktoren**

Die Framingham Studie konnte einen erhöhten Body-Mass index (BMI), arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus (DM), linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), Herzklappenvitien und Herzinsuffizienz als Risikofaktoren für VHF identifizieren [7]. Weitere Ursachen sind z.B. Alkoholkonsum, eine hyperthyreote Stoffwechselerkrankung, Schlafapnoe-Syndrom, psychosoziale Umstände sowie eine genetische Disposition [13-17].

### **1.1.3 Thromboembolische Komplikationen**

VHF lässt sich in ca. 15% aller Schlaganfall-Fälle als Ursache identifizieren, wobei das individuelle Schlaganfallrisiko, abhängig von verschiedenen Faktoren, mit Hilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores abgeschätzt werden kann [18]. Eine Therapie mit Antikoagulantien wird bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score von >1 empfohlen (34). Diese kann entweder mit Cumarinderivaten oder neuen bzw. direkten oralen Antikoagulantien (NOAK/DOAK) durchgeführt werden [19].



#### 1.1.4 Sozioökonomische Faktoren

Patienten mit VHF stellen eine erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem dar. Besonders Patienten im Alter von 65-74 Jahren mit VHF verursachen ein Drittel mehr Ausgaben verglichen mit gleichaltrigen Patienten ohne VHF. Diese Kosten sind zum größten Teil auf Akuthospitalisationen und regelmäßige Arztbesuche für Kontrollen zurückzuführen [11].

### **1.2 Pathophysiologie von Vorhofflimmern**

Die kardiale Erregungsbildung findet physiologisch im Sinusknoten statt und breitet sich von dort über das Vorhofmyokard aus. Elektrophysiologisch besteht die Hypothese, dass für das Auftreten und die Aufrechterhaltung von VHF sowohl ein auslösender Trigger als auch ein Arrhythmie-unterhaltendes Substrat notwendig sind. Als Trigger kommen viele Mechanismen in Frage (Veränderung der Ionenkanalaktivität- bzw. expression oder Veränderungen in der Kalziumhomöostase), welche dann durch abnorme Impulsbildung zu fokalen/ektopen Triggern führen können. Bei Patienten mit paroxysmalem VHF konnten solche supraventrikulären Ektopieformen vor allem im Bereich der Einmündung der Pulmonalvenen (PV) in den linken Vorhof und am Übergangsbereich der Hohlvenen in den rechten Vorhof gefunden werden [20, 21].

Zur Aufrechterhaltung von VHF sind meist atriale kreisende Erregungen (Makro- oder Mikro-Reentry) notwendig, welche eine Konsequenz verschiedener Veränderungen im Vorhof sind, z.B. Verkürzung der Refraktärzeit, Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit, Inhomogenität oder Vorhofdilatation [22]. Reentry Substrate können grundsätzlich durch ein funktionelles Remodeling, d.h. Veränderung der elektrischen Eigenschaften (durch Verkürzung der Aktionspotentialdauer und damit auch der atrialen Refraktärzeit, welche durch einen verminderten  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen Einstrom in die Muskelzellen der Vorhöfe zustande kommt), oder ein strukturelles Remodeling, d.h. dauerhafte strukturelle Veränderungen wie z. B. eine atriale Fibrosierung (Vernarbung), hervorgerufen werden [23, 24].

Neben der Vorstellung, dass VHF auf multiplen, instabilen Reentry-Kreisen basiert [20], gibt es auch Modelle, in denen VHF durch fokale, hochfrequente Ektopien bzw.

durch eine einzelne stabile Reentry-Kreis Unit und konsekutiver irregulärer Ausbreitung von sekundären Erregungsfronten aufrecht erhalten wird [21, 22].

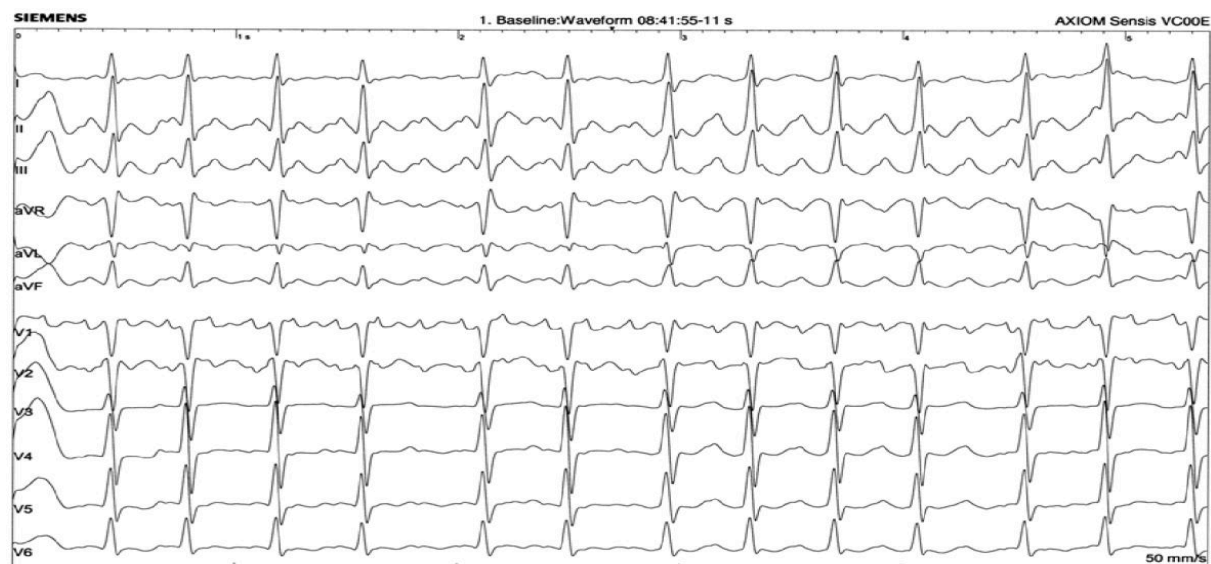
## 1.3 Definition und klinische Einteilung von Vorhofflimmern

### 1.3.1 Definition und Diagnostik

VHF ist eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierter atrialer Erregung und der daraus resultierenden mechanischen Dysfunktion beider Vorhöfe [25]. Die Erregungen über die Vorhöfe laufen völlig unkoordiniert ab und eine geordnete Vorhof (p-) Welle ist im Oberflächen-EKG nicht erkennbar. Es erfolgt eine unkoordinierte und unregelmäßige Überleitung auf die Kammern, die zu einer absoluten Arrhythmie derer führt (Vgl. Abbildung 1).

Die Elektrokardiogramm (EKG)- Kriterien für Vorhofflimmern sind:

- Keine klar abgrenzbaren uniformen und regelmäßigen p-Wellen, am besten erkennbar in Ableitung  $V_1$  und II
- Absolute Arrhythmie der R-R Intervalle



**Abbildung 1:** Darstellung von Vorhofflimmern im Oberflächen-EKG.

### 1.3.2 Klinische Einteilung von Vorhofflimmern

VHF wird laut der 2016 veröffentlichten Leitlinie [26] der American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/European Society of Cardiology (ESC) nach klinischen Charakteristika, die auch das Stadium der Erkrankung repräsentieren in eine *paroxysmale*, *persistierende* und *permanente* Form eingeteilt. Patienten bei denen auch nach lange bestehendem VHF (>1 Jahr) die Erhaltung des Sinusrhythmus angestrebt wird, werden in den neuen Leitlinien als *langandauernd persistierend* klassifiziert. Diese Unterscheidung hat sich insbesondere in Hinblick auf die Therapiewahl als sinnvoll erwiesen [12, 27].

Einteilung von VHF entsprechend den aktuellen ESC Leitlinien [26]:

- Paroxysmales VHF: Endet von alleine, üblicherweise innerhalb von 48 Stunden. Obwohl Paroxysmen von VHF bis zu sieben Tage oder sogar länger anhalten können, ist die Zeitdauer von 48 Stunden klinisch bedeutsam. Nach dieser Zeit ist die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konversion in den Sinusrhythmus (SR) gering.
- Persistierendes VHF: Liegt vor, wenn eine Episode von VHF entweder länger als sieben Tage andauert oder durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet wird.
- Langanhaltend persistierendes VHF: Hat bereits ein Jahr oder länger angehalten, bevor die Entscheidung zu einer rhythmuserhaltenden Behandlung getroffen wurde.
- Permanentes VHF: Liegt vor, wenn das Bestehen der Herzrhythmusstörung durch den Patienten (und den Arzt) akzeptiert wird. Definitionsgemäß werden somit rhythmuserhaltende Maßnahmen bei Patienten mit permanentem VHF nicht mehr durchgeführt. Sollte eine rhythmuserhaltende Behandlung durchgeführt werden, wird die Herzrhythmusstörung neu als „lang anhaltend persistierendes VHF“ bezeichnet.

Übergänge zwischen diesen Erkrankungsformen sind fließend, eine Progression durch die verschiedenen Stadien (paroxysmal-persistierend-permanent) ist die Regel.

Auch die Risiken, die mit VHF assoziiert sind, können sich über die Zeit verändern [12].

Zur Symptomklassifikation bei VHF-Patienten bezüglich VHF-assoziierter Symptome dient die Klassifikation der European Heart Rhythm Association (EHRA), siehe Tabelle 1. Dabei werden Symptome und ihre Auswirkung auf die Alltagsfähigkeit erhoben [12].

<b>EHRA – Klasse</b>	<b>Bedeutung</b>
<b>I</b>	keine Symptome
<b>Ila</b>	Geringe Symptomatik, im Alltag nicht durch Vorhofflimmern beeinträchtigt
<b>Ilb</b>	Mäßige Symptomatik, im Alltag nicht beeinträchtigt, jedoch durch Symptomatik beunruhigt
<b>III</b>	Schwere Symptomatik, im Alltag durch Vorhofflimmern beeinträchtigt
<b>IV</b>	Massiv behindernde Symptomatik, Alltagstätigkeit durch Vorhofflimmern beeinträchtigt

**Tabelle 1:** EHRA-Score zur Abschätzung der Vorhofflimmer-assozierten Symptomen [12].

## **1.4 Therapie von Vorhofflimmern**

Die Therapie von VHF kann zum einen als reine Stabilisierung der Herzfrequenz (Frequenzkontrolle) oder zur Konversion und Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle) durchgeführt werden.

### 1.4.1 Frequenzkontrolle

Die medikamentöse Frequenzkontrolle erfolgt durch eine pharmakologische Hemmung der elektrischen Überleitung im Bereich des atrioventrikulären-Knotens (AV-Knoten). Dazu werden Betablocker, Digitalispräparate und Kalziumantagonisten eingesetzt [28]. Angestrebt wird eine Ruheherzfrequenz von <110/min, bei weiterhin symptomatischen Patienten, von <80/min [29]. Als ultima ratio in der frequenzkontrollierten Therapie greift man auf die AV-Knoten Ablation mit

konsekutiver Schrittmacherimplantation zurück, die allerdings eine palliative Therapiemöglichkeit darstellt [30].

### 1.4.2 Rhythmuskontrolle

Grundsätzlich erscheint aus rein physiologischer Sicht die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des intrinsischen Sinusrhythmus erstrebenswert. Bei jedoch fehlender Evidenz für eine Prognoserelevanz [31, 32] ist eine rhythmuskontrollierende Therapie lediglich bei Patienten mit einer entsprechenden Symptomatik (EHRA score >1) indiziert [12].

#### 1.4.2.1 Akute Rhythmuskontrolle

Zur akuten Rhythmuskontrolle stehen die elektrische und medikamentöse Kardioversion (KV) zur Verfügung. In beiden Fällen muss gewährleistet sein, dass sich keinerlei Thromben im linken Vorhof befinden, die bei einer Konversion in den SR ausgeschwemmt und dann thromboembolische Komplikationen verursachen können. Die elektrische KV erfolgt mittels synchronisierter Defibrillation, für die medikamentöse Kardioversion stehen verschiedene Medikamente wie Flecainid (Natriumkanalblocker), Propafenon (Natriumkanalblocker) oder Amiodaron (Kaliumkanalblocker) zur Verfügung (Vgl. Tabelle 2).

<b>Patienten ohne KHK/ ohne strukturelle Herzerkrankung</b>	<b>Flecainid</b>	p.o.: 200-300mg
		i.v.: 1,5-2mg/kgKG über 10min
	<b>Propafenon</b>	p.o.: 450-600m
		i.v.: 1,5-2mg/kgKG über 10min

<b>Patienten mit KHK/ mit struktureller Herzerkrankung</b>	<b>Amiodaron</b>	i.v.: 5-7mg/kg KG über 1-2h
--	------------------	-----------------------------

**Tabelle 2:** Antiarrhythmika zur medikamentösen Kardioversion in der akuten Rhythmuskontrolle.

#### 1.4.2.2 Langfristige Rhythmuskontrolle

Für die langfristige Erhaltung des SR stehen medikamentöse und interventionelle Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Eine rhythmuserhaltende pharmakologische Behandlung kann zusätzlich zur Frequenzkontrolle durchgeführt werden, wenn der Patient trotz adäquater Frequenzkontrolle weiterhin symptomatisch bleibt (siehe Tabelle 3). Bei Patienten ohne kardiale Grunderkrankung werden hierfür Klasse-Ic-Antiarrhythmika (Natriumkanal-Blocker; z.B. Flecainid oder Propafenon) eingesetzt. Hingegen wird bei Patientin mit kardialer Grunderkrankung und Herzinsuffizienz (NYHA > I) das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron (Kaliumkanal-Blocker) verwendet. Ein weiteres Klasse-III-Antiarrhythmikum, Dronedaron, kann bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF ohne strukturelle Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Vgl. Tabelle 3) [33].

Aktuell stellt Amiodaron das effektivste und bisher einzige in Europa handelsübliche Antiarrhythmikum für die Wiederherstellung des SR dar, das in prospektiven Studien nicht zu einer Mortalitätszunahme führte [34, 35].

Vergleicht man die beiden pharmakologischen Therapiestrategien, Frequenz- und Rhythmuskontrolle, besteht kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität [31, 36]. Allerdings kommt es bei Patienten, die antiarrhythmisch behandelt werden, vermehrt zu Krankenhausaufenthalten und Nebenwirkungen der Therapie [32].

<b>Antiarrhythmikum</b>	<b>Singh-Vaughan Williams Klassifikation</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Flecainid</b>	Ic (Natrium Kanal Blocker)	100- 200 mg/Tag	Proarrhythmische Wirkung, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen
<b>Propafenon</b>	Ic (Natrium Kanal Blocker)	3 x 150- 300 mg/Tag	Proarrhythmische Wirkung, Übelkeit, Erbrechen, intrahepatische Cholestase, ZNS Nebenwirkungen
<b>Amiodaron</b>	III (Kalium Kanal Blocker, Natrium Kanal Blocker und betablockierend er Effekt)	1 x 600 mg/T ag für 4 Wochen, dann 400 mg/Tag für 4 Wochen, dann 200 mg/Tag	Korneaeinlagerungen, Lungenfibrose, Hepatotoxizität, Schilddrüsenfunktions- störung, Fotosensibilität
<b>Dronedaron</b>	III (K <sup>+</sup> Kanal Blocker)	2 x 400 mg/T ag p.o.	Leberschäden, Bradykardie, QT – Verlängerung, Kreatininanstieg

**Tabelle 3:** Langfristige Rhythmuskontrolle von Vorhofflimmern. Übersicht von Singh-Vaughan Williams Klassifikation, Dosierung und Nebenwirkungen der Antiarrhythmika. Adaptiert nach [35].

- Interventionelle Rhythmuskontrolle

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse und von potentiellen Nebenwirkungen der medikamentösen Langzeit-Rhythmuskontrolle, wurden invasive Strategien zur interventionellen symptomatischen Therapie des VHF entwickelt. Die Katheterablation stellt ein solches Therapiekonzept für die Behandlung von VHF dar und wird ausführlich in Kapitel 1.5 beschrieben.

## 1.5 Interventionelle Therapie von Vorhofflimmern mittels

### Ablation

Die Ablation von Vorhofflimmern beruht auf der Arbeit von Haissaguerre et al. aus dem Jahr 1998, welche die mögliche Initiierung von Vorhofflimmern durch ektope Foci aus Muskelfasern im Bereich der Ostien der Pulmonalvenen erstmals beschrieben [20]. Daraus wurde zunächst eine fokale Ablationstechnik entwickelt, bei der man eine direkte Ablation der arrhythmogenen Foci in den Pulmonalvenen anstrebte [37]. Dabei wurden diese Foci durch gezielte punktförmige Ablationen innerhalb der dünnwandigen Wand der PV eliminiert. Als Folge entwickelte sich postinterventionell oftmals eine Pulmonalvenenstenose mit konsekutiver pulmonaler Hypertonie. Um diese Komplikation zu vermeiden, wurde die Ablationsstrategie dahingehend modifiziert, dass entweder segmental-ostial Muskelbündel, die in die PV einstrahlen, oder die PV als solches zirkumferentiell im Bereich des PV-Antrums ablatiert und isoliert werden [38, 39]. Dabei wird durch eine Punkt-zu-Punkt Ablation eine zusammenhängende Läsionslinie generiert, die zu einer kompletten Isolation der PV führen soll.

Aus diesen unterschiedlichen Ansätzen zur Therapie von VHF haben sich verschiedene Ablationstechniken entwickelt, die heutzutage in der interventionellen Therapie von VHF Anwendung finden.

#### 1.5.1 Ablationstechniken

Nach der aktuellen ESC Leitlinie [26] besteht für Patienten mit paroxysmalem VHF, bei denen trotz einer medikamentös antiarrhythmischen Therapie rezidivierend symptomatische VHF Episoden auftreten ein Empfehlungsgrad I<sup>1</sup> zur interventionellen Therapie. Für Patienten mit persistierendem VHF gilt Empfehlungsgrad IIa<sup>2</sup>. Ziel dabei stellt das Erreichen eines SR dar, ohne dass eine weitere

---

<sup>1</sup> Bedeutung Empfehlungsgrad I:

Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist,

<sup>2</sup> Bedeutung Empfehlungsgrad IIa:

II: Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.

IIa : Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.



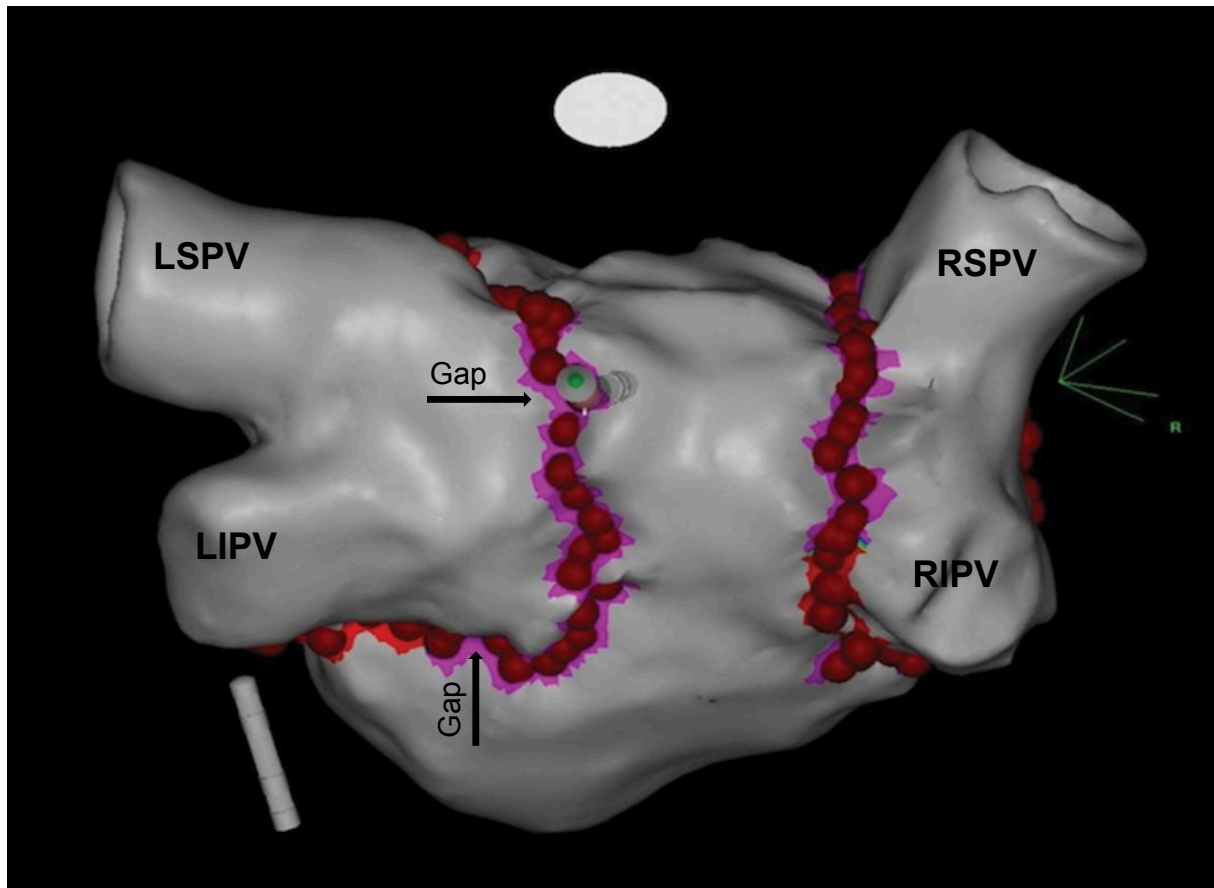
zusätzliche antiarrhythmische Therapie notwendig ist [25].

Es gibt unterschiedliche Energiequellen der Katheterablation. Die heutzutage am häufigsten eingesetzte Form ist die Radiofrequenzablation (RF), wobei Kryoablationsverfahren basierend auf einer mittlerweile vorhandenen Evidenz an Gleichwertigkeit zunehmend eingesetzt werden [40].

Histologisch entsteht sowohl während der RF-Ablation als auch während der Kryoablation eine akute Läsion mit einer zentralen Koagulationsnekrose und einem inflammatorisch, hämorrhagischen Randsaum. Die Grenzzone heilt entweder mit oder ohne Nekrose ab. Bei einer Abheilung ohne Nekrose kann sich an dieser Stelle eine Erholung der elektrischen Leitung entwickeln, welche ggf. kausal mit einem Vorhofflimmerrezidiv assoziiert ist, da an dieser Stelle wieder eine Überleitung von pulmonalvenösen Ektopien in das Atrium ermöglicht wird [41, 42]. Anfänglich isoliert geglaubte PV können damit einen möglichen Grund für ein VHF Rezidiv darstellen.

- Radiofrequenzablation

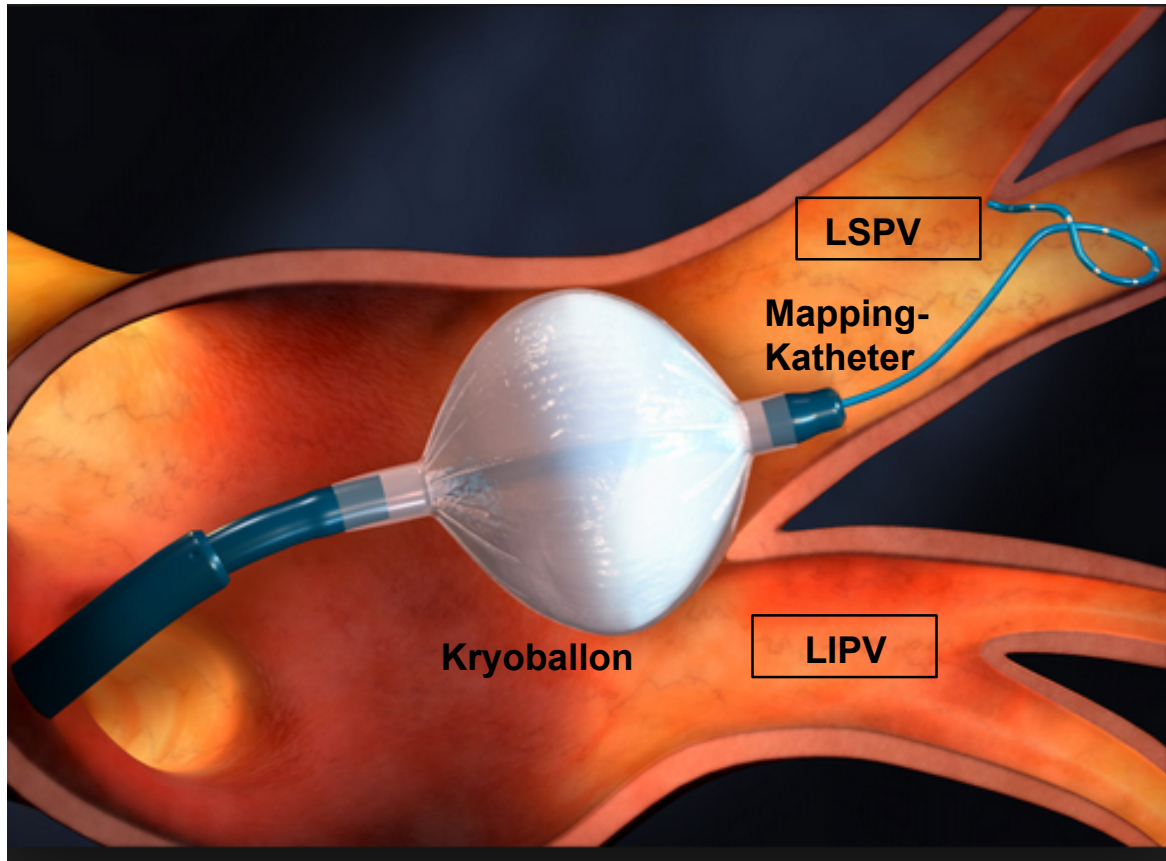
Bei dieser Ablationsform werden mittels Radiofrequenzenergie Läsionen im Myokard gesetzt. Dadurch sollen Strukturen ablatiert werden, die für die Entstehung, Weiterleitung und Aufrechterhaltung von VHF verantwortlich sind. Die nachgewiesenermaßen erfolgreichste Strategie [43] und heutzutage am häufigsten angewendete Methode ist die Punkt-zu-Punkt Ablation (Vgl. Abbildung 2), bei der mittels einzelner RF-Energieabgaben (EA) eine Isolation der PV erreicht werden soll. Ziel dieser Strategie ist es eine Erregungsleitung aus den PV in den linken Vorhof zu verhindern [38].



**Abbildung 2:** Periinterventionelle Darstellung der Ablationspunkte (rote Punkte), die mittels Punkt-für-Punkt Ablation um die PV generiert werden. Lücken (gaps) zwischen den Ablationspunkten sind mit einem Pfeil dargestellt. LSPV=Linke obere Pulmonalvene, LIPV=Linke untere Pulmonalvene, RSPV=Rechte obere Pulmonalvene, RIPV=rechte untere Pulmonalvene.

#### ▪ Kryoablationstechnik

Ein anderes Funktionsprinzip ist die Kryoablationstechnik, wobei Kryokatheter den RF-Kathetern im Aussehen und in der Handhabung ähnlich sind. Die Mechanismen der Kryotherapie laufen größtenteils auf zellulärer Ebene ab. Mittels eines unter Druck stehenden Kältemittels (flüssiges Stickstoffoxid,  $N_2O$ ) können tiefe Temperaturen bis zu  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  erzeugt werden, die zu einer extra- und intrazellulären Eiskristallbildung führen. Bindegewebsstrukturen des Herzens werden dabei nicht geschädigt (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Pulmonalvenenisolation mit einem Kryoballon der zweiten Generation, Medtronic Arctic Front Advance™ Cryoballoon. © Courtesy of Medtronic, Inc. LSPV=Linke obere Pulmonalvene, LIPV=Linke untere Pulmonalvene. Quelle: Modifiziert nach [http://www.medtronic.com/arcticfrontpr/downloads/ArcticFrontAdvance\\_LSPV\\_prolapse\\_low-res.jpg](http://www.medtronic.com/arcticfrontpr/downloads/ArcticFrontAdvance_LSPV_prolapse_low-res.jpg)

### 1.5.2 Datenlage zur Pulmonalvenenisolation

Die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten von VHF, medikamentös und interventionell, wurden in zahlreichen Studien untersucht.

In der randomisierten MANTRA-PAF Studie haben Patienten mit paroxysmalem VHF entweder eine Pulmonalvenenisolation (PVI) in RF Technik erhalten oder wurden medikamentös mit Antiarrhythmika behandelt. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich auf einen Zeitraum von 24 Monaten. Die Analyse ergab keinen Unterschied in beiden Gruppen bezüglich des primären Endpunktes, welcher die Vorhofflimmerfreiheit darstellte. Ebenso bei den sekundären Endpunkten, welche die Lebensqualität und Begleiterscheinungen von VHF, wie z.B. Belastungsdyspnoe inkludierte, konnte kein signifikanter Unterschied innerhalb der beiden Gruppen gefunden werden [44].

Eine weitere Studie, die sich ebenfalls mit dem Vergleich dieser zwei Therapieprinzipien beschäftigte, ist die randomisierte, multizentrische RAAFT-2 Studie [45]. Hierbei zeigte sich eine geringere Rezidivrate nach 2 Jahren für Patienten mit paroxysmalem VHF nach einer einzigen RF-Ablation, verglichen zu Patienten mit reiner antiarrhythmischer Therapie (27,9% vs. 45,5%,  $p < 0,02$ ).

Die RF-Ablation stellt somit ein interventionelles Therapieprinzip dar, jedoch erleiden ca. 30-50 % der Patienten mit paroxysmalem VHF innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstablation ein VHF Rezidiv [45].

Patienten, die unter persistierendem oder langanhaltend-persistierendem VHF leiden und sich einer Ablation unterziehen, weisen ein deutlich schlechteres Outcome auf, wie Tilz et al. zeigen konnten. Diese Studie zeigt, dass nur 24% der Patienten nach einer einzigen Ablation beim fünf Jahres Follow-up (FU) noch im SR waren. Wurden die Patienten jedoch zwischen zwei und fünf mal abladiert, so stieg der Anteil der rezidivfreien Patienten fünf Jahre nach der letzten Ablation auf 45% an [46].

Mit der Einführung des Kryoablationskatheters erwartete man bessere Outcomeraten. Mittlerweile liegen die ersten Ergebnisse von Vergleichsstudien zum RF Katheter vor. In der prospektiven FreezeAF Studie von Luik et al. [47], welche Patienten mit paroxysmalem VHF untersuchten, konnte im 12 Monats FU kein signifikanter Unterschied in den VHF Freiheitsraten zwischen Patienten mit RF Ablation (70,7%) und Patienten nach Kryoablation (73,6%;  $p = 0,933$ ) gesehen werden.

Diese Ergebnisse wurden auch von Kuck et al. in der randomisierten und prospektiven FIRE and ICE Studie bestätigt [40]. Innerhalb einer FU Dauer von 1,5 Jahren war das Rezidivrisiko für Patienten mit paroxysmalem VHF, die entweder mittels RF- oder Kryoablation behandelt wurden, nahezu identisch (35,9% vs. 34,6%;  $p < 0,001$  für Nichtüberlegenheit).

### 1.5.3 Elektrische Isolation und Rolle von *gaps*

Inwieweit eine vollständige Isolation der PV den langfristigen Therapieerfolg beeinflusst, ist bis dato noch nicht restlos geklärt. Es ist bekannt, dass bereits isolierte Venen nach variabler Zeit rekonnectieren und die Patienten dadurch ein Rezidiv erleiden können [48]. Untersuchungen an Rezidiv-Patienten im Rahmen einer Zweit- oder Mehrfachablation ergaben, dass fast alle Patienten eine Rekonnektion einer PV mit einer Lücke (gap) in der Ablationslinie aufweisen. Darauf

beruht die Hypothese, dass gaps einen wichtigen kausalen Faktor für das Rezidiv nach der ersten Ablation darstellen (Vgl. Abbildung 2).

Diese wird durch die prospektive, randomisierte GAP-AF Studie [49] bestärkt. Im Hinblick auf den Anteil an rezidivfreien Patienten konnte gezeigt werden, dass es beim 90 Tage FU nach vollständiger PVI zu einem signifikant höheren Anteil an rezidivfreien Patienten kommt, als bei Patienten mit unvollständiger PVI und somit vorhandenen gaps (79,2% vs. 62,2%;  $p < 0,001$ ). In den invasiven 3 Monats-Kontrollen ließ sich eine erholte elektrische Leitfähigkeit als Ursache für eine Rekonnektion erkennen. Dieses Phänomen wird auf Lücken (gaps) zwischen den einzelnen Ablationspunkten zurückgeführt, die sich während einer Punkt-für-Punkt Ablation bilden, wenn die einzelnen Ablationspunkte nicht zu einer zusammenhängenden Ablationslinie generiert werden.

#### 1.5.4 Rolle des Anpressdrucks bei Ablation

Der Anpressdruck (Contact Force, CF) welchen der Ablationskatheter auf das Endokard ausübt, hat Einfluss auf eine anhaltende transmurale Narbenbildung und hat sich in präklinischen Studien als wesentlich für die Sicherheit und Effizienz von transmuralen Läsionen erwiesen [50, 51].

Erstmals wurde der Einfluss von CF auf die Läsionstiefe und Komplikation an Hunden untersucht. Über einen gespülten CF-sensing Katheter (TactiCath™, SJM) erfolgten Energieabgaben mit definierten CF Werten. Die Häufigkeit von Komplikationen, darunter u.a. Ösophagusverletzungen, Blasen- oder Thrombusbildung, hingen wesentlich vom Anpressdruck ab. Eine CF von  $\geq 20$ g führte dabei zu einem signifikanten Anstieg der Thrombus- und Blasenbildung, wohingegen sich Läsionsdurchmesser sowie Läsionstiefe proportional zum Anpressdruck verhalten. Der bislang zur Abschätzung der CF herangezogene Impedanzabfall während einer RF Abgabe korrelierte dabei nicht mit der tatsächlichen CF [51].

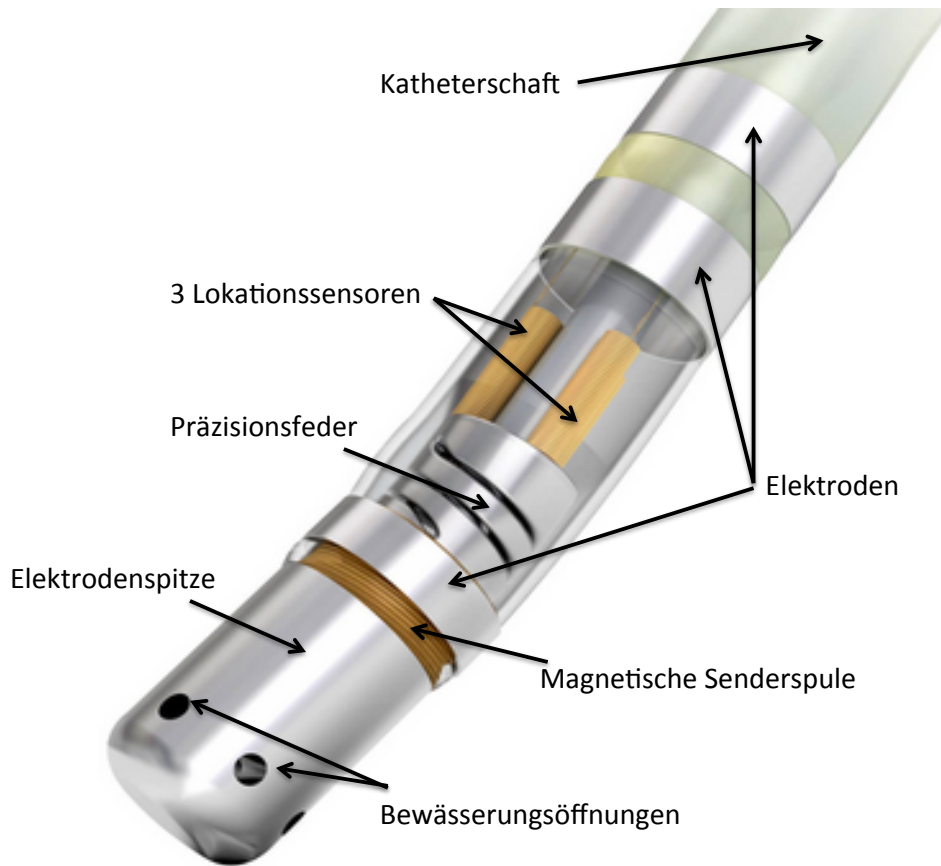
In einer weiteren Studie an Schweinen mit einem CF-Katheter (TactiCath™, SJM) konnte gezeigt werden, dass eine niedrige CF (ca. 2g) zu gering ausgeprägten Läsionen führt. Die Komplikationsraten waren dementsprechend auch am geringsten. Eine CF von 20g stellte dabei ein Optimum aus Läsionsgröße und Komplikationsrisiko dar, wobei eine CF von  $\geq 60$ g das Komplikationsrisiko deutlich ansteigen ließ [50].

Die Kenntnis der CF erlaubt dabei theoretisch Energieabgaben mit der optimalen Kraft durchführen zu können. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit dauerhaft transmurale Läsionen zu schaffen und die Komplikationsraten gering zu halten. Diese Daten bilden die Grundlage für die derzeitigen klinischen Empfehlungen während der Ablation eine CF zwischen 10-30 g und ein Kraft-Zeit-Integral (Force-Time-Integral, FTI) von  $\geq 400\text{gs}$  anzustreben [50, 52-54].

#### 1.5.4.1 Ablationskatheter mit Echtzeitanpressdruck-Messung

Eine Weiterentwicklung des konventionellen RF-Ablationskatheters (SAC) ist der CF-sensing Katheter, welcher es ermöglicht den Anpressdruck direkt am Ort der Energieabgabe in Echtzeit zu messen. Ein CF Katheter wie er heutzutage verwendet wird, ist in Abbildung 4 dargestellt. Der Thermocool SmartTouch™ Katheter von Biosense Webster ist ein gekühlter CF-Ablationskatheter mit einer 3,5 mm Ablationselektrode. Er verfügt über einen Sensor, der zu jedem Interventionszeitpunkt die präzise (1 mm Genauigkeit) Ortung und Darstellung des Katheters im elektroanatomischen 3D-Mapping System (Carto® 3) gewährleistet.

Eine Präzisionsfeder in der Katheterspitze sowie eine Kombination aus Sender- und Empfängerspulen erlauben die Ortung der Katheterspitze. Der bei Kontakt der Katheterspitze auf das Herzgewebe ausgeübte Anpressdruck verkürzt die Präzisionsfeder und verändert damit sowohl die Distanz zwischen Elektrodenspitze (Sender) und Schaft (Empfänger) als auch die Lage der Elektrodenspitze bei seitlicher Einwirkung. Das Carto® 3D System ermittelt daraus 50 mal pro Sekunde die oben beschriebene Veränderung. Auf dieser Basis berechnet das System die Krafteinwirkung mit einer Genauigkeit, die einem Gewicht von einem Gramm entspricht [52].

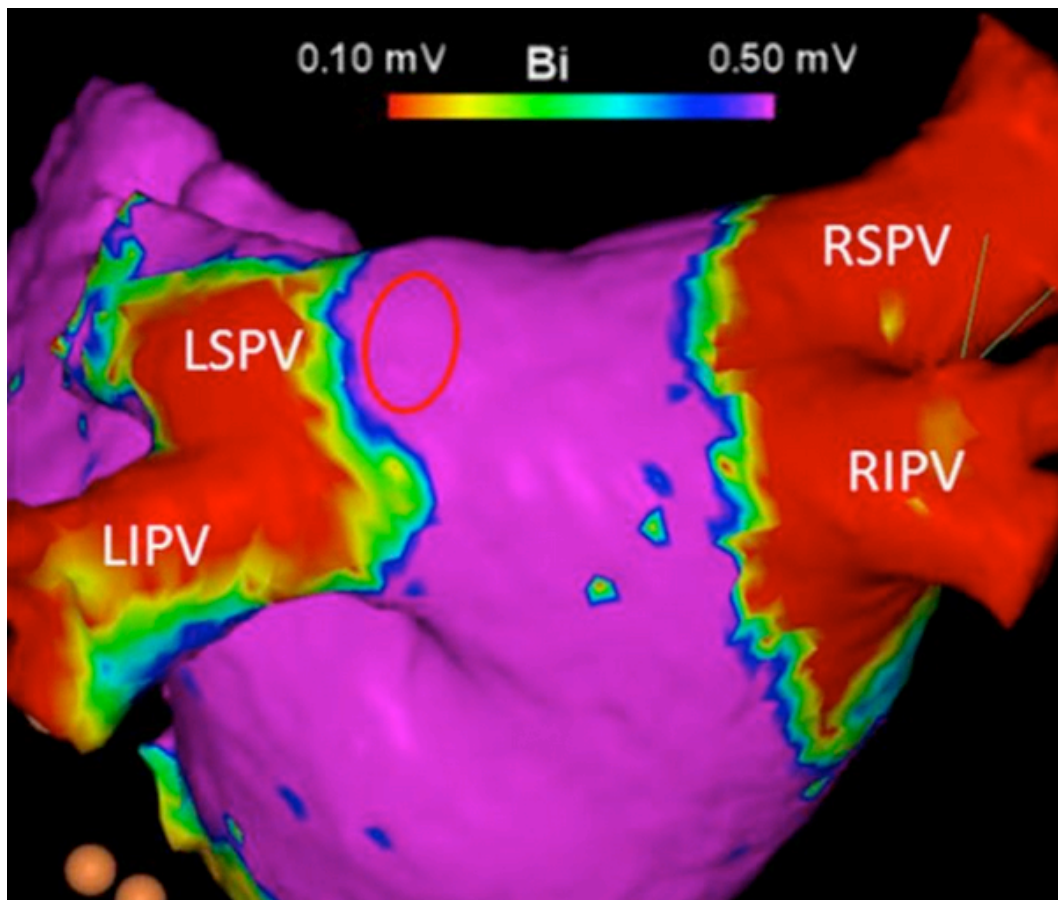


**Abbildung 4:** Funktionsweise des Biosense Webster SmartTouch™ Thermocool® Ablationskatheter.  
Quelle: Adaptiert nach <https://www.biosensewebster.com/products/therapeutic.aspx>

#### 1.5.4.2 Elektroanatomisches Mapping System

Das Carto® 3D elektroanatomische Mappingsystem basiert auf elektromagnetischen Prinzipien [55, 56]. Unter dem Untersuchungstisch werden drei verschiedene magnetische Wechselfelder geringer Intensität aufgebaut. Mittels integrierter elektromagnetischer Sensoren an der Katheterspitze ist es möglich die durch Katheterbewegungen induzierten Spannungsänderungen innerhalb des Magnetfeldes zu messen und mithilfe mathematischer Algorithmen zu jedem Zeitpunkt die Position des Mappingkatheters mit einer Genauigkeit von ca. 1 mm zu errechnen. Durch die Erfassung der Anatomie einer Herzhöhle durch Abtasten der endokardialen Kontur mit dem Mappingkatheter (Erstellung einer 3D-Geometrie) und der simultanen Registrierung der elektrischen Signale entsteht eine elektroanatomische Landkarte (elektroanatomisches Map). Diese farbkodierte

Darstellung wird in so genannten Aktivierungsmaps wiedergegeben, wobei rot eine frühe und blau eine späte Aktivierung anzeigt (Vgl. Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Elektroanatomisches Mapping des linken Vorhofs und der PV mit Carto<sup>®</sup> 3, Ansicht von posterior. Farblich kodiert sind die unterschiedlichen Amplituden der am Endokard abgeleiteten elektrischen Spannung (zwischen 0,10 und 0,50 mV). In rot/gelb demarkieren sich Areale mit verminderter Amplitude (Narben, Fibrose), wohingegen sich gesunde Areale in lila/blau (hohe Amplitude) demarkieren. Der rote Kreis kennzeichnet somit ein Areal in der proximalen LSPV mit gesundem Gewebe [57]. LSPV=Linke obere Pulmonalvene, LIPV=Linke untere Pulmonalvene, RSPV=Rechte obere Pulmonalvene, RIPV=Rechte untere Pulmonalvene.

### 1.5.5 Klinische Daten zur Anpressdruck-gesteuerten Ablation von Vorhofflimmern

Nach Einführung des ersten CF Katheters für den klinischen Gebrauch (Tacticath, SJM), zeigte die TOCCATA Studie anhand einer retrospektive Analyse an 77 paroxysmalen VHF Patienten, dass der CF Katheter ein vergleichbar großes Risiko hinsichtlich peri- und postinterventioneller Komplikationen zu dem bis dato routinemäßig eingesetzten SAC aufweist [58].



Es erschienen eine Reihe weiterer kleinerer Studien, die zum Teil einen Therapieerfolg in Abhängigkeit der tatsächlich erreichten CF zeigen konnten. Wakili et al. [59] konnten in einer retrospektiven Analyse zeigen, dass in einer Kohorte von 67 Patienten der Einsatz eines CF-Katheters im Vergleich zu einem SAC Katheter allerdings keine Verbesserung der Rezidivrate nach 12 Monaten nach sich zog (Vgl. Tabelle 4).

	<b>CF-Katheter (Tacticath)</b>	<b>Standardablations- katheter</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Freiheit von Vorhofflimmern nach 6 Monaten</b>	62.5 %	62.9 %	0,864
<b>Freiheit von Vorhofflimmern nach 12 Monaten</b>	59,4 %	62,9 %	0,780
<b>Paroxysmales Vorhofflimmern</b>	73,7%	48,1 %	<0,05
<b>Persistierendes Vorhofflimmern</b>	42,9 %	50,0 %	0,585
<b>Zeit des Katheter im linken Vorhof (Minuten)</b>	78.08 ± 7,23	95,52 ± 7,35	< 0,05
<b>Durchleuchtungszeit (Minuten)</b>	33,0 ± 2,7	51,4 ± 3,3	< 0,001
<b>Anzahl an Energieabgaben</b>	34,06 ± 3,11	44,20 ± 3,67	< 0,05
<b>Kumulative Radiofrequenzzeit (Minuten)</b>	30,79 ± 3,91	31,69 ± 2,42	0,8343

**Tabelle 4:** Übersicht der Ergebnisse aus der Studie von Wakili et al. mit dem Vergleich eines CF Katheters (Tacticath) vs. Standardablationskatheter mit einer FU Dauer von 12 Monaten [59].

Eine mögliche Erklärung ist, dass in lediglich zwei Drittel der behandelten Patienten die empirischen CF Zielwerte erreicht wurde. Allerdings konnten Wakili et al. zeigen, dass anders als beim klinischen Outcome durch die Anwendung eines CF Katheters die periprozeduralen Parameter zum Teil signifikant zu Gunsten des CF Katheters reduziert werden konnten.

Andere Studien konnten die Ergebnisse bezüglich des klinischen Outcomes von Wakili et al. bestätigen [60-62], wobei verschiedene Untersuchungen [61, 63, 64], wie auch eine Metaanalyse [65] einen potentiellen Therapieerfolg bei paroxysmalem jedoch nicht bei persistierendem VHF nahelegten.

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht von Studien, die sich mit dem Outcome von Patienten in Zusammenhang mit CF/FTI und deren Anteil an der Gesamt-RF-Zeit beschäftigt haben.

<b>Studie</b>	<b>Anzahl Pat.</b>	<b>CF / FTI ≥ 10g / ≥ 400 gs</b>	<b>CF / FTI &lt; 10 g / &lt; 400 gs</b>	<b>p-Wert</b>	<b>≥ 80 % der RF Zeit CF &gt; 10g</b>	<b>&lt; 80 % der RF Zeit CF &gt; 10 g</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Neuzil et al, EFFICAS I, 2013 [66]</b>	40	95% isolierte PVs nach 3 Monaten	79% isolierte PVs nach 3 Monaten	< 0,001			
<b>Reddy et al., TOCCA- STAR, 2015 [67]</b>	295				85,5 % der Pat. nach 12 Monaten FU Dauer	67,7 % der Pat. nach 12 Monaten FU Dauer	0,009
<b>Natale et al., SMART-AF, 2014 [68]</b>	172				81 % der Pat. nach 12 Monaten FU Dauer	66 % der Pat. nach 12 Monaten FU Dauer	0,044
<b>Schaeffer et al.; Clin Res Cardiol, 2018 [69]</b>	106	73,5 % der Pat. nach 437 ± 25 4 FU Tagen	71,4 % der Pat. nach 437 ± 25 4 FU Tagen	n.s.			

<b>Providencia et al., Europace, 2015 [70]</b>	100	96% der Pat. mit CF $\geq$ 22 g nach 24 Monaten FU Dauer	80% der Pat. mit CF $\leq$ 22 g nach 24 Monaten FU Dauer	0,04			
--	-----	--	--	------	--	--	--

**Tabelle 5:** Übersicht des klinischen Outcomes von Patienten nach CF Ablation in Abhängigkeit von CF und FTI und deren Anteil an der Gesamt-RF-Zeit. n.s. = nicht signifikant.

Nicht nur das klinische Outcome, sondern auch die prozeduralen Parameter im Vergleich von CF Kathetern und SAC waren in zahlreichen Studien von großem Interesse. Anders als bei den Analysen des klinischen Outcomes, konnte in Bezug auf die periprozeduralen Parameter eine einheitliche und signifikante Verbesserung für Patienten mit einer CF Katheter Ablation gezeigt werden. So profitieren Patienten nach CF Ablation signifikant mit einer kürzeren Prozedurdauer, Durchleuchtungszeit, Anzahl an EA, gesamt RF-Zeit und einer kürzeren Verweildauer des Katheters im linken Vorhof (left atrium, LA). Auch die Strahlenbelastung ist für Patienten mit CF Ablation geringer, verglichen zu Patienten mit SAC. (Vgl. Tabelle 6)

<b>Studie</b>	<b>Prozedur-dauer (min.); CF vs. SAC; (p-Wert)</b>	<b>Durchleuchtungs-zeit (min.); CF vs. SAC; (p-Wert)</b>	<b>Anzahl Energieabgaben; CF vs. SAC; (p-Wert)</b>	<b>RF-Zeit; CF vs. SAC ; (p-Wert)</b>	<b>LA-Zeit (min), CF vs. SAC; (p-Wert)</b>
<b>Marijon et al., 2014 [71]</b>		20,1 $\pm$ 4 vs. 26,7 $\pm$ 5 (p < 0,01)		45,2 $\pm$ 18 vs. 65,4 $\pm$ 22 (p = 0,01)	
<b>Sciarra et al., 2014 [72]</b>	140 $\pm$ 53 vs. 170 $\pm$ 51 (p = 0,001)	20,0 $\pm$ 10,0 vs. 21,0 $\pm$ 13,0 (p = 0,02)			

<b>Martinek et al.; 2012 [73]</b>	154 ± 39 vs. 185 ± 46 (p = 0,02)	23,6 ± 13,1 vs. 28,6 ± 17,4 (p = 0,31)		39,0 ± 11 vs. 50,5 ± 15,9 (p=0,007)	
<b>Wakili et al.; 2014 [59]</b>		33,0 ± 2,7 vs. 51,4 ± 3,3 (p < 0,001)	34,06 ± 3,11 vs. 44,20 ± 3,67 (p < 0,05)	30,79 ± 3,91 vs. 31,69 ± 2,42 (p= 0,83)	
<b>Wutzler et al.; 2014 [74]</b>	128,4 ± 29,0 vs. 157,7 ± 30,8 (p = 0,001)	39,7 ± 11,3 vs. 43,8 ± 14,5 (p = 0,5)			
<b>Nani-wadekar et al., 2016 [75]</b>	204 ± 37 vs 207 ± 36 min (p =.n.s.)	19.4 ± 8 vs. 40.7 ± 8 min, (p < 0.0001)			151.7 ± 44 vs. 185.7 ± 35 min (p = 0,01)

**Tabelle 6:** Übersicht von Studien mit dem Vergleich der periprozeduralen Parameter zwischen CF Katheter und SAC. LA-Zeit = Zeit des Katheters im linken Vorhof (left atrium, LA).

Eine Übersicht über weitere Studien, die sich mit dem Thema CF/FTI und dem klinischen Ergebnis der Patienten beschäftigt haben, zeigt Tabelle 7. Konsistent in nahezu allen Studien war, dass es bei der Anwendung eines CF Katheters zu einer signifikanten Verbesserung von prozeduralen Parametern, wie Reduktion der Fluoroskopiezeit, RF- und meist auch der Prozedurzeit kommt, jedoch das klinische Ergebnis unabhängig des verwendeten Ablationskatheters war.

Studie	Patientenanzahl und VHF Typ	Mensch/Tier	Was wurde untersucht
<b>Yokoyama et al,</b> Circ. AE 2008	n=10	Tier (Hund)	CF definiert Läsionstiefe und Komplikationsrate; Impedanzabfall hat keinen Einfluss auf Blasenbildung
<b>Thiagalingam et al,</b> JCE 2010	n=11	Tier (Schwein)	CF definiert Läsionstief und Komplikationsrate
<b>Haldar et al,</b> Int. J. Cardiol. 2013	n= 40; (20/ Gruppe); VHF Typ unbekannt	Mensch	VHF Rezidiv an Stellen mit niedriger CF (Ridge, rechte Carina)
<b>Neuzil et al,</b> Circ. AE 2013	n=46 Paroxysmales VHF	Mensch	Erste Studie bzgl. CF und FTI, die ausschlaggebend für eine erfolgreiche/nicht erfolgreiche CF Ablation sind (CF >10g,FTI >400gs)
<b>Makimoto et al,</b> Circ. AE 2014	n=70 (35/Gruppe), VHF Typ unbekannt	Mensch	Anatomische Regionen mit niedriger CF: ant. LPV, ridge, Mitralisthmus
<b>Marijon et al,</b> JC 2014	n=60 (30/Gruppe), paroxysmales VHF	Mensch	CF verbessert prozedurale Parameter; Freiheit von VHF im Vgl. CF vs. SAC (89,5% vs. 64,1%)
<b>Natale et al,</b> JACE 2014	n=172 Paroxysmales VHF	Mensch	80% der RF Zeit über Referenzwert verbessert das Outcome. CF auch wichtig um periprozedurale Komplikationen zu verhindern (Tamponade/Rhythmusstörung)
<b>Park et al,</b> JCE 2014	n=40, VHF Typ unbekannt	Mensch	Niedrige CF führt zu VHF-Rezidiv
<b>Sciarra et al,</b> Heart Rhythm 2014	n=63, paroxysmales VHF	Mensch	CF verbessert prozedurale Parameter

<b>Stabile et al,</b> Europace 2014	n=95, paroxysmales VHF	Mensch	CF verbessert prozedurale Parameter FTI <534g und CF <10g verlängern prozedurale Parameter
<b>Squara et al,</b> Europace 2014	n=7, paroxysmales (5) und LS-AF (2)	Mensch	CF und FTI als Prädiktoren für eine transmurale Läsion. Bester cut-off Wert für eine transmurale Läsion FTI 392gs.
<b>Kautzner et al,</b> Europace 2015	n=24, paroxysmales VHF	Mensch	Outcome in Abhängigkeit von CF und FTI (CF >10g, FTI >400gs). Je mehr gaps generiert werden und je weiter sie auseinander liegen, desto eher erleidet der Patient ein Rezidiv
<b>Reddy et al,</b> Circulation 2015	n= 300, paroxysmales VHF	Mensch	Sicherheit und Effektivität von CF Kathetern verglichen zu SAC für Patienten mit paroxysmalem VHF

**Tabelle 7:** Übersicht verschiedener Studien, die sich mit CF Katheterablationen befassen.

## 1.6 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war eine retrospektive Datenerhebung und Analyse eines Ablationskollektivs von Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern am Klinikum Großhadern, zur Evaluierung der folgenden Punkte:

1. Erfolgsraten (Freiheit von VHF) der Patienten nach Ablationstherapie in Abhängigkeit der verwendeten Therapiestrategie: CF-geführte vs. konventionelle Ablation.
2. Einfluss einer CF-geführten Ablation auf prozedurale Parameter wie Durchleuchtungszeit, Anzahl der Energieabgaben, gesamte und linksatriale Prozedurzeit sowie Strahlendosis im Vergleich zu einer konventionellen Ablation.
3. Analyse der Kraftverteilung abhängig von der anatomischen Lokalisation im linken Vorhof im CF- Katheter Patientenkollektiv.
4. Einfluss der Faktoren "erreichter Anpressdruck" sowie "Zeit-über-Anpressdruckschwellenwert" für den Therapieerfolg.
5. Rolle des initialen Anpressdrucks für Re-Konnektionen/gaps im Verlauf.

## **2. Methodik**

Die vorliegende Dissertation untersucht in einer nicht-randomisierten, retrospektiven Analyse von Patienten, die gemäß den ACC/AHA/ESC Leitlinien [76] an symptomatischem paroxysmalem oder persistierendem VHF leiden, die Verwendung eines CF vs. eines SAC Katheters.

### **2.1 CF-Patientenpopulation**

Alle eingeschlossenen Patienten litten an symptomatischem paroxysmalem oder persistierendem VHF und sprachen im Vorfeld nicht auf eine pharmakologische antiarrhythmische Therapie von mind. einem Antiarrhythmikum (Klasse I, Klasse III oder Beta-Blocker) an.

Ausschlusskriterien waren:

- Alter < 18 Jahre
- Bereits erfolgte linksatriale Ablation oder andere globale Kontraindikationen für eine linksatriale Ablation, inkl. einem diagnostizierten Vorhoffthrombus
- Myokardinfarkt oder Bypassoperation innerhalb der letzten drei Monate
- Schwerwiegende Lungenerkrankungen
- Kontraindikation gegen eine pharmakologische antiarrhythmische Therapie oder einer oralen Antikoagulation
- Lebenserwartung < 12 Monate

Folgende Patientencharakteristika wurden erhoben: Alter, Geschlecht, Art des VHF, kardiovaskuläre Risikofaktoren (DM, arterielle Hypertonie, Schlaganfall und Koronare Herzerkrankung (KHK), linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), linksatrialer (LA) Durchmesser, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc und EHRA score sowie die Einnahme antiarrhythmischer Dauermedikation (Vgl. Tabelle 2).

Die Patienten wurden gemäß dem verwendeten Ablationskatheter bei Erstablation, in zwei Patientenkollektive unterteilt:

- CF Katheter (n=157)
- Standardablationskatheter (n =146)



## **2.2. Beschreibung der Ablationsprozedur**

### 2.2.1 Zugangswege

Nach Rasur der rechten Leiste mit anschließender Desinfektion und steriler Abdeckung erfolgte unter Lokalanästhesie die dreifache Punktion der rechten Leiste mit Anlage dreier kurzer Schleusen (2x 8 French (F), 1x 7 F) in Seldinger Technik. Über einen radialen Zugang wird ein Pigtailkatheter direkt oberhalb der Aortenklappe positioniert, dieser dient der fluoroskopischen Lokalisation der Aorta während der Transseptalpunktion. Nach Positionierung des 8- oder 10 poligen steuerbaren Coronarsinuskatheters via 7 F Schleuse erfolgt das Einwechseln der steuerbaren 10 French-Transseptalschleuse (Agilis NxT™ St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA) über eine zuvor positionierte 8 F Schleuse via Seldinger Technik. Über die zweite 8 F Schleuse wird der Ablationskatheter im rechten Vorhof positioniert.

### 2.2.2 Transseptale Punktion

Zur transseptalen Punktion wird die lange Transseptalschleuse in der V. cava sup. positioniert und anschließend nach kaudal in left-anterior-oblique (LAO) Angulation der Durchleuchtung in loco typico bewegt. Zur Bestätigung der adäquaten Position der Schleuse zur Punktion erfolgt eine einmalige Durchleuchtung in der Projektion right-anterior-oblique (RAO), wodurch eine zu weit anteriore Punktion des Pigtailkatheters in Richtung Aorta weitgehend ausgeschlossen werden kann. Mittels Transseptalnadel erfolgt eine Punktion des LA, die korrekte Position wird durch Fluoroskopie sowie die simultane Druckregistrierung (typisches LA-Druckprofil) sichergestellt. Hierauf erfolgt unter Röntgenkontrolle das Vorbringen der Agilisschleuse in den LA mit anschließender Einbringung des Lassokatheters (Lasso, NAV, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA oder Orbiter™ PV, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) über die lange Schleuse. Der Ablationskatheter (SmartTouch® CF, Biosense Webster; Thermocool, Biosense Webster; Cool Path, St. Jude Medical und Surround Flow, Biosense Webster) wird passiv über die vorgedehnte transseptale Öffnung in den linken Vorhof vorgebracht. Eine zweite transseptale Punktion wird nur nach nicht möglicher passiver Passage des interatrialen Septums mit dem Ablationskatheter durchgeführt.

### 2.2.3 Antikoagulation während der Prozedur

Unmittelbar nach der transseptalen Punktion wird intravenös unfractioniertes Heparin (80 IE/kg Körpergewicht) verabreicht und kontinuierlich fortgesetzt um eine aktivierte Gerinnungszeit (ACT) von 300-350 Sekunden zu erreichen. Alle 30 min. erfolgte die Bestimmung der ACT und gegebenenfalls Anpassung der Antikoagulation.

### 2.2.4 Angiographie der Pulmonalvenen

Vor Beginn der eigentlichen Ablationsprozedur wird eine selektive Angiographie der PV durchgeführt. Hierbei erfolgt über die lange Transseptalschleuse eine selektive Intubation der 4 PV. Dies dient dem Verständnis der genauen Anatomie des linken Vorhofes sowie der PV, insbesondere wird hierdurch das Ostium der PV (der spätere Ablationsort) genau abgrenzbar.

### 2.2.5 Erstellung der 3D Rekonstruktion des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen

Zur Erstellung des elektroanatomischen Maps des linken Vorhofs und der PV (Abbildung 5) sowie zur weitgehend strahlungsfreien Lokalisation des Ablationskatheters mit Annotierung der Ablationsläsionen im 3D Map wurde sowohl in CF-Ablationen wie auch in Prozeduren mit dem SAC Katheter das 3D Mappingsystem Carto® 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) oder das EnSite Velocity™ System (St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA) verwendet. Die elektrische Aktivität der PV wurde mit Hilfe des zirkulären Katheters, die Vorhofgeometrie mit Hilfe des Ablationskatheters erfasst und evaluiert.

### 2.2.6 Koronarsinus -, Mapping- und Ablationskatheter

- Koronarsinus (CS)-Katheter: Der acht- oder zehnpolige steuerbare Katheter, welcher im Koronarsinus platziert wurde, diente der fluoroskopischen Orientierung wie auch zur Kontrolle der kompletten elektrischen Isolation der linksseitigen Pulmonalvenen durch Stimulationsmanöver.

- Lasso-Katheter: Der Aufbau des Lassokatheters (Lasso NAV<sup>®</sup>, Biosense Webster Inc. oder Orbiter<sup>™</sup> PV, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) ähnelt einer Spirale mit multiplen angebrachten Elektroden. Durch diese Elektroden kann zum einen bipolar Spannung abgeleitet werden, zum anderen kann der Katheter auch im 3D Mappingsystem lokalisiert werden. So wird es möglich, dass über den Lassokatheter ein sogenanntes 3D elektroanatomisches Abbild des linken Vorhofes (Endokard) rekonstruiert werden kann. Zusätzlich kann durch die spiralförmige Anordnung der Elektroden des zirkulären Mapping Katheters die Isolation der PV sichergestellt werden. Dabei wird der Katheter in die PV vorgebracht und es dürfen nach erfolgreicher PVI keine atrialen Signale mehr im Lassokatheter abgeleitet werden können. Die Isolation der PV wurde einerseits mittels Entrance-Block sichergestellt, bei dem ein über den in der PV positionierten Lassokatheter abgegebener Stimulus nicht mehr auf das Vorhofmyokard weitergeleitet werden darf, andererseits über den Exit-Block, der eine Unterbrechung der Leitfähigkeit zwischen elektrischen Signalen von den PV in den LA dokumentiert (Vgl. Abbildung 6).
- Ablationskatheter: Der passiv in den linken Vorhof eingeführte Ablationskatheter dient der elektrischen Isolation der PV. Sämtliche im Rahmen der Studie verwendeten Ablationskatheter entsprechen gekühlten Single-tip Kathetern, das bedeutet an der Spitze des Katheters befindet sich ein mit Natrium-Chlorid (NaCl) gekühlter Bipol zur Energieabgabe.

Als Ablationskatheter wurde für die SAC Patientengruppe folgende Katheter verwendet:

- Thermocool<sup>®</sup> (Biosense Webster), n=115 (78,8 %).
- Cool Path (St. Jude Medical) , n=29 (19,9 %).
- Surround Flow (Biosense Webster), n=2 (1,3 %).

In der CF Gruppe kam in allen 157 Patienten der SmartTouch<sup>®</sup> Katheter (Biosense Webster) zum Einsatz.



**Abbildung 6:** Darstellung eines Oberflächen-EKGs in den Ableitungen (II und aVF) und eines intrakardialen EKGs. Der Lasso Katheter (Ls1-10) liegt im oberen Bereich der LSPV. In der Ls 9-10 Ableitung sieht man eine merkliche Leitungsverzögerung zwischen dem linken Vorhofpotential (diagonaler Pfeil) und dem Pulmonalvenenpotential (\*). Während der Stimulation mit 500ms über den CS Katheter (CS1-7) wächst die Verzögerung von 340ms auf 380ms an, bis ein kompletter entrance Block (vertikaler Pfeil) vom linken Vorhof in die PV sichtbar ist. Dies bedeutet eine elektrische Isolation der PV in Abhängigkeit vom Vorhof. LSPV=Linke obere Pulmonalvene; PV=Pulmonalvene; CS=Koronarsinus. Quelle: Verma et al.; Circulation. 2005;112:627-635.

## 2.2.7 Ablationsprozedur und Endpunkte der Ablation

Nach Erstellung des elektroanatomischen Maps des LA wird mit dem Ablationskatheter durch Radiofrequenzstrom zirkulär mittels Punkt-für-Punkt Ablation eine kontinuierliche Läsionslinie im PV-Antrum gezogen. Die beiden PV einer Seite wurden zumeist gemeinsam elektrisch isoliert.

Temperatur (°C), Energie (Watt), Impedanz (Ohm) und CF (g) dienen während der Intervention zur Aufrechterhaltung der Sicherheit sowie zur Kontrolle der Akuteffektivität im Sinne einer transmuralen Läsion. Der Untersucher war während allen Untersuchungen nicht geblendet auf erwähnte periprozedurale Parameter.

Als Ablationsgenerator wurde ein Stockert EP shuttle (Biosense Webster) verwendet. Die Abgabe der RF-Energie erfolgte leistungsgesteuert mit max. 30 Watt. Jede EA war auf maximal vier Minuten beschränkt. Es musste für mindestens 30 Sekunden

eine stabiler Anpressdruck (10g) erreicht werden, bevor der nächste Ablationspunkt aufgesucht wurde.

### 2.2.8 Spezielle Ziele in der CF Patientengruppe

In Anlehnung an vorherige Studien, die einen Nutzen der CF Ablation zeigen konnten, sofern bestimmte Referenzwerte eingehalten werden [66], wurde eine minimale CF >10g und ein minimales FTI von >400gs als Referenz gewählt.

## **2.3 Follow-Up**

FU Untersuchungen wurden nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten in der Rhythmusambulanz der Klinik mittels eines standardisierten Fragebogens durchgeführt (siehe Anhang). Dabei wurden verschiedene Parameter erfasst:

- Angina pectoris Beschwerden, Dyspnoe oder Belastungsdyspnoe, Palpitationen, Schwindel, Synkope oder Tachykardien
- Durchführung eines 12-Kanal-EKGs in Ruhe
- Auswertung des 7-Tage-Langzeit-EKGs (LZ-EKG)
- Transthorakale Echokardiographie mit Bestimmung der aktuellen LV-EF und des LA Durchmessers
- Belastungs-EKG (mittels Fahrradergometrie)
- Aktuelle Medikamentenanamnese

Ein Vorhofflimmerrezidiv wurde gemäß des Heart Rhythm Society (HRS) Konsensus [76] definiert und lag vor, wenn

- mindestens eine dokumentierte Episode von VHF >30 Sekunden entweder im Ruhe-EKG oder im Langzeit-Elektrokardiogramm nach einer blanking Periode von drei Monaten oder
- atypischem Vorhofflattern oder
- eine Vorhoftachykardie

auftrat.

Die orale Antikoagulation wurde direkt nach der Ablation wiederaufgenommen und für mindestens drei weitere Monate bzw. basierend auf dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc score durchgeführt.

## **2.4 Endpunkte**

Der primäre Endpunkt war definiert als die Freiheit von VHF (siehe Definition 2.3) nach Erstablation, die sekundären Endpunkte waren die prozeduralen Parameter, darunter

- Gesamtprozedurdauer
- Zeit des Katheters im linken Vorhof
- Anzahl der nötigen Energieabgaben für eine komplette PVI
- Strahlendosis
- Kumulative RF-Zeit
- Anzahl an Energieabgaben
- Kraftverteilung innerhalb der PV-Segmente
- Anzahl rekonnectierter Venen bei Patienten mit Re-Ablationen

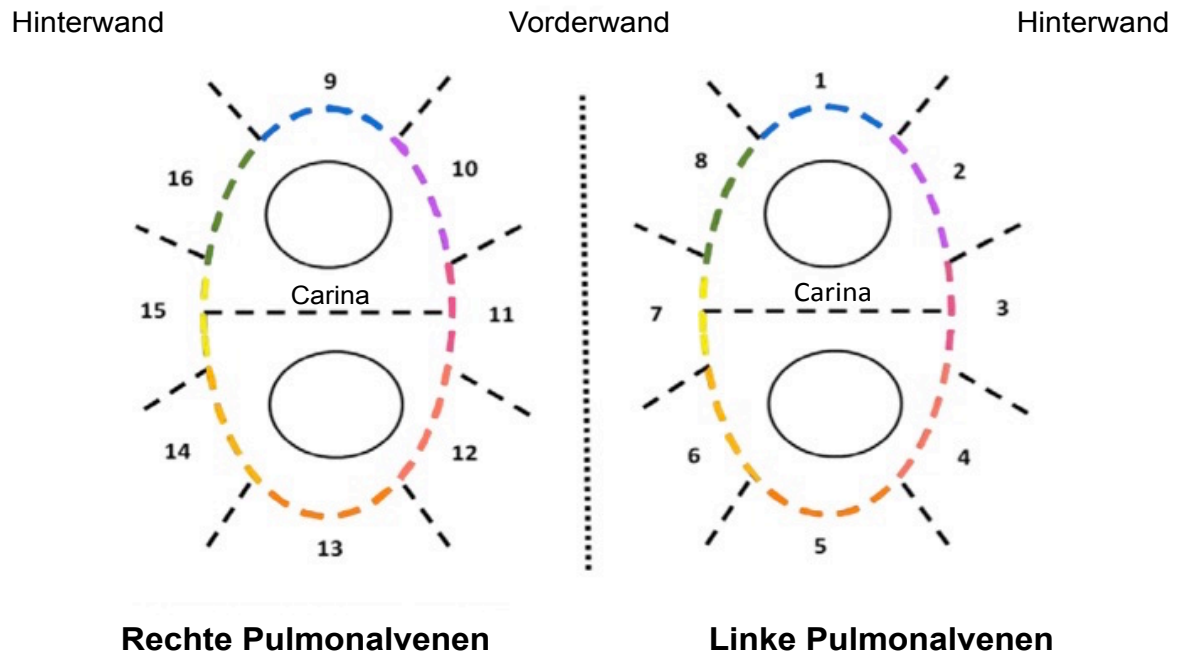
## **2.5 Erhebung Patienten-spezifischer Daten**

Patientencharakteristika entsprechend Tabelle 9 wurden aus den stationären Patientenakten retrospektiv erhoben und ausgewertet. Daten zu FU Untersuchungen wurden im Archivsystem der Rhythmusambulanz prospektiv strukturiert erfasst und ausgewertet.

## **2.6 Erhebung Prozedur-spezifischer Daten**

Die prozedurspezifischen Daten wurden sowohl aus den Ablationsprotokollen erhoben, als auch aus den Datensätzen des EPU Arbeitsplatzes (Prucka Engineering, Inc., Houston, TX, USA oder BARD, Murray Hill, NJ, USA) ausgewertet. Die Auswertung der CF während der Prozeduren erfolgte retrospektiv nach Durchsicht aller Carto-gestützten Ablation. Die CF und FTI Werte wurden für die in Abbildung 7 gezeigten Segmente in Anlehnung an die EFFICAS I Studie [66] erhoben. Diese Segmente umfassten genau definierte anatomische Bereiche (Dach,

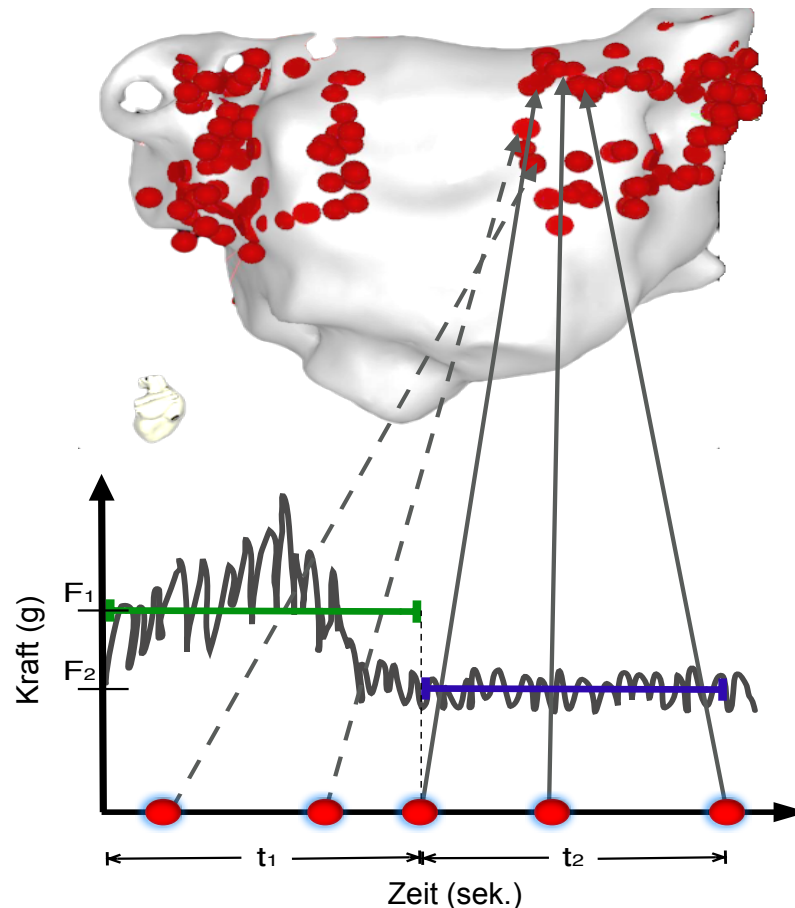
anterior-superior, anterior, anterior-inferior, inferior, inferior-posterior, posterior, posterior-superior).



**Abbildung 7:** Segmentmodell für die Auswertung der Kraftverteilung in den Pulmonalvenen. Die beiden rechten und linken PV wurden jeweils in acht Segmente aufgeteilt und entsprechend nummeriert.

Für jeden Ablationspunkt im Carto-System wurde die entsprechende Lage im Segmentmodell bestimmt. Anschließend wurden entsprechend Abbildung 8 für jede einzelne EA die aufgetretenen CF Werte und die Dauer graphisch abgelesen. Das FTI wurden durch graphische Integration der einzelnen Kräfte  $F$  über die Zeit  $dt$  für jede Energieabgabe berechnet. Die FTIs wurden dann für die einzelnen Segmente summiert und daraus jeweils die mittlere Kraft je Segment berechnet.

Isolierte EA mit einer Dauer von  $<10$  Sekunden wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, es sei denn sie lagen zwischen zwei längeren Energieabgaben im selben Segment. Wurde das Segment während der EA gewechselt, so wurde diese entsprechend geteilt und die FTIs den jeweiligen Segmenten zugeordnet.



**Abbildung 8:** Darstellung einer mit dem Mapping-Katheter individuell erfassten 3D-Aufnahme der PV im Carto3<sup>®</sup> Navigationssystem mit in rot dargestellten Ablationspunkten und deren Kraftverlauf über die Zeit.

## 2.7 Datenbank

Zur Datenauswertung wurde spezifisch für dieses Projekt eine abteilungsweite Datenbanklösung erstellt, die eine einfache, strukturierte Datenerfassung ermöglicht. Implementiert wurde diese Datenbank als LAMP-System (Linux, Apache, MySQL, PHP) und steht auch in Zukunft für sämtliche Patienten, die sich einer PVI in der Klinik unterziehen, zur Verfügung. Diese Datenbank ist über das Intranet aufrufbar und durch individuelle Benutzernamen und Passwörter vor Zugriffen von nicht befugten Personen geschützt. Zudem können lediglich Rechner aus einer spezifischen IP-Range auf diese zugreifen.

Die Datenbank beinhaltet die vier Tabellen Stammdaten, Anamnese, PVI und FU. Über eine Patienten ID sind Stammdaten und Anamnese in einer 1:1 Beziehung (jeder Patient hat eine Anamnese) verknüpft. Patienten ID und PVI stehen in einer



1:n Beziehung (ein Patient kann mehrere PVI haben), PVI und Follow-Up in einer n:m Beziehung (jede PVI kann wiederum mehrere FUs haben) zueinander.

Bei den *Stammdaten* wurden folgende Informationen erfasst: Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse und Informationen des aktuellen Hausarztes und Kardiologen.

Die Daten zur *Anamnese* umfassten VHF Typ, kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Schlaganfall, arterielle Hypertonie und KHK; Definition siehe Tabelle 8), LV-EF, LA Durchmesser, Dauer des FU für Erst- und Mehrfachablationen, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score, medikamentöse antiarrhythmische Therapie vor Ablation und EHRA Score ebenfalls vor Ablation.

<b>Kardiovaskulärer Risikofaktor</b>	<b>Definition</b>	<b>Quelle</b>
Diabetes mellitus	<p>Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung oder meist beides.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> (<math>\geq 48\text{mmol/l}</math>)</li> <li>▪ Gelegenheits-Plasmaglukose von <math>\geq 200\text{mg/dl}</math> (<math>\geq 11,1\text{mmol/l}</math>)</li> <li>▪ Nüchtern-Plasmaglukose von <math>\geq 126\text{mg/dl}</math> (<math>\geq 7,0\text{mmol/l}</math>)</li> <li>▪ oGTT – 2h – Wert im venösen Plasma <math>\geq 200\text{mg/dl}</math> (<math>\geq 11,1\text{mmol/l}</math>)</li> </ul>	Deutsche Diabetes Gesellschaft (Version 2016)
Arterielle Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimal: <math>&lt;120 / &lt; 80\text{ mmHg}</math></li> <li>▪ Normal: <math>120\text{-}129 / 80\text{-}84\text{ mmHg}</math></li> <li>▪ Hochnormal: <math>130\text{-}139 / 85\text{-}89\text{ mmHg}</math></li> <li>▪ Hypertonie Grad I: <math>140\text{-}159 / 90\text{-}100\text{ mmHg}</math></li> <li>▪ Hypertonie Grad II: <math>160\text{-}179 / 100\text{-}109\text{ mmHg}</math></li> <li>▪ Hypertonie Grad III: <math>\geq 180 / \geq 110\text{ mmHg}</math></li> </ul>	ESC Pocket Guidelines (Version 2013)
Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA)	Dem ischämischen Schlaganfall liegt ein Sistieren der Blut- und damit Sauerstoffversorgung im Gehirngewebe zugrunde. Dies führt zu einem Funktionsverlust und schließlich zum Absterben von Hirngewebe. Bedingt durch die große Anzahl möglicherweise betroffener Hirnareale gibt es eine Vielzahl	DGN Leitlinie (Version 2016)

	<p>klinischer Erscheinungsformen. Die Ursachen ischämischer Schlaganfälle schließen thromboembolische, mikroangiopathische und hämodynamische Mechanismen ein. Auch der zeitliche Verlauf ist sehr variabel. Die Symptome können nur Minuten oder Stunden andauern, progredient zunehmen oder persistieren. Die Definition der transitorisch ischämischen Attacke (TIA) ist aufgrund der modernen Bildgebung in Veränderung und soll eingeschränkt werden auf Patienten ohne Läsionsnachweis im MR mit diffusionsgewichteten Sequenzen und auch auf eine Symptombdauer unter einer Stunde. Insgesamt ist eine TIA ebenfalls als ein Schlaganfall anzusehen, was eine weitgehend identische Diagnostik und Rezidivprävention erfordert.</p>	
Koronare Herzkrankheit	<p>Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien. Sie ist ein multifaktorielles Krankheitsbild, das die Herzkranzarterien isoliert oder diffus befällt und unterschiedlich schnell progredient verläuft. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf. Schweregrad und Dauer der hierdurch hervorgerufenen Ischämie bestimmen die Manifestation in Form von stabiler oder instabiler Angina pectoris, stummer Myokardischämie, ischämisch bedingter Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und akutem Myokardinfarkt.</p>	DGK Leitlinien (2013)

**Tabelle 8:** Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren.

In der Tabelle *PVI* wurden folgende Informationen archiviert: Start und Ende der Ablation und somit Erfassung der Ablationsdauer, Kontrastmittelmenge, Durchleuchtungszeit, Strahlendosis, Anzahl der EA, RF-Dauer, LA-Zeit, medikamentöse antiarrhythmische Therapie nach Ablation und auch die genaue Dokumentation von verwendetem Katheter und 3D Navigationssystem.

Die vierte und letzte Tabelle umfasst die Informationen zum FU (Vgl. Abbildungsnachweis im Anhang), wie Datum des FUs, Rezidiv, aktueller Rhythmus, EHRA score und medikamentöse antiarrhythmische Therapie seit der Ablation oder der letzten FU Untersuchung.

## **2.8 Re-Ablationen**

Während der FU Periode erlitten einige Patienten ein Rezidiv mit nachfolgender Re-Ablation in unserer Klinik. Vor der elektiven Re-Ablation wurde eine invasive Messung mittels zirkulärem Lasso Katheter (Lasso NAV<sup>®</sup>, Biosense Webster Inc. oder Orbiter<sup>™</sup> PV, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) der Pulmonalvenenpotentiale (PVP) durchgeführt. Pulmonalvenen, bei denen eine Rekonnektion zu erkennen war, wurden entsprechend im Ablationsprotokoll vermerkt und retrospektiv erfasst. Es erfolgte eine Analyse

- des Einflusses einer CF vs. SAC Ablation auf Rekonnektionen und
- des Effekts der CF/FTI während der Erstablation auf Rekonnektionen.

## **2.9 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS (Version 20.0; SPSS Institute, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Kontinuierliche Daten wurden, sofern nicht anders angegeben, als Mittelwerte plus/minus Standardabweichung angegeben. Quantitative Daten wurden als Häufigkeiten angegeben. Für den Vergleich zweier Gruppen wurde der t-Test angewendet. Kategorische Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher's Exact Test analysiert. Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzer und Log-Rank Test durchgeführt. Bar-Graphs wurden mit der Software Prism (GraphPad Software Inc., Version 6.0, La Jolla, CA,USA) erstellt. Ein p-Wert von <0,05 wurden als statistisch signifikant angenommen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Demografische und klinische Patientencharakteristika**

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Untersuchung besteht aus 303 konsekutiven Patienten, die sich in einem Zeitraum von 2010-2014 einer PVI am Klinikum Großhadern unterzogen haben. Tabelle 9 zeigt die demografischen und klinischen Patientencharakteristika.

Paroxysmales VHF trat bei 141 der Patienten (47%) auf, 162 Patienten (53%) litten unter persistierendem VHF.

Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Art des VHF, KHK, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score, LV-EF, LA Durchmesser und postinterventionellen Einsatz von Beta-Blockern wiesen jeweils keinen Unterschied auf. Sowohl der EHRA score (p=0,03) als auch der postinterventionelle Einsatz einer antiarrhythmischen Therapie (p=0,01) waren in den beiden Patientengruppen signifikant unterschiedlich.

Insgesamt war die Geschlechterverteilung sowohl in der SAC Gruppe, als auch in der CF Gruppe gleich, es wurden insgesamt mehr Männer als Frauen behandelt (64,4% vs. 61,8%; p=0,64).

<b>Bezeichnung</b>	<b>SAC</b>	<b>CF Katheter</b>	<b>p - Wert</b>
<b>Anzahl Patienten</b>	146	157	
<b>Weiblich, n (%)</b>	52 (35,6%)	60 (38,2%)	0,64
<b>Alter, Jahre (Mittelwert ± Standardabweichung)</b>	61,4 ± 10,4	64,0 ± 11,4	0,11
<b>Art von Vorhofflimmern (VHF)</b>			0,81
<b>Paroxysmal, n (%)</b>	69,0 (47,3%)	72 (45,9%)	-
<b>Persistent, n (%)</b>	77 (52,7%)	85 (54,1%)	-
<b>Risikofaktoren</b>			-
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	12 (8,2%)	17 (10,8%)	0,44
<b>Arterielle Hypertonie, n (%)</b>	94 (64,4%)	106 (67,5%)	0,57
<b>Schlaganfall, n (%)</b>	16 (11%)	18 (11,5%)	0,89
<b>Koronare Herzkrankheit (KHK), n (%)</b>	26 (17,8%)	23 (14,6%)	0,47

<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), % (Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung)</b>	65 $\pm$ 11	64 $\pm$ 9	0,20
<b>LA Durchmesser, mm (Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung)</b>	40,6 $\pm$ 6,0	42,3 $\pm$ 6,3	0,24
<b>Durchschnittliches Follow Up (FU) nach Erstablation, Tage (Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung)</b>	409 $\pm$ 300	354 $\pm$ 139	0,35
<b>Durchschnittliches Follow Up (FU) nach Mehrfachablation, Tage (Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung)</b>	329 $\pm$ 189	346 $\pm$ 132	0,05
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score</b>			0,10
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score 0, n (%)</b>	20 (13,7%)	17 (10,9%)	-
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score 1, n (%)</b>	49 (33,6%)	35 (22,4%)	-
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score 2, n (%)</b>	33 (22,6%)	38 (24,4%)	-
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score 3, n (%)</b>	22 (15,1%)	36 (22,1%)	-
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score 4, n (%)</b>	14 (9,6%)	16 (10,3%)	-
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score 5, n (%)</b>	4 (2,7%)	12 (7,7%)	-
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score 6, n (%)</b>	4 (2,7%)	2 (1,3%)	-
<b>Antiarrhythmische Therapie (AAD) nach Ablation (Klasse I und III), n (%)</b>	34 (23,3%)	18 (11,5%)	0,01
<b>Beta-Blocker nach Ablation, n (%)</b>	142 (97,3%)	146 (93%)	0,11
<b>EHRA score</b>			0,03
<b>EHRA - score 1, n (%)</b>	14 (17,5%)	42 (33,6%)	-
<b>EHRA - score 2, n (%)</b>	57 (71,3%)	67 (53,6%)	-
<b>EHRA - score 3, n (%)</b>	9 (11,3%)	9 (12,8%)	-
<b>EHRA - score 4, n (%)</b>	0 (0%)	0 (0%)	-

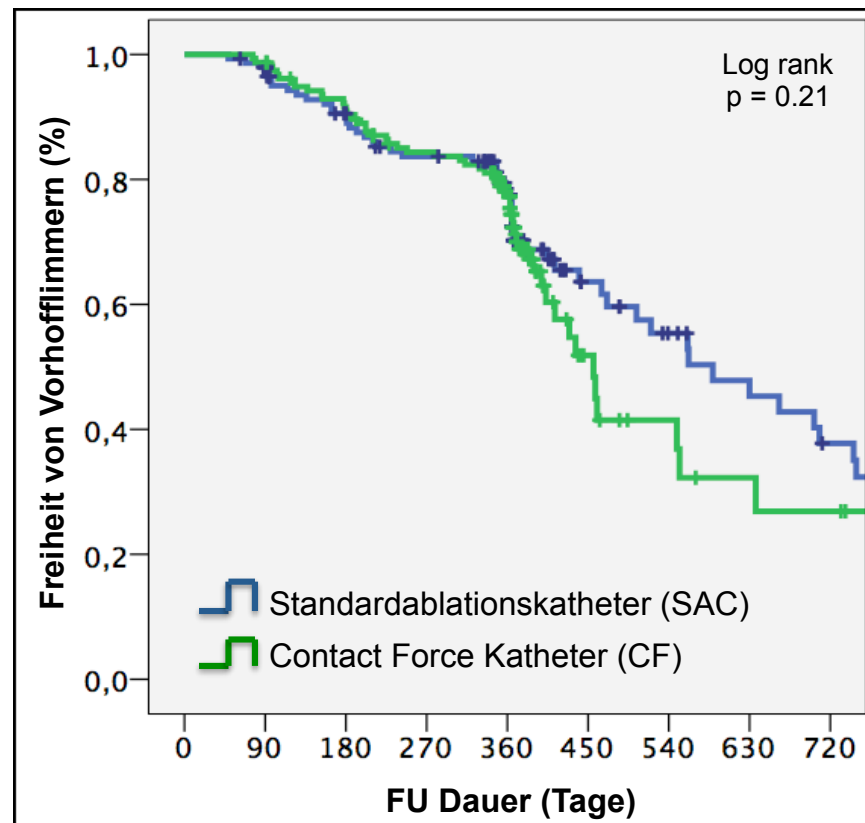
**Tabelle 9:** Demografische und klinische Patientencharakteristika bei Studieneinschluss.

### 3.2. Freiheit von Vorhofflimmern nach Erstablation

Von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten (n=303) hatten 93% ein 12 Monats FU. Die mittlere FU Dauer für Patienten nach Erstablation betrug 381 $\pm$ 232 Tage.

### 3.2.1 Rezidivfreiheit im Gesamtkollektiv

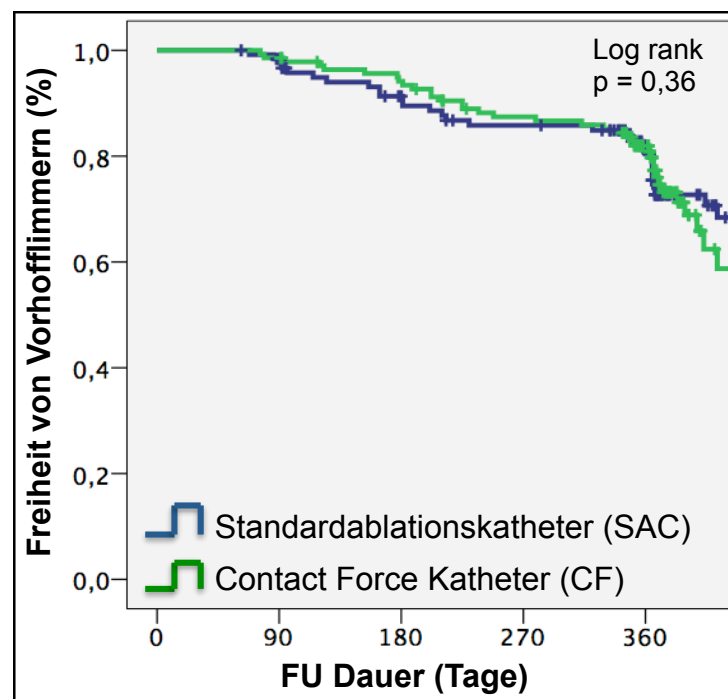
Nach der Erstablation waren 181 Patienten (60%) rezidivfrei. Abbildung 9 zeigt die Kaplan-Meier Analyse des Gesamtkollektivs mit gleich verteilter Rezidivrate sowohl für Patienten mit SAC Ablation, als auch für Patienten mit CF Katheter Ablation ( $p=0,21$ ).



Anzahl Patienten (SAC), n	145	136	119	98	63	30	23	19	14
Anzahl Patienten (CF), n	157	154	139	115	63	14	9	6	4

**Abbildung 9:** Gesamtanalyse für Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF nach Erstablation.

Um den Einfluss einer antiarrhythmischen Therapie, welche unterschiedlich in den Gruppen zum Einsatz kam im Anschluss an die Ablation zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse bei Patienten ohne antiarrhythmische Therapie (anti arrhythmic drug, AAD) durchgeführt. Bei 262 (86,5%) Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF, die nach der Erstablation keine nachfolgende medikamentöse AAD erhalten haben, zeigte sich unabhängig des verwendeten Katheters bezüglich des rezidivfreien Überlebens im FU Zeitraum kein Unterschied ( $p=0,36$ ; Vgl. Abbildung 10).

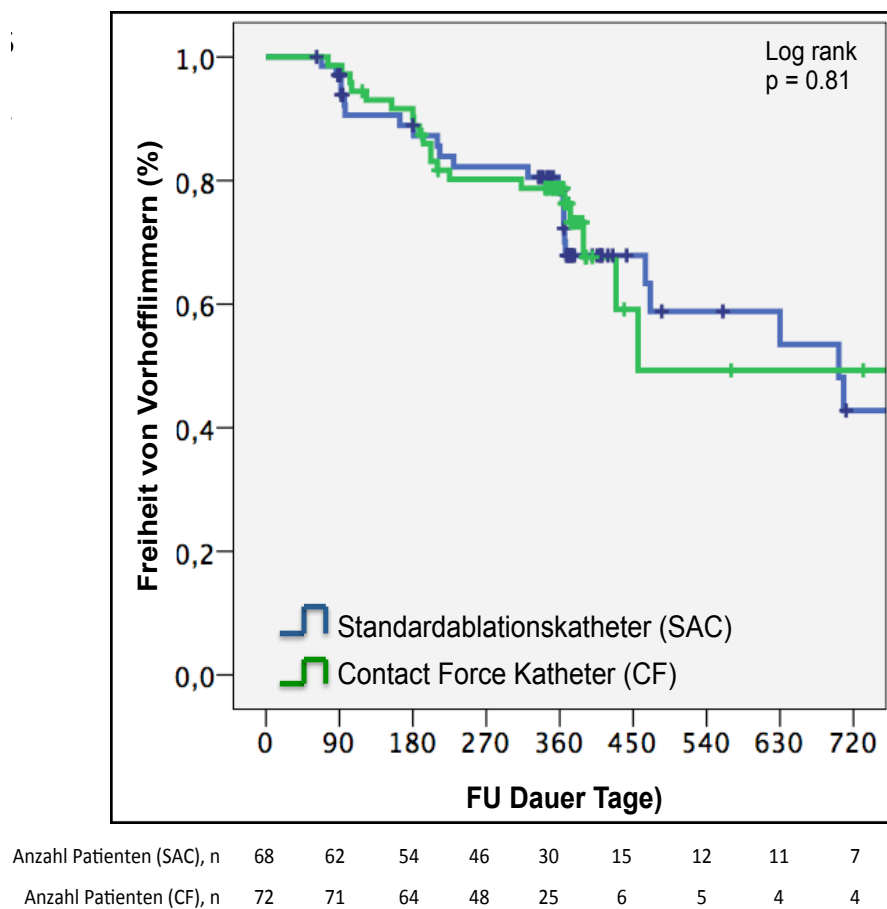


Anzahl Patienten (SAC), n	123	115	100	83	49
Anzahl Patienten (CF), n	139	136	126	104	52

**Abbildung 10:** Gesamtanalyse von Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie nach Erstablation.

### 3.2.2 Rezidivfreiheit bei paroxysmalem Vorhofflimmern

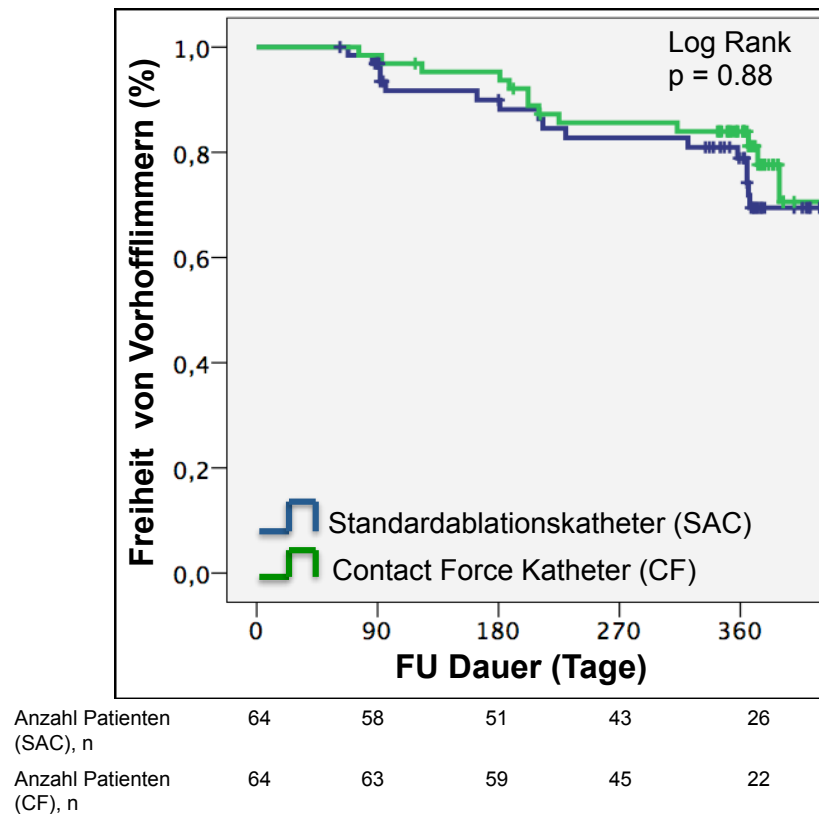
Abbildung 11 zeigt den Anteil der Patienten mit paroxysmalem VHF, unabhängig davon ob eine postinterventionelle antiarrhythmische Therapie stattgefunden hat, die wiederum mittels eines SAC oder CF Katheter abladiert wurden. Bei dieser Patientengruppe bestand ebenfalls kein Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens in Hinblick auf den verwendeten Ablationskatheter ( $p=0,81$ ).



**Abbildung 11:** Analyse des Gesamtkollektivs von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Erstablation.



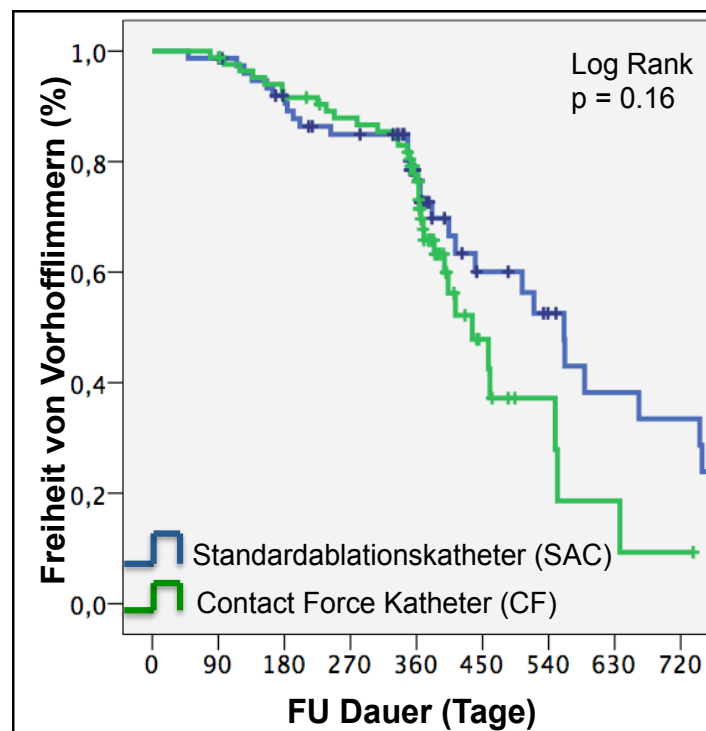
Eine postinterventionelle antiarrhythmische Therapie hatte sowohl für Patienten nach Ablation mit dem SAC, als auch für Patienten mit CF Ablation keinen Einfluss auf die Rezidivrate. Abbildung 12 zeigt den Verlauf der Patienten mit paroxysmalem VHF ohne antiarrhythmische Therapie ( $p=0,88$ ).



**Abbildung 12:** Analyse von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Erstablation ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie.

### 3.2.3 Rezidivfreiheit bei persistierendem Vorhofflimmern

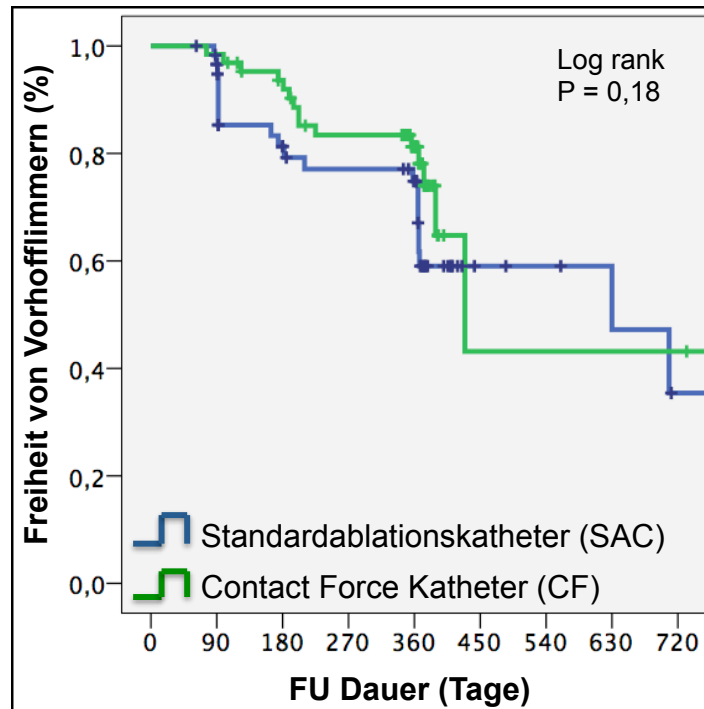
Abbildung 13 zeigt, dass ebenfalls bei Patienten mit persistierendem VHF der für die Ablation verwendete Katheter (SAC vs. CF) das rezidivfreie Überleben im FU Zeitraum nicht signifikant beeinflusst ( $p=0,16$ ).



Anzahl Patienten (SAC), n	77	74	65	52	33	16	12	8	7
Anzahl Patienten (CF), n	85	83	75	67	38	8	4	2	1

**Abbildung 13:** Analyse des Gesamtkollektivs von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach Erstablation.

Bei Patienten mit persistierendem VHF ohne antiarrhythmische Therapie im Anschluss an die Ablation konnte kein Unterschied zwischen den verwendeten Ablationskatheter im Hinblick auf das klinische Outcome gefunden werden ( $p=0,18$ ). Abbildung 14 zeigt dies anhand einer Kaplan-Meier Analyse.



Anzahl Patienten (SAC), n	52	48	41	34	23	12	9	7	6
Anzahl Patienten (CF), n	75	72	65	58	32	6	3	2	1

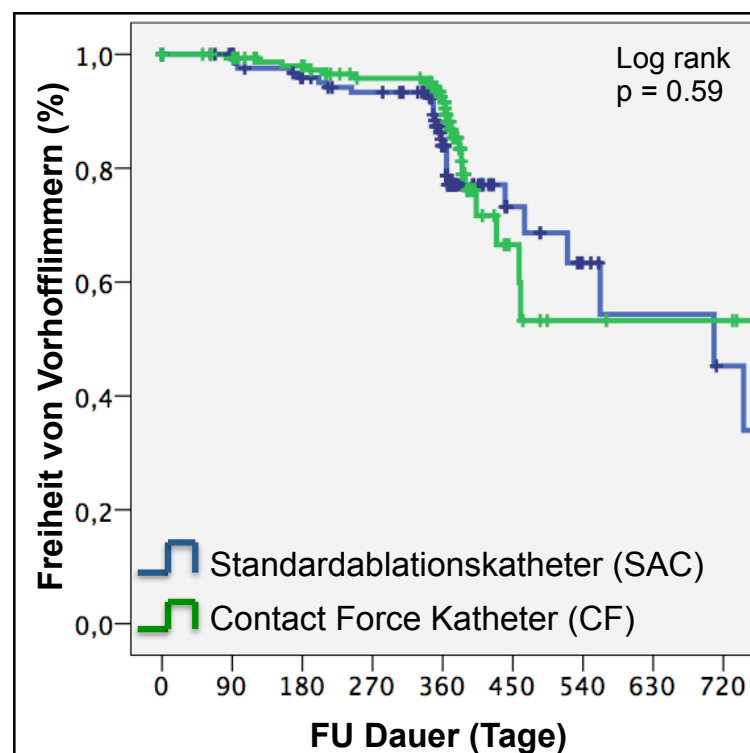
**Abbildung 14:** Analyse von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach Erstablation ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie.

### 3.3 Freiheit von Vorhofflimmern nach multiplen Prozeduren

Von den insgesamt 303 Studienpatienten haben 136 (45%) der Patienten eine zweite Ablation und 18 Patienten (5,9%) eine dritte Ablation benötigt, um das Kriterium Freiheit von VHF zu erreichen. Die mittlere FU Dauer nach der letzten PVI für Patienten mit Mehrfachablationen liegt bei  $338 \pm 216$  Tagen.

#### 3.3.1 Rezidivfreiheit im Gesamtkollektiv

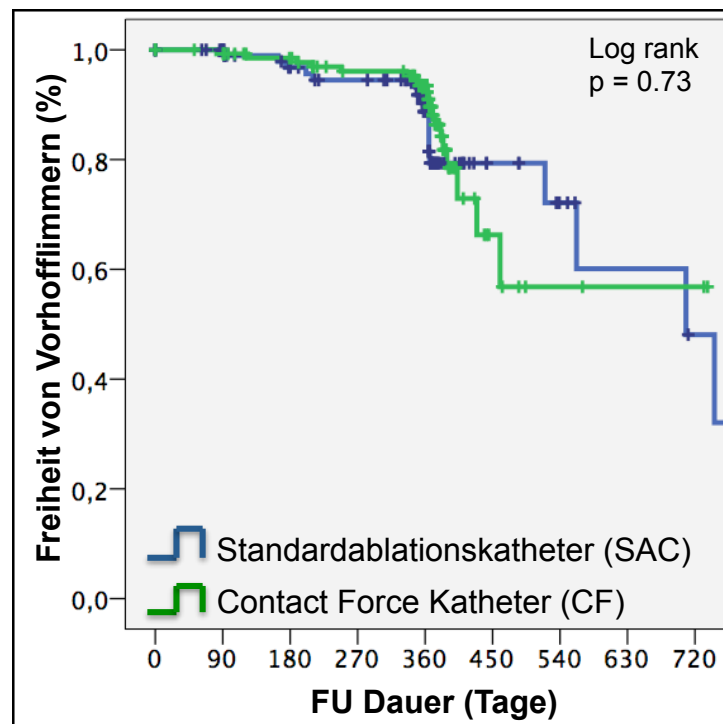
Analog zu den Ergebnissen für Patienten mit lediglich einer Ablation wurden zusätzlich auch diejenigen Patienten untersucht, bei denen wiederholte Prozeduren notwendig waren, um das Vorhofflimmern zu terminieren. Abbildung 15 zeigt das klinische Outcome des Gesamtkollektives von 295 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF in Abhängigkeit vom verwendeten Ablationskatheter ( $p=0,59$ ).



Anzahl Patienten (SAC), n	140	127	112	93	46	14	8	6	3
Anzahl Patienten (CF), n	155	147	136	115	60	9	5	4	3

**Abbildung 15:** Gesamtanalyse für Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF nach multiplen Prozeduren.

Betrachtet man nun das klinische Outcome der 245 Patienten, die an paroxysmalem oder persistierendem VHF leiden, ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie, so lässt sich in Abbildung 16 erkennen, dass zwischen Patienten der SAC Gruppe und der CF Katheter Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,73$ ) hinsichtlich der Freiheit von Vorhofflimmern besteht.

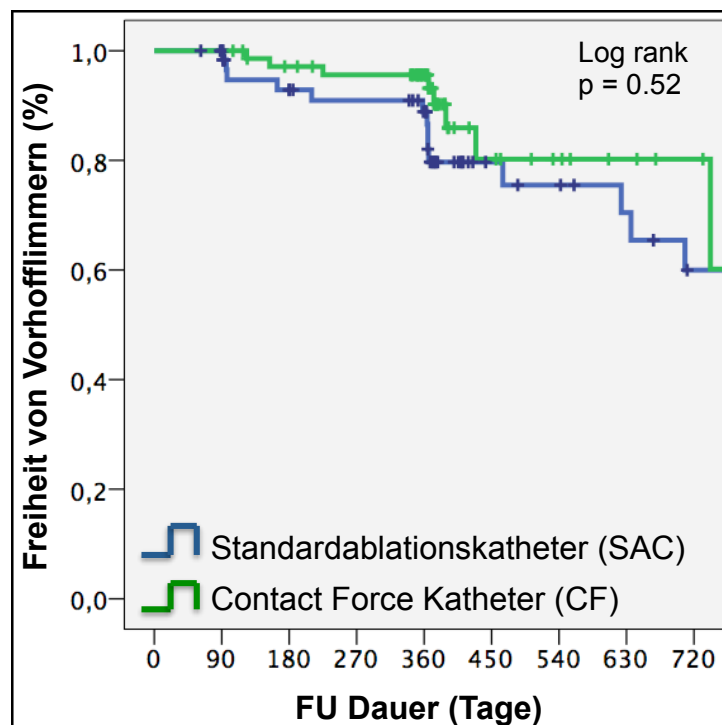


Anzahl Patienten (SAC), n	107	96	85	70	36	11	7	6	3
Anzahl Patienten (CF), n	138	131	123	104	53	6	3	2	1

**Abbildung 16:** Gesamtanalyse von Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie nach Mehrfachablation.

### 3.3.2 Rezidivfreiheit bei paroxysmalem Vorhofflimmern

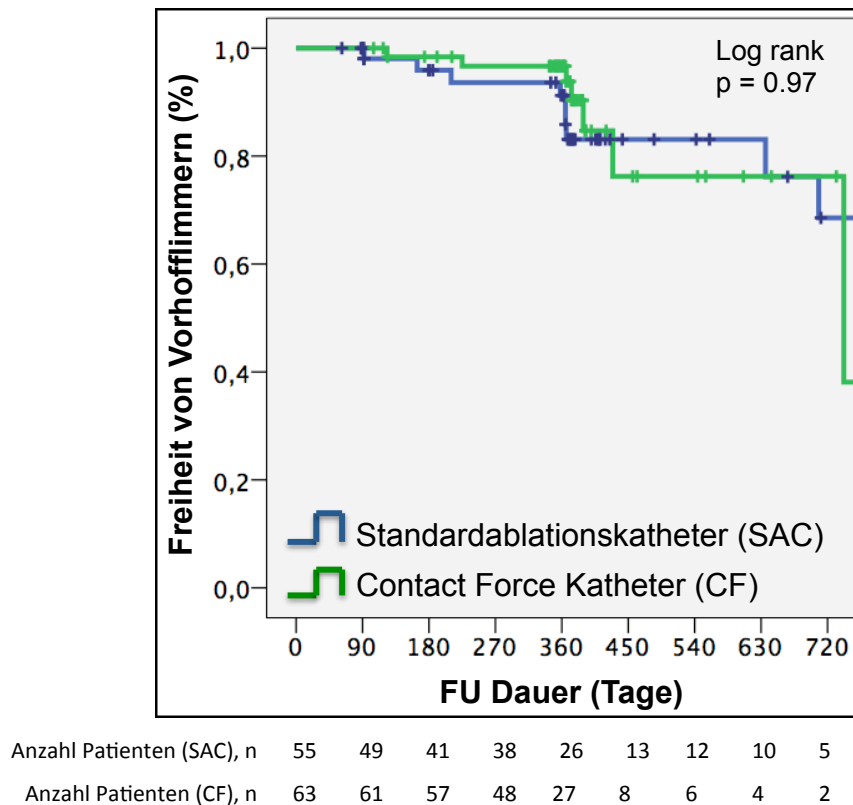
In einer Subgruppenanalyse aller 135 Patienten mit paroxysmalen VHF und multiplen stattgefundener Prozeduren konnte ebenfalls kein Vorteil für einen der beiden Ablationskatheter (SAC vs. CF Katheter) erkannt werden ( $p=0,52$ ). Abbildung 17 stellt dies anhand einer Kaplan-Meier Analyse grafisch dar.



Anzahl Patienten (SAC), n	64	58	47	43	31	17	15	12	6
Anzahl Patienten (CF), n	71	69	64	54	32	12	9	6	4

**Abbildung 17:** Analyse des Gesamtkollektivs an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Mehrfachablation.

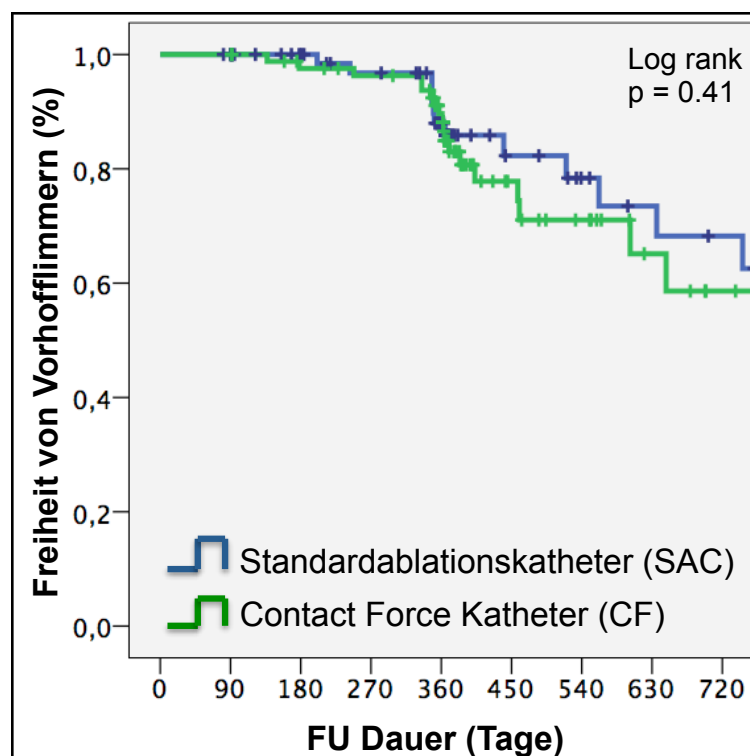
Bei der Untersuchung von Patienten ohne postinterventioneller antiarrhythmischer Therapie konnte für Patienten mit paroxysmalem VHF mit Zustand nach (Z.n.) Mehrfachablation unter Berücksichtigung des Ablationskatheters kein Unterschied hinsichtlich der Freiheit von Vorhofflimmern innerhalb des FU Zeitraumes gesehen werden ( $p=0,97$ ; Vgl. Abbildung 18).



**Abbildung 18:** Analyse von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Mehrfachablation ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie.

### 3.3.3 Rezidivfreiheit bei persistierendem Vorhofflimmern

Das klinische Outcome von Patienten mit persistierendem VHF und Mehrfachablationen wurde durch die Wahl des Ablationskatheters (SAC vs. CF) hinsichtlich der Freiheit von Vorhofflimmern innerhalb des FU Zeitraumes nicht beeinflusst ( $p=0,41$ ). Hierbei wurde im Sinne einer Gesamtanalyse die postinterventionelle Therapie nicht explizit berücksichtigt. In Abbildung 19 ist das Ergebnis dieser Analyse grafisch dargestellt.

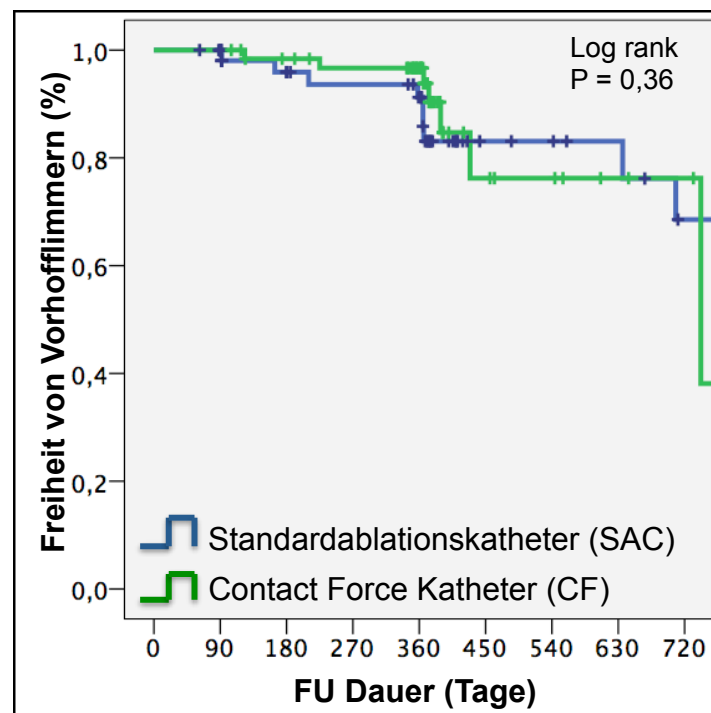


Anzahl Patienten (SAC), n	77	71	63	54	34	20	16	14	7
Anzahl Patienten (CF), n	85	83	78	72	46	21	14	9	4

**Abbildung 19:** Analyse des Gesamtkollektivs an Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach Mehrfachablation.



Ebenfalls für Patienten mit persistierendem VHF und Mehrfachablationen wurde der Einfluss einer postinterventionellen antiarrhythmischen Therapie hinsichtlich der Freiheit von Vorhofflimmern in Abhängigkeit des verwendeten Ablationskatheters untersucht (Vgl. Abbildung 20). Dabei konnte jedoch unabhängig des verwendeten Ablationskatheters kein Unterschied innerhalb des FU Zeitraumes bezüglich der Erfolgsrate erkannt werden ( $p=0,36$ ).



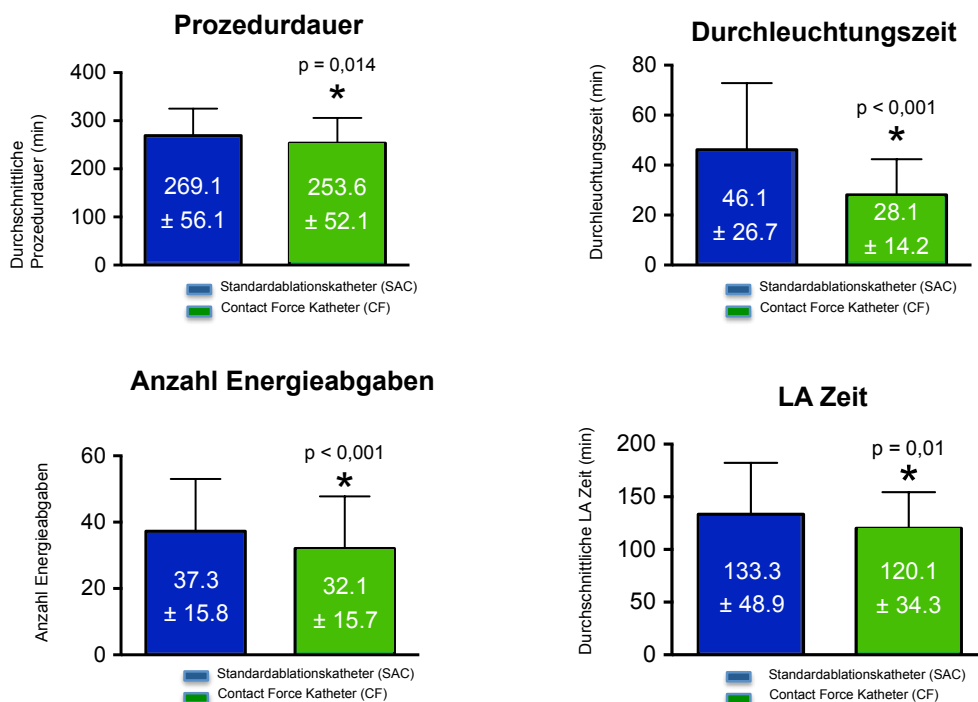
Anzahl Patienten (SAC), n	52	46	40	33	20	12	10	8	5
Anzahl Patienten (CF), n	75	73	69	63	39	16	10	5	3

**Abbildung 20:** Analyse der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach multiplen Ablationen ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie.

### 3.4 Prozedurale Endpunkte

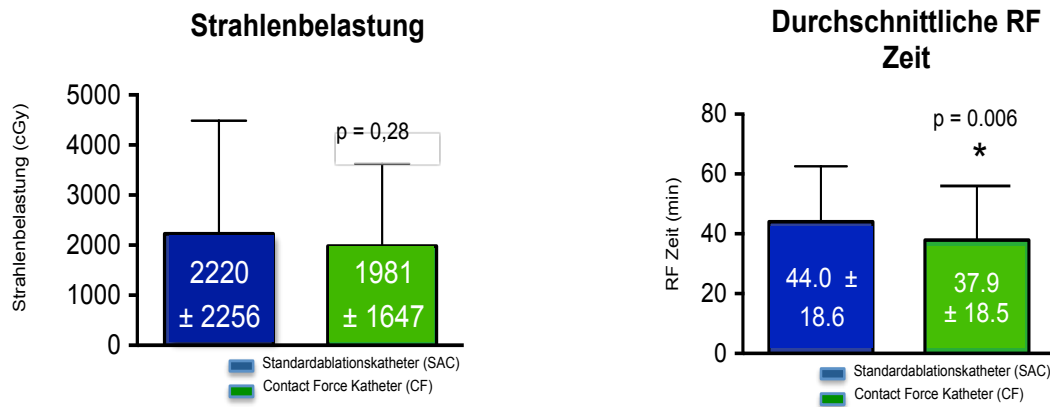
Die periprozeduralen Parameter wie LA Zeit, Gesamtprozedurdauer, Durchleuchtungszeit und EA wurden für beide Patientengruppen (CF Katheter vs. SAC) analysiert.

Es bestand ein signifikanter Unterschied in den untersuchten periprozeduralen Parametern zwischen CF Katheter und SAC. Die CF Gruppe wies eine kürzere Zeit des Katheters im linken Vorhof ( $120,1 \pm 34,3$  min. vs.  $133,3 \pm 48,9$  min.;  $p=0,01$ ), kürzere Prozedurdauer ( $253,6 \pm 52,1$  min. vs.  $269,1 \pm 56,1$  min.,  $p=0,014$ ), niedrigere Anzahl an EA ( $32,1 \pm 15,7$  vs.  $37,3 \pm 15,8$ ;  $p<0,001$ ) und geringere Durchleuchtungszeit ( $28,1 \pm 14,2$  min. vs.  $46,1 \pm 26,7$  min.;  $p<0,001$ ) auf (Vgl. Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Periprozedurale Parameter bezüglich Prozedurdauer, Durchleuchtungszeit, Anzahl Energieabgaben und LA Zeit.

Die durchschnittliche RF Zeit welche für die Isolation aller PV benötigt wurde, war signifikant niedriger, wenn der CF Katheter zum Einsatz kam ( $37,9 \pm 18,5$  min. vs.  $44,0 \pm 18,6$  min.;  $p=0,006$ ). Es bestand kein Unterschied in der abgegebenen Strahlendosis von  $1981 \pm 1647$  cGy (Centigray) vs.  $2228 \pm 2256$  cGy  $p=0,28$ ; Vgl. Abbildung 22).



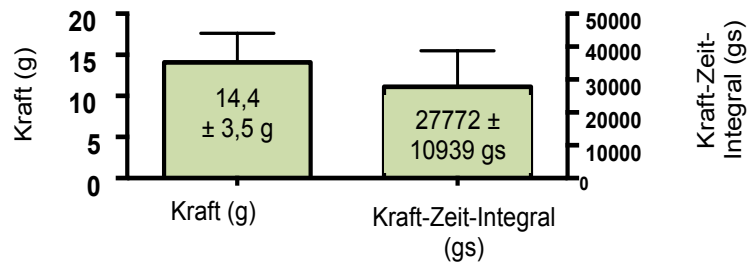
**Abbildung 22:** Periprozedurale Parameter bezüglich Strahlenbelastung und durchschnittliche RF Zeit.

### 3.5 Anpressdruckmessung

In 104 von insgesamt 157 Patienten (66%), die initial mit einem CF Katheter ablatiert wurden, war ein kompletter CF Datensatz vorhanden. Dieser Datensatz umfasste insgesamt 3234 RF Abgaben, die alle manuell ausgewertet wurden und in die Analyse eingingen.

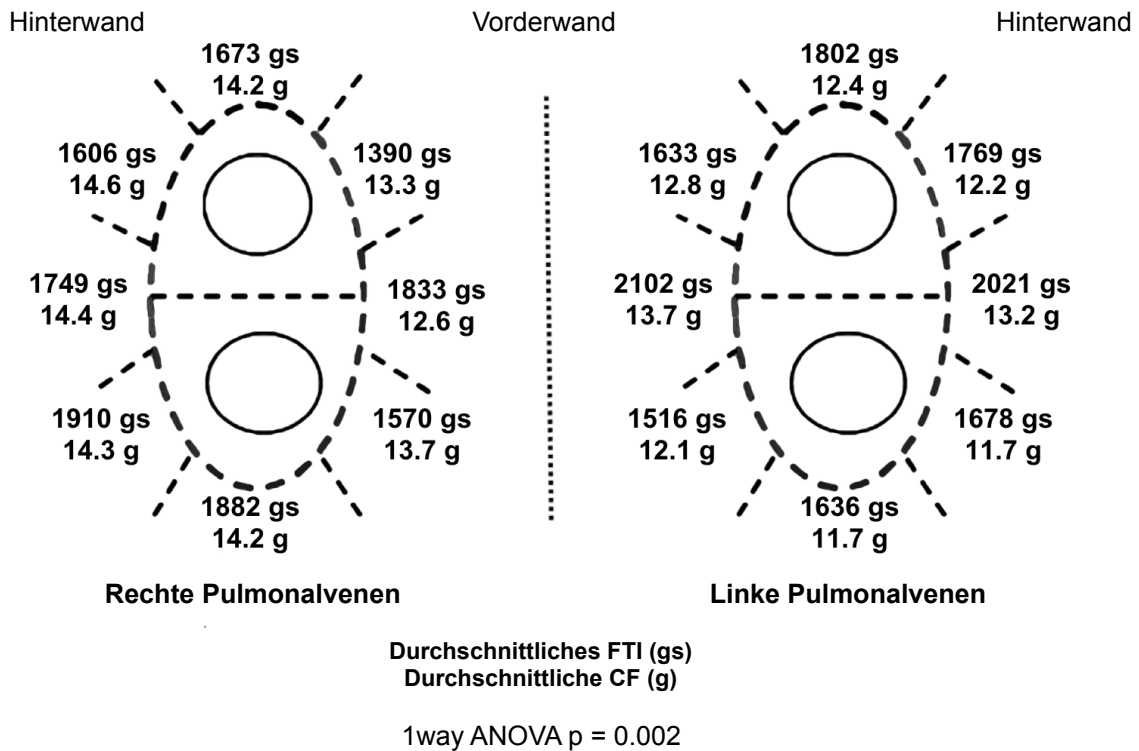
#### 3.5.1 Anpressdruckverteilung im Gesamtkollektiv

Die durchschnittliche CF und das durchschnittliche FTI welche je Prozedur erlangt wurden, lag bei  $14,4 \pm 3,5$  g und  $27772 \pm 10939$  gs pro Patient (Vgl. Abbildung 23).



**Abbildung 23:** Verteilung von CF und FTI im Gesamtkollektiv

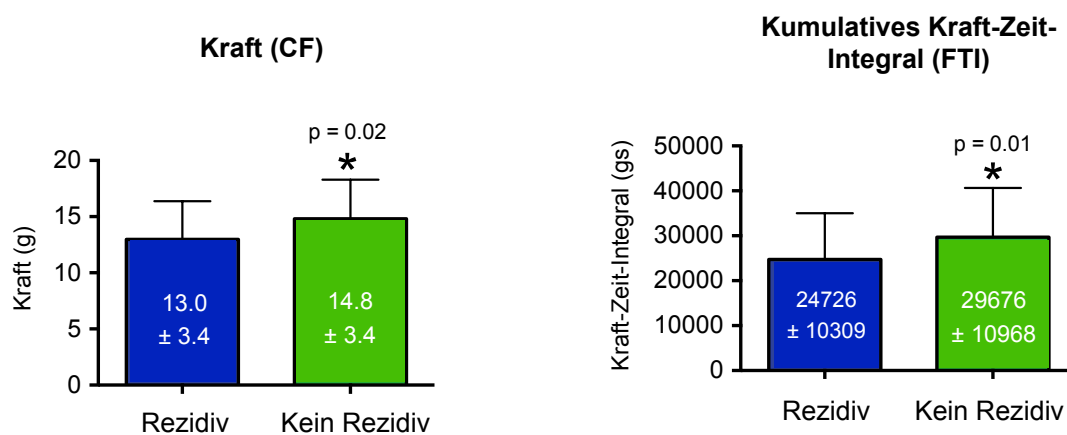
Die Verteilung der CF- und FTI Werte waren unterschiedlich für die einzelnen PV-Segmente ( $p=0,002$ ; 1-way ANOVA), wie in Abbildung 24 grafisch dargestellt.



**Abbildung 24:** CF und FTI Verteilung innerhalb der Pulmonalvenensegmente.

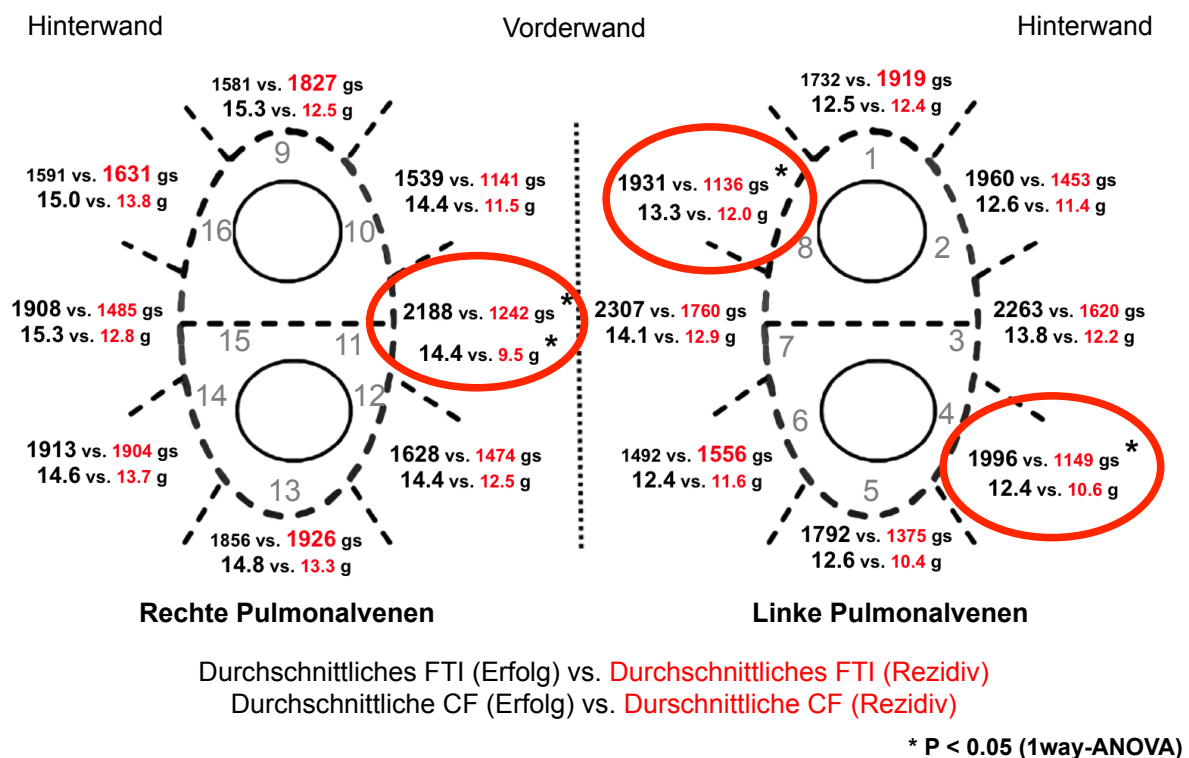
### 3.5.2 Anpressdruckverteilung im Vergleich Erfolg vs. Rezidiv

In einem weiteren Schritt wurde eine detaillierte Analyse der Kraftparameter, CF und FTI, von Patienten mit (n=39) und ohne Rezidiv (n=65) erstellt. Bei der Analyse von CF und FTI bestanden höhere CF und FTI Werte bei Patienten ohne Rezidiv. Die CF im Vergleich von Patienten ohne und mit Rezidiv betrug  $14,8 \pm 3,5$  g vs.  $13,0 \pm 3,4$  g;  $p=0,02$  und das FTI  $29676 \pm 10968$  gs vs.  $24726 \pm 10309$  gs;  $p=0,01$ . Diese Ergebnisse sind in Abbildung 25 grafisch dargestellt.



**Abbildung 25:** CF und FTI Im Vergleich von Patienten mit und ohne Rezidiv.

Zusätzlich wurde die Verteilung von CF und FTI innerhalb der 16 PV-Segmente bei Patienten mit und ohne Rezidiv analysiert (Vgl. Abbildung 26). Die segmentale Analyse zeigte signifikante Unterschiede in Segment #4 (linke untere Pulmonalvene (LIPV) posterior inferior), Segment #8 (Übergang von der linken oberen Pulmonalvene (LSPV) zum linken Herzhorn, LA ridge) und Segment #11 (rechte obere Pulmonalvene (RSPV) / rechte untere Pulmonalvene (RIPV) anterior).

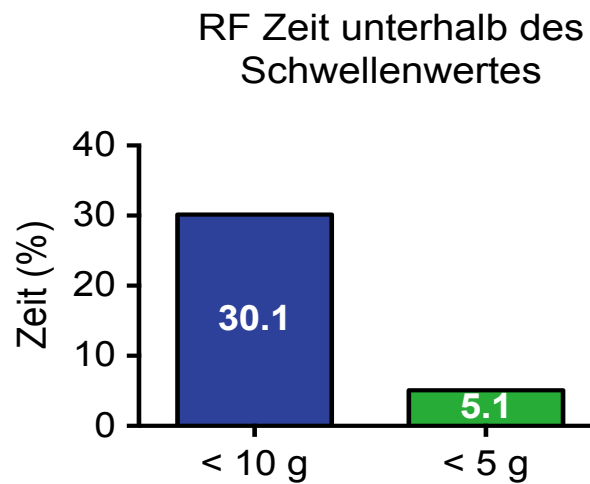


**Abbildung 26:** Vergleich von CF und FTI innerhalb des Pulmonalvenen-Segmentmodells für Patienten mit und ohne Rezidiv.

Bezogen auf den Erfolg einer Ablation zeigte sich sowohl für das Kriterium CF (Segment #11  $p < 0,001$ ), als auch für das Kriterium FTI (Segment #4  $p = 0,029$ , Segment #8 und Segment #11  $p = 0,009$ ) eine signifikante Assoziation im Sinne des Einflusses der Kraftparameter auf den Erfolg einer Ablation (Vgl. Abbildung 26).

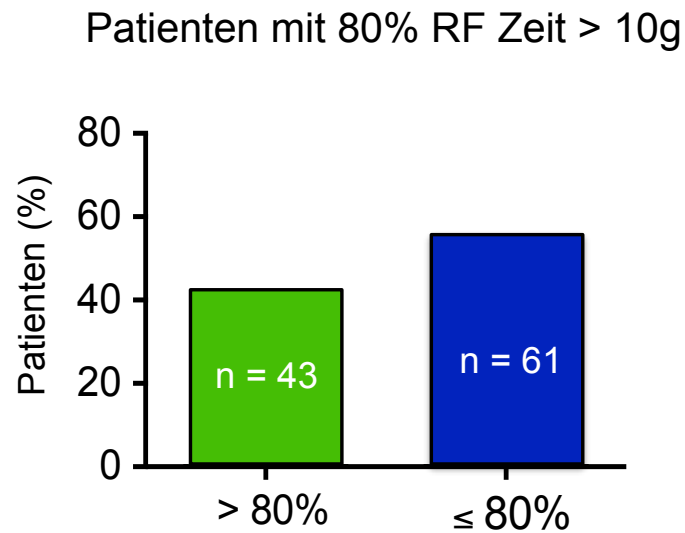
### 3.5.3 Einfluss der zeitlichen Verteilung des Anpressdrucks

Der initial festgelegte minimale Ziel-CF-Wert von >10g konnte in etwa nur bei 70% der Ablationszeit (bzw. RF Zeit) erreicht werden. Dies bedeutet hingegen auch, dass in ca. 30% der RF-Zeit die Ziel-CF nicht erreicht werden konnte. In lediglich 5,1% der RF Zeit lag die applizierte CF unter 5g (Vgl. Abbildung 27).



**Abbildung 27:** Anteil der CF an der Gesamt-RF-Zeit unterhalb des Schwellenwertes von 80% RF Zeit.

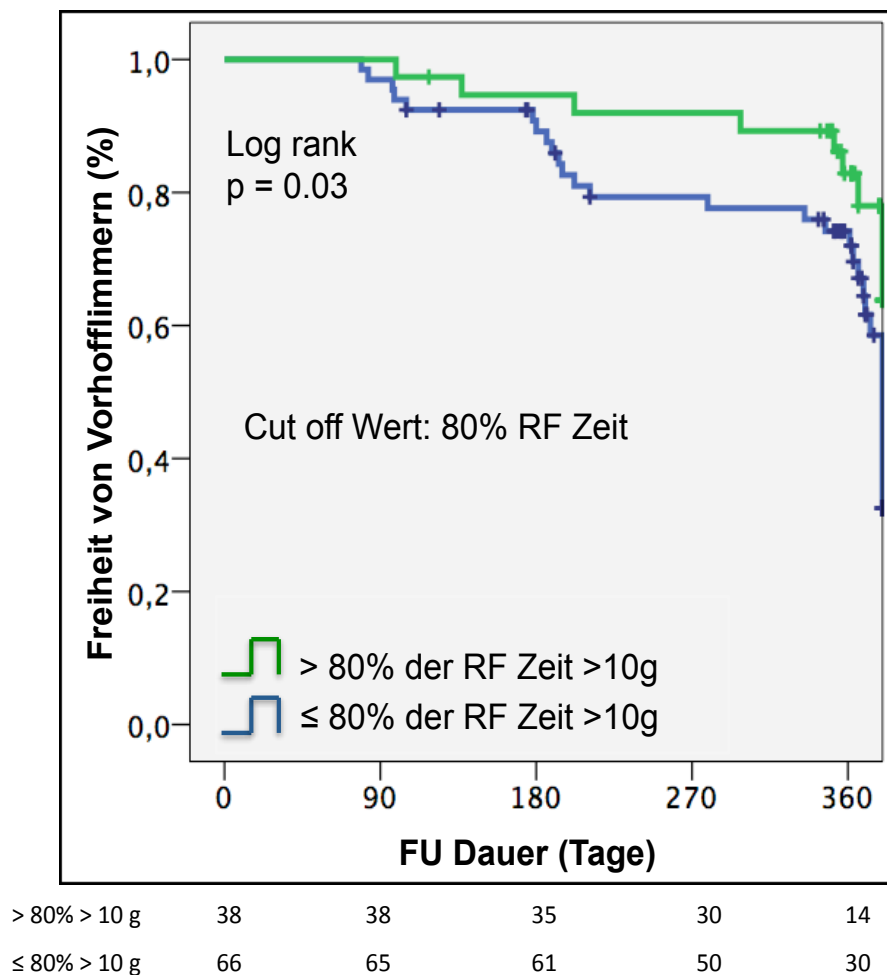
Eine weitere Analyse wurde mit dem Ziel durchgeführt den Prozentsatz an Patienten zu identifizieren, bei denen ein CF von  $>10\text{g}$  in  $\geq 80\%$  der RF Zeit erreicht wurde. Die Analyse ergab, dass lediglich bei 41% aller CF Patienten der Schwellenwert von  $\geq 80\%$  der RF Zeit eine CF von  $>10\text{g}$  zu generieren, erreicht werden konnte (Vgl. Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Anteil der Patienten, die mit einer CF  $>10\text{g}$  für  $\geq 80\%$  der Gesamt-RF-Zeit oberhalb des Schwellwertes abladiert wurden.

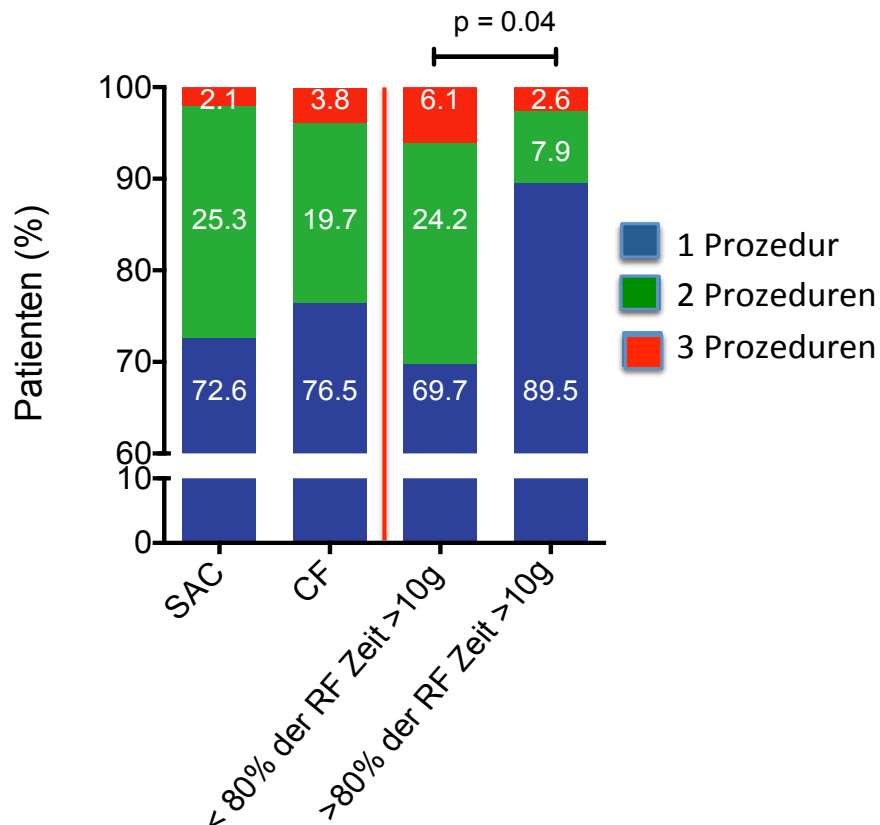


Eine weitere Analyse ergab, dass bei Patienten, die  $\geq 80\%$  der RF Zeit mit einer CF  $>10g$  abladiert wurden, eine höhere Rezidivfreiheit, verglichen mit Patienten, bei denen lediglich  $\leq 80\%$  der RF Zeit eine CF von  $10g$  erreicht wurde (61% vs. 33%;  $p=0,03$ ), bestand. Dies stellt die Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 29 grafisch dar.



**Abbildung 29:** Freiheit von Vorhofflimmern in Abhängigkeit der CF  $>10g$  während einer RF Zeit  $\geq/\leq$  80% der Gesamt-RF-Zeit.

Das Ergebnis der Kaplan-Meier Analyse spiegelt sich auch in der Anzahl der Re-Ablationen (Re-do) wieder. Patienten die  $\leq 80\%$  der Zeit mit  $>10g$  abladiert wurden und häufiger Rezidive hatten, erhielten demensprechend auch signifikant mehr PVIs (Abbildung 30, rechts). Die reine Verwendung eines CF Katheters trennt, wie schon in der Kaplan-Meier Analyse aus 3.2.1 (Abbildung 9) gezeigt, die Verteilung der nötigen Re-do Prozeduren nicht.

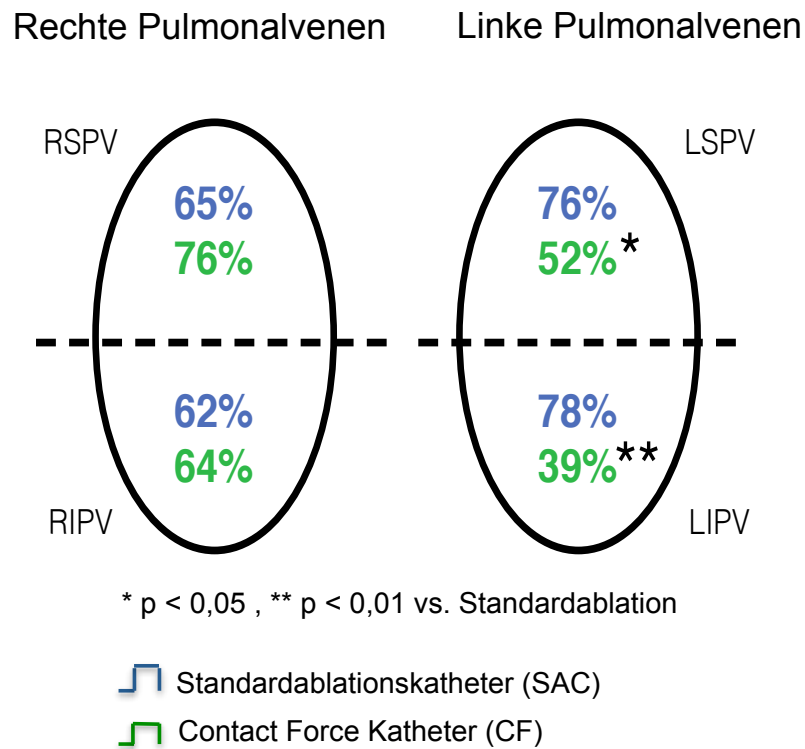


**Abbildung 30:** Anzahl an Prozeduren für SAC vs. CF Katheter (linke Hälfte). Anzahl nötiger Prozeduren in Abhängigkeit der anteiligen RF Zeit ( $>80\%$  vs.  $<80\%$ ) mit einer CF  $>10g$  (rechte Hälfte).

### 3.5.4 Rolle des initialen Anpressdruck zur Rekonnektionsrate bzw. gap-Bildung

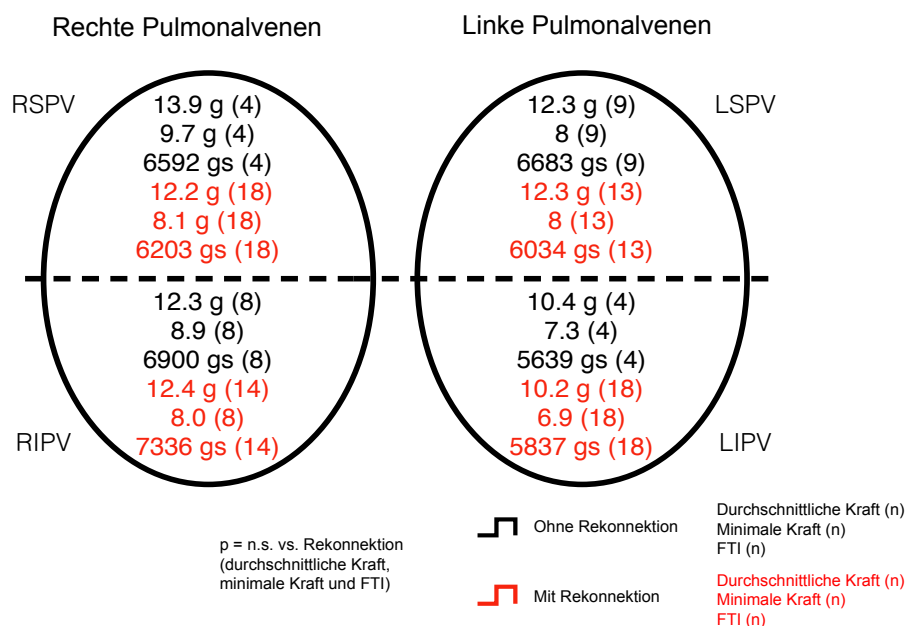
Bei den 39 Patienten (25%), die innerhalb des FU Zeitraumes ein Rezidiv erlitten haben, wurde im Rahmen der Re-Ablation eine invasive elektrophysiologische Untersuchung (EPU) zur Detektion des anatomischen Bereiches der Rekonnektion durchgeführt. Während die Anzahl an Rezidiven und die Anzahl an Re-Ablationen in der CF Gruppe insgesamt nicht wesentlich geringer war als in der SAC Gruppe,

konnte in der CF Gruppe eine niedrigere Anzahl an Rekonnektionen erkannt werden (Vgl. Abbildung 31). In Zahlen bedeutet dies für die CF Gruppe eine signifikant niedrigere Rekonnektionsrate in den linken PVs, im Vergleich zu Patienten mit initialer SAC Ablation (52% vs. 76%;  $p < 0,05$  für LSPV und 39% vs. 78%;  $p < 0,01$  für LIPV).



**Abbildung 31:** Lokalisation der Rekonnektionen im Re-Ablations-Kollektiv.

Von den 157 Patienten, welche initial mit einem CF Katheter abladiert wurden, mussten sich 39 Patienten einer Re-Ablation unterziehen. Von diesen 39 Prozeduren waren Datensätze von 22 Ablationen mit CF und FTI Werten vorhanden, die im Anschluss analysiert werden konnten. Es erfolgte eine Auswertung der initialen CF/FTI Werte in Bezug auf eine spätere Rekonnektion der einzelnen Venen. Es konnte für keine der Pulmonalvenen ein signifikanter Unterschied bezüglich CF und FTI im Hinblick auf eine Rekonnektion erkannt werden (Vgl. Abbildung 32).



**Abbildung 32:** Darstellung der Kraftparameter im Vergleich für Patienten mit und ohne Rekonnektion.

### 3.6 Komplikationen

Eine Übersicht über periprozedurale Komplikationen ist in Tabelle 10 zusammengefasst. Im gesamten Patientenkollektiv konnten insgesamt elf peri- oder postprozedurale Komplikationen detektiert werden. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied innerhalb beider Patientenkollektive erkannt ( $p=0,46$ ). Bei den Komplikationen handelt es sich um drei Perikardtamponaden in der SAC Gruppe, wohingegen nur eine in der CF Gruppe aufgetreten war. In beiden Patientengruppen trat jeweils ein Schlaganfall-Ereignis auf (0,7% für SAC Gruppe und 0,6% für CF Gruppe). Des Weiteren konnte lediglich in der SAC Gruppe ein TIA Ereignis (0,7%) dokumentiert werden, wohingegen in der CF Gruppe keine TIA stattgefunden hat.

Ein ausgeglichenes Ergebnis konnte zuletzt auch bezüglich größeren, transfusionsbedürftigen Nachblutungen mit jeweils zwei Fällen pro Patientengruppe (SAC vs. CF) beobachten werden.

<b>Art der Komplikation</b>	<b>SAC</b>	<b>CF</b>
<b>Perikardtamponade</b>	3 (2,1%)	1 (0,6%)
<b>TIA</b>	1 (0,7%)	0
<b>Schlaganfall</b>	1 (0,7%)	1 (0,6%)
<b>Transfusionsbedürftige Blutung</b>	2	2
<b>Ösophagusverletzung</b>	0	0
<b>Symptomatische PV Stenose</b>	0	0
<b>Tod</b>	0	0

**Tabelle 10:** Peri – und postprozedurale Komplikationen im Vergleich CF Katheter vs. SAC.  
TIA = Transitorische ischämische Attacke.

## **4. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir den Einfluss von CF und FTI während einer Ablationstherapie für VHF Patienten auf das rezidivfreie Überleben sowie klinische und prozedurale Parameter bei Patienten mit paroxysmalen oder persistierendem VHF. Dabei konnte kein Vorteil für den CF Katheter hinsichtlich der Rezidivrate festgestellt werden. Die prozeduralen Parameter, Durchleuchtungszeit, Anzahl der EA, LA- und Gesamtablationszeit, wurden durch die Anwendung des CF Katheters signifikant verbessert.

Die Baselinecharakteristika unserer retrospektiven Kohorte waren trotz fehlender Randomisierung ausgeglichen verteilt.

### **4.1 Rezidivrisiko**

In unserer Studie konnte kein Unterschied hinsichtlich des klinischen Outcomes (Freiheit von VHF) abhängig vom verwendeten Ablationskatheter (SAC vs. CF Katheter) beim 12-Monats-FU erkannt werden (68% vs. 66%,  $p=0,21$ ). In der multizentrisch, randomisierten TOCCASTAR Studie von Reddy et al., [67] zeigten sich ähnliche Ergebnisse bei nur paroxysmalen VHF Patienten. Die Verwendung eines SAC oder CF Katheters hatte keine Auswirkung auf das klinische Outcome im Sinne der Freiheit von VHF (78% vs. 81%;  $p=0,659$ ) und sind vergleichbar mit unseren Ergebnissen für paroxysmale VHF Patienten. Jarman et al. [62] führten eine retrospektive, multizentrische Studie mit insgesamt 600 Patienten durch, welche an paroxysmalen oder persistierendem VHF litten. Untersucht wurde hierbei ebenfalls der Einfluss eines CF Katheters auf die Freiheitsrate von VHF in einem Beobachtungszeitraum von  $11,4 \pm 4,7$  Monaten. In dem genannten Beobachtungszeitraum dieser Studie zeigte sich, dass weder Patienten mit paroxysmalem noch mit persistierendem VHF signifikant von einer CF Ablation profitieren, was sich auch mit unseren Ergebnissen deckt. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz bezüglich des Vorteiles einer CF Ablation bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Auch in unserem Kollektiv, speziell auch bei der Subgruppenanalyse nach Art des Vorhofflimmerns, konnte kein Unterschied hinsichtlich der Art des Vorhofflimmerns und des verwendeten Katheters erkannt werden. Eine orientierende Übersicht bzgl.

des klinischen Outcomes in Abhängigkeit der Art des VHF's und des verwendeten Ablationskatheters zeigt Tabelle 11.

Studie	Anzahl Patienten (CF / SAC)	Paroxysmales VHF		p-Wert	Persistierendes VHF		p-Wert
		CF	SAC		CF	SAC	
Wakili et al., Clin Res Cardiol 2014 [59]	32 / 35	72,2%	71,4%	0,734	42,9%	50,0%	0,585
Zhou et al., Anatol J Cardiol 2017 [77]	Metaanalyse	40,0%	25,3%	0,001	55,8%	49,7%	0,43
Marijon et al., J Cardiovasc Electro-physiol 2014 [71]	30 / 30	89,5%	64,1%	0,04			
Hussein et al.; J Cardiovasc Electrophysiology 2016 [78]	77 / 97				74,4 %	53,4 %	0,01
Pambrun et al.; Heart Rhythm 2016 [79]	50 / 50	86%	84%	0,78			

**Tabelle 11:** Übersicht der Vorhofflimmerfreiheit nach 12 Monaten FU Dauer in Abhängigkeit der Art des Vorhofflimmerns und des verwendeten Katheters (CF Katheter vs. SAC).

Ähnliche Zahlen wie in unserer Studie veröffentlichen jüngst Nair et al. [80] mit insgesamt 167 paroxysmalen VHF Patienten (68 CF und 99 SAC Patienten). Die Ergebnisse zeigten ebenfalls lediglich einen Trend bezüglich eines besseren klinischen Outcomes im Sinne von Vorhofflimmerfreiheit nach CF Ablation. Die Zahlen konnten aber das Signifikanzniveau in einem Beobachtungszeitraum von insgesamt drei Jahren nicht erreichen (66,2% vs. 51,5%;  $p=0,06$ ). Ebenso konnten Wakil et al. [59] in einer Vergleichsstudie von Patienten nach CF Ablation verglichen zu Patienten nach SAC Ablation zeigen, dass das klinische Outcome sowohl beim 6-Monats-FU (62,9% vs. 62,5%;  $p=0,864$ ), als auch beim 12-Monats-FU (62,9% vs. 59,4%;  $p=0,780$ ) unabhängig vom verwendeten Ablationskatheter ist.

Konträre Ergebnisse zeigen eine von Shurrab et al. veröffentlichte Metaanalyse von 2015 [81]. Hierbei wurden insgesamt elf Studien und einer Gesamtanzahl von rund 1430 Patienten mit sowohl paroxysmalem als auch persistierendem VHF analysiert. Bei diesen Studien handelt es sich um zwei randomisierte, kontrollierte Studien und neun Kohortenstudien. Der Vergleich von Patienten nach CF Ablation verglichen zu Patienten nach SAC Ablation zeigte einen signifikanten Vorteil bezüglich der Vorhofflimmerfreiheit für Patienten nach CF Ablation verglichen zu Patienten nach SAC Ablation (35,1% vs. 45,5%;  $p=0,004$ ). Der Beobachtungszeitraum aller in dieser Metaanalyse untersuchten Studien beläuft sich auf einen Zeitraum von zehn bis 53 Wochen. Bei diesen Ergebnissen ist besonders die Qualität der einzelnen Studien (retrospektive und single center Studien) und die damit verbundenen Ergebnisse in Frage zu stellen. Auch die Erfahrung der Operateure, die Dokumentation der technischen Durchführung der Ablation mit in manchen Fällen erweiterter Ablation und die Einhaltung der optimalen CF Werte verursachen sicherlich einen gewissen Bias in der Auswertung dieser Metaanalyse, zudem die insgesamt generelle Entwicklung zum Nutzen von CF Kathetern ist.

Ähnliche Ergebnisse erbrachten Qi et al. [82] in ihrer Metaanalyse von 2016, in der sie ebenfalls einen signifikanten Vorteil für Patienten nach CF Ablation erkannten. Ihre Analyse umfasst insgesamt zehn Studien, die in einem Zeitraum von 2012-2015 veröffentlicht wurden mit rund 1850 VHF Patienten, von denen nicht explizit zu eruieren ist, um welchen Typ VHF es sich handelt. Patienten mit CF Ablation wurden entweder mit dem SmartTouch<sup>®</sup> Katheter (Biosense Webster) oder dem TactiCath<sup>™</sup> Katheter (SJM) behandelt. Diese Patienten waren nach der durchschnittlichen FU Dauer von 12 Monaten signifikant ( $p=0,0007$ ) häufiger rezidivfrei, verglichen zu Patienten nach SAC Ablation. Selbstverständlich muss auch bei dieser Metaanalyse ein gewisser Fehlerbereich berücksichtigt werden, z.B. die zum Teil kleinen Studien, welche in die Analyse inkludiert wurden mit der Gefahr des Selektionsbias im Sinne von Patientendaten und Erfahrung der Operateure. Auch die Einschlusskriterien, technische Ablationsprozedur und verschiedene Variablen können die Ergebnisse zu einem gewissen Maße beeinflussen.

Eine weitere Studie, die sich mit dem Einsatz von CF Kathetern bei Patienten mit paroxysmalem VHF beschäftigt hat, ist die von Ullah et al. [83] aus dem Jahr 2016. In dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurden die Operateure zur Hälfte bzgl. der CF geblindet mit der Intention die Auswirkungen auf das Outcome im Rahmen



einer CF Ablation zu untersuchen. Die Ergebnisse beim 1 Jahres FU zeigen, dass die Patientengruppe, in der die CF für den Untersucher während der Ablation nicht sichtbar war, ein ähnliches klinischen Ergebnis im Sinne der Freiheit von VHF gezeigt haben, verglichen zu der Patientengruppe, in der die CF während der Prozedur sichtbar war ( $p=0,7$ ). Anzumerken ist, dass in der Patientengruppe, in der die CF für den Untersucher sichtbar war, die für die Studie festgelegte Ziel CF von 5-40g signifikant länger eingehalten werden konnte, verglichen zu der Patientengruppe, in der die CF für den Untersucher nicht sichtbar war ( $p<0,005$ ). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass nicht die CF alleine das entscheidende Kriterium für den Erfolg einer CF Ablation ist, sondern dass eine hohe CF unter Umständen den besseren, im Sinne von gesünderen (z.B. kleinerer LA, weniger Fibrose oder paroxysmales vs. persistierendes VHF), Patienten identifiziert und dadurch die Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens größer ist. Somit kann nicht endgültig beantwortet werden, ob eine hohe CF alleine für den langfristigen Erfolg einer Ablation verantwortlich ist oder die Konstellation, die zu einer hohen CF führt (gesünderer Patient).

## **4.2 Prozedurale Parameter**

Durch die Einführung der moderneren CF Katheter konnte eine auffallende Übereinstimmung in verschiedenen Studien bezüglich der Reduktion von prozeduralen Parametern gesehen werden [64, 73, 84]. Auch in unserem CF Patientenkollektiv konnten die periprozeduralen Parameter verglichen zur SAC Vergleichsgruppe signifikant verbessert werden.

Die Zahl der EA unter Verwendung eines CF Katheters im Vergleich mit einem SAC reduzierte sich von  $37,3\pm 15,8$  auf  $32,1\pm 15,7$  ( $p<0,001$ ), was einer totalen Reduktion von 8,7% entspricht. Dies lässt sich unter anderem durch die Tatsache erklären lassen, dass unter Verwendung dieser neuen Ablationskatheter nur mehr effektive EA generiert werden, wenn über genügend Anpressdruck und Katheter-Oberflächen-Kontakt verfügt wird und somit die Anzahl an ineffektiven EA reduziert werden kann. Das taktile Feedback von SAC reicht oft nicht aus, um die tatsächliche CF zu beurteilen, da sie von Faktoren wie Katheterschaft, Drehmoment und unterschiedlichen Schleusentypen beeinflusst wird. Bereits aus einer früheren Studie an unserer Klinik konnten Wakili et al. [59] zeigen, dass durch die Verwendung eines

CF Katheters die Anzahl an nötigen EA signifikant reduziert werden konnte (von  $44,2 \pm 3,7$  mit SAC auf  $34,1 \pm 3,1$  mit CF Katheter,  $p < 0,05$ ).

Ebenso wie die Anzahl an EA konnte auch die Zeit des Katheters im LA durch den Einsatz eines CF Katheter in unserem Patientenkollektiv deutlich verkürzt werden ( $133,3 \pm 48,9$  min vs.  $120,1 \pm 34,3$  min.,  $p = 0,01$ ). Dies geht ebenfalls einher mit Ergebnissen von Wakili et al., die eine Verkürzung der LA Prozedurzeit durch die Verwendung eines CF Katheters gezeigt haben ( $78,1 \pm 7,2$  min. vs.  $95,6 \pm 7,4$  min.,  $p = 0,05$ ). Dies wirkt sich positiv aus, denn durch das optische Feedback der CF am Monitor können die EA effizienter durchgeführt werden, was in einer niedrigeren Anzahl an EA und somit auch in einer Reduktion der Zeit des Katheters im LA resultiert, in der potentiell ein Schaden am Myokard durch Manipulation entstehen könnte.

Die Durchleuchtungszeit hat sich ebenfalls signifikant von  $46,1 \pm 26,7$  min auf  $28,1 \pm 14,2$  min ( $p < 0,001$ ) verringert. Auch Marijon et al. [71] konnten in ihrer prospektiven Studie mit einem CF Katheter zeigen, dass prozedurale Parameter wie Durchleuchtungszeit zu Gunsten von CF Kathetern reduziert werden können ( $20,1 \pm 4$  min. vs.  $26,7 \pm 5$  min.,  $p < 0,01$ ). Die insgesamt kürzeren Zeiten im Vergleich mit den vorliegenden Daten lassen sich unter anderem durch eine effizientere Generierung von Ablationspunkten und der Vermeidung von ineffizienten Läsionen sowie mit einem besseren Verständnis des Untersuchers für Katheterbewegungen, Lage zum Gewebe und Kontakt etc. erklären. Stabile et al. [64] brachten das FTI in Zusammenhang mit der Durchleuchtungszeit und konnten sehen, dass bei Patienten mit einem medianen FTI von  $< 543$  gs die Durchleuchtungszeit signifikant länger ist, als bei Patienten mit einem medianen FTI von  $> 543$  gs ( $17,5 \pm 13$  min. vs.  $11,0 \pm 7,7$  min.,  $p = 0,007$ ). Eine Verminderung der Durchleuchtungszeit wirkt sich nicht nur positiv auf den Patienten, sondern auch auf den behandelnden Arzt aus. Sowohl bei interventionellen Kardiologen, als auch bei interventionellen Radiologen zeigt sich eine steigende Inzidenz von linkshemisphärischen Hirntumoren [85, 86]. Ob diese Tatsache nun lediglich durch die erhöhte Strahlenbelastung entstanden ist oder andere Einflussfaktoren ebenfalls eine Rolle spielen, muss durch zukünftige Studien mit größeren Fallzahlen beobachtet werden.

Eine weitere Beobachtung durch die Anwendung eines CF fähigen Katheters war die verringerte Gesamtprozedurdauer von  $269,1 \pm 56,1$  min. vs.  $253,6 \pm 52,1$  min. ( $p = 0,014$ ), hauptsächlich verursacht durch eine kürzere Katheterverweildauer im LA.

Auch in anderen Studien, die ein Vergleich der periprozeduralen Parameter erstellt haben, konnte eine signifikante Reduktion der Gesamtprozedurdauer durch den Einsatz von CF Kathetern erkannt werden. Martinek et al. [73] beschreiben in deren Studie mit insgesamt 50 paroxysmalen VHF Patienten (25 SAC vs. 25 CF Katheter) ebenfalls eine signifikante Verkürzung der Gesamtprozedurdauer von  $185 \pm 46$  min. vs.  $154 \pm 39$  min.,  $p < 0,022$ . Der doch beachtliche Unterschied zu unseren Ergebnissen lässt sich mitunter dadurch erklären, dass wir sowohl Patienten mit paroxysmalen und persistierendem VHF untersucht haben und zudem die Wartezeiten nach einer Ablation, die eingehalten wird um eventuell auftretende spontane Rekonnektionen durch eine weitere Ablation zu terminieren, innerhalb der Zentren unterschiedlich sind. Wichtig hierbei ist aber, dass die Gesamtprozedurdauer innerhalb eines festgelegten innerklinischen Ablations-Schemas durch den Einsatz von CF Katheters signifikant reduziert werden konnte. Auch Stabile et al. [64] erkannten einen direkten Zusammenhang zwischen CF/FTI und den periprozeduralen Parametern. Patienten mit paroxysmalen VHF und einem FTI von  $< 543$  gs zeigten eine signifikant längere Gesamtprozedurdauer, als Patienten mit einem medianen FTI  $> 543$  gs ( $158,0 \pm 74,0$  min. vs.  $117,0 \pm 52,0$  min.,  $p < 0,004$ ).

#### **4.3 Verteilung der Kraft und des Kraft-Zeit-Integrals auf verschiedene Pulmonalvenensegmente**

CF und FTI Werte waren in unserem Kollektiv gleichverteilt über alle PV-Segmente. Analysiert man hingegen Patienten mit und ohne Rezidiv, so lassen sich signifikante Unterschiede der CF und des FTI in den einzelnen PV Segmenten erkennen, mit deutlich höheren CF und FTI Werten für Patienten ohne Rezidiv.

In den rechten PV (RPV) war die CF für das Gesamtkollektiv mit durchschnittlich 13,9g höher, verglichen zu den linken PV (LPV) mit 12,5g. Ebenfalls zeigen Patienten ohne Rezidiv sowohl in den rechten, als auch in den linken PV deutlich höhere CF und FTI Zahlen, von denen die Unterschiede in den LPV signifikant höher sind. Dies führen wir auf anatomische Gegebenheiten oder auch den technischen Limitationen zurück. Stabile et al. zeigten in deren Studie, die mit knapp hundert paroxysmalen Vorhofflimmerpatienten durchgeführt wurde, dass die durchschnittliche Kraft in den rechten PV verglichen mit den linken PV größer ist [64]. In der Auswertung von Patienten mit einem Rezidiv konnte erkannt werden, dass im

posterior-inferioren, sowie dem anterior-superioren Bereich der LPV und im anterioren Bereich der RPV signifikant niedrigere Werte für CF und FTI erreicht wurden und dort gehäuft Rekonnektionen aufgetreten sind. Rajappan et al. [87] beschreiben ebenfalls, dass Rekonnektionen am häufigsten in den superioren Segmenten beider PV-Paare zu finden sind, dessen Erkenntnisse auch mit unseren Ergebnissen einhergehen.

In einer Analyse von Haldar et al., die ebenfalls mit einem CF Katheter durchgeführt wurde, stellten sich ebenfalls das anterior–superiore Segment der LPV und die Carina-Region der RPV mit der niedrigsten CF dar. Des Weiteren waren in seiner für die CF geblindeten Gruppe vor allem die Carina-Region der RPV mit auffallend niedrigen CF und FTI Werten analysiert worden und im Anschluss häufiger von Rekonnektionen betroffen. Die Tatsache, dass Rekonnektionen in PV mit niedriger CF und niedrigem FTI häufiger zu finden sind, findet in zahlreichen weiteren Studien Bestätigung [66, 67, 70, 88, 89].

Neuzil et al. berücksichtigte neben der CF auch das FTI bezüglich eines möglichen Rezidivs. Das niedrigste FTI aller Segmente wurde im posterior-inferioren Segment der LPV erreicht (FTI 1996gs für Patienten ohne Rezidiv vs. 1149gs für Patienten mit Rezidiv). Des Weiteren bestanden höhere CF Werte in den RPV verglichen mit den LPV [66]. Auch in unseren Analysen erkennt man deutlich niedrigere CF Werte (12,4g vs. 10,6g;  $p<0,05$ ) und FTI Werte (1996gs vs. 1149gs;  $p<0,05$ ) in der posterior-inferioren Region der LPV mit signifikant niedrigeren Werten für Patienten mit Rezidiv.

In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv mit insgesamt 303 Patienten war auffallend, dass die Rekonnektionsrate der betroffenen Venen in der invasiven Diagnostik bei Re-Ablation zwischen CF Patienten und SAC Patienten unterschiedlich verteilt war. In der CF Gruppe fand man signifikant weniger Rekonnektionen in den LPV, während in der SAC Gruppe die LPV am häufigsten betroffen waren. Diese Ergebnisse bestätigen sich in zahlreichen zuvor veröffentlichten Studien, unter anderem von Blichick et al. [90] und Neuzil et al. [66], welche diese Ergebnisse damit erklären, dass das linke Vorhofohr (LAA, left atrial appendage) mit dem Ablationskatheter schwierig zu erreichen ist und somit der Katheter-Oberflächen Kontakt bei der initialen Energieabgabe womöglich nicht ausreichend gut ist und somit nur ein Ödem, anstatt einer transmuralen Läsion gebildet wird. Dieses Ablationsareal stellt somit eine größere Gefahr für einen

insuffizienten Anpressdruck und daraus folgend einer möglichen Rekonnektion dar, als bei einer initialen transmuralen Läsion ohne Ödem bei ausreichendem Katheter-Oberflächen-Kontakt. Umso wichtiger für den Untersucher ist es gerade in diesem Bereich ein valides Katheterfeedback bezüglich CF zu erhalten. Dies ist womöglich der Grund warum sich die Rekonnektionsrate in diesen Venen zwischen dem CF Kollektiv und dem SAC Patientenkollektiv unterscheiden.

Auch Haldar et al. [91] und Rajappan et al. [87] berichten über niedrigere CF Werte in den LPV, verglichen zu den RVP und daraus resultierenden Rekonnektionen. Ebenfalls beschreiben sie die LAA Region als technische Schlüsselstelle der Katheterablation. Makimoto et al. [92] kam bei seiner kleinen Studie mit insgesamt 32 Patienten zum gleichen Ergebnis. Er erklärte sich dieses Ergebnis mit der Tatsache, dass die LAA Region, wie schon durch andere Autoren beschrieben, ohnehin technisch anspruchsvoll ist und die physiologischen Atemmanöver des wachen Patienten während der Katheterablation die Schwierigkeit zusätzlich noch erhöhen. Kumar et al. [93] machten eine Vergleichsstudie zwischen sedierten Patienten (n=15) und Patienten unter Allgemeinanästhesie (n=12) während der PVI. Dabei wurde bei den Patienten unter Allgemeinanästhesie für jede EA die Beatmung für je 30 Sekunden gestoppt, während es bei den spontan atmenden Patienten zu keiner Apnoe kam. Ergebnis der Studie war, dass in allen PV Segmenten sowohl die CF, als auch das FTI bei Patienten unter Allgemeinanästhesie und Apnoe signifikant höher war ( $p<0,05$ ), verglichen zu den spontan atmenden Patienten. Akute Rekonnektionen waren ebenfalls signifikant häufiger bei spontan atmenden Patienten zu beobachten (79% vs. 21%,  $p<0,001$ ). Kumar et al. erklären dieses Ergebnis mit sich verändertem Katheter-Oberflächen Kontakt im Rahmen der physiologischen Atmung des Patienten während der EA und somit einer Instabilität des Katheters mit ungenügender Möglichkeit zur Durchführung einer transmuralen Läsion. Insgesamt decken sich die Daten der Literatur sehr gut mit unseren Ergebnissen und legen vor allem einen Vorteil im Bereich der LPVs, am ehesten durch den verbesserten Kontakt nahe.

#### **4.4 Grenze der Wirksamkeit von Kraft und Kraft-Zeit-Integral während der Ablation**

In der CF Gruppe konnten wir zeigen, dass Patienten, die  $\geq 80\%$  der RF-Zeit mit einer CF  $>10$  g abladiert wurden, ein besseres 1-Jahres Outcome hatten. Diese Ergebnisse decken sich auch mit denen von Natale et al. aus der SMART-AF Studie [68]. Auch hier erhöhte sich der rezidivfreie Anteil der Patienten mit paroxysmalem VHF beim Ein-Jahres-FU von 66% auf 81%, wenn  $\geq 80\%$  der Gesamt-RF-Zeit die CF in einem vorher definierten Bereich lag. Ebenso wie bei Natale et al. stieg auch bei uns der prozentuale Anteil an VHF freien Patienten beim Ein-Jahres-FU signifikant von 30% auf 73% ( $p=0,03$ ) an. Eine mögliche Erklärung für das verbesserte Outcome besteht darin, dass während einer CF Ablation die Kraftwerte für den Untersucher am Monitor sichtbar sind und somit ein direktes Echtzeit-Feedback erhalten wird. Aus diesem Grunde können EA bei instabilem Katheter-Oberflächenkontakt und daraus folgender niedriger CF, die lediglich zu einer Ödembildung und nicht zu einer transmuralen Läsion führen würden, verhindert werden. Die Generierung von nicht transmuralen Läsionen bei EA mit niedriger CF sind häufig die Ursache für eine spätere Erholung der Leitungsbahnen und damit Rekonnektion [50, 68]. Zudem konnte gezeigt werden, dass viele Läsion mit niedriger CF, verglichen zu weniger Läsionen mit höherer CF, das Rezidivrisiko durch die Generierung von nicht-transmuralen Läsionen ebenfalls erhöht [67].

Patienten, deren CF  $\leq 80\%$  der Gesamt-RF-Zeit  $>10$  g war, benötigten somit häufiger eine zweite (24%) oder dritte Prozedur (6%), als Patienten die schon bei Erstablation  $\geq 80\%$  der Gesamt-RF-Zeit eine CF  $>10$  g erhalten haben (89% der Patienten benötigen eine Ablation, 8% eine zweite und 3% eine dritte). In diesem Zusammenhang kann die Hypothese aufgestellt werden, dass hohe CF Werte wahrscheinlicher bei den gesünderen VHF Patienten erzielt werden können, verglichen zu den kränkeren mit u.a. schon länger bestehendem VHF (persistierend vs. paroxysmal) größerem linken Vorhof und zunehmender linksatrialer Fibrose, was den Katheter-Wandkontakt negativ beeinflusst und somit die Generierung einer transmuralen Läsion erschwert. Dies sind unter anderem Gründe warum der Erfolg einer Ablation nicht nur von den erzielten CF Werten, sondern auch von den Ausgangsbedingungen im Sinne der individuellen Physiologie des Patienten abhängt.

Reddy et al. haben sich in der TOCCASTAR Studie [67] erstmals mit dem Thema CF/FTI und der Rezidivrate im Vergleich zu Patienten nach SAC in Form einer Nicht-Überlegenheitsstudie für den CF Katheter beschäftigt. Sie stellt die erste multizentrisch, randomisierte Studie mit insgesamt 295 Patienten und einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten dar. Die Ziel CF von  $\geq 10$ g wurde bereits aus vorherigen Studien übernommen. Bei der Gesamtanalyse nach 12 Monaten FU Dauer lassen sich keine Unterschiede im primären Endpunkt, Freiheit von VHF, zwischen dem CF- und dem SAC Kollektiv erkennen (78,1% vs. 80,6%,  $p=0,659$ ). Reddy et al. haben nun ihr CF Patientenkollektiv in zwei Subgruppen unterteilt, im genaueren die Patienten, welche  $\geq 90\%$  RF Zeit eine CF von  $\geq 10$ g erfahren haben, verglichen zu Patienten die  $\leq 90\%$  RF Zeit eine CF von  $\geq 10$  g erfahren haben. In der Subgruppenanalyse des CF Kollektivs erkennt man, dass nicht nur die CF per se, sondern auch der Anteil der RF Zeit, in der die Ziel-CF von  $\geq 10$ g erreicht wird, entscheidend für das klinische Ergebnis des Patienten ist. Für Patienten, die  $\geq 90\%$  der RF Zeit eine CF von  $\geq 10$ g erfahren haben, ist das klinische Outcome nach 12 Monaten FU Dauer signifikant besser, verglichen zu Patienten mit einem Anteil von  $\leq 90\%$  RF Zeit mit einer CF von  $\geq 10$ g (85,5% vs. 67,7%;  $p=0,009$ ). Hierbei ist zu erwähnen, dass in lediglich 57,2% aller CF Patienten die oben genannten Zielwerte erreicht wurden. Diese Ergebnisse geben unter anderem Aufschluss darüber, dass nicht die CF der alleinige Marker für den Erfolg einer Ablation, sondern womöglich nur einer von mehreren Faktoren ist, der das Ergebnis beeinflusst.

Nichtsdestotrotz zeigen Studien wie die EFFICAS I [66] und EFFICAS II [88] erstmals, dass Patienten von einer Minimum-CF  $>10$  g, einer Ziel-CF  $>20$  g und einem FTI  $\geq 400$  gs profitieren. Die Ergebnisse der EFFICAS II Studie im Vergleich zur EFFICAS I Studie bestätigen den Einflussfaktor CF/FTI als Parameter, der das klinische Outcome der Patienten signifikant beeinflusst. Waren in der geblindeten EFFICAS I Studie beim invasiven drei Monats FU 71% der Patienten rezidivfrei, so waren es in der nicht-geblindeten EFFICAS II Studie, in der die Ziel Werte aus der EFFICAS I Studie periprozedural versucht wurde einzuhalten, 85% der Patienten. Kautzner et al. berichten in der EFFICAS II Studie ebenfalls über die Wichtigkeit der Minimum-CF, da in diesem Zusammenhang die Gefahr der nicht transmuralen Läsionen besteht und somit das Rezidivrisiko erhöht ist. Das unveränderte klinische Ergebnis unseres Gesamt-CF Kollektivs verglichen zum SAC Kollektiv ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass in lediglich 65% der Patienten eine CF von  $>10$ g erreicht werden

konnte. Ein ähnliches Ergebnis konnte ebenfalls in der oben genannten TOCCASTAR Studie gesehen werden.

Einen weiteren Sachverhalt, welchen Kautzner et al. in der EFFICAS II Studie untersucht haben, ist der Kontinuitätsindex der einzelnen Ablationspunkte während einer Punkt-für-Punkt Ablation. In der Analyse konnte gezeigt werden, dass nicht nur die CF alleine, sondern auch die kontinuierliche Generierung einer zusammenhängenden Ablationslinie entscheidend für die Terminierung von VHF ist. Hierbei konnte in einer Auswertung der Ablationspunkte gesehen werden, dass in Bereichen von Rekonnektionen, verglichen zu Arealen ohne Rekonnektion, nicht die CF per se zu gering war, sondern keine zusammenhängende Ablationslinie erzeugt wurde und es somit zu einem Rezidiv kam. Dies kann unter anderem auch damit zusammenhängen, dass es bei kränkeren Patienten, unter anderem aufgrund der erhöhten Fibroseneigung oder größerem LA, schwieriger ist eine zusammenhängende Ablationslinie zu erzeugen, was in weiterer Folge zu einer Rekonnektion führen kann.

Auch Ullah et al. [83] haben sich 2016 mit der CF Ablation bei Patienten mit paroxysmalem VHF beschäftigt. In einem Kollektiv von 120 Patienten untersuchten sie das klinische Outcome in Abhängigkeit davon, ob der Untersucher während der Prozedur bezüglich CF geblindet war oder nicht. Die Ergebnisse zeigen, dass das klinische Outcome der Patienten, im engeren Sinne die Freiheit von VHF, nach 12 Monaten FU Dauer unabhängig davon war, in welche Gruppe (geblindet vs. ungeblindet) die Patienten präinterventionell randomisiert wurden ( $p=0,07$ ). Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist, dass alle in die Studie eingeschlossenen Prozeduren bzw. Untersucher sehr erfahren im Umgang mit dem CF Katheter waren und somit im Vergleich zu anderen Studien aus der Vergangenheit, in der unter anderem jüngere Untersucher mit weniger Erfahrung eingeschlossen wurden, nicht ohne weiteres vergleichbar sind. Ein weiterer möglicher Grund für dieses Ergebnis ist, dass nicht nur die CF per se, sondern wie schon aus anderen Studien bekannt ist, die RF-Zeit, in der eine definierte CF erreicht wird, das klinische Ergebnis von VHF Patienten entscheidend beeinflusst. Zusätzlich haben die unterschiedlichen physiologischen Gegebenheiten bei jedem einzelnen Patienten eine Auswirkung auf das klinische Outcome. Man bedenke in diesem Zusammenhang, dass die LA Größe und der Fibroseggrad im LA die technische Durchführung einer Ablation beeinflussen, da der Katheter-Oberflächenkontakt bei Patienten mit vergrößertem Vorhof und



erhöhtem Fibrosegrad deutlich schwieriger zu halten sind. Unter diesen Voraussetzungen ist die Generierung einer transmuralen Läsion mit ausreichender CF/FTI deutlich erschwert, was unter Umständen mit einer erhöhten Rekonnektionsrate und in Folge einem Rezidiv einhergeht.

## **4.5 Komplikationen**

Es bestand kein Unterschied der periprozeduralen Komplikationen in den beiden Gruppen (SAC vs. CF Katheter). Auch andere Vergleichsstudien zwischen CF Katheter und SAC zeigten eine Gleichverteilung der Komplikationen [52, 68]. Durch die fortwährende Kraftmessung beim CF Katheter wäre allerdings eine Reduktion von Perforationen während der Ablation zu erwarten. Dies wird deutlich, da die Anzahl der Komplikationen (u.a. Perforation) unter exzessiven CF Werten (>40g) ansteigt. Natale et al. beschreiben weiterhin in der SMART-AF Studie, dass durch das bewusste Wahrnehmen der CF die Zahl der Komplikationen möglicherweise verringert werden kann, ohne dadurch den Anpressdruck unter das Wirksamkeitsniveau fallen zu lassen [68]. Reddy et al, die in der TOCCASTAR Studie unter anderem auch den Sicherheitsaspekt der neuen CF Katheter genauer analysiert haben, konnten keinen Unterschied in peri- oder postinterventionellen Komplikationen in Abhängigkeit des Katheters erkennen. Allerdings weisen Reddy et al. darauf hin, dass gerade für unerfahrene Untersucher die CF Katheter eine Methode darstellt, um Komplikationen, die bei einer CF von >40g auftreten, zu vermeiden [67].

Die Ergebnisse der einzelnen Studien, unsere eingeschlossen, sind allerdings wegen der niedrigen Fallzahlen nur eingeschränkt aussagekräftig, da aufgrund der an sich niedrigen Komplikationsrate (<1%) in RF-PVI eine Fallzahl von mehreren hundert Patienten für ein aussagekräftiges Ergebnis nötig wäre [70].

## **4.6 Limitationen**

Diese Studie ist eine retrospektive, nicht randomisierte und nicht geblindete Kohortenstudie. Ein damit einhergehender Selektionsfehler und Confounding von Variablen, die hier nicht berücksichtigt wurden (z.B. strukturelle Herzerkrankung) können somit nicht ausgeschlossen werden. Sie wurde lediglich als single-center

Analyse mit einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren (2010-2014) durchgeführt. Innerhalb dieses Zeitraumes waren jedoch nur insgesamt vier Untersucher in die Behandlung dieser Patienten involviert. Drei dieser Untersucher waren mit der Pulmonalvenenisolation vertraute Ärzte (3 interventionelle Kardiologen mit einer Erfahrung von >500 PVI und davon > 75CF Ablationen und einem interventionellen Kardiologe mit einer Erfahrung von ~75 PVI und davon >50 CF Prozeduren). Reddy et al. zeigten in der TOCCASTAR Studie, dass das Ergebnis einer Ablation unter anderem von der Erfahrung des Untersuchers bezüglich der technischen Durchführung und der Vertrautheit mit dem 3D-Navigationssystem abhängt. Wurden die Untersucher, welche wenig Erfahrung mit dem 3D-Navigationssystem hatten von der Analyse ausgeschlossen, stieg die primäre Effektivität der Ablation von 68% auf 76% [67]. Die FU Untersuchungen wurden konservativ mittels eines 12 Kanal-EKG am Tag des FU und eines 7-Tage-Langzeit-EKG zu den weiter oben definierten Untersuchungsintervallen durchgeführt.

#### **4.7 Ausblick**

Mit den heutzutage häufig eingesetzten CF Kathetern wurden bereits wichtige Erfolge in der Reduktion periprozeduraler Parameter erzielt. Bis dato konnte aber nicht gezeigt werden, dass Patienten nach einer CF Ablation verglichen zu Patienten nach SAC Ablation im Hinblick auf das klinische Outcome profitieren. Gemäß unseren Ergebnissen profitieren Patienten nach CF Ablation nur dann von dieser neuen Technologie, wenn gewisse Parameter (CF >10 g und FTI >400 gs) bestmöglich  $\geq 80\%$  der RF Zeit erzielt werden können. Andernfalls sind die Ergebnisse einer CF Ablation mit denen einer SAC hinsichtlich des klinischen Outcomes gleichzusetzen.

Kuck et al. veröffentlichen jüngst ihre Daten der FIRE an ICE Studie, durch die man sich im Vorfeld aufgrund eines alternativen Ablationsverfahrens mittels Kältetechnik (Kryoballon) bessere Werte für das klinische Outcome der Patienten erhoffte. Allerdings zeigten die Ergebnisse im Vergleich zur CF Gruppe ähnliche hohe Rezidivraten [40].

Ucer et al. [94] beschrieben ebenfalls jüngst durch den Einsatz der visually guided laser balloon ablation (VGLA) Methode eine eindruckliche Reduktion an akuten Rekonnektionen im Anschluss an eine Adenosintestung von bis zu 50% aus anderen

Studien und zu 20% in seinem Patientenkollektiv. Nach einer FU Zeit von sechs Monaten wurde bei 81% der Patienten mittels 3-Tage-Langzeit-EKG kein Hinweis auf ein Rezidiv gefunden. Diese Ergebnisse sind mit aktuellen CF Ablationen zu vergleichen, sofern gewisse Parameter bezüglich CF und FTI in Abhängigkeit der RF Zeit eingehalten werden. Durch die niedrige Anzahl an Patienten, dem Einschluss von lediglich paroxysmalen Vorhofflimmerpatienten und dem kurzen FU Zeitraum ist diese Studie allerdings mit Limitationen verbunden. Selbstverständlich müssen diese Erkenntnisse mittels randomisierter klinischer Studien wiederholt und mit den Ergebnissen von RF-Pulmonalvenenisolationen kritisch verglichen werden. Nur so lässt sich die Kombination der idealen Technik für die Pulmonalvenenisolation mit dem heutzutage besten verfügbarem Equipment eruieren.

Auch bei der CF gestützten Ablationstechnik gibt es noch einige Punkte, die man in zukünftigen Studien genauer untersuchen sollte, um das klinische Ergebnis von VHF Patienten weiterhin zu verbessern. Darunter fällt zum einen der Einsatz von steuerbaren Schleusen, dessen Einfluss auf die CF und somit auch auf das klinische Outcome bereits Kimura et al. [95] untersucht haben. Hierbei wurde ein CF Kollektiv von 30 Patienten untersucht, die entweder mit einer steuerbaren Agilis™ (SJM) oder einer nicht-steuerbaren Swartz™ (SJM) Schleuse behandelt wurden. Ergebnis war, dass in allen PV Segmente und besonders in schwierigen Arealen, darunter der anteriore Bereich der RPV oder der LAA Bereich der LPV, sowohl die CF ( $p < 0,001$ ) als auch das FTI ( $p < 0,001$ ) in der Agilis™ Gruppe signifikant höher war. Somit stellt zum einen das technische Equipment in CF Ablationen eine weitere Möglichkeit dar das klinische Outcome der Patienten in Zukunft zu verbessern. Zum anderen ist aber auch der Untersucher selbst ein Einflussfaktor in Hinblick auf das klinische Ergebnis des Patienten. Dies haben Reddy et al. in der TOCCASTAR Studie [67] in einer speziellen Untersuchung analysiert. Sie erkannten, dass lediglich ein Drittel der Untersucher die optimale CF und FTI bei den Patienten erreicht haben. Diese Patienten haben allerdings, verglichen zu den Untersuchern, welche die optimalen CF und FTI Zielwerte nicht erreicht haben, signifikant bessere Outcome Raten gezeigt und waren demzufolge beim 12 Monats FU deutlich häufiger rezidivfrei ( $p = 0,008$ ).

Somit stellt sowohl die Hardware für eine PVI, aber auch der Faktor Mensch im Sinne des Untersuchers Potential für zukünftige Untersuchungen und weitere

Verbesserungen in der Ablationsprozedur dar, um das bestmögliche Ergebnis für die Patienten zu erzielen.

## **5. Zusammenfassung**

Die zirkumferentielle PVI mittels RF-Ablation hat sich bei Patienten mit medikamentös therapierefraktärem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern zwischenzeitlich zu einem etablierten Verfahren entwickelt. Durch die Weiterentwicklung der Ablationskatheter von den anfänglichen SAC bis hin zu den modernen CF Kathetern erhoffte man sich das klinische Outcome der Patienten zu verbessern.

In einer Analyse von 303 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF konnte gezeigt werden, dass sowohl die Art des Vorhofflimmerns, als auch der verwendete Ablationskatheter (CF Katheter vs. SAC) nach einer einzigen Ablation das klinische Outcome, definiert als Freiheit von VHF, nicht beeinflusst. Dieser Patientengruppe gegenübergestellt, wurde zusätzlich eine Analyse von Patienten nach Mehrfachablationen durchgeführt. Die verschiedenen Analysen konnten zeigen, dass auch dieses Patientenkollektiv betreffend der Art des VHF (paroxysmal vs. persistierend), der verwendete Ablationskatheter (CF vs. SAC) und eine postinterventionelle medikamentöse antiarrhythmische Therapie keinen signifikanten Einfluss auf das klinische Outcome der Patienten hat.

In einer weiteren Subgruppenanalyse innerhalb der CF Patientengruppe konnte ein signifikanter Vorteil für dasjenige Kollektiv erkannt werden, in welchem die Referenzwerte von CF  $>10g$  und FTI  $\geq 400gs$  erreicht werden konnten. Zudem zeigte sich eine direkte Korrelation zwischen niedrigen CF und FTI Werten und der Rezidivwahrscheinlichkeit. Zusätzlich war zu erkennen, dass Patienten umso mehr von einer CF Ablation profitieren, je länger, bezogen auf die RF-Zeit, die definierten Zielwerte für CF und FTI erreicht wurden. In einer detaillierten Auswertung des PV-Segmentmodells konnten anatomische Bereiche detektiert werden, die mit niedrigen Kraftparametern und somit einer höheren Anzahl an Rekonnektionen behaftet sind. In diesen Arealen können CF Katheter aufgrund der für den Untersucher direkt am Monitor sichtbaren CF potentiell zu besseren Ergebnissen mit weniger Rekonnektionen führen.

In der Auswertung der periprozeduralen Parameter ist eine signifikante Überlegenheit des CF Katheters verglichen zu den SAC zu erkennen. So konnte in der CF Patientengruppe die Prozedurdauer, Durchleuchtungszeit, die Zeit des CF

Katheters im linken Atrium, die durchschnittliche RF-Zeit und die Anzahl der nötigen EA signifikant reduziert werden.

In Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt sich festhalten, dass durch die Behandlung mittels eines CF Katheters die periprozeduralen Parameter signifikant verbessert werden konnten, das klinische Ergebnis im Vergleich zu Patienten nach SAC Behandlung jedoch keinen Unterschied zeigt.

## **6. Danksagung**

Besonderen Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Reza Wakili für das Thema, die Durchführung, seine zuverlässige Betreuung und stetige Unterstützung bei dieser Arbeit. Weiteren Dank gilt Herrn Dr. Stefan Sattler für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und dem Erstellen dieser Arbeit. Herrn Dr. Johannes Siebermair möchte ich für die Hilfe bei der Erstellung der Datenbank und der CF Auswertung herzlich danken.

Der Rudolf und Brigitte Zenner Stiftung möchte ich für den Erhalt eines Promotionsstipendiums herzlich danken.

Zuletzt aber umso wichtiger möchte ich meinen Eltern für die Ermöglichung des Medizinstudiums und die allzeitige Unterstützung von Herzen danken. Ohne sie wären das Studium, die Promotion und mein gesamter bisheriger Werdegang so nicht möglich gewesen.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsnachweis

Patientenetikett	<b>Patienten mit Vorhofflimmern -Nachsorge-</b>																		
<b><u>Untersucher:</u></b> _____ <b><u>Datum</u></b> _____																			
<b><u>Vorhofflimmern:</u></b> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"><div style="text-align: right; font-size: small;">Erstdiagnose</div><div style="margin-top: 5px;"><input type="checkbox"/> paroxysmal <input type="checkbox"/> persistierend <input type="checkbox"/> permanent</div></div>	<b><u>Bisherige Therapie:</u></b> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div><input type="checkbox"/> Kardioversion</div><div>Datum:</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"><div><input type="checkbox"/> Ablation</div><div>Datum:</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"><div><input type="checkbox"/> Medikamente</div><div>Substanzen:</div></div></div>																		
<b><u>CHADS-Vasc-Score:</u></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"><tr><td>Congestive Heart Failure</td><td style="text-align: right;">1</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td style="text-align: right;">1</td></tr><tr><td>Age &gt; 75</td><td style="text-align: right;">2</td></tr><tr><td>Diabetes</td><td style="text-align: right;">1</td></tr><tr><td>Stroke</td><td style="text-align: right;">2</td></tr><tr><td>Vascular Disease (Infarkt, pAVK, aortale Plaques)</td><td style="text-align: right;">1</td></tr><tr><td>Age &gt; 65</td><td style="text-align: right;">1</td></tr><tr><td>Female Sex</td><td style="text-align: right;">1</td></tr><tr><td colspan="2" style="text-align: right;"><math>\Sigma</math></td></tr></table>	Congestive Heart Failure	1	Hypertension	1	Age > 75	2	Diabetes	1	Stroke	2	Vascular Disease (Infarkt, pAVK, aortale Plaques)	1	Age > 65	1	Female Sex	1	$\Sigma$		<b><u>Risikofaktoren:</u></b> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div><input type="checkbox"/> Hypertonus</div><div><input type="checkbox"/> Diabetes</div><div><input type="checkbox"/> Cholesterin</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"><div><input type="checkbox"/> Familie</div><div><input type="checkbox"/> Nikotin</div></div></div>
Congestive Heart Failure	1																		
Hypertension	1																		
Age > 75	2																		
Diabetes	1																		
Stroke	2																		
Vascular Disease (Infarkt, pAVK, aortale Plaques)	1																		
Age > 65	1																		
Female Sex	1																		
$\Sigma$																			
<b><u>EHRA-Score:</u></b> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div><input type="checkbox"/> EHRA I</div><div>no symptoms</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"><div><input type="checkbox"/> EHRA II</div><div>mild symptoms: normal daily activity not affected</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"><div><input type="checkbox"/> EHRA III</div><div>severe symptoms: normal daily activity affected</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"><div><input type="checkbox"/> EHRA IV</div><div>disabling symptoms: normal daily activity discontinued</div></div></div>																			
<b><u>Aktuell:</u></b> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div><input type="checkbox"/> Angina pectoris</div><div>Belastbarkeit :</div></div><div style="margin-top: 5px;"><input type="checkbox"/> Dyspnoe <input type="checkbox"/> Belastungsdyspnoe <input type="checkbox"/> Palpitationen <input type="checkbox"/> Tachykardien <input type="checkbox"/> Synkope <input type="checkbox"/> Schwindel</div></div>	<b><u>NYHA-Score:</u></b> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div><input type="checkbox"/> keine HI</div></div><div style="margin-top: 5px;"><input type="checkbox"/> NYHA I <input type="checkbox"/> NYHA II <input type="checkbox"/> NYHA III <input type="checkbox"/> NYHA IV</div></div>																		
<b><u>Aktuelle Medikamente:</u></b> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; margin-top: 5px;"></div>	<b><u>Aktueller Rhythmus:</u></b> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div><input type="checkbox"/> Sinusrhythmus</div><div><input type="checkbox"/> Vorhofflimmern</div><div><input type="checkbox"/> Sonstiges</div></div></div> <b><u>Aktuelles Echo:</u></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"><tr><td style="width: 60%;">EF</td><td style="width: 40%;">LA Diam.</td></tr><tr><td colspan="2" style="height: 40px; vertical-align: top;">Sonstiges</td></tr></table>	EF	LA Diam.	Sonstiges															
EF	LA Diam.																		
Sonstiges																			

Standardisierter FU Anamnesebogen der Rhythmusambulanz für die Erfassung des aktuellen Gesundheitszustandes des Patienten zum Zeitpunkt des FU nach 3,6,12,18 und 24 Monaten nach Ablation



## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EHRA-Score zur Abschätzung der Vorhofflimmer-assoziierten Symptomen [12].....	5
Tabelle 2: Antiarrhythmika zur medikamentösen Kardioversion in der akuten Rhythmuskontrolle.....	7
Tabelle 3: Langfristige Rhythmuskontrolle von Vorhofflimmern. Übersicht von Singh-Vaughan Williams Klassifikation, Dosierung und Nebenwirkungen der Antiarrhythmika. Adaptiert nach [35]. ....	8
Tabelle 4: Übersicht der Ergebnisse aus der Studie von Wakili et al. mit dem Vergleich eines CF Katheters (Tacticath) vs. Standardablationskatheter mit einer FU Dauer von 12 Monaten [59]. ....	18
Tabelle 5: Übersicht des klinischen Outcomes von Patienten nach CF Ablation in Abhängigkeit von CF und FTI und deren Anteil an der Gesamt-RF-Zeit. n.s. = nicht signifikant.....	20
Tabelle 6: Übersicht von Studien mit dem Vergleich der periprozeduralen Parameter zwischen CF Katheter und SAC. LA-Zeit = Zeit des Katheters im linken Vorhof (left atrium, LA). ....	21
Tabelle 7: Übersicht verschiedener Studien, die sich mit CF Katheterablationen befassen. ....	23
Tabelle 8: Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren.....	35
Tabelle 9: Demografische und klinische Patientencharakteristika bei Studieneinschluss.....	38
Tabelle 10: Peri – und postprozedurale Komplikationen im Vergleich CF Katheter vs. SAC. TIA = Transitorische ischämische Attacke. ....	62
Tabelle 11: Übersicht der Vorhofflimmerfreiheit nach 12 Monaten FU Dauer in Abhängigkeit der Art des Vorhofflimmerns und des verwendeten Katheters (CF Katheter vs. SAC).....	64

## 7.3 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Darstellung von Vorhofflimmern im Oberflächen-EKG. .... 3
- Abbildung 2: Periinterventionelle Darstellung der Ablationspunkte (rote Punkte), die mittels Punkt-für-Punkt Ablation um die PV generiert werden. Lücken (gaps) zwischen den Ablationspunkten sind mit einem Pfeil dargestellt. LSPV=Linke obere Pulmonalvene, LIPV=Linke untere Pulmonalvene, RSPV=Rechte obere Pulmonalvene, RIPV=rechte untere Pulmonalvene. .... 11
- Abbildung 3: Pulmonalvenenisolation mit einem Kryoballon der zweiten Generation, Medtronic Arctic Front Advance™ Cryoballoon. © Courtesy of Medtronic, Inc. LSPV=Linke obere Pulmonalvene, LIPV=Linke untere Pulmonalvene. Quelle: Modifiziert nach. [http://www.medtronic.com/arcticfrontpr/downloads/ArcticFrontAdvance\\_LSPV\\_prolapse\\_low-res.jpg](http://www.medtronic.com/arcticfrontpr/downloads/ArcticFrontAdvance_LSPV_prolapse_low-res.jpg)..... 12
- Abbildung 4: Funktionsweise des Biosense Webster SmartTouch™ Thermocool® Ablationskatheter. Quelle: Adaptiert nach <https://www.biosensewebster.com/products/therapeutic.aspx> ..... 16
- Abbildung 5: Elektroanatomisches Mapping des linken Vorhofs und der PV mit Carto® 3, Ansicht von posterior. Farblich kodiert sind die unterschiedlichen Amplituden der am Endokard abgeleiteten elektrischen Spannung (zwischen 0,10 und 0,50 mV). In rot/gelb demarkieren sich Areale mit verminderter Amplitude (Narben, Fibrose), wohingegen sich gesunde Areale in lila/blau (hohe Amplitude) demarkieren. Der rote Kreis kennzeichnet somit ein Areal in der proximalen LSPV mit gesundem Gewebe [57]. LSPV=Linke obere Pulmonalvene, LIPV=Linke untere Pulmonalvene, RSPV=Rechte obere Pulmonalvene, RIPV=Rechte untere Pulmonalvene..... 17
- Abbildung 6: Darstellung eines Oberflächen-EKGs in den Ableitungen (II und aVF) und eines intrakardialen EKGs. Der Lasso Katheter (Ls1-10) liegt im oberen Bereich der LSPV. In der Ls 9-10 Ableitung sieht man eine merkliche Leitungsverzögerung zwischen dem linken Vorhofpotential (diagonaler Pfeil) und dem Pulmonalvenenpotential (\*). Während der Stimulation mit 500ms über den CS Katheter (CS1-7) wächst die Verzögerung von 340ms auf 380ms an, bis ein kompletter entrance Block (vertikaler Pfeil) vom linken Vorhof in die PV sichtbar ist. Dies bedeute eine elektrische Isolation der PV in Abhängigkeit vom Vorhof.

LSPV=Linke obere Pulmonalvene; PV=Pulmonalvene; CS=Koronarsinus. Quelle: Verma et al.; Circulation. 2005;112:627-635.....	29
Abbildung 7: Segmentmodell für die Auswertung der Kraftverteilung in den Pulmonalvenen. Die beiden rechten und linken PV wurden jeweils in acht Segmente aufgeteilt und entsprechend nummeriert.....	32
Abbildung 8: Darstellung einer mit dem Mapping-Katheter individuell erfassten 3D- Aufnahme der PV im Carto3® Navigationssystem mit in rot dargestellten Ablationspunkten und deren Kraftverlauf über die Zeit. ....	33
Abbildung 9: Gesamtanalyse für Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF nach Erstablation.....	39
Abbildung 10: Gesamtanalyse von Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie nach Erstablation.....	40
Abbildung 11: Analyse des Gesamtkollektivs von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Erstablation. ....	41
Abbildung 12: Analyse von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Erstablation ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie. ....	42
Abbildung 13: Analyse des Gesamtkollektivs von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach Erstablation. ....	43
Abbildung 14: Analyse von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach Erstablation ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie. ....	44
Abbildung 15: Gesamtanalyse für Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF nach multiplen Prozeduren.....	45
Abbildung 16: Gesamtanalyse von Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie nach Mehrfachablation. ....	46
Abbildung 17: Analyse des Gesamtkollektivs an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Mehrfachablation.....	47
Abbildung 18: Analyse von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Mehrfachablation ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie. ....	48
Abbildung 19: Analyse des Gesamtkollektivs an Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach Mehrfachablation.....	49
Abbildung 20: Analyse der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach multiplen Ablationen ohne postinterventionelle antiarrhythmische Therapie.....	50

Abbildung 21: Periprozedurale Parameter bezüglich Prozedurdauer, Durchleuchtungszeit, Anzahl Energieabgaben und LA Zeit. ....	51
Abbildung 22: Periprozedurale Parameter bezüglich Strahlenbelastung und durchschnittliche RF Zeit. ....	52
Abbildung 23: Verteilung von CF und FTI im Gesamtkollektiv .....	53
Abbildung 24: CF und FTI Verteilung innerhalb der Pulmonalvenensegmente.....	53
Abbildung 25: CF und FTI Im Vergleich von Patienten mit und ohne Rezidiv. ....	54
Abbildung 26: Vergleich von CF und FTI innerhalb des Pulmonalvenen-Segmentmodells für Patienten mit und ohne Rezidiv. ....	55
Abbildung 27: Anteil der CF an der Gesamt-RF-Zeit unterhalb des Schwellenwertes von 80% RF Zeit. ....	56
Abbildung 28: Anteil der Patienten, die mit einer CF >10g für $\geq 80\%$ der Gesamt-RF-Zeit oberhalb des Schwellenwertes abladiert wurden. ....	57
Abbildung 29: Freiheit von Vorhofflimmern in Abhängigkeit der CF >10g während einer RF Zeit $\geq/\leq 80\%$ der Gesamt-RF-Zeit.....	58
Abbildung 30: Anzahl an Prozeduren für SAC vs. CF Katheter (linke Hälfte). Anzahl nötiger Prozeduren in Abhängigkeit der anteiligen RF Zeit (>80% vs. <80%) mit einer CF >10g (rechte Hälfte). ....	59
Abbildung 31: Lokalisation der Rekonnektionen im Re-Ablations-Kollektiv.....	60
Abbildung 32: Darstellung der Kraftparameter im Vergleich für Patienten mit und ohne Rekonnektion.....	61

## 7.4 Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antiarrhythmische Therapie (anti arrhythmic drug)
ACC	American College of Cardiology
ACT	Aktivierte Gerinnungszeit (activated clotting time)
AF	atrial fibrillation)
AHA	American Heart Association
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BMI	Body-Mass-Index
CF	Contact force
CFAE	Complex fractionated atrial electrograms
cGy	Centigray
CS-Katheter	Koronarsinus Katheter
CTA	Computertomografie- Angiographie
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
DC	Dormant conduction
DM	Diabetes mellitus
DOAK	Direkte orale Antikoagulationen
EA	Energieabgabe(n)
ECAS	Europäische Arrhythmiegesellschaft (European Cardiac Arrhythmia Society)
Echo	Echokardiografie
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
F	Force (Kraft)
FTI	Force-time integral (Kraft-Zeit-Integral)
FU	Follow-Up
HRS	Heart Rhythm Society
ICD	Implantierbarer Kardioverter – Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
KV	Kardioversion
LA	Linker Vorhof (left atrium)

LAO	Left-anterior-oblique
LIPV	Linke untere Pulmonalvene (left inferior pulmonary vein)
LPV	Linke Pulmonalvene(n)
LS-AF	Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern (long standing atrial fibrillation)
LSPV	Linke obere Pulmonalvene (left superior pulmonary vein)
LV - EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natrium-Chlorid
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NYHA	New York Heart Association
PV	Pulmonalvene(n)
PVI	Pulmonalvenenisolation
PVP	Pulmonalvenenpotential
QOL	Quality of life
RA	Rechter Vorhof (right atrium)
RAO	Right-anterior-oblique
RF	Radiofrequenz
RIPV	Rechte untere Pulmonalvene(n) (right inferior pulmonary vein)
RPV	Rechte Pulmonalvene(n)
RSPV	Rechte obere Pulmonalvene (right superior pulmonary vein)
SAC	Standardablationskatheter
SQL	Structured query language
SR	Sinusrhythmus
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TIA	Transiente ischämische Attacke
VGLA	Visually guided laser balloon ablation
VHF	Vorhofflimmern
Z.n.	Zustand nach

## **8. Literaturverzeichnis**

1. Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(16):293-9.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
4. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13(8):1110-7.
5. Currie CJ, Jones M, Goodfellow J, McEwan P, Morgan CL, Emmas C, et al. Evaluation of survival and ischaemic and thromboembolic event rates in patients with non-valvar atrial fibrillation in the general population when treated and untreated with warfarin. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(2):196-200.
6. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5.
7. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9989):154-62.
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
9. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285(18):2370-5.

10. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American journal of cardiology*. 1998;82(8a):2n-9n.
11. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Archives of internal medicine*. 1998;158(3):229-34.
12. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010;31(19):2369-429.
13. Laszlo R, Eick C, Schwiebert M, Schreiner B, Weig HJ, Weretka S, et al. Alcohol-induced electrical remodeling: effects of sustained short-term ethanol infusion on ion currents in rabbit atrium. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2009;33(10):1697-703.
14. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Archives of internal medicine*. 2004;164(15):1675-8.
15. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;109(10):1267-71.
16. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama*. 2004;291(23):2851-5.
17. Sinner MF, Pfeufer A, Kaab S. [Genetics of atrial fibrillation: rare mutations, common variants and clinical relevance?]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*. 2006;17(2):95-105.
18. Luderitz B, Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 2000;160(12):1749-57.
19. Lip GYH. Thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *The Lancet*. 1999;4-6.
20. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine*. 1998;339(10):659-66.
21. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava:



electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*. 2000;102(1):67-74.

22. Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106(19):2479-85.

23. Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(8):2955-68.

24. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011;124(20):2264-74.

25. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.

26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2016;18(11):1609-78.

27. Taylor J. CardioPulse. A focused update to the ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2012;33(21):2623-4.

28. Lewalter TL, Bernd. Arzneimitteltherapie der Herzrhythmusstörungen. In: 41 DI, editor. 2000. p. 22-33.

29. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of*

the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2012;14(10):1385-413.

30. Lee SH, Chen SA, Tai CT, Chiang CE, Wen ZC, Cheng JJ, et al. Comparisons of quality of life and cardiac performance after complete atrioventricular junction ablation and atrioventricular junction modification in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(3):637-44.

31. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(23):1825-33.

32. Hagens VE, Van Gelder IC, Crijns HJ. The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation. *Cardiac electrophysiology review*. 2003;7(2):118-21.

33. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(24):2268-76.

34. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet (London, England)*. 1997;349(9053):667-74.

35. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT): rationale and protocol. *CAMIAT Investigators. The American journal of cardiology*. 1993;72(16):87f-94f.

36. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(10):1690-6.

37. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16(11):1138-47.

38. Arentz T, Jander N, von Rosenthal J, Blum T, Furmaier R, Gornandt L, et al. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. *European heart journal*. 2003;24(10):963-9.

39. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, Martin DO, Bhargava M, Erciyes D, et al. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation*. 2003;108(25):3102-7.
40. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2016;374(23):2235-45.
41. Langberg JJ, Calkins H, Kim YN, Sousa J, el-Atassi R, Leon A, et al. Recurrence of conduction in accessory atrioventricular connections after initially successful radiofrequency catheter ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(7):1588-92.
42. Nath S, Whayne JG, Kaul S, Goodman NC, Jayaweera AR, Haines DE. Effects of radiofrequency catheter ablation on regional myocardial blood flow. Possible mechanism for late electrophysiological outcome. *Circulation*. 1994;89(6):2667-72.
43. Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1271-82.
44. Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Janzon M, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(2):215-21.
45. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *Jama*. 2014;311(7):692-700.
46. Tilz RR, Chun KR, Schmidt B, Fuernkranz A, Wissner E, Koester I, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: a lesson from circumferential pulmonary vein isolation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21(10):1085-93.
47. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hormann P, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With

Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*. 2015;132(14):1311-9.

48. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Zado E, Marchlinski FE. Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implications for ablation strategies. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2003;14(7):685-90.

49. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, et al. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2016;9(1):e003337.

50. Thiagalingam A, D'Avila A, Foley L, Guerrero JL, Lambert H, Leo G, et al. Importance of catheter contact force during irrigated radiofrequency ablation: evaluation in a porcine ex vivo model using a force-sensing catheter. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21(7):806-11.

51. Yokoyama K, Nakagawa H, Shah DC, Lambert H, Leo G, Aebly N, et al. Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2008;1(5):354-62.

52. Perna F, Heist EK, Danik SB, Barrett CD, Ruskin JN, Mansour M. Assessment of catheter tip contact force resulting in cardiac perforation in swine atria using force sensing technology. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011;4(2):218-24.

53. Wittkampf FH, Nakagawa H. RF catheter ablation: Lessons on lesions. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2006;29(11):1285-97.

54. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3(1):32-8.

55. Gepstein L, Evans SJ. Electroanatomical mapping of the heart: basic concepts and implications for the treatment of cardiac arrhythmias. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1998;21(6):1268-78.

56. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation*. 1997;95(6):1611-22.

57. Miyazaki S, Taniguchi H, Hachiya H, Nakamura H, Takagi T, Iwasawa J, et al. Quantitative Analysis of the Isolation Area During the Chronic Phase After a 28-mm Second-Generation Cryoballoon Ablation Demarcated by High-Resolution Electroanatomic Mapping. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2016;9(5):e003879.
58. Kuck KH, Reddy VY, Schmidt B, Natale A, Neuzil P, Saoudi N, et al. A novel radiofrequency ablation catheter using contact force sensing: Toccata study. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012;9(1):18-23.
59. Wakili R, Clauss S, Schmidt V, Ulbrich M, Hahnefeld A, Schussler F, et al. Impact of real-time contact force and impedance measurement in pulmonary vein isolation procedures for treatment of atrial fibrillation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2014;103(2):97-106.
60. Stabile G, Solimene F, Calo L, Anselmino M, Castro A, Pratola C, et al. Catheter-tissue contact force values do not impact mid-term clinical outcome following pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2015;42(1):21-6.
61. Makimoto H, Heeger CH, Lin T, Rillig A, Metzner A, Wissner E, et al. Comparison of contact force-guided procedure with non-contact force-guided procedure during left atrial mapping and pulmonary vein isolation: impact of contact force on recurrence of atrial fibrillation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015;104(10):861-70.
62. Jarman JW, Panikker S, Das M, Wynn GJ, Ullah W, Kontogeorgis A, et al. Relationship between contact force sensing technology and medium-term outcome of atrial fibrillation ablation: a multicenter study of 600 patients. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015;26(4):378-84.
63. le Polain de Waroux JB, Weerasooriya R, Anvardeen K, Barbraud C, Marchandise S, De Meester C, et al. Low contact force and force-time integral predict early recovery and dormant conduction revealed by adenosine after pulmonary vein isolation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(6):877-83.
64. Stabile G, Solimene F, Calo L, Anselmino M, Castro A, Pratola C, et al. Catheter-tissue contact force for pulmonary veins isolation: a pilot multicentre study

on effect on procedure and fluoroscopy time. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16(3):335-40.

65. Afzal MR, Chatta J, Samanta A, Waheed S, Mahmoudi M, Vukas R, et al. Use of contact force sensing technology during radiofrequency ablation reduces recurrence of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2015;12(9):1990-6.

66. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, Petru J, Wichterle D, Shah D, et al. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013;6(2):327-33.

67. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, et al. 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*. 2015;132(10):907-15.

68. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, et al. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(7):647-56.

69. Schaeffer B, Willems S, Meyer C, Luker J, Akbulak RO, Moser J, et al. Contact force facilitates the achievement of an unexcitable ablation line during pulmonary vein isolation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018.

70. Providencia R, Marijon E, Combes S, Bouzeman A, Jourda F, Khoueiry Z, et al. Higher contact-force values associated with better mid-term outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation using the SmartTouch catheter. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(1):56-63.

71. Marijon E, Fazaa S, Narayanan K, Guy-Moyat B, Bouzeman A, Providencia R, et al. Real-time contact force sensing for pulmonary vein isolation in the setting of

paroxysmal atrial fibrillation: procedural and 1-year results. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014;25(2):130-7.

72. Sciarra L, Golia P, Natalizia A, De Ruvo E, Dottori S, Scara A, et al. Which is the best catheter to perform atrial fibrillation ablation? A comparison between standard ThermoCool, SmartTouch, and Surround Flow catheters. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2014;39(3):193-200.

73. Martinek M, Lemes C, Sigmund E, Derndorfer M, Aichinger J, Winter S, et al. Clinical impact of an open-irrigated radiofrequency catheter with direct force measurement on atrial fibrillation ablation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2012;35(11):1312-8.

74. Wutzler A, Huemer M, Parwani AS, Blaschke F, Haverkamp W, Boldt LH. Contact force mapping during catheter ablation for atrial fibrillation: procedural data and one-year follow-up. *Archives of medical science : AMS*. 2014;10(2):266-72.

75. Naniwadekar A, Joshi K, Greenspan A, Mainigi S. Use of the new contact force sensing ablation catheter dramatically reduces fluoroscopy time during atrial fibrillation ablation procedures. *Indian pacing and electrophysiology journal*. 2016;16(3):83-7.

76. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007;9(6):335-79.

77. Zhou X, Lv W, Zhang W, Ye Y, Li Y, Zhou Q, et al. Impact of contact force technology on reducing the recurrence and major complications of atrial fibrillation ablation: A systematic review and meta-analysis. *Anatolian journal of cardiology*. 2017;17(2):82-91.
78. Hussein AA, Barakat AF, Saliba WI, Tarakji KG, Bassiouny M, Baranowski B, et al. Persistent Atrial Fibrillation Ablation With or Without Contact Force Sensing. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2017;28(5):483-8.
79. Pambrun T, Combes S, Sousa P, Bloa ML, El Bouazzaoui R, Grand-Larrieu D, et al. Contact-force guided single-catheter approach for pulmonary vein isolation: Feasibility, outcomes, and cost-effectiveness. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2017;14(3):331-8.
80. Nair GM, Yeo C, MacDonald Z, Ainslie MP, Alqarawi WA, Nery PB, et al. Three-year outcomes and reconnection patterns after initial contact force guided pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2017;28(9):984-93.
81. Shurrah M, Di Biase L, Briceno DF, Kaoutskaia A, Haj-Yahia S, Newman D, et al. Impact of Contact Force Technology on Atrial Fibrillation Ablation: A Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(9):e002476.
82. Qi Z, Luo X, Wu B, Shi H, Jin B, Wen Z. Contact force-guided catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2016;49(3).
83. Ullah W, McLean A, Tayebjee MH, Gupta D, Ginks MR, Haywood GA, et al. Randomized trial comparing pulmonary vein isolation using the SmartTouch catheter with or without real-time contact force data. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2016;13(9):1761-7.
84. Park CI, Lehmann H, Keyl C, Weber R, Schiebeling J, Allgeier J, et al. Mechanisms of pulmonary vein reconnection after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: the deterministic role of contact force and interlesion distance. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014;25(7):701-8.
85. Roguin A, Goldstein J, Bar O. Brain tumours among interventional cardiologists: a cause for alarm? Report of four new cases from two cities and a review of the literature. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with*



the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2012;7(9):1081-6.

86. Roguin A, Goldstein J, Bar O, Goldstein JA. Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. *The American journal of cardiology*. 2013;111(9):1368-72.

87. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, Thomas G, Izquierdo M, Sporton SC, et al. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2008;31(12):1598-605.

88. Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, Peichl P, Petru J, Cihak R, et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015.

89. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, Schmidt B, Saoudi N, Herrera C, et al. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012;9(11):1789-95.

90. Bilchick KC. How to achieve durable pulmonary vein isolation: use the force. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012;9(11):1796-7.

91. Halder S, Jarman JW, Panikker S, Jones DG, Salukhe T, Gupta D, et al. Contact force sensing technology identifies sites of inadequate contact and reduces acute pulmonary vein reconnection: a prospective case control study. *International journal of cardiology*. 2013;168(2):1160-6.

92. Makimoto H, Tilz RR, Lin T, Rillig A, Mathew S, Deiss S, et al. Incidence and anatomical locations of catheter instability during circumferential pulmonary vein isolation using contact force. *International heart journal*. 2014;55(3):249-55.

93. Kumar S, Morton JB, Halloran K, Spence SJ, Lee G, Wong MC, et al. Effect of respiration on catheter-tissue contact force during ablation of atrial arrhythmias. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012;9(7):1041-7.e1.

94. Ucer E, Fredersdorf S, Jungbauer CG, Seegers J, Debl K, Riegger G, et al. Unmasking the dormant pulmonary vein conduction with adenosine administration after pulmonary vein isolation with laser energy. *Europace : European pacing,*

arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2015.

95. Kimura T, Takatsuki S, Oishi A, Negishi M, Kashimura S, Katsumata Y, et al. Operator-blinded contact force monitoring during pulmonary vein isolation using conventional and steerable sheaths. International journal of cardiology. 2014;177(3):970-6.

## **9. Eidesstattliche Versicherung**

Ich                erkläre                hiermit                an                Eides                statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Rolle der Echtzeit-Anpressdruckmessung bei kathetergestützter  
Pulmonalvenenisolation zur Therapie von Vorhofflimmern**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Dornbirn, 10.12.2019

-----  
Ort, Datum

Eva Klocker

-----  
Unterschrift Doktorandin/Doktorand

## **10. Lebenslauf**

Lebenslauf wurde in der online Version aus Datenschutzgründen entfernt.