

Diplomarbeit

**Korrelation des CT-graphisch gemessenen linksatrialen
Volumens mit dem Outcome einer Pulmonalvenenisola-
tion mittels Kryotechnik**

eingereicht von

Verena Kaltenberger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Abteilung für Kardiologie und internistische Intensivmedizin Kepler-
Universitätsklinikum Linz**

**Abteilung für Kardiologie der Klinik für Innere Medizin des Universi-
tätsklinikums Graz**

unter Anleitung von

Dr. med. univ. Thomas Lambert

Prim. Priv. Doz. Dr. med. univ. Clemens Steinwender

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. med. univ. Daniel Scherr

Graz/Linz, 24.06.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz/Linz, 24.06.2019

Verena Kaltenberger eh.

Danksagung

Vielen Menschen möchte ich meinen Dank ausdrücken, allen voran Dr. med. univ. Thomas Lambert, welcher mich umsichtig, pragmatisch und vor allem sehr zuverlässig beim Schreiben dieser Arbeit betreut. Des Weiteren möchte ich mich bei Prim. Priv. Doz. Dr. med. univ. Clemens Steinwender und Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. med. univ. Daniel Scherr bedanken, welche maßgeblich zum Brückenschlag zwischen Linz und Graz beigetragen haben. Wichtige Beiträge haben auch Martin Patrosso und Julian Maier geleistet.

Mein größter Dank und Respekt gebührt meiner Familie! Dafür, dass sie mir immer zuhören und Interesse für diese Diplomarbeit haben und stundenlang korrekturlesen. Einen Dank möchte ich auch meinem lieben Florian aussprechen, welcher eine wertvolle Hilfe bei der Statistikauswertung und –interpretation darstellt. Mit moralischer Unterstützung haben auch meine MitbewohnerInnen einen wichtigen Baustein beigetragen.

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time
AF	Atrial Fibrillation
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AP	Aktionspotenzial
APT	Antiplatelet Therapy
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
art.	arteriell
AUC	Area Under the Curve
AV-Knoten	Atrioventrikuläre Knoten
BMI	Body Mass Index
CAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CB	Cryoballoon
CFAE	Complex Fractionated Atrial Electrograms
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAD	Delayed Afterdepolarization
EAD	Early Afterdepolarization
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
Gen.	Generation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High-density Lipoprotein
HR	Hazard-Ratio
Ht.	Hypertonus
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAA	Left Atrial Appendage
LAV	Linksatriale Volumen
LAVI	linksatrialer Volumen-Index
LDL	Low-density Lipoprotein
LIPV	Left Inferior Pulmonary Vein
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
LSPV	Left Superior Pulmonary Vein
LV	Linker Ventrikel
MeSH	Medical Subject Headings
Min.	Minuten
min.	mindestens
MRT	Magnetresonanztomographie
N₂O	Stickstoffdioxid

NO	Stickstoffmonoxid
NOAC	Neue orale Antikoagulation
NT-pro-BNP	N-Terminales Pro Brain Natriuretic Protein
OAC	Orale Antikoagulation
PACS	Picture Archiving and Communication System
parox.	paroxysmal
Pat.	Patient/Patientin
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pers.	persistierend
PS	Phase Singularity
PV	Pulmonalvenen
QoL	Quality of Life
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RF	Radiofrequenztechnik
RIPV	Right Inferior Pulmonary Vein
ROC	Receiver Operating Curve
RR	Blutdruck (Riva Rocci)
RSPV	Right Superior Pulmonary Vein
SAPT	Single Antiplatelet Therapy
SERCA	Sarcoplasmatic Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase
sympt.	symptomatisch
TIA	Transiente ischämische Attacke
TTI	Time to Isolation
VHF	Vorhofflimmern
vWF	von Willebrand-Faktor

Inhalt

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Zusammenfassung	VII
Abstract	IX
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XII
1. EINLEITUNG	1
1.1. DEFINITION	1
1.2. EPIDEMIOLOGIE	1
1.3. KLASSIFIKATION	2
1.4. RISIKOFAKTOREN UND KOMORBIDITÄTEN	2
1.5. SYMPTOME	3
1.6. DIAGNOSTIK	4
1.7. PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE	5
1.7.1. Funktion des linken Vorhofs	5
1.7.2. Aktionspotenzial	5
1.7.3. Elektrophysiologie und Anatomie der Pulmonalvenen	6
1.7.4. Proarrhythmische Mechanismen	7
1.7.4.1. Zelluläre Proarrhythmische Mechanismen	8
1.7.4.2. Reentry-Mechanismus	9
1.7.5. Atriales Remodelling	12
1.7.5.1. Histologie des Atriums	13
1.7.5.2. Prothrombotisches Milieu im Atrium	13
1.7.5.3. Ionenkanalveränderungen im Atrium	14
1.7.5.4. Fibrosierung im Atrium	14
1.7.5.5. Atriale Dilatation und Verlust der Kontraktilität	15
1.8. THERAPIE	17
1.8.1. Schlaganfall-Prävention	17
1.8.2. Frequenzkontrolle	19
1.8.3. Rhythmuskontrolle	19
1.9. KRYOABLATION	19
1.9.1. Ablauf der Prozedur	20
1.9.2. Indikation	23
1.9.3. Vergleich der Kryoballon-Ablation mit alternativen Methoden	23
1.9.3.1. Radiofrequenz-Ablation	23
1.9.3.2. Complex Fractionated Atrial Electrograms-Ablation	24
1.9.4. Komplikationen	25
1.9.4.1. Perikarderguss/-tamponade	25
1.9.4.2. Pulmonalstenose	25

1.9.4.3.	Atrioösophageale Fistel.....	25
1.9.4.4.	Thromboembolische Komplikationen	26
1.9.4.5.	Komplikationen am vaskulären Zugang.....	26
1.9.4.6.	Parese des N. phrenicus.....	26
1.9.5.	<i>Outcome</i>	26
1.10.	KARDIALE COMPUTERTOMOGRAPHIE	27
2.	MATERIAL UND METHODIK.....	28
2.1.	ALLGEMEINES STUDIENDESIGN	28
2.2.	ETHIKANTRAG	28
2.3.	DATENERFASSUNG.....	29
2.3.1.	<i>Demographische Daten</i>	29
2.3.2.	<i>EKG</i>	30
2.3.3.	<i>Daten zur Prozedur</i>	30
2.3.4.	<i>Vermessung des LAV</i>	30
2.4.	LITERATURRECHERCHE.....	31
2.5.	DATENANALYSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	32
3.	ERGEBNISSE.....	33
3.1.	PATIENTINNENKOLLEKTIV	33
3.1.1.	<i>Demographische Daten</i>	33
3.1.2.	<i>Komorbiditäten</i>	33
3.1.3.	<i>Begleitmedikation</i>	34
3.1.4.	<i>Periprozedurale Daten</i>	35
3.1.5.	<i>Outcome</i>	36
3.2.	LINKSATRIALES VOLUMEN (LAV).....	37
3.2.1.	<i>Youden Index</i>	38
3.2.2.	<i>Kaplan-Meier Kurve</i>	38
3.2.3.	<i>Logistische Regressionsanalyse</i>	39
3.2.4.	<i>Cox-Regressionsanalyse</i>	39
3.2.5.	<i>Relatives Risiko und Odds-Ratio</i>	40
3.2.6.	<i>Absolute LAV im Vergleich zum LAVI</i>	40
4.	DISKUSSION.....	41
4.1.	KOMORBIDITÄTEN UND PROZEDURDAUER IM VERGLEICH.....	41
4.2.	ÖSOPHAGUSTEMPERATURSONDE	43
4.3.	OUTCOME	43
4.4.	VORHOFVOLUMEN UND OUTCOME.....	44
4.5.	ALTER UND OUTCOME	45
4.6.	AUSBlick IN DIE ZUKUNFT	46
5.	LITERATURE CITED	47

Zusammenfassung

Einleitung

Vorhofflimmern stellt die häufigste kardiale Arrhythmie unserer heutigen Gesellschaft dar, ursächlich dafür werden unter anderem elektrische Signale aus den Pulmonalvenen genannt, welche eine organisierte Kontraktion der Vorhöfe verhindern. Die Symptomatik der Betroffenen reicht von kaum spürbaren Beschwerden bis hin zu schwersten Symptomen wie Dyspnoe, Palpitationen und reduzierte Belastungsfähigkeit. Eine Therapieoption stellt die Isolierung der Pulmonalvenen mittels Kryoablation dar. Bei langandauernden Episoden von Vorhofflimmern kommt es zu einer Erweiterung der Vorhöfe und zu einem Structural Remodelling. Die Fragestellung dieser Arbeit lautet: Bestimmen unter anderem diese Veränderungen den Erfolg einer Pulmonalvenenisolation mittels Kryotechnik?

Material und Methodik

Es werden insgesamt von 311 PatientInnen, welche im Zeitraum von Oktober 2012 bis Juli 2017 eine Pulmonalvenenisolation mittels Kryotechnik erhielten, die periinterventionellen Daten gesammelt und ausgewertet. Das linke Vorhofsvolumen wird mittels der zuvor angefertigten CT-Bilder ermittelt, weitere Parameter (BMI, EF, Komorbiditäten und Medikation, Generation des Kryoballons) werden aus angefertigten Aufzeichnungen übernommen. Ein negatives Outcome ist definiert als Vorhofflimmerrezidiv (EKG, Kardioversion oder notwendiger Folgeeingriff), wobei eine Blanking-time von 3 Monaten eingehalten wird.

Ergebnisse

Insgesamt beträgt der Anteil der Männer 69,1% (215) und der Anteil der Frauen 30,9% (96), das Durchschnittsalter ist $59,8 \pm 10,2$ Jahre. Paroxysmales VHF wird mit 84,89% (264) angegeben. Das durchschnittliche LAV liegt bei rund $112,5 \pm 36,3$ ml ($LAVI = 54,2 \pm 17,3$ ml/m²). Bei einem Follow-Up von $41,1 \pm 16,0$ Monate beträgt das positive Gesamt-Outcome 53,7% (167), das positive 1-Jahres-Outcome beträgt 77,7% (234). Der berechnete Youden-Index von 99,5 ml LAV stellt den Schwellenwert dar, welcher mit bester Sensitivität und Spezifität das Outcome widerspiegeln kann. Neben dem Vorhofsvolumen zeigt noch das Alter zum Zeitpunkt des Eingriffes einen signifikanten Effekt in Bezug auf das Outcome.

Diskussion

In dieser Studie kann nachgewiesen werden, dass das LAV einen maßgeblichen Einfluss auf das Outcome einer Pulmonalvenenisolation mittels Kryoablation hat. Dieses Wissen kann dazu beitragen, die Prognose und Indikation für eine solche Prozedur korrekt einzuschätzen.

Abstract

Introduction

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia in the world. One cause of this state are electrical signals originating from the pulmonary veins of the left atrium. Due to this signals, the contractility of both atria is compromised and symptoms like dyspnoea, fatigue and palpitations can occur. One main therapeutical option is isolating the pulmonary veins with a cryoballoon ablation.

If the episodes of atrial fibrillation last over a long period of time, the atria will change their structure and function (Structural Remodelling), which follows enlargement.

This work answers the question: does these changes influence the success and prognosis of a cryoablation?

Material and Methods

In this study 311 patients are included, each of them received a pulmonary vein isolation by use of cryoablation during the period of October 2012 and July 2017. The left atrial volume is measured with the help of cardiac CT-scan. Furthermore the parameters BMI, EF, comorbidities, medication and generation of the cryoballoon are acquired.

A negative outcome is defined as recurrence of atrial fibrillation (ECG, cardioversion, Re-do-procedure). The Blanking-time (first 3 months after PVI) is excluded.

Results

In this study the proportion of men is 69,1% (215), the respective proportion of women is 30,9% (96), the mean age is 59,8±10,2 years. Paroxysmal atrial fibrillation is diagnosed in 84,89% (264) of patients. The average LAV is 112,5±36,3 ml (LAVI=54,2±17,3 ml/m²).

The mean follow-up time is 41,1±16,0 months, the positive overall-outcome can be quantified with 53,7% (167), the positive 1-year-outcome is 77,7% (234).

The calculated Youden-index values 99,5 ml LAV, this is the threshold which can reflect the outcome with best sensitivity and specificity. Besides the LAV, the age of the patient shows a significant effect on the outcome.

Discussion

This study shows that the quantity of LAV has a substantial influence on the outcome after a performed pulmonary vein isolation with the help of cryoablation. This knowledge can contribute to estimate the prognosis and indication of such a procedure correctly.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorhofflimmer-EKG	4
Abbildung 2: Aktionspotenzial (12)	6
Abbildung 3: Mechanismen der Arrhythmieentstehung (8).....	7
Abbildung 4: Early Afterdepolarization (12)	8
Abbildung 5: Delayed Afterdepolarization (12).....	9
Abbildung 6: Reentry-Erregung (15)	10
Abbildung 7: Leading-Circle (15)	10
Abbildung 8: Rotor (15)	11
Abbildung 9: Source-Sink-Relation (15).....	11
Abbildung 10: Multiple-Wavelet-Hypothese (6)	12
Abbildung 11: Zusammenhang von VHF, chronischer Herzinsuffizienz und atrialer Fibrose (23)	15
Abbildung 12: Übersicht der Therapie (3)	17
Abbildung 13: LAV-Vermessung	31
Abbildung 14: Boxplot - LAV und Outcome	37
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EHRA-Score (3, eigene Darstellung).....	3
Tabelle 2: CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score (3, eigene Darstellung).....	18
Tabelle 3: HAS-BLED-Score (3, eigene Darstellung)	18
Tabelle 4: Indikation einer Katheterablation (14, eigene Darstellung)	23
Tabelle 5: Demographische Daten	33
Tabelle 6: Komorbiditäten.....	34
Tabelle 7: Medikation (zum Zeitpunkt vor dem Eingriff).....	35
Tabelle 8: Periprozedurale Daten	36
Tabelle 9: Outcome	36
Tabelle 10: LAV bei pos. und neg. Gesamt-Outcome	38
Tabelle 11: Relatives Risiko.....	40
Tabelle 12: Vergleich Komorbiditäten und Prozedurdauer.....	42
Tabelle 13: Vergleich der Studienlage der Kryoablation	44

1. Einleitung

1.1. Definition

Vorhofflimmern (VHF) ist die am häufigsten vorkommende kardiale Arrhythmie. Durch chaotische Erregungen im Vorhof, welche insbesondere von den Pulmonalvenen stammen, kommt es im EKG zu Flimmerwellen mit Frequenzen von 300 – 600 Ausschlägen/Min. Dadurch wird eine organisierte Kontraktion der Vorhöfe verhindert und das Herzzeitvolumen fällt um bis zu 20%. Durch die Filterfunktion des AV-Knotens kommt es zu irregulären Überleitungen auf die Kammer und es resultiert im EKG eine „absolute Arrhythmie“. Die Symptomatik der betroffenen PatientInnen reicht von keiner spürbaren Beeinträchtigung bis hin zu schwerster Symptomatik mit Palpitationen, Atemnot, Müdigkeit und reduzierte Belastungsfähigkeit. Als therapeutische Optionen stehen medikamentöse Therapien sowie invasive Prozeduren zur Verfügung. (1, 2)

1.2. Epidemiologie

Vorhofflimmern (VHF) ist eine der relevantesten Krankheiten in unserer heutigen Gesellschaft.(3) Man geht davon aus, dass global 33,5 Millionen Menschen betroffen sind, davon 20,9 Millionen Männer und 12,6 Millionen Frauen. (Stand des Jahres 2010). (4, 3)

Die Inzidenz und Prävalenz sind von Alter und Geschlecht abhängig: Ältere sind häufiger betroffen als Jüngere und Männer erkranken öfters als Frauen. Wie werden sich Inzidenz und Prävalenz in Zukunft entwickeln? Man geht davon aus, dass sich die Zahl der Betroffenen bis 2060 verdoppelt. (5)

Mehrere Gründe für diesen Anstieg werden diskutiert: Einerseits kommt es zu vermehrtem Auftreten von Komorbiditäten und Risikofaktoren durch stetige Zunahme des durchschnittlichen Alters der Bevölkerung, andererseits wird die Diagnose „Vorhofflimmerarrhythmie“ durch verbesserte medizinische Versorgungsmöglichkeiten immer öfter und früher gestellt. (3, 4)

Ebenso finden sich geographische Unterschiede: In höher entwickelten Ländern findet sich eine größere Anzahl an Betroffenen, als in Entwicklungsländern. (4)

Die Gesamtmortalität bei Frauen mit VHF ist um das zweifache, bei Männern um das 1,5fache erhöht. Mit VHF assoziierte Todesursachen sind unter anderem Schlaganfall und Herzinsuffizienz. (3)

1.3. Klassifikation

Vorhofflimmern (VHF) kann in unterschiedlichen Erscheinungsformen auftreten. Nach den Kriterien *Dauer der Episode*, *Terminierung* und *Versuch einer Rhythmuskontrolle* kann VHF in die nachfolgenden Klassifikationen eingeteilt werden: (3)

- Erstmalig aufgetretenes VHF: VHF, welches erstmalig diagnostiziert wird
- Paroxysmales VHF: VHF mit spontaner Terminierung innerhalb von 7 Tagen („selbstterminierend“), wobei die Terminierung zumeist innerhalb von 48 h stattfindet (wird innerhalb von 7 Tagen erfolgreich kardiovertiert, soll die Episode ebenso als paroxysmal angesehen werden)
- Persistierendes VHF: VHF mit keiner spontanen Terminierung innerhalb von 7 Tagen, aber die Episode kann mittels Kardioversion (Strom oder Medikation) nach mehr als 7 Tagen beendet werden
- Lange-persistierendes VHF: VHF hält kontinuierlich ein Jahr an, danach wird eine Rhythmuskontrolle angedacht
- Permanentes VHF: Es werden keine Versuche zur Rhythmuskontrolle gemacht und das VHF wird vom Betroffenen und Arzt/Ärztin akzeptiert. Sollte es doch zur Initiierung einer Rhythmuskontrolle kommen, wird das VHF wieder als „lange-persistierend“ klassifiziert (3)

Für den Sonderfall, dass es zu paroxysmalen und persistierenden Episoden kommt, soll das vorherrschende der beiden Muster zur Klassifikation herangezogen werden.

Der Begriff „lone-AF“ ist obsolet und sollte nicht mehr verwendet werden. (3)

1.4. Risikofaktoren und Komorbiditäten

VHF wird durch viele Risikofaktoren (v.a. kardiovaskuläre) verursacht oder im Verlauf beeinflusst. Durch Behandlung oder Reduktion dieser kann der Verlauf verbessert werden. Herzinsuffizienz und VHF haben eine sehr ähnliche Pathophysiologie (Structural cardiac Remodelling, Aktivierung neurohumoraler Mechanismen, LV-Dysfunktion) und können sich gegenseitig verursachen. VHF kompromittiert die LV-Funktion und LV-Dysfunktion wiederum bewirkt atriale Vergrößerung. Durch Konkomitanz beider Faktoren wird die Prognose verschlechtert und die Mortalität steigt. (6, 3)

Ein weiterer Risikofaktor stellt Bluthochdruck dar; besonders das Risiko für einen Schlaganfall und Blutungen steigt. Durch effektive Blutdruckregulierung mittels RAAS-

Hemmung können strukturelle Veränderungen der Muskulatur vorgebeugt werden. In Kombination mit antiarrhythmischer Therapie kann die Rezidivwahrscheinlichkeit von VHF nach Kardioversion vermindert werden. (3)

Übergewicht wirkt durch mehrere Mechanismen auf den Krankheitsverlauf von VHF: Durch vermehrt fettige Infiltrationen der Vorhöfe kommt es zu Erregungsleitungsstörungen, Umbau des Gewebes und parakrine Modulation der Zellen. (7, 8)

Diabetes mellitus, obstruktive Schlafapnoe, Klappenvitien, COPD und chronische Nierenerkrankungen spielen ebenso eine Rolle, sollen hier aber nicht näher ausgeführt werden.

1.5. Symptome

VHF kann symptomatisch oder asymptomatisch (silent) in Erscheinung treten. Häufige Symptome sind Palpitationen, Dyspnoe, Müdigkeit und reduzierte Belastungsfähigkeit. Möglich ist auch eine erstmalige Manifestation in Form eines Schlaganfalls. (3, 2)

Der systematische Review von Thrall, Lane et al. (9) beschreibt die Auswirkungen von VHF auf die Lebensqualität (Quality of Life, QoL): Es besteht eine signifikante Reduktion der QoL bei VHF im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, zu einer Standardpopulation und PatientInnen mit KHK. Die QoL steigt bei Rhythmus- oder Frequenzkontrolle.

Mittels der modifizierten EHRA-Skala (siehe Tabelle 1) kann man die Symptomatik von VHF-PatientInnen beschreiben. Diese wird unterteilt in Stufe 1 – 4, wobei im Jahr 2014 eine Modifizierung vorgeschlagen wurde, in der die Stufe 2 in 2a und 2b aufgeteilt wird. (3)

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
1	Keine	Keine Symptomatik
2a	Milde	Symptome beeinträchtigen den Alltag nicht
2b	Moderate	Alltag nicht beeinträchtigt, aber PatientIn leidet unter Symptomen
3	Schwere	Symptome beeinträchtigen den Alltag
4	Sehr schwere	Normaler Alltag nicht möglich

Tabelle 1: EHRA-Score (3, eigene Darstellung)

1.6. Diagnostik

Am Anfang einer klinischen Diagnose stehen immer Anamnese und physischer Status.

Die apparative Diagnose von VHF kann mittels EKG gestellt werden. Kennzeichnend sind ein absolut irregulärer RR-Abstand (daher auch „absolute Arrhythmie“) und nicht abgrenzbare P-Wellen. Dauert eine Episode über 30 Sekunden, kann die Diagnose „VHF“ gestellt werden.

Durch ein Langzeit-EKG kann auch „silent-AF“ diagnostiziert werden. Hierbei handelt es sich um die asymptomatische Form von VHF.

Im EKG ist auch auf mögliches Vorhofflattern zu achten. Dieses Krankheitsbild kann gleichzeitig bestehen oder VHF vorangehen. (3)

Abbildung 1 zeigt einen typischen EKG-Befund.

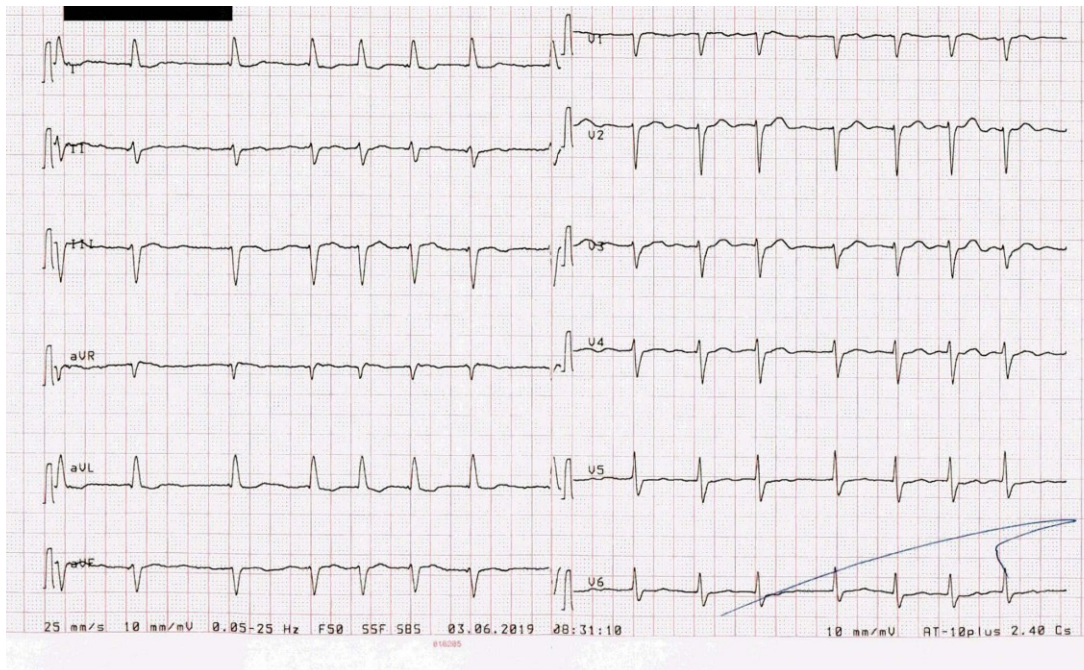


Abbildung 1: Vorhofflimmer-EKG

Des Weiteren können Laboruntersuchungen (v.a. Schilddrüsen- und Kaliumwerte) Aufschluss über die Ursache geben.

Mittels Echokardiographie werden vor einer Kardioversion Thromben ausgeschlossen, die Vorhofgröße bestimmt, die linksventrikuläre Pumpfunktion und etwaige Klappeninvitien beurteilt. (10)

1.7. Physiologie und Pathophysiologie

1.7.1. Funktion des linken Vorhofs

Der Vorhof erfüllt innerhalb eines Kontraktionszyklus mehrere Aufgaben: Während der Ventrikelsystole und der isovolumetrischen Relaxation erhält und speichert der Vorhof venöses Blut von den Pulmonalvenen (Reservoirfunktion). In der frühen Phase der ventrikulären Diastole, wenn die Mitralklappe bereits geöffnet ist, wirkt er als Conduit und leitet das Blut entlang des Druckgradienten in den Ventrikel. Kurz vor der nächsten Ventrikelsystole kontrahiert der Vorhof aktiv und füllt den Ventrikel zusätzlich (atrial-kick). Diese letzte aktive Füllung macht ungefähr 20% des linksventrikulären Schlagvolumens aus und geht bei VHF durch unkoordinierte Kontraktionen des Vorhofes verloren. (11)

Weitere Aufgaben des Vorhofs bestehen in der Volumenregulation mittels Ausschüttung von ANP (atriales natriuretisches Peptid) und Regulation der Herzfrequenz durch Mechanorezeptoren (Vermittlung über den Bainbridge-Reflex: Anpassung der Herzfrequenz an den venösen Rückstrom). (2)

1.7.2. Aktionspotenzial

Vereinfacht lässt sich das Aktionspotenzial (AP), graphisch dargestellt in Abbildung 2, mit den Phasen 0 - 4 durch verschiedene Ionenströme erklären, die je nach individuellen elektrochemischen Gradienten in oder aus der Zelle fließen.

Das Ruhemembranpotenzial eines Kardiomyozyten liegt ungefähr bei -85 mV. Wird das Schwellenpotenzial von -70 mV erreicht, öffnen sich Natriumkanäle und Natrium strömt in das Zellinnere (Phase 0). Nach der Schließung der Natriumkanäle kommt es zu einem kurzen Abfall des AP (Phase 1). Durch Öffnung der Kalziumkanäle kommt es zu einer Plateaubildung (Phase 2), welche für kardiale Muskelzellen typisch ist. Außerdem bewirkt das einströmende Kalzium eine zusätzliche Kalziumfreisetzung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum und es ist ein wichtiger Faktor bei der elektromechanischen Kopplung. Der Ausstrom von Kalium bewirkt die Repolarisation (Phase 3). Phase 4 ist die Zeit bis zum nächsten Reiz und AP. Die Aufrechterhaltung der Ionenkonzentrationen wird durch Ionenkanal-pumpen (Na^+ - K^+ -Pumpe, SERCA,...) sichergestellt.

In der absoluten Refraktärzeit ist keine Auslösung eines AP möglich, in der relativen Refraktärzeit bedarf es eines stärkeren Reizes als unter Normalbedingungen und die Antwort des AP ist verlangsamt und weniger stark ausgeprägt. (12)

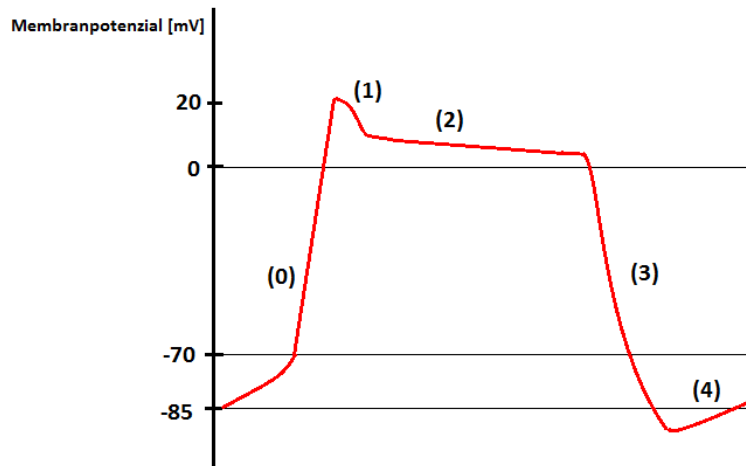


Abbildung 2: Aktionspotenzial (12, eigene Darstellung)

Das AP im Atrium unterscheidet sich von dem des Ventrikels, da Dichte und Kinetik der Ionenkanäle unterschiedlich sind. Die Plateauphase im Atrium ist weniger lang, da schnelle gleichrichtende Kaliumkanäle ausgeprägter sind als im Ventrikel (I_{Kur} , ultrarapid delayed rectifier current; dieser aktiviert 100fach schneller als der vor allem im Ventrikel vorhandene I_{Kr})

Die Stärke des I_{K1} -Stroms, welcher das Membranpotenzial stabilisiert, ist im Atrium geringer; als Konsequenz ist das Membranpotenzial weniger negativ und ein Reiz führt schneller zu einem AP, da das Schwellenpotenzial früher erreicht wird. Simulationsmodelle zeigen, dass im Atrium kleinere ektope Foci als im Ventrikel notwendig sind, um umliegendes Myokard zu beeinflussen. Dadurch erklärt sich auch die leichtere Arrhythmieentstehung im Atrium. (6)

Im Vergleich zu einem gesunden Atrium sind bei VHF die AP-Dauer und die Refraktärzeit verkürzt. Als Grund dafür werden die Downregulation von Kalzium- und die Upregulation von Kaliumströmen angesehen. Als Konsequenz können die atrialen Zellen schneller wiedererregt werden und arrhythmische Prozesse treten vermehrt auf. (3, 13)

1.7.3. Elektrophysiologie und Anatomie der Pulmonalvenen

Die Initiierung von VHF geht oft von den Mündungen der Pulmonalvenen (PV) aus, wo sich kardiales Gewebe fortsetzt („sleeves of cardiac cells“): Die dort lokalisierten Myozyten weisen im Gegensatz zu atrialen Myozyten ein höheres Membranpotenzial, eine niedrigere Anstiegsgeschwindigkeit des Aufstrichs und eine kürzere Dauer des AP auf. (6)

Die Anatomie der PV kann sehr variabel sein: Nur 60% der PatientInnen haben vier getrennte Ostien, die restlichen 40% weisen eine Variation auf, deren Kenntnis große Wichtigkeit für invasive Therapieformen darstellt. Die häufigste Variation ist ein „Common ostium“ links, das bedeutet, die PV haben sich schon vor Eintritt ins Atrium zu einer großen gemeinsamen Vene vereint. Als zweithäufigste Variation kommt eine mittlere rechte PV vor. (14)

1.7.4. Proarrhythmische Mechanismen

Verschiedene Mechanismen (siehe Abbildung 3) tragen zur Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF bei: Fokale abnormale Automaticity kann VHF triggern (v.a. ausgehend von den PV), Reentry-Mechanismen können zur Perpetuation der Arrhythmie beitragen und laut der Multiple-Wavelet-Hypothese können mehrere kleine Wellenfronten ebenso am Bestehen der unkoordinierten Vorhofserregungen beteiligt sein. Von PatientIn zu PatientIn gibt es individuelle Unterschiede in Vorkommen und Anteil der unterschiedlichen Pathomechanismen. Des Weiteren zeigt atriales Remodelling (s. Kapitel 1.7.5.), welches im Krankheitsverlauf auftritt, eine begünstigende Auswirkung auf eine Arrhythmieentstehung. Das nachfolgende Kapitel gibt einen Überblick über die Eigenschaften und Auftretensformen der bei VHF beteiligten proarrhythmischen Mechanismen. (15)

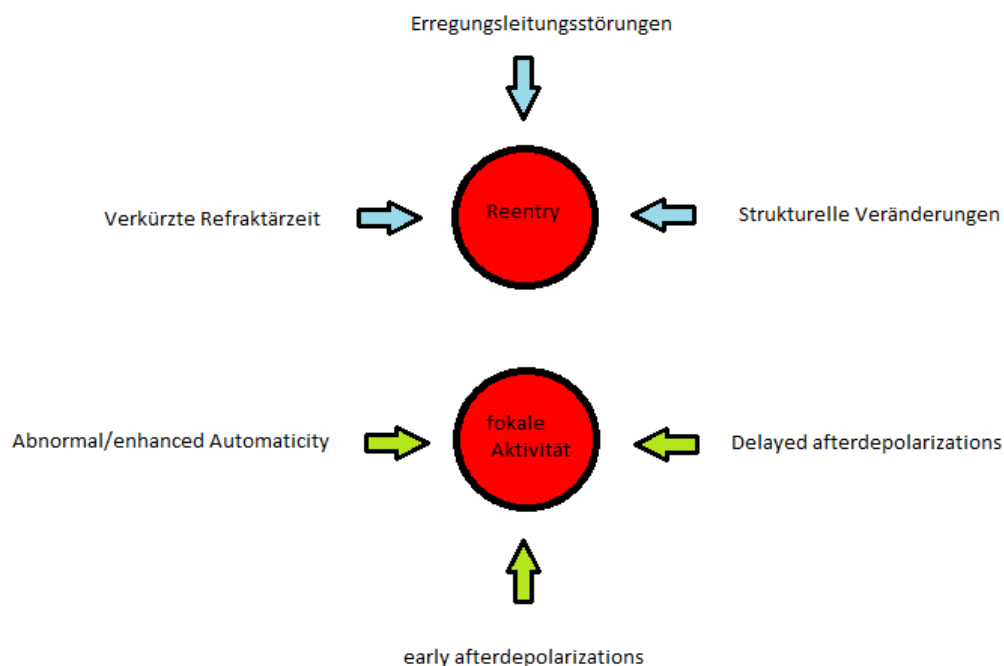


Abbildung 3: Mechanismen der Arrhythmieentstehung (8, eigene Darstellung)

1.7.4.1. Zelluläre Proarrhythmische Mechanismen

- Abnormal/enhanced Automaticity

Abnormal/enhanced Automaticity bedeutet, dass Myozyten (zum Beispiel in den PV) eine erhöhte Schrittmacheraktivität aufweisen: Durch ein niedrigeres Schwellenpotenzial oder ein weniger negatives maximal-diastolisches Potenzial oder eine erhöhte diastolische Depolarisation kommt es leichter zu einer spontanen Entladung, die keinen vorangegangenen Stimulus benötigt. (6)

- Getriggerte Aktivität

Vereinfacht dargestellt wirkt ein vorangegangenes Aktionspotenzial (AP) als Stimulus und führt zur Initiierung einer Nachdepolarisation, welche klassifiziert werden kann in eine frühe und eine späte Nachdepolarisation.

Eine frühe Nachdepolarisation (Early Afterdepolarization, EAD, siehe Abbildung 4) kennzeichnet die Unterbrechung der Repolarisation in Phase 2 oder 3 mit einer Depolarisation. Die späte Nachdepolarisation (Delayed Afterdepolarization DAD, siehe Abbildung 5) kommt erst nach vollständiger Repolarisation (Phase 4) vor. Reicht die Amplitude der Nachdepolarisation aus, um das Schwellenpotenzial zu überschreiten, kommt es zu einem AP, welches wiederum als Stimulus für eine weitere Nachdepolarisation wirken kann. Die Arrhythmie unterhält sich selbst. (16)

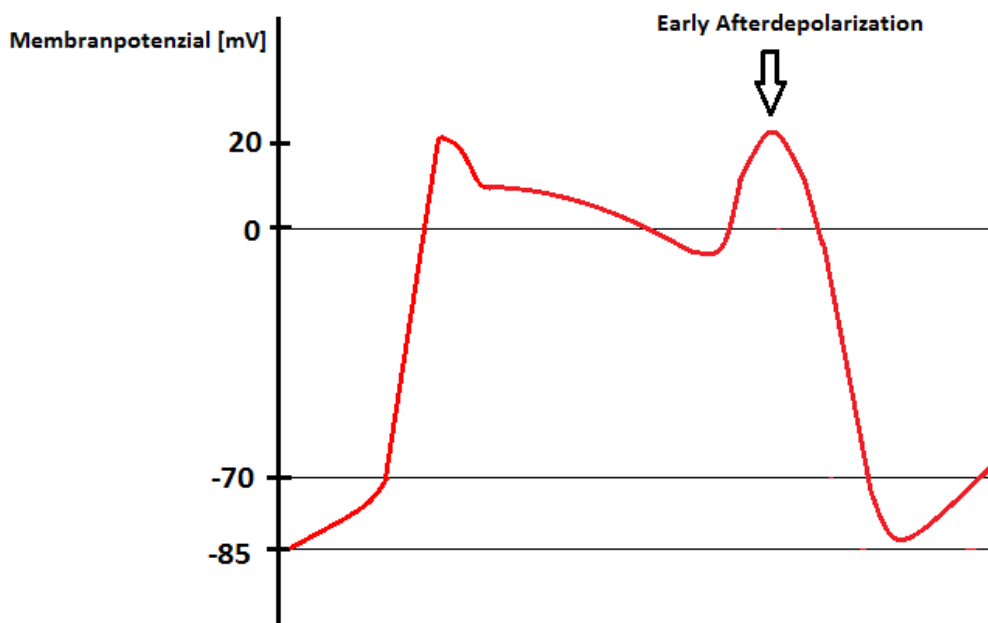


Abbildung 4: Early Afterdepolarization (12, eigene Darstellung)

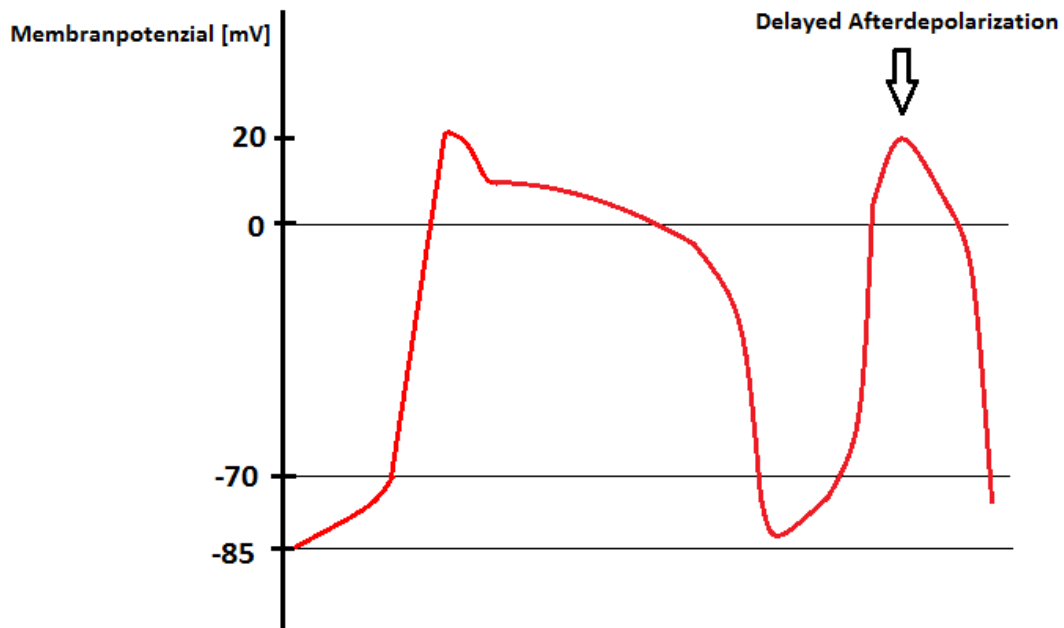


Abbildung 5: Delayed Afterdepolarization (12, eigene Darstellung)

1.7.4.2. Reentry-Mechanismus

- Circus Movement Reentry

Reentry hat einen ganz anderen pathophysiologischen Hintergrund als abnormale/enhanced Automaticity und getriggerte Aktivität: Circus Movement Reentry bezeichnet eine kreisende Erregung entlang einer anatomischen oder funktionellen Struktur (zum Beispiel Narbengewebe).

Folgende Charakteristika zeigt eine Circus Movement Reentry-Erregung:

- Ein unidirektionaler Block bewirkt die Fortsetzung der Wellenfront in ausschließlich eine Richtung
- Die Wellenfront folgt einer bestimmten Struktur und kommt am Ende wieder am Ursprungsort an, um dem gleichen Weg wieder zu folgen
- Eine Unterbrechung der Erregung entlang des Kreises führt zu einer Terminierung

Wichtige Determinanten für den Erfolg einer Reentry-Erregung sind die Geschwindigkeit der Erregungsleitung, die Refraktärzeit der Myozyten und die Größe des Kreises. Ist die Erregungsleitung zu schnell oder die Pfadlänge (Weg, den die Wellenlänge bei einmaliger Umrundung zurücklegt) zu klein, trifft die Wellenfront auf refraktäres Gewebe und es kommt zur Auslöschung. Ist dies nicht der Fall, bildet sich eine erregbare Lücke (excitable

gap) und ein Fortdauern der Arrhythmie ist möglich. Abbildung 6 zeigt schematisch eine Reentry-Erregung. (15, 6)

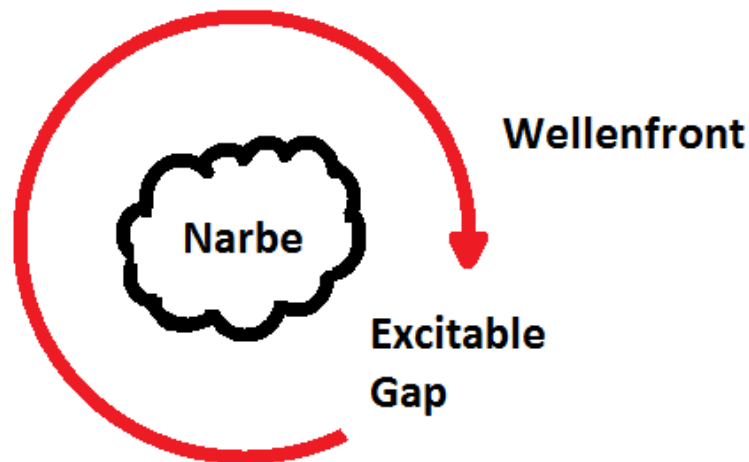


Abbildung 6: Reentry-Erregung (15, eigene Darstellung)

- Das Leading-Circle-Konzept

Diese kreisende unidirektionale Erregung kreist nicht um eine anatomische Struktur, sondern schiebt durchgehend kleine Wellenfronten ins Innere des Kreises, welche sich selber auslöschten und ein dauerrefraktäres Gewebe hinterlassen (siehe Abbildung 7).

Die Wellenlänge, definiert als Produkt von Erregungsleitungsgeschwindigkeit und Refraktärzeit, beschreibt jene Distanz, die die Wellenfront innerhalb einer Refraktärperiode zurücklegt. Sind Wellenlänge und Umfang des von der Wellenfront zurückgelegten Kreises annähernd gleich, so resultiert keine oder nur eine minimale erregbare Lücke und es wird der kleinste mögliche Umfang umschrieben. (16, 6, 15)

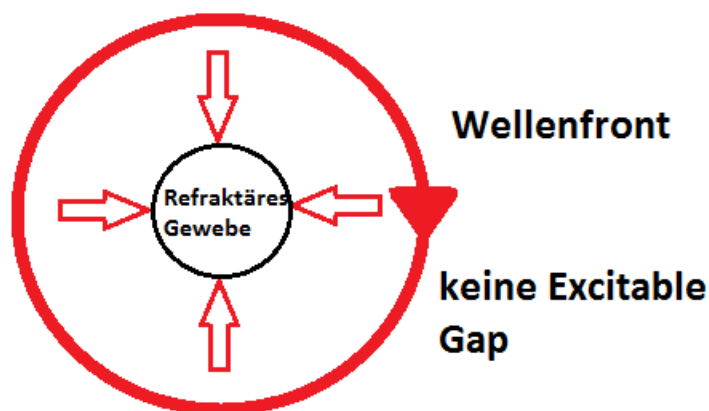


Abbildung 7: Leading-Circle (15, eigene Darstellung)

- Rotoren (Spiral Wave Reentry)

Rotoren oder Spiral Waves sind Reentry-Formen mit gebogener oder spiralförmiger Wellenfront. Der Punkt, an dem die Wellenfront und das Ende der Wellenfront (Wavetail) zusammentreffen, wird Phase Singularity (PS) genannt (siehe Abbildung 8).

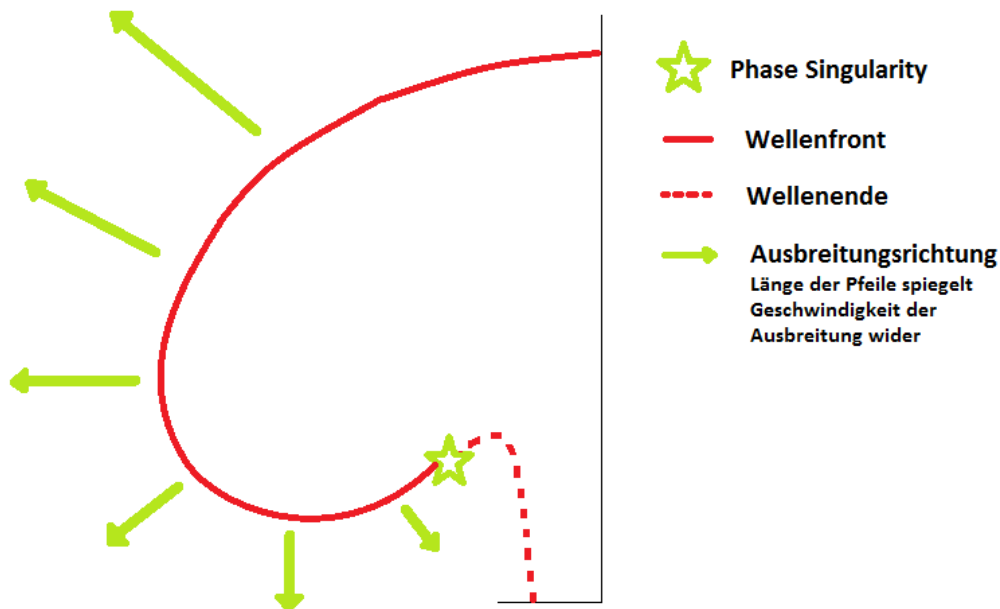


Abbildung 8: Rotor (15, eigene Darstellung)

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit in das umgebende Gewebe ist abhängig von der Konvexität der Wellenfront. Je konvexer, desto mehr Nachbarzellen müssen erregt werden und desto langsamer ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit (Source-Sink-Relation). Bei einer konkaven Wellenfront entsteht die umgekehrte Situation: Wenige Zellen werden von vielen Seiten erregt. Abbildung 9 veranschaulicht dieses Phänomen mittels drei unterschiedlichen Ausgangssituationen. (15, 6)

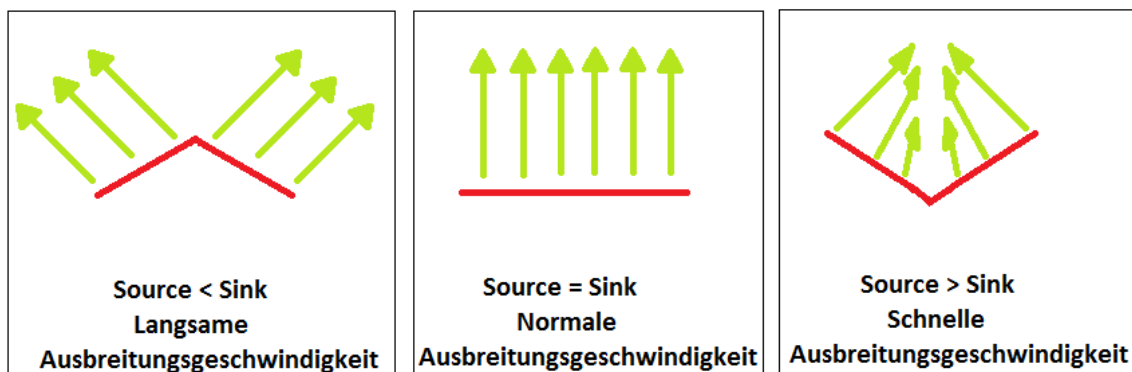


Abbildung 9: Source-Sink-Relation (15, eigene Darstellung)

Im Gegensatz zum fixierten Zentrum eines Leading-Circle-Reentry ist das Zentrum eines Rotors beweglich. Ebenso ist die Form der Wellenfront veränderbar und es kann zur Abspaltung mehrerer Tochterwellen kommen. (15, 6)

- **Multiple-Wavelet-Hypothese**

Eine weitere Hypothese zur Entstehung von VHF ist die Vorstellung von mehreren Reentry-Wellen, die sich chaotisch durch den Vorhof bewegen (siehe Abbildung 10). Interaktionen zwischen den Wellen führen zu Abspaltung, Auslöschung oder Fusion neuer Wellenfronten. Solange die Anzahl der Wellen eine gewisse Zahl nicht unterschreitet, wird die Arrhythmie mittels dieser chaotischen, unkoordinierten Erregung unterhalten. Die Verkürzung der Refraktärzeit, das elektrische inhomogene Substrat und die Verlängerung des AP, wie es insbesondere bei VHF der Fall ist, unterstützen diesen Pathomechanismus. (6)

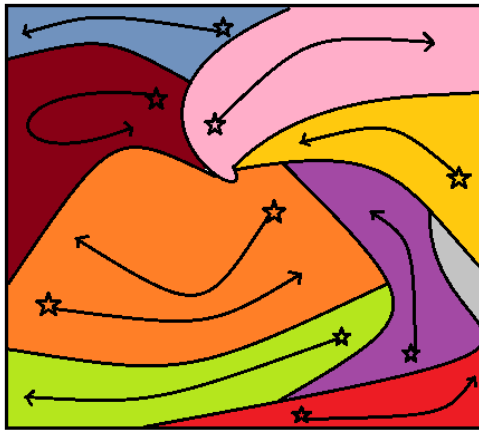


Abbildung 10: Multiple-Wavelet-Hypothese (6, eigene Darstellung)

1.7.5. Atriales Remodelling

Durch eine Reihe von externen Stressoren (VHF, Hypertonus, KHK,...) kommt es zum Umbau der Vorhofstruktur; in vielen Fällen hat dieser Umbau schon vor dem Auftreten von VHF begonnen. (3)

Goette, Andreas et al. (13) definieren eine atriale Kardiomyopathie folgendermaßen:

“Any complex of structural, architectural, contractile or electrophysiological changes affecting the atria with the potential to produce clinically-relevant manifestations.”

In diesem Kapitel werden einige dieser Veränderungen beschrieben, vorangestellt ist eine kurze histologische Zusammenfassung.

1.7.5.1. Histologie des Atriums

Atriale Myozyten sind kleiner als ventrikuläre und haben eine andere Connexin-Zusammensetzung, bilden aber ebenso ein kontraktiles Synzytium. Das Interstitium beinhaltet eine zelluläre (Fibroblasten, Adipozyten, Mesenchymzellen, Entzündungszellen,...) und eine extrazelluläre (u.a. Kollagenfasern, Proteoglykane) Komponente. Die Anzahl der Adipozyten, welche das vor allem epikardial gelegene Fettgewebe bilden, steigt mit zunehmendem Alter.

Postganglionäre Nervenendigungen des autonomen Nervensystems enden im Myokard. (13)

1.7.5.2. Prothrombotisches Milieu im Atrium

Die Entstehung einer Thrombose kann ursächlich durch die Virchow-Trias (bereits 1856 erstmalig formuliert) erklärt werden: Diese beinhaltet Alterationen des Endothels, Veränderungen in der Rheologie (verringerte Strömungsgeschwindigkeit) und Störungen in der Zusammensetzung des Blutes (Hyperkoagulabilität). (13)

Im linken Atrium stellen die vermehrte Expression prothrombotischer Faktoren und verminderte Blutstromverhältnisse ein deutlich erhöhtes Risiko für Thrombenbildung dar. (3, 17) Besondere Aufmerksamkeit gilt dem linken Herzohr (LAA, Left Atrial Appendage): Hier sind Verminderung der Kontraktilität und Stase des Blutes besonders ausgeprägt. (18)

Scherstress durch laminaren Blutfluss und zyklische Dehnung (Vorhofsystole und -diastole) induzieren im Endothel die Expression der NO-Synthase. Bei VHF kommt es zum Verlust einer organisierten Kontraktion, der Blutstrom wird verwirbelt und es bildet sich ein *low-flow*-Verhältnis. Dadurch kommt es zur verminderten Bildung von NO. Dieses wird vor allem mit der Blutdruckregulation in Verbindung gebracht, aber ebenso wichtig ist der antithrombotische Effekt durch Hemmung der Aktivierung von Thrombozyten. (17)

Der von-Willebrand-Faktor (vWF) wird unter anderem in Endothelzellen gebildet und spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der Blutstillung: Durch Bindung an Faktor VIII bewirkt es dessen Stabilisierung (Schutz vor Proteolyse) und er fördert ebenso die Adhäsion von Thrombozyten. (19) Die Studie von Roldan, Marin et al. 2011 (20) belegt, dass antikoagulierte PatientInnen mit erhöhtem vWF-Plasmaspiegel sowohl ein erhöhtes Risiko für thrombembolische, als auch für Blutungsereignisse haben.

Oxidativer Stress, Interleukine, Inflammation, vaskuläres Remodelling und Ionenkanaldysfunktionen stellen weitere Pathomechanismen zur Thrombenbildung dar, sollen hier aber nicht weiter ausgeführt werden. (3)

1.7.5.3. Ionenkanalveränderungen im Atrium

Durch Hyperphosphorylierung der Ryanodinrezeptoren am Sarkoplasmatischen Retikulum erhöht sich deren Öffnungswahrscheinlichkeit; dadurch kommt es zu einem Ca^{2+} -Leak und Ca^{2+} -Overload im Zellinneren. Als klinische Konsequenz können DAD (Delayed Afterdepolarizations) auftreten, welche zu einer Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF führen können. (6) Als Konsequenz zum Ca^{2+} -Overload geht die Dichte der L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle in der Zellmembran zurück. Es gelangt weniger Kalzium über die Zellmembran in die Zelle (I_{Ca} ist vermindert). (21)

Auch der Kaliumhaushalt ist beeinflusst: Durch VHF kommt es vermehrt zu einwärts gleichrichtenden Kaliumströmen, verursacht durch eine Erhöhung des I_{K1} -Stroms und konstitutiv aktiven $I_{\text{K,ACH}}$ -Kanälen. (22)

1.7.5.4. Fibrosierung im Atrium

Die Induktion vermehrter Fibrosebildung ist ein wichtiger Faktor in der Pathogenese und Perpetuation des VHF: Einerseits ersetzen Fibroblasten nekrotische oder apoptotische Kardiomyozyten durch Differenzierung in Myofibroblasten und Bildung vermehrter Extrazellulärmatrix, andererseits begünstigen profibrotische Signalwege durch veränderte Genexpression eine reaktive Fibrose. (23, 24)

Durch die veränderte Architektur des atrialen Myokards besteht zusätzlich zur Entwicklung eines elektrisch heterogenen Gewebes auch eine Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit bis hin zu Leitungsblöcken; das begünstigt proarrhythmische Mechanismen. (24)

VHF ist oft mit chronischer Herzinsuffizienz vergesellschaftet. Interessanterweise reagiert der Vorhof sensibler, schneller und vermehrt auf Volumenüberladung und Druckerhöhung als der linke Ventrikel, mit Konsequenz der Triggerung profibrotischer Signalwege. Atriale Fibrose wird unter anderem von Angiotensin II verursacht: Durch linksventrikuläre Insuffizienz steigt die Bildung im Vorhof und setzt einen G-proteingekoppelten Prozess in Gang. Dadurch kommt es zur Apoptose von Kardiomyozyten und reaktiver Aktivierung von Fibroblasten mit konsekutiver Kollagensynthese. Abbildung 11 zeigt die Zusammenhänge von VHF, chronischer Herzinsuffizienz und atrialer Fibrose. (23, 6, 3)

Matrix-Metalloproteinasen sind Enzyme, welche die extrazelluläre Matrix abbauen. Ein weiterer Pathomechanismus, der bei VHF zu Fibrose führt, stellt die verminderte Expression dieser dar. (25, 6)

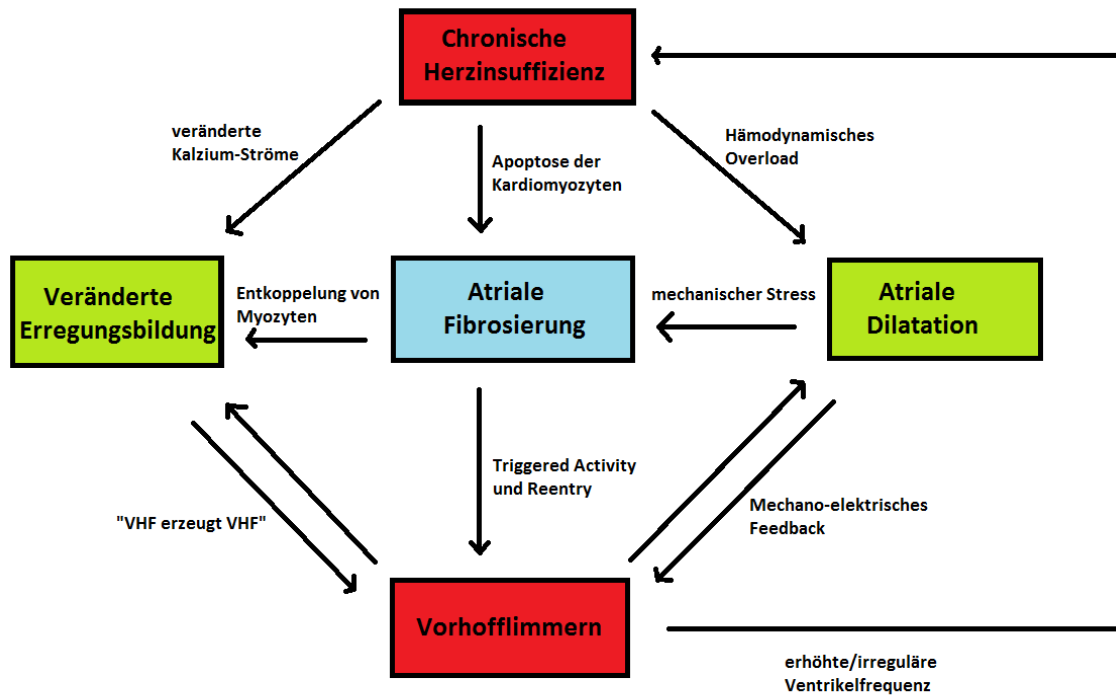


Abbildung 11: Zusammenhang von VHF, chronischer Herzinsuffizienz und atrialer Fibrose (23, eigene Darstellung)

1.7.5.5. Atriale Dilatation und Verlust der Kontraktilität

Das linksatriale Volumen (LAV) ist ein Prädiktor für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse. Es existieren mehrere Messmethoden, um die atriale Größe zu bestimmen: Die Messung des anteroposterioren Durchmessers im linearen M-Mode ist dabei der linksatrialen-Volumenmessung unterlegen. Um das LAV zu bestimmen wird echokardiographisch die „biplane area length“ Methode bevorzugt: Das LAV wird auf die Körperoberfläche indiziert, wobei sich die Normwerte in einem Bereich von $22 \pm 6 \text{ ml/m}^2$ befinden. Des Weiteren kann die Messung noch mittels MRT, CT oder intrakardialen Mapping erfolgen, doch Echokardiographie wird meist auf Grund der Vorteile von Nicht-Invasivität und ständiger Verfügbarkeit bevorzugt. (11)

Einerseits induziert VHF eine progressive Vergrößerung des linken Vorhofs, andererseits kann es die Konsequenz einer Dilatation durch andere Ursachen (zum Beispiel Mitralklappenveränderungen) sein.

Schotten et al. (26) zeigen in ihrer Studie an Ziegen, dass eine Dilatation in den ersten Tagen von VHF einen Zusammenhang mit Verlust der Vorhofs-Kontraktilität (und damit Erhöhung der Compliance) zeigt. Dieser Verlust der Kontraktilität stellt den Pathomechanismus in den ersten Tagen dar, weitere Mechanismen führen zu einer irreversiblen und prolongierten Veränderung.

Erhöhte ventrikuläre Frequenz während VHF-Episoden kann zu linksventrikulären Pumpfunktionsstörungen führen, daraus resultieren ein erhöhter enddiastolischer Druck in Ventrikel und Vorhof mit konsekutiver Dilatation. Eine vermehrte Fibrosebildung bewirkt Veränderungen der Compliance. Konkominanz einer Mitralklappenstenose bzw. -insuffizienz und VHF führt zu Druck- bzw. Volumenbelastung im Vorhof. (26, 11)

Der Verlust der Kontraktilität ist nach erfolgreicher Kardioversion in den Sinusrhythmus in Abhängigkeit von der Dauer der vorangegangenen VHF-Episode wieder reversibel. (6)

1.8. Therapie

In der ESC-Guideline „Management of Atrial Fibrillation 2016“ wird bei PatientInnen mit erstmalig diagnostiziertem VHF ein vorgegebener Behandlungspfad beschrieben. Abbildung 12 veranschaulicht diesen mit der Therapie und den gewünschten Folgen der Therapie. (3)

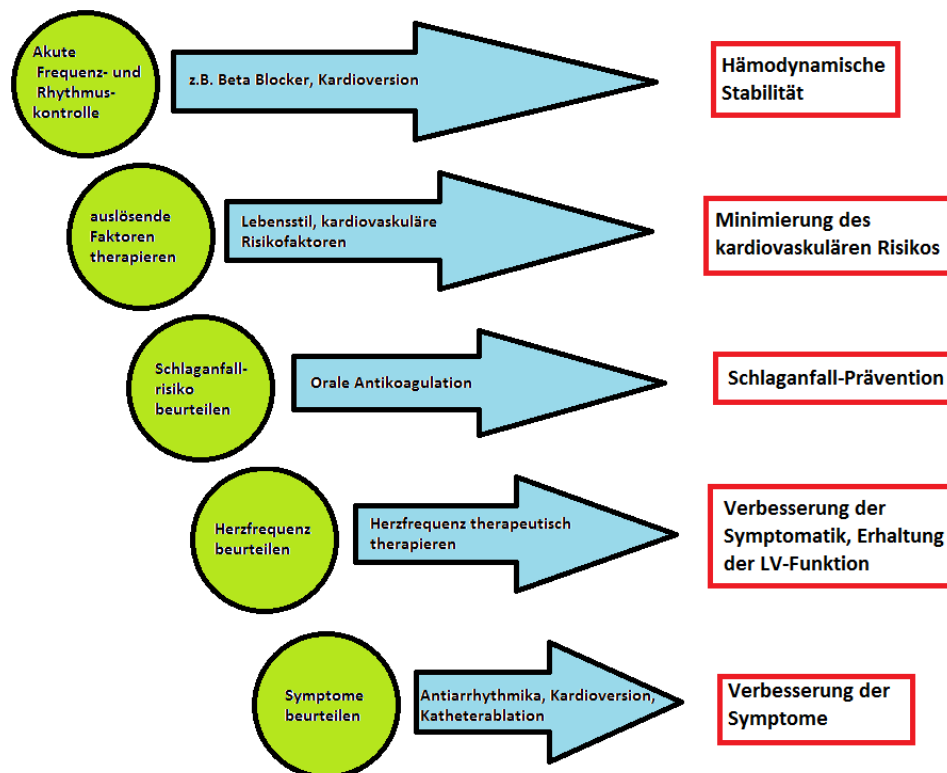


Abbildung 12: Übersicht der Therapie (3, eigene Darstellung)

1.8.1. Schlaganfall-Prävention

Die Therapie mittels oraler Antikoagulation (OAC) kann einen Großteil der Schlaganfälle verhindern und es zeigen sich klare Vorteile gegenüber Unterlassung einer OAC-Therapie oder einer Therapie mit Plättcheninhibitoren. Der Nutzen der Schlaganfallprävention durch OAC ist gewichtiger als das dadurch entstehende Risiko von Blutungen. Dies gilt auch für ältere, gebrechliche PatientInnen. Ein erhöhtes Blutungsrisiko indiziert ebenso kein Absetzen einer OAC. (3)

Für das Abschätzen des Risikos eines Schlaganfalls wurde der CHA₂DS₂-VASC-Score (siehe Tabelle 2) entwickelt. Auch als Grundlage für den Beginn einer OAC-Therapie kann dieser Score herangezogen werden. (3)

CHA₂DS₂-VASc-Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz	+1
Hypertension	+1
Alter über 75 Jahre	+2
Diabetes mellitus	+1
Vorangegangener Schlaganfall, TIA oder Thromboembolie	+2
Vaskuläre Erkrankung	+1
Alter zwischen 65 und 75 Jahren	+1
Weibliches Geschlecht	+1

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score (3, eigene Darstellung)

Die ESC empfiehlt mit Evidenz-Level A, dass alle männliche Patienten mit einer Punkteanzahl von 2 oder mehr und alle weiblichen Patientinnen mit einer Punkteanzahl von 3 oder mehr eine OAC-Therapie erhalten sollen. Bei jeweils einem Punkt weniger (Männer ≥ 1 , Frauen ≥ 2) kann in Anbetracht individueller PatientInnencharakteristika und -präferenzen eine OAC-Therapie angedacht werden. Als Substanzen zur Antikoagulation stehen Vitamin-K-Antagonisten sowie die sogenannten NOACs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) zur Verfügung. (3)

Der HAS-BLED-Score (siehe Tabelle 3) gibt Aufschluss über das Risiko von unerwünschten Blutungen. Eine hohe Punkteanzahl sollte keineswegs zum Absetzen der OAC-Therapie führen, sondern modifizierbare Risikofaktoren sollen aufgezeigt und therapiert werden. (3)

HAS-BLED Risikofaktor	Punkte
Hypertension	+1
veränderte Nierenfunktion	+1
Veränderte Leberfunktion	+1
Schlaganfall	+1
Blutung in der Anamnese oder Prädisposition	+1
Labile INR	+1
Ältere (> 65 Jahre)	+1
Medikamente konkomitant	+1
Alkohol konkomitant	+1

Tabelle 3: HAS-BLED-Score (3, eigene Darstellung)

1.8.2. Frequenzkontrolle

Ein möglicher Therapieansatz zur Verbesserung der Symptomatik stellt die Frequenzkontrolle dar: Als medikamentöse Alternativen stehen Beta-Blocker, Kalziumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil), Digoxin und Amiodaron zur Verfügung, wobei je nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion unterschiedliche Empfehlungen ausgesprochen werden. Als initiales Ziel wird eine Ruheherzfrequenz von unter 110 Schlägen pro Minute angestrebt. AV-Knoten-Ablation und Implantation eines Schrittmachers sind Eingriffe, die bei Versagen der medikamentösen Therapie getätigt werden können. (3)

1.8.3. Rhythmuskontrolle

Die Konversion des VHF in den Sinusrhythmus wird als Rhythmuskontrolle bezeichnet. Zur medikamentösen Kardioversion stehen einige Antiarrhythmika zur Verfügung (Flecainid, Propafenon, Ibutilide, Vernakalant, Amiodaron), welche je nach PatientInneneigenschaften Vor- und Nachteile bieten. Das Prinzip „pill in the pocket therapy“ findet bei PatientInnen Anwendung, welche unregelmäßig auftretende symptomatische Episoden an VHF zeigen und beinhaltet eine selbstständige Einnahme einer Single-Dosis eines Antiarrhythmikums. Bei hämodynamisch instabilen PatientInnen kann eine elektrische Kardioversion unter Analgosedierung mittels synchronisierten Stromstoßes indiziert sein. Voraussetzung dafür ist der Ausschluss eines linksatrialen Thrombus, sollte VHF länger als 48 h bestehen.

Katheterablationen mittels Kryoballon oder Radiofrequenz sind indiziert, wenn die antiarrhythmische Therapie keine Wirkung zeigt. (3) Näheres zur Kryoablation siehe Kapitel 1.9.

1.9. Kryoablation

Ein Therapieansatz zur Rhythmuskontrolle stellt die Katheterablation dar. Eine Ablation in einem dafür ausgerichteten Zentrum und qualifiziert ausführendes Personal kann den Sinusrhythmus besser erhalten als antiarrhythmische Therapie und kann eine effektive Methode zur Symptomkontrolle darstellen. (3)

Es gibt verschiedene Zugänge (Kälte, Hitze, MAZE-Prozedur), doch jeder baut auf das gleiche pathophysiologische Grundgerüst auf: Zerstörung von Myokardzellen im linken Vorhof, um chaotische Erregungen zu stoppen, wobei immer eine Isolierung der Pulmonalvenen empfohlen wird. (14)

Welches Vorgehen die meisten Vorteile zu bieten hat, welche Komplikationen zu erwarten sind und wie sich das Langzeit-Outcome verhält, ist momentan Gegenstand intensiver Forschung. Dieses nachfolgende Kapitel wird sich vor allem mit der Kryoballon-Ablation beschäftigen.

1.9.1. Ablauf der Prozedur

Da der/die PatientIn während der Prozedur sediert ist oder in allgemeiner Narkose geführt wird, ist ein Monitoring mit Herzfrequenzmessung, Blutdruckmessung (invasiv oder nicht-invasiv) und pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffsättigung obligat. (14)

Anfangs erfolgt der Zugang zum Herzen mittels Seldinger-Technik über die Vena femoralis dextra, um die notwendigen Katheter zu positionieren:

- Ein 4-poliger rechtsatrialer Katheter kann zur Stimulation des Phrenicusnerves während der Isolierung der rechten Pulmonalvenen verwendet werden, indem er in der Vena Cava Superior positioniert wird. (14)
- Der Koronarsinus drainiert das venöse Blut des Herzens in den rechten Vorhof: Durch seine anatomische Nähe zum linken Vorhof kann ein eingeführter Katheter (10-polig) als Referenz und zum atrialen Pacing verwendet werden. (27, 14, 28)
- Um in den linken Vorhof zu gelangen ist eine transseptale Punktion erforderlich: Bei einem persistierendem Foramen ovale kann dieses genutzt werden, oder es wird eine Brockenbrough-Nadel verwendet. Nach der Punktion wird eine steuerbare 15 French Schleuse positioniert. Durch diese Schleuse wird der Kryoballon mit Mappingkatheter geführt. Ab diesem Zeitpunkt ist die kontinuierliche Gabe von Heparin notwendig, mit einer Ziel-ACT von 300 Sekunden. (29, 28, 14)

Die erste Generation des Kryoballons ist seit 2006 in Europa erhältlich: Der Katheter führt in seinem zentralen Lumen einen lassoförmigen „Mapping“-Katheter mit 8 Messpunkten. Der zugehörige doppelschichtige Ballon (23 oder 28 mm im Durchmesser) kann über 4 Düsen mittels N₂O auf bis zu -80 Grad (Temperatur innerhalb des Ballons) gekühlt werden. Die zweite Generation an Kryoballonen wurde 2012 vorgestellt: Die Umstellung des Kühlsystems beinhaltet das Einbringen des Kühlmittels mittels 8 Düsen (im Vergleich zur ersten Generation distaler eingebaut); dadurch wird eine größere Fläche homogener gekühlt. (30, 14, 28, 29)

Die dritte Generation des Kryoballons hat distal eine um 40% kürzere Spitze, dadurch kann der lassoförmige Mappingkatheter weiter zurückgezogen werden. Bei nicht ganz vollständiger Isolierung der Pulmonalvenen können durch einen Single-Tip-Katheter noch punktförmiger Läsionen gesetzt werden. (31, 27)

Zur Darstellung der Größe, Anatomie und eventuell einer Stenose der PV wird eine Angiographie durchgeführt: Durch die bewegliche Schleuse kann jedes Ostium einzeln angesteuert werden und jeweils ein Kontrastmittelbolus in die PV abgegeben werden. Auf diese Art und Weise kann auch der Kontakt des inflatierten Ballons mit dem umgebenden Gewebe des Ostiums überprüft werden: Kommt kein Kontrastmittel in das Atrium zurück, kann man davon ausgehen, dass der Ballon das Ostium zirkulär gut abdichtet. Es ist darauf zu achten, nicht zu weit in die Pulmonalvenen hineinzugelangen, dadurch verringert sich das Risiko einer Beeinträchtigung des Nervus phrenicus bei Ablation der rechten PV. (32) Grundsätzlich wird im Uhrzeigersinn ablatiert, wobei bei der linken oberen PV (LSPV) begonnen wird, dann kommt die linke untere PV (LIPV) an die Reihe, anschließend die rechte untere und obere PV (RIPV, RSPV). (33)

Nach Einleiten des Gases (N_2O) kühlt der Ballon ab, wobei die angezeigten Werte an der CryoConsoleTM der Temperatur des rückfließenden Gases entsprechen und nicht der Temperatur im Gewebe. Wird eine Temperatur von -40 bis -50 °C angezeigt, entspricht das ungefähr -70 bis -80 °C im Gewebe. Kommt es zu einem sehr raschen Abfall der Temperatur (<-40 Grad in 30 Sekunden) oder ist ein Tiefpunkt von -55 bis -65 °C erreicht, kann man davon ausgehen, dass sich der Ballon zu tief in der PV befindet. In diesem Fall soll es zu einem Stoppen der Kühlung und Repositionierung des Kryoballons kommen. (33)

Die Dauer eines Freeze-Cycle variiert sehr nach Literatur: In der FIRE AND ICE-Studie wird 2016 eine Standard-Dauer von 240 Sekunden (für die zweite Generation an Kryobal-lonen) festgelegt, außerdem wird nach dem Freeze-Thaw-Freeze-Prinzip gearbeitet: Das bedeutet, dass jede einzelne PV mit zwei Kälteapplikationen behandelt wurde. (34)

Ein guter Indikator für permanente Pulmonalvenenisolation stellt die „Time to Isolation“ (TTI) dar: Mittels Mappingkatheter kann während der Ablation eine Echt-Zeit-Aufzeichnung von Potenzialen der PV erfolgen. In der ICE-T-Studie wird die TTI gemessen: Ist sie unter 75 Sekunden, wird der Freeze-Cycle nach 240 Sekunden beendet, auf einen zweiten wird verzichtet. Das 12-Monats-Outcome ist im Vergleich gleich geblieben, nur die Anzahl an einzelnen Kühlapplikationen ist signifikant verringert worden. (35)

Andere Autoren schlagen vor, den Ablationszyklus auf 180 Sekunden zu verkürzen und eine minimale Temperatur von -55 °C nicht zu unterschreiten (bei Verwendung des Kryoballons zweiter Generation). (32)

Um ein mechanisches Trauma zu verhindern, soll der Ballon grundsätzlich nach Beginn der Kühlung nicht mehr bewegt werden. Bei Isolierung der LIPV und RIPV kann aber ein Pull-down-Manöver notwendig sein: Nach Anfrieren am oberen Teil des Ostiums wird der Katheter mit Ballon nach unten gezogen, um eine eventuelle inferiore Lücke des Ostiums zu schließen. (33)

Eine der gefürchtetsten Komplikationen stellt die atrioösophageale Fistel dar: Um dies zu verhindern wird eine Ösophagus-Sonde mit meist 3 Messpunkten eingeführt, um während der Ablation die Temperatur in der Speiseröhre zu monitieren: Je nach Literatur wird bei einer Temperatur von unter 15 bis 18 °C der Freeze-Cycle abgebrochen. (33, 27, 30)

Um eine Phrenicusparese zu verhindern wird bei Ablation der rechten PV der rechte Phrenicusnerv über den in der Vena Cava Superior liegenden Katheter stimuliert. Die Antwort der Stimulation wird über Palpation der Zwerchfellexkursion am unteren Rippenbogen überprüft; wird die Reaktion schwächer, muss sofort mit der Ablation gestoppt werden. Zu achten ist dabei auf die Lage des Katheters, er muss höher liegen als die Ablationsstelle. (32)

Nach Ablation einer PV wird mit einer Klasse der Empfehlung Ia eine Wartezeit von 20 Minuten empfohlen. Ist nach dieser Zeit immer noch eine elektrische Isolierung nachweisbar, kann eine vorübergehende reversible Verletzung des Myokards ausgeschlossen und des Weiteren auf eine zweite Kryoapplikation verzichtet werden. Ein Nachteil der 20- bis 30-minütigen Wartezeit ist die Verlängerung der Prozedurdauer. (14, 36)

Adenosin-Gabe (Klasse der Empfehlung Ib) stellt eine zweite Möglichkeit dar: Es sollte so hoch titriert werden bis mindestens eine P-Welle geblockt oder eine ventrikuläre Pause von 3 Sekunden eingetreten ist. Die Eigenschaft, Zellausläufer in den Pulmonalvenen leichter erregbar zu machen, kann dazu genutzt werden, einen vorübergehenden von einem permanenten Leitungsblock zu unterscheiden. (14)

Stimuliert man die PV mit einem Katheter, können bei einem Exit-Block keine Signale im Vorhof nachgewiesen werden und es kann von einer vollständigen elektrischen Dissoziation ausgegangen werden. Bei umgekehrtem Vorgang (Stimulierung im Vorhof, Sensing in der PV) spricht man vom Entrance-Block. Dabei ist darauf zu achten, Signale von anderen Strukturen (far-field-Signale) nicht fehlzudeuten. Nach Prüfung der elektrischen Isolierung

der Pulmonalvenen ist der primäre Endpunkt der Prozedur erreicht, bei gleichzeitig vorliegendem Vorhofflattern kann noch in der gleichen Sitzung eine Isthmusablation erfolgen. (14)

1.9.2. Indikation

Tabelle 4 zeigt einen Überblick über die Indikationsstellung einer Katheterablation:

VHF-Typ	Empfehlung	Klasse der Empfehlung	Evidenzgrad
Sympt. VHF, refraktär/intolerant gegenüber min. ein Klasse I oder III Antiarrhythmikum	Paroxysmal: Katheterablation ist empfohlen	I	A
	Persistierend: Katheterablation ist angemessen	Ila	B
	Lange-persistierend: Katheterablation kann angedacht werden	Iib	C
Sympt. VHF, vor Beginn einer antiarrhythmischen Therapie	Paroxysmal: Katheterablation ist angemessen	Ila	B
	Persistierend: Katheterablation ist angemessen	Ila	C
	Lange-persistierend: Katheterablation kann angedacht werden	Iib	C
VHF und begleitende Herzinsuffizienz	Die Indikation ist gleich zu stellen wie bei Pat. ohne Herzinsuffizienz	Ila	B
Pat. mit Tachy-Brady-Syndrom	Katheterablation kann eine Alternative zur Schrittmacherimplantation darstellen	Ila	B
Asymptomatisches VHF	Katheterablation kann in ausgereiftem PatientInnenkollektiv angedacht werden	Iib	C

Tabelle 4: Indikation einer Katheterablation (14, eigene Darstellung)

1.9.3. Vergleich der Kryoballon-Ablation mit alternativen Methoden

1.9.3.1. Radiofrequenz-Ablation

Neben der Kryoballon-Ablation, mit einer durch Kälte erzeugten zirkulären Nekrose um die PV, stellt die Punkt-für-Punkt-Ablation mittels Radiofrequenz (Nekrose durch Hitze) eine Alternative dar. Die Durchleuchtungszeit der PatientInnen ist mit der Radiofrequenz-Methode geringer, da ein elektroanatomisches Mapping-System verwendet wird, ein Nachteil jedoch ist das vermehrt nötige Training und das schwerere Erlernen der Methode.

Der Vorteil bei der Kryoballon-Ablation liegt in der kürzeren Prozedurdauer und der kürzeren, steileren Lernkurve, als Nachteil ist das häufigere Vorkommen von Phrenicuspareisen zu nennen. (34, 37)

Im Jahr 2016 werden die Ergebnisse der randomisierten Studie FIRE AND ICE mit der Fragestellung, ob Kryoablation der Radiofrequenztechnik unterlegen ist, vorgestellt. Das PatientInnenkollektiv wird nach folgenden Kriterien ausgewählt: Symptomatisches paroxysmales VHF, welches sich auf Klasse I oder III Antiarrhythmika refraktär zeigt. Nach Randomisierung der insgesamt 762 PatientInnen wird eine der zwei Methoden durchgeführt. Follow-up-Untersuchungen (nach 3, 6, 12 Monaten und dann alle 6 Monate) beinhalten ein 12-Kanal-EKG und ein 24-Stunden Holter-EKG. Ebenso werden Telefon-Interviews geführt und die PatientInnen werden gebeten, bei wiederkehrender Symptomatik ein EKG zur Verfügung zu stellen.

Als primären Endpunkt in der Ereigniszeitanalyse (in einer Ereigniszeitanalyse wird die Zeit bis zum Eintreffen eines bestimmten Ereignissen innerhalb von 2 Gruppen verglichen) wird wiederkehrendes VHF (Dauer über 30 Sekunden), Vorhofflattern, atriale Tachykardie, Verschreibung eines Klasse I oder III Antiarrhythmikums oder Wiederholung der Ablation definiert. Die Ereignisse in den ersten 90 Tagen nach der Index-Prozedur (Blanking-time) werden nicht mit einbezogen.

Bei 143 (35,9%) PatientInnen der Radiofrequenz-Gruppe und 138 (34,6 %) der PatientInnen der Kryoballon-Gruppe tritt der primäre Endpunkt auf, damit zeigt sich, dass die Kryoballon-Ablation der Radiofrequenzablation nicht unterlegen ist.

Bei den sekundären Endpunkten zeigen sich unter anderem Unterschiede in der totalen Prozedurdauer (140 ± 54 Min. bei RF, 124 ± 39 Min. bei Kryoballon) und der totalen Durchleuchtungszeit ($16,6 \pm 17,8$ Min. bei RF, $21,7 \pm 13,9$ Min. bei Kryoballon). (34, 38)

1.9.3.2. Complex Fractionated Atrial Electrograms-Ablation

Der Langzeiterfolg bei Ablationen von persistierendem VHF ist nicht zufriedenstellend, deshalb sind Ablationsmethoden zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation vorgestellt worden; unter anderem die Ablation sogenannter „Complex Fractionated atrial Electrograms“ (CFAE). Da jedoch mehrere Studien keinen Vorteil belegen, findet sie keine breite Anwendung in der Routinepraxis. (39, 40)

1.9.4. Komplikationen

Durch die Kryoablation können zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen entstehen, deren frühzeitige Erkennung wichtig ist. Im nachfolgenden Kapitel werden die wichtigsten Komplikationen und deren Management zusammengefasst.

1.9.4.1. Perikarderguss/-tamponade

Ein Perikarderguss oder gar eine Perikardtampnade stellen eine lebensbedrohliche Komplikation dar. Um diese auszuschließen, ist eine transthorakale Echokardiographie notwendig (nach Punktion des Septums und post-ablativ). Hinweisend auf diese Komplikation können auch klinische Zeichen wie Hypotension und Tachykardie sein.

Ein Perikarderguss resorbiert sich oftmals selbstständig ohne therapeutische Intervention, eine Tamponade hingegen bedarf einer sofortigen perkutanen Punktion. (41)

1.9.4.2. Pulmonalstenose

Von einer Pulmonalstenose spricht man, wenn 75% des Lumen eingengt ist, dadurch ist der Blutfluss aus der Lunge beeinträchtigt. Neben Husten, Dyspnoe, Brustschmerz und Hämoptysen gibt es auch die Möglichkeit, dass es zu keinerlei Symptomatik kommt. Mittels CT oder MRT kann die Diagnose gestellt werden, durch Echokardiographie wird der Fluss durch die PV bestimmt. Manchmal kann ein Stenting der betroffenen PV notwendig sein. Diese Komplikation wird verhindert, indem darauf geachtet wird, den Ballon während der Ablation nicht zu tief in der Vene zu positionieren. (41, 42)

1.9.4.3. Atrioösophageale Fistel

Eine atrioösophageale Fistel ist eine sehr seltene und sehr schwerwiegende Folge einer Ablation. Durch die direkte Nähe zur posterioren Wand des linken Atriums stellt die Kälte Wirkung eine potenzielle Gefahr dar. Durch Messung der Ösophagustemperatur undzeitigem Abbruch eines Freeze-Cycle bei kritischen Temperaturen versucht man, das Risiko zu minimieren.

Die Symptome präsentieren sich erst nach 1 bis 4 Wochen und sind sehr unspezifisch: Brustschmerz, Schmerzen beim Schlucken, Fieber, Leukozytose, TIA oder Schlaganfall. Zur Bestätigung der Diagnose ist ein CT mit freier Luft im Mediastinum und pericardial notwendig. Als therapeutische Optionen stehen die thoraxchirurgische Intervention, ein Stenting oder konservatives Vorgehen zur Verfügung. (14, 41)

1.9.4.4. Thromboembolische Komplikationen

PatientInnen haben während und nach der Prozedur ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Geschehen: Alterationen im Endothel (Nekrose) und diverse Katheter im linkem Vorhof erklären dies hinlänglich. Eine kontinuierliche Heparintherapie während der Prozedur mit einer Ziel-ACT von 300 Sekunden ist obligat. Postprozedural wird eine Antikoagulation über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten (ohne Rücksicht auf CHA₂DS₂-VASc-Score oder Rhythmus) empfohlen, wobei je nach PatientInnencharakteristika eine Verlängerung der OAC notwendig sein kann. (41, 14, 3)

1.9.4.5. Komplikationen am vaskulären Zugang

Diese Komplikation stellt die häufigste dar und inkludiert das Leistenhämatom, eine retroperitoneale Blutung, eine Pseudoaneurysmabildung und eine arteriovenöse Fistelbildung der Leistengefäße. (41)

1.9.4.6. Parese des N. phrenicus

Durch die Nähe zur Hinterwand des linken Atriums kann es vor allem bei Ablation der rechten Pulmonalvenen zur Schädigung des Nervs kommen. Eine möglichst antrale Position des Ballons und eine Stimulierung des Nervs mit gleichzeitiger Überwachung der Zwerchfellfunktion erniedrigen das Risiko einer Parese. (41)

1.9.5. Outcome

Nach der Kryoablation kann es zu einer Wiederkehr der Rhythmusstörung kommen. Je nach Zeitpunkt des Auftretens spricht man von einer frühen Rückkehr (innerhalb von 3 Monaten), einer späten Rückkehr (innerhalb von 3 – 12 Monaten) und einer sehr späten Rückkehr (nach über einem Jahr).

Eine frühe Wiederkehr von VHF bedeutet nicht gleichzeitig ein Langzeit-Ablationsversagen. Diese ersten drei Monate nach Ablation werden Blanking-time oder „therapy stabilization period“ genannt. (14)

Im systematischen Review von Aryana et al. (43) werden verschiedene Studien, welche den Kryoballon zweiter Generation verwendet haben, aufgelistet und deren (meist) 1-Jahres Outcome verglichen: die Angaben reichen von 77-90% der PatientInnen mit paroxysmalen VHF, welche keinen Rückfall innerhalb eines Jahres haben. Es ist jedoch zu be-

achten, dass das Follow-up und die Definition des negativen Outcomes zwischen den einzelnen Studien variiert.

Die CASTLE-AF-Studie vergleicht die medikamentöse Therapie mit der Ablation bei PatientInnen mit VHF und gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz. Als primärer Endpunkt wurde der Tod jeglicher Ursache und Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Herzinsuffizienz gewählt. In der Ablation-Gruppe trat dieser Endpunkt signifikant weniger häufig auf (28,5% der PatientInnen mit Ablation versus 44,6% der PatientInnen mit medikamentöser Therapie). (44)

1.10. Kardiale Computertomographie

Die Indikation für ein cCT (cardiac Computed Tomography) wird oft zur Beurteilung der Koronargefäße gesetzt. Diese Bildgebung geht jedoch auch oft bei geplanter Kryoablation der Prozedur voraus. Die Beurteilung des linken Atriums und die Anatomie der Pulmonalvenen haben Folgen für die Entscheidung, welches Ablationsverfahren angestrebt wird und auf welche anatomischen Besonderheiten während der Prozedur geachtet werden muss. Postprozedural kann mittels cCT eine Pulmonalstenose oder eine atrioösophageale Fistel diagnostiziert werden. (45, 13)

Das LAV kann durch ein kardiales CT genauer gemessen werden als durch Echokardiographie. (11)

2. Material und Methodik

In den nachfolgenden Kapiteln werden das Studiendesign, die Datenrecherche mit den einzelnen Parametern und die anschließende statistische Auswertung näher beschrieben.

2.1. Allgemeines Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine observierende Kohortenstudie der kardiologischen Abteilung des Kepler-Universitätsklinikums Linz, mit dem Ziel durch retrospektive Datenanalyse einen Zusammenhang zwischen periinterventionellen Parametern und dem Outcome herzustellen. Periinterventionelle Parameter stellen unter anderem Alter, BMI, LAV, EF, Komorbiditäten und Medikation zum Zeitpunkt des Eingriffes dar.

Ein negatives Outcome (=Vorhofflimmerrezidiv außerhalb der Blanking-time) wird folgendermaßen definiert und festgestellt:

- vorhandenes EKG nach dem Eingriff, welches VHF zeigt
- PatientInnen mit einer elektrischen Kardioversion nach dem ursprünglichen Eingriff
- PatientInnen mit einem dokumentierten Folgeeingriff

Die erfassten Daten erstrecken sich über einen Zeitraum von Oktober 2012 bis Juli 2017.

Eingeschlossen in die Studie werden alle PatientInnen mit einem Alter von 18 bis 99 Jahren und einer erstmaligen Pulmonalvenenisolation, welche mit Kryoballontechnik durchgeführt wird. Im Umkehrschluss ergibt sich das Ausschlusskriterium: PatientInnen mit Rezi-diveingriffen nach vorangegangener PVI, unabhängig von der damals gewählten Technik. Die Studienpopulation, bestehend aus Frauen wie Männern, stammt vornehmlich aus (Ober-)Österreich und spiegelt einen mitteleuropäischen Typus wider.

2.2. Ethikantrag

Zur Durchführung der Studie wird ein Ethikantrag an die Ethikkommission des Landes Oberösterreich gestellt, welche die Zustimmung erteilt.

2.3. Datenerfassung

Als Grundlage für die Datenerfassung werden sämtliche digital gespeicherte Dokumente verwendet, welche im Computersystem des Kepler-Universitätsklinikums archiviert sind. Vornehmlich handelt es sich dabei um eingescannte Fieberkurven, EKGs und Anamneseblätter, sowie die schriftliche Erfassung der Prozedureckdaten, welche bei den stationären Aufnahmen oder ambulanten Kontrollen niedergeschrieben worden sind.

Die Daten können in Subgruppen unterteilt werden: demographische Daten, EKG, perin-
terventionelle Daten und Volumenmessung des LAV.

2.3.1. Demographische Daten

Aus den eingescannten Fieberkurven können Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht (da-
raus errechnet sich der Body Mass Index), Blutdruck und die Medikation zum Zeitpunkt
des Eingriffes bestimmt werden.

Die erfasste Medikation wird unterteilt in die Einnahme von Antikoagulantien und/oder
Plättchenhemmer (Vitamin-K-Antagonist±APT, NOACs±APT, SAPT, LMWH) und der
Einnahme von Antiarrhythmika (Beta-Blocker, Amiodaron, Propafenon, Flecainid, Drone-
daron, Sotalol).

Zur Erfassung der Ejektionsfraktion werden die routinemäßig durchgeführten Echokar-
diographiekontrollen herangezogen.

Komorbiditäten, welche vor dem Eingriff aufgetreten sind und ein kardiovaskuläres Risiko
darstellen, sind folgendermaßen zusammengefasst:

- Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit (KHK): Unterteilung in normales Koro-
narangiogramm, KHK ohne Stenosierung (Lumeneinengung <70%) und KHK mit
Stenosierung (Lumeneinengung >70%)
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)
- Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (CAVK): Information stammt aus Ultra-
schallbefunden, beziehungsweise aus den Anamneseblättern, Unterteilung in keine
CAVK, wandständige Plaques (Lumeneinengung <70%), lumeneinengende
Plaques (Einengung >70%) und Status post Stentimplantation bei Carotis-Stenose
- Schlaganfall/TIA
- Diabetes mellitus Typ 2

- Hypercholesterinämie: Im Labor einen Cholesterinwert > 200 mg/dl oder einen Fettsenker in der Dauermedikation
- Arterielle Hypertonie: Einnahme von blutdrucksenkender Medikation
- Vitium: Entnahme der Information aus Echokardiographiebefunden

2.3.2. EKG

Ein VHF im EKG bedeutet ein negatives Outcome in dieser Studie. Um ein VHF nachzuweisen, werden sämtliche Fieberkurven der Folgeaufenthalte der PatientInnen nach dem Eingriff eingesehen, um etwaige EKGs zu beurteilen. Eine Ausnahme stellt die Blanking-time dar: In dieser Zeit darf VHF auftreten.

2.3.3. Daten zur Prozedur

Es werden auch einige periprozedurale Daten erfasst: Einerseits der Typ von VHF (Unterscheidung in paroxysmal, persistierend und lange-persistierend), Anzahl der Pulmonalvenen, eventuelles Vorkommen eines Common Ostiums, welcher Kryoballon (23 mm oder 28 mm, Modell des Ablationskatheters) in Verwendung ist und ob zusätzlich ein Kryo-Tip-Katheter eingesetzt wird. Ebenso aufgezeichnet werden die Durchleuchtungszeit, die totale Prozedurdauer und die Anlage einer Temperatursonde.

Als Komplikationen während des Prozeduraufenthaltes werden Perikarditis, Schlaganfall, Phrenicusparese, atrioösophageale Fisteln, Pneumothorax, Herzbeutelamponade, Leistenhämatome, sowie Tod aufgezeichnet.

2.3.4. Vermessung des LAV

Von den in die Studie eingeschlossenen PatientInnen ist eine CT-Aufnahme vor der Pulmonalvenenisolation angefertigt worden. Die Schichtbilder werden zur Vermessung des LAV aus dem PACS in das Computerprogramm NavX Ensite Precision© (Fa. Abbott/Fa St. Jude) exportiert. Manuell werden mit diversen „Tools“ die Vorhofsgrenzen gezogen und Strukturen neben dem Vorhof (Aorta, linker Ventrikel, Pulmonalvenen) weggeschnitten, wobei das Herzohr mit in die Volumenmessung einbezogen wird. Mit dem „Measure Tool“ berechnet das Computerprogramm das markierte Vorhofsvolumen.

Abbildung 13 zeigt einzelne Arbeitsschritte der Vermessung.

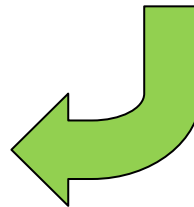
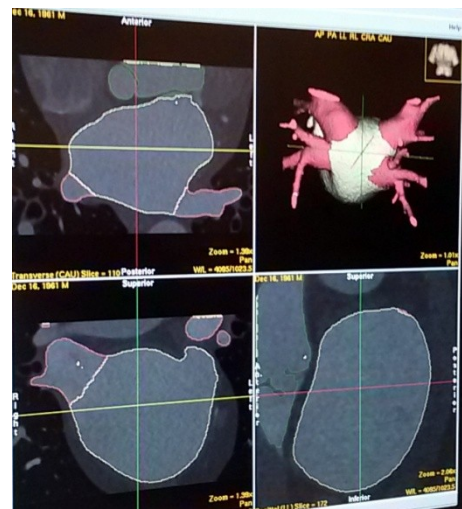
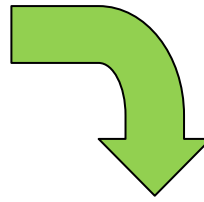
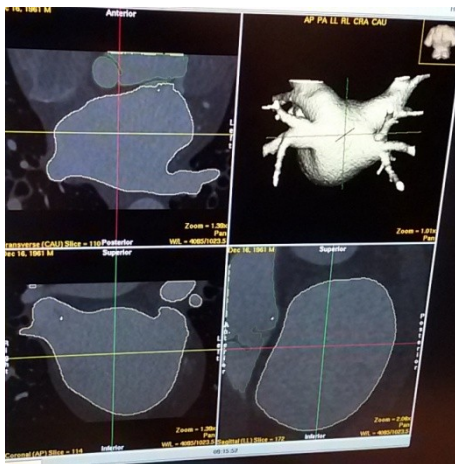


Abbildung 13: LAV-Vermessung

2.4. Literaturrecherche

Zur Übersichtsgewinnung über das große Thema „Vorhofflimmern“ sind die neuesten europäischen Leitlinien (herausgegeben von der ESC) herangezogen worden. Zur weiteren Literaturrecherche sind aktuelle Lehrbücher der Kardiologie und/oder Inneren Medizin, EKG-Lehrbücher und die Datenbank PubMed verwendet worden. Mittels MeSH-Terms werden die rezentesten Studien herausgefiltert und durchsucht, um anschließend Eingang in die vorliegende Arbeit zu finden.

Für produktspezifische Information der einzelnen Kryoballongenerationen ist auf einschlägigen Internetseiten der Firma Medtronic ausreichend Information zu finden.

2.5. Datenanalyse und statistische Auswertung

Der gesamte Datensatz mit den Werten von 350 PatientInnen wird in einem Excel-File (Microsoft Office 2007) gespeichert und zur statistischen Analyse in ein SPSS-File (IBM SPSS Statistics 25) übertragen.

Anfangs werden demographische PatientInnendaten durch Häufigkeitsverteilung und Mittelwertanalysen ermittelt, sofern nicht anders gekennzeichnet werden diese als Relativwert in Prozent oder mittels Mittelwert samt Standardabweichung dargestellt.

Drei Ereignisse führen per definitionem zu einem negativen Outcome: Vorhofflimmer-EKG, elektrische Kardioversion oder ein Rezidiveingriff.

Um die Variable „linksatriales Volumen“ (LAV) mit dem Outcome in Beziehung zu setzen, wird zuerst die metrische Variable LAV genauer untersucht. Dafür müssen aus dem Datensatz 39 PatientInnen ausgeschlossen werden, da bei ihnen keine CT-Bilder vorliegen, um das LAV zu messen. Mittels Q-Q-Plots und einem Kolmogorov-Smirnov-Test kann gezeigt werden, dass das LAV nicht normalverteilt ist. Um den Einfluss möglicher Ausreißer zu untersuchen, werden jeweils die sechs höchsten und niedrigsten Werte exkludiert, hierbei wird aber das gleiche Ergebnis erzielt.

Danach werden zwei Gruppen gebildet, PatientInnen mit negativem Outcome und solche mit positiven Outcome. Der Einfluss des LAV auf das Outcome wird mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests gemessen.

Des Weiteren wird eine ROC-Kurve bzw. deren AUC (Area Under the Curve) und nachfolgend der Youden-Index berechnet. Die Berechnung des Youden-Index (Sensitivität+Spezifität-1) lässt auf jenes LAV rückschließen, welches mit optimaler Treffergenauigkeit (= größte Sensitivität und Spezifität) den Einfluss auf die Variable Outcome widerspiegelt. Ausgehend von diesem Schwellenwert werden wiederum zwei Gruppen definiert: Jene PatientInnen, welche ein höheres Volumen haben und jene, welche ein niedrigeres Volumen haben.

Mittels einer Kaplan-Meier Kurve wird der Verlauf über die Zeit gezeigt.

Anschließend wird eine logistische Regressionsanalyse mit den Variablen LAV, Alter der PatientInnen, Prozedurdauer, Hypertonie, EF, BMI und systolischer Blutdruck durchgeführt, nachfolgend werden die Hazard-Ratio, das relative Risiko und die Odds-Ratio berechnet.

Statistische Zusammenhänge nimmt man an, wenn die Signifikanz $p < 0,05$ beträgt. (46)

3. Ergebnisse

3.1. PatientInnenkollektiv

3.1.1. Demographische Daten

Für diese Studie sind von 350 PatientInnen die Daten gesammelt worden, davon müssen jedoch 39 PatientInnen aufgrund einer fehlenden CT-Bildgebung ausgeschlossen werden. Die Geschlechterverteilung zeigt einen Anteil von 69,1% (215) Männern und 30,9% (96) Frauen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Eingriffes beträgt $59,8 \pm 10,2$ Jahre. Die mittlere Größe beträgt $1,73 \pm 0,1$ Meter, das Gewicht $85,65 \pm 15,75$ kg und daraus berechnet ergibt sich ein BMI von $27,6 \pm 4,3$ kg/m², wobei zu beachten ist, dass Frauen und Männer zusammen betrachtet werden.

Der häufigste Typ von VHF ist mit großem Abstand das paroxysmale VHF mit einem Anteil von 84,89% (264), darauf folgt das persistierende VHF mit 14,15% (44) und nur 0,96% (3) der PatientInnen weisen ein lange-persistierendes VHF auf.

In Tabelle 5 werden die demographischen Daten in einer Übersichtsdarstellung aufgelistet.

Demographische Daten (n=311)	Prozent (n)
Geschlecht	
Frauen	30,9% (96)
Männer	69,1% (215)
Alter bei PVI	59,8±10,2 Jahre
Größe	1,73±0,1 Meter
Gewicht	85,65±15,75 kg
BMI	27,6±4,3 kg/m ²
VHF-Typ	
Paroxysmal	84,89% (263)
persistierend	14,15% (45)
lange persistierend	0,96% (3)

Tabelle 5: Demographische Daten

3.1.2. Komorbiditäten

Untersucht wird der Anteil der KHK: 10,3% (32) der PatientInnen leiden an einer stenosierenden KHK mit einer Lumeneinengung >70%, 38,3% (119) haben eine nicht-stenosierende KHK mit einer Lumeneinengung <70% und rund die Hälfte (51,4%, 160) haben unauffällige Koronarien.

Die Prävalenz der PAVK kann in dieser Studie mit 1,9% (6) angegeben werden.

Ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor stellt eine Verengung der Carotiden dar: 1,6% (5) der PatientInnen haben bereits einen Carotis-Stent implantiert, 2,9% (9) weisen eine Lumeneinengung >70% auf, 3,5% (11) haben eine Lumeneinengung <70% und mit 92,0% (286) zeigt der Großteil der PatientInnenpopulation keine Alterationen in den Carotiden.

Cerebrovaskuläre Ereignisse (Insult, TIA) werden bei 6,75% (21) der PatientInnen in der Vorgeschichte beschrieben, des Weiteren kann die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II mit 7,1% (22) angegeben werden.

Die mit Abstand am häufigsten vorkommenden Komorbiditäten sind die Hypercholesterinämie (62,7%, 195) und die arterielle Hypertension (53,7%, 167). Mit 3,2% (10) stellen Vitien nur einen kleinen Anteil an Begleiterkrankungen dar.

Zur besseren Beurteilbarkeit der Ergebnisse zeigt die Tabelle 6 eine Zusammenfassung der Komorbiditäten.

Komorbiditäten	Prozent (n)
KHK	
stenosierende KHK	10,3% (32)
nicht-stenosierende KHK	38,3% (119)
keine KHK	51,4% (160)
PAVK	1,9% (6)
CAVK	
keine CAVK	92,0% (286)
wandständige Plaques	3,5% (11)
lumeneinengende Plaques	2,9% (9)
Carotisstenose/Stent	1,6% (5)
Cerebrovaskuläres Ereignis	6,8% (21)
Diabetes mellitus Typ 2	7,1% (22)
Hypercholesterinämie	62,7% (195)
arterielle Hypertension	53,7% (167)
Vitien	3,2% (10)

Tabelle 6: Komorbiditäten

3.1.3. Begleitmedikation

An Begleitmedikation können Antiarrhythmika und orale Antikoagulanzen bzw. Plättchenhemmer angegeben werden: Beta-Blocker sind mit 54,3% (169) die am häufigsten antiarrhythmische Substanz, gefolgt von Amiodaron (19,6%, 61), Propafenon (10,9%, 34), Flecainid (2,6%, 8), Dronedaron (3,5%, 11) und Sotalol (15,1%, 47).

Bei den Medikamente, welche die Blutgerinnung beeinflussen gibt es verschiedenste Kombinationen, welche zum Einsatz kommen. Weitere Details diesbezüglich siehe Tabelle 7.

Medikation	Prozent (n)
Beta-Blocker	54,3% (169)
Amiodaron	19,6% (61)
Propafenon	10,9% (34)
Flecainid	2,6% (8)
Dronedaron	3,5% (11)
Sotalol	15,1% (47)
LMWH	0,3% (1)
NOAC	49,8% (155)
NOAC + APT	2,3% (7)
SAPT	1,6% (5)
Vit. K-Antagonist	44,4% (138)
Vit. K-Antagonist + APT	1,6% (5)

Tabelle 7: Medikation (zum Zeitpunkt vor dem Eingriff)

3.1.4. Periprozedurale Daten

Das durchschnittliche linksatriale Volumen (LAV) der PatientInnenpopulation liegt bei rund 112,5±36,3 ml, wird das Volumen auf die Körperoberfläche indexiert (LAVI, linksatrialer Volumen-Index) ergibt sich ein durchschnittlicher Wert von 54,2±17,3 ml/m² (die Körperoberfläche wird mittels der DuBois-Formel berechnet). Die EF kann mit 61,8±5,4% angegeben werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt, der bei einer Kryoablation zu beachten ist, ist die Anzahl der mündenden Pulmonalvenen: Ein Common Ostium (3 PV) liegt bei 1,9% (6), 4 PV liegen bei 91,0% (283) und 5 PV liegen bei 5,8% (18) der PatientInnen vor. Die Aufzeichnung der verwendeten Ballongröße zeigt, dass der 28 mm Ballon bei 94,9% (295) der Eingriffe verwendet worden ist und der 23 mm Ballon nur in 1,6% (5) der Fälle; bei 3,5% (11) der Prozeduren wurden beide Ballone eingesetzt.

Um mögliche Fistelbildungen als Komplikation zu verhindern wurde bei 63,3% (197) der PatientInnen während der Prozedur eine Ösophagustemperatursonde gelegt.

Die durchschnittliche Prozedurdauer kann mit 84,7±29,5 Minuten angegeben werden. Tabelle 8 zeigt die Zahlen strukturiert aufgelistet.

Periprozedurale Daten	
LAV	112,5±36,3 ml
LAVI	54,2±17,3 ml/m ²
EF	61,8±5,4%
RR syst.	131,5±16,7 mmHg
Anzahl der PV	
Common Ostium (3 PV)	1,9% (6)
4 PV	91,0% (283)
5 PV	5,8% (18)
keine Angabe möglich	1,3% (4)
Kryo-Tip	2,3% (7)
Ballongröße	
28 mm	94,9% (295)
23 mm	1,6% (5)
28 + 23 mm	3,5% (11)
Ösophagustemperatursonde	63,3% (197)
Prozedurdauer	84,7±29,5 Minuten

Tabelle 8: Periprozedurale Daten

3.1.5. Outcome

Bei einer sehr verschiedenen Dauer des Beobachtungszeitraumes (durchschnittlich 41,1±16,0 Monate) kann das positive Gesamt-Outcome mit 53,7% (167) angegeben werden. Im Umkehrschluss ergibt sich das negative Gesamtoutcome mit 46,3% (144). Auch das Outcome der einzelnen VHF-Formen wird gesondert angegeben. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien werden das 1-Jahres, 2-Jahres und 3-Jahres-Outcome berechnet, welche in der nachfolgenden Tabelle 9 abgebildet sind.

Outcome	
pos. Gesamt-Outcome	53,7% (167)
neg. Gesamt-Outcome	46,3% (144)
pos. Outcome (parox. VHF)	57,4% (151)
pos. Outcome (pers. VHF)	33,3% (16)
pos. 1-Jahres Outcome	77,7% (234)
pos. 2-Jahres Outcome	73,3% (170)
pos. 3-Jahres Outcome	66,5% (125)
Durchschnittliches Follow-up	41,1±16,0 Monate

Tabelle 9: Outcome

3.2. Linksatriales Volumen (LAV)

Das linksatriale Volumen (LAV) ist mittels CT-Bilder vermessen und bestimmt worden. Median und Mittelwert sind mit 108,00 ml und $112,50 \pm 36,26$ ml in einer ähnlichen Größenordnung. Das minimale LAV beträgt 45 ml, das maximale LAV hat 333 ml. Die 25. Perzentile liegt bei 90,00 ml, die 75. Perzentile bei 128,00 ml.

Der Boxplot (Abbildung 14) zeigt die Verteilung der Größen der linken Atria bezogen auf die Gruppenzugehörigkeit „negatives“ oder „positives“ Outcome. Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt die entsprechenden Zahlen dazu. Hier ist besonders gut zu erkennen, dass bei der Gruppe mit negativen Outcome alle deskriptiven Faktoren des LAV einen höheren Wert aufweisen.

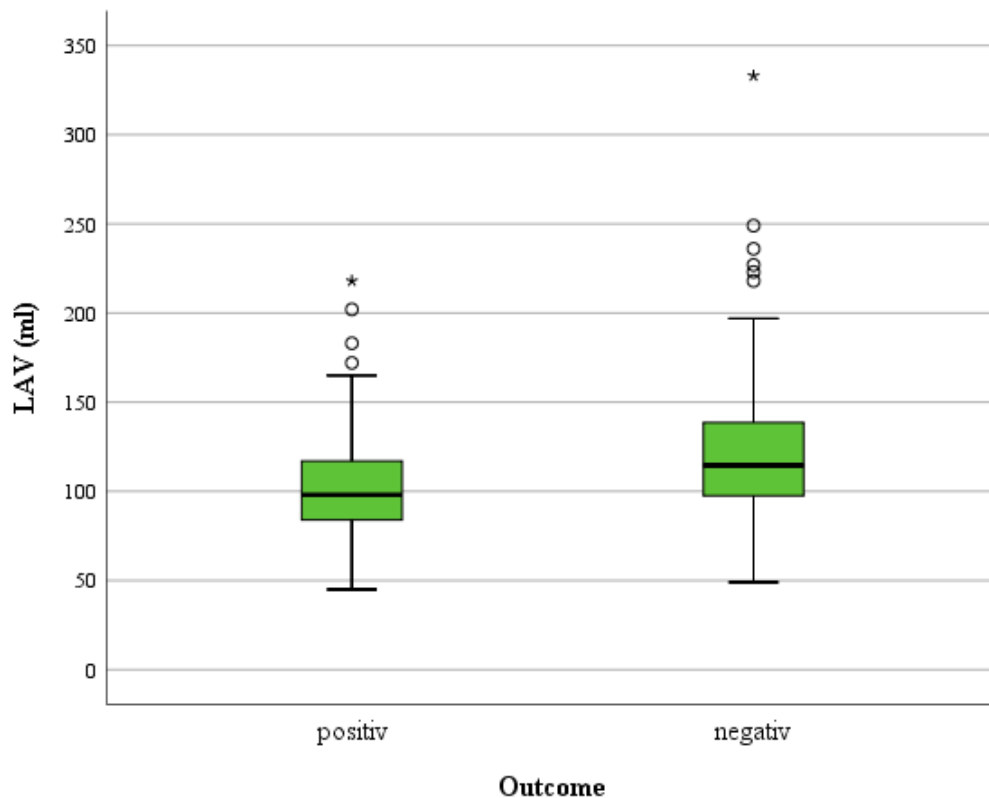


Abbildung 14: Boxplot - LAV und Outcome

	pos. Gesamt-Outcome [ml]	neg. Gesamt-Outcome [ml]
Median LAV	98,0	114,5
Mittelwert LAV	103,5	122,9
Minimum	45	49
Maximum	218	333
25. Perzentile	84	98
75. Perzentile	117	138

Tabelle 10: LAV bei pos. und neg. Gesamt-Outcome

3.2.1. Youden Index

Durch eine ROC-Kurve kann bestätigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem LAV und dem Outcome besteht. Ausgehend davon kann der Youden-Index (Sensitivität + Spezifität -1) berechnet werden: Dieser stellt jenen Grenzwert dar, welcher mit bester Sensitivität und Spezifität das Outcome widerspiegeln kann. Bei dem vorliegenden Datensatz wird das Volumen von 99,5 ml als Schwellenwert berechnet. Das hat für den klinischen Alltag folgende Bedeutung: Hat ein/e PatientIn ein größeres Volumen als 99,5 ml, so wird er/sie im Verlauf ein eher negatives Outcome haben und vice versa. Der berechnete Youden-Index für das indexierte LAV (LAVI) beträgt 47,1 ml/m².

3.2.2. Kaplan-Meier Kurve

Das PatientInnenkollektiv kann auf Grund des Grenzwertes von 99,5 ml in zwei Gruppen gegliedert werden (eine Gruppe mit niedrigeren Werten und eine mit höheren Werten). Abbildung 15 zeigt graphisch mittels einer Kaplan-Meier Kurve den Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf das Outcome in den Monaten nach dem Eingriff.

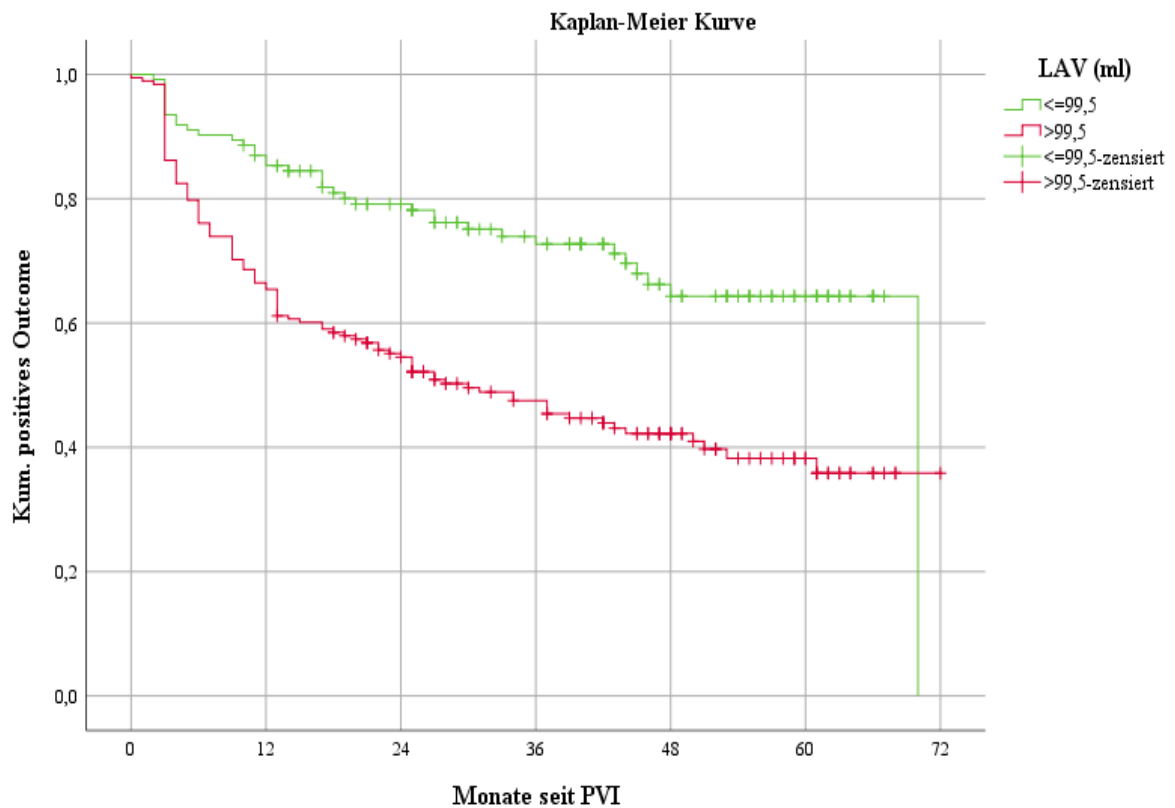


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve

3.2.3. Logistische Regressionsanalyse

Des Weiteren wird eine logistische Regressionsanalyse mit den Variablen LAV > 99,5 ml, Alter der PatientInnen, Prozedurdauer, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, EF, BMI und systolischer Blutdruck durchgeführt. Es kann gezeigt werden, dass das Outcome stark vom LAV abhängt ($p=0,000$, $\text{Exp}(B)=2,424$) und auch das Alter zum Zeitpunkt des Eingriffes zeigt einen signifikanten Einfluss ($p=0,035$, $\text{Exp}(B)=1,030$). Die restlichen Parameter sind nicht prädiktiv für das Outcome.

3.2.4. Cox-Regressionsanalyse

Mittels der Cox-Regressionsanalyse kann die Hazard-Ratio berechnet werden. Diese zeigt, dass PatientInnen in der Gruppe LAV > 99,5 ml 2,5-Mal ($\text{HR}=2,469$) häufiger mit einem negativem Outcome rechnen müssen, als PatientInnen der Gruppe LAV < 99,5 ml.

3.2.5. Relatives Risiko und Odds-Ratio

Das relative Risiko wird in Tabelle 11 genauer betrachtet.

	positives Outcome	negatives Outcome
Gesamt	53,7% (167)	46,3% (144)
LAV > 99,5 ml	43,1% (81)	56,9% (107)
LAV < 99,5 ml	69,9% (86)	30,1% (37)

Tabelle 11: Relatives Risiko

Die errechnete Odds-Ratio ergibt, dass das Risiko für ein negatives Outcome unter den PatientInnen mit großem LAV (> 99,5 ml) dreimal (OR=3,070) so hoch ist, wie unter denen mit einem kleinem LAV (< 99,5 ml).

3.2.6. Absolutes LAV im Vergleich zum LAVI

In der gesamten Ergebniszusammenfassung wird mit dem absoluten LAV gerechnet. Nach einer Indexierung des Volumens auf die Körperoberfläche (LAVI) und zweimaliger Durchrechnung ergeben sich weitgehend gleiche Ergebnisse, deshalb wird auf die Darstellung dieser Zahlen größtenteils verzichtet.

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie ist darzulegen, ob nach Kryoablation, abhängig vom LAV, ein mögliches Outcome abzuschätzen ist.

In den nachfolgenden Kapiteln werden die ermittelten Zusammenhänge mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur verglichen und diskutiert.

4.1. Komorbiditäten und Prozedurdauer im Vergleich

Die häufigste Komorbidität der PatientInnen in dieser Studie stellt die Hypercholesterinämie mit 62,7% (195) dar. Im Vergleich dazu, wird bei Kuck et al. (34), Knight et al. (47) und Aryana et al. (48) eine Dyslipidämie beziehungsweise eine Hyperlipidämie mit 28,3%, 41,6% und 42% erfasst. Es zeigt sich, dass überdurchschnittlich viele PatientInnen der vorliegenden Kohorte eine Hypercholesterinämie aufweisen. Man beachte, dass eine Erfassung der Hypertriglyzeridämie nicht erfolgt ist, welche in der Definition der Dyslipidämie sehr wohl enthalten ist.

In den Angaben zur Häufigkeit der Hypertension der einzelnen Kohorten, sind vergleichsweise ähnlich. Die genauen Zahlenwerte sind in Tabelle 12 abzulesen.

Die Zahlen zur KHK, PAVK und CAVK sind in dieser Studie möglicherweise falsch-niedrig, da das Vorhandensein dieser Erkrankungen nicht aktiv mit dementsprechenden Untersuchungen ausgeschlossen wird. Ist eine Erkrankung im Datenmaterial nicht erwähnt, wird der/die PatientIn automatisch als nicht betroffen gewertet.

Auf einen Vergleich der Zahlen bezüglich des Überbegriffes „KHK“ wird hierorts verzichtet, da dieses Krankheitsbild in den unterschiedlichsten Abstufungen und Definitionen von den einzelnen Autoren angegeben wird.

Vergleicht man die Häufigkeit der cerebrovaskulären Ereignisse der einzelnen PatientInnen in den Studien muss besonders darauf geachtet werden, ob eine TIA in die Definition eingeschlossen wird. Die Angaben der Tabelle 12 schließt beide Entitäten ein.

Der Vergleich der Prozedurdauer erweist sich als schwierig, da die angegebenen Vergleichsstudien nur eine totale Prozedurdauer angeben und nicht genauer definieren, wann genau die jeweilige Zeitmessung beginnt. Knight et al. (47) wiederum geben eine „Total laboratory occupancy time“ an. Es zeigt sich, dass in der vorliegenden Studie eine sehr kurze Dauer von 84 ± 30 Minuten erreicht wird.

Mehrere Gründe können dazu beitragen: einerseits die Dauer und Wiederholung der Freeze-Cycles (Vergleich: bei der FIRE and ICE-Studie (34) dauert jeder Freeze-Cycle standardmäßig 240 Sekunden und jede PV wird zweimal behandelt), andererseits der Fortschritt des Structural-Remodelling, was wiederum eine Auswirkung auf die „Time to Isolation“ hat.

Neben der Erfahrung der Prozedur-durchführenden Person, können auch die Anzahl der PV die Prozedurdauer beeinflussen; da rund 91% der eingeschlossenen PatientInnen vier PV ohne anatomische Normvarianten aufweisen, begünstigt dies ein schnelles Fortschreiten. Da in dieser Studie viele PatientInnen mit paroxysmale VHF (84,89%), guter EF (durchschnittlich 61,8±5,4%) und wenig Normvarianten eingeschlossen sind, kann dies erklären, warum die Prozedurdauer im Vergleich sehr kurz ist.

Studie	art. Ht.	Hyperchol.	DM Typ 2	Cerebrovask. Ereignis	Totale Prozedurdauer
Tanaka et al. 2019 (49)	57%	keine Angabe	10%	13%	141±35 Min.
Knight et al. STOP-AF 2019 (47)	48,8%	4,6%	10,2%	keine Angabe	231±73 Min. (total laboratory occupance time)
Kuck et al. FIRE and ICE (34)	58,8%	28,3%	5,9%	3,8%	124±39
Straube et al. FREEZE Cohort Study 2016 (50)	58,5%	keine Angabe	6,2%	5,7%	112±19 Min.
Aryana et al. (48)	64%	42%	12%	2%	145±49 Min.
vorliegende Studie KUK-Linz	53,7%	62,7%	7,1%	6,75%	84±30 Min.

Tabelle 12: Vergleich Komorbiditäten und Prozedurdauer

4.2. Ösophagustemperatursonde

Bei den Autoren Metzner et al. (51) wird eine Ösophagusläsion von bis zu 12 % beschrieben, daher kann laut dem Expertenkonsensus 2017 für Ablation von VHF eine Temperatursondenanlage in den Ösophagus angedacht werden. (14)

In dieser vorliegenden Arbeit wird bei 63,3% (197) PatientInnen eine solche eingesetzt, diese vergleichsweise niedrige Anzahl lässt sich dadurch erklären, dass die Temperatursonde erstmalig im Dezember 2013 im Einsatz war, die Daten aber bis Oktober 2012 zurückreichen. Wie viele Fälle in dieser Kohorte eine ösophageale Läsion aufweisen, kann nicht angegeben werden, da keine endoskopische Ösophagoskopie durchgeführt wurde.

4.3. Outcome

Um das Outcome besser mit den einzelnen Vergleichsstudien vergleichen zu können, werden das Gesamtoutcome, das 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Outcome berechnet, wobei das Gesamtoutcome kaum zu einem Vergleich herangezogen werden kann, da der Beobachtungszeitraum der einzelnen PatientInnen sehr stark variiert (durchschnittliches Follow-up liegt bei $41,1 \pm 16,0$ Monate). Besonders achten sollte man beim Vergleich der Literatur auf unterschiedlich definierte Endpunkte und die Art/Intensität des Follow-up.

Für einen besseren Vergleich, stellt Tabelle 12 die recherchierten Studien genauer dar. Es ist ersichtlich, dass sich das positive 1-Jahres-Outcome mit 77,7% durchaus in der gleichen Größenordnung befindet wie zum Beispiel bei Aryana et al. (48), in der FREEZE Studie (50), oder in der STOP-AF Studie (47). Zu beachten ist, dass nur bei Aryana et al. (48) PatientInnen mit paroxysmalen und persistierendem VHF eingeschlossen sind, darum ist diese Studie besonders gut zum Vergleich geeignet. Auch die Prozentgewichtung der einzelnen VHF-Typen ist hierbei annähernd vergleichbar (23% persistierend und 77% paroxysmal bei Aryana et al. (48) vs. 15% persistierend und 85% paroxysmal in der vorliegenden Studie). Die restliche gefundene Literatur beschreibt das Outcome bei ausschließlich paroxysmalen VHF.

Das positive 2-Jahres- und 3-Jahres Outcome (73,3% und 66,5%) ist verglichen mit der STOP-AF-Studie, welche das Outcome ebenso nach 24 und 36 Monaten angibt, wiederum in ähnlicher Größenordnung. Ein beachtlicher Umstand ist jedoch, dass in der STOP-AF Studie ausschließlich PatientInnen mit paroxysmalen VHF eingebunden sind und es sich hier in dieser Studie um ein gemischtes Kollektiv (paroxysmal und persistierend) handelt. Diese Studien zeigen, dass auch Jahre nach dem Eingriff ein Rückfall auftreten kann.

Studie	pos. Outcome*	Follow-up Zeit	CB-Gen.	Anzahl Pat.	VHF-Typ
Tanaka et al. 2019 (49)	70,0%	34,8 Monate	2. Gen.	n=70	parox.
Knight et al. STOP-AF 2019 (47)	79,0%	34±7 Monate	2. Gen.	n=344	parox.
	70,8%	12 Monate			
	70,8%	24 Monate			
	64,1%	36 Monate			
Kuck et al. FIRE and ICE 2016 (34)	65,4%	18 Monate	1. und 2. Gen.	n=378	parox.
Straube et al. FREEZE Cohort Study 2016 (50)	71%	16,8 Monate	1. und 2. Gen.	n=193	parox.
		12 Monate			
Aryana et al. 2015 (48)	76,6%	12 Monate	2. Gen.	n=593	pers. und parox.
Jourda et al. 2015 (52)	85,3%	12 Monate	2. Gen.	n=75	parox.
vorliegende Studie KUK-Linz	77,7%	12 Monate	1. und 2. Gen.	n=301	pers. und parox.
	73,3%	24 Monate			
	66,5%	36 Monate			

*Def. des pos. Outcomes bei den meisten Autoren: keine >30 s dauernde Episode von VHF, Vorhofflattern oder einer atriale Tachykardie

Tabelle 13: Vergleich der Studienlage der Kryoablation

4.4. Vorhofsvolumen und Outcome

Der Vergleich der LAV in den verschiedenen Studien erweist sich auf Grund vieler möglicher Arten der Volumenmessungen sehr schwierig: Oftmals wird der LA-Durchmesser (echokardiographisch gemessen), das absolute Volumen (LAV) oder das auf die Körperoberfläche indexierte Volumen (LAVI) angegeben. Zum Vergleich wird vorrangig Literatur mit CT-graphischen Messungen oder zumindest der echokardiographischen biplane area-length methode-Messung herangezogen.

Takarada et al. (53) geben ein mittleres LAV von $54,2 \pm 17,3 \text{ ml/m}^2$ (CT-graphische Messung) an, die Population in dieser Studie weist mit $56,1 \pm 18,2 \text{ ml/m}^2$ ein sehr ähnliches

Messergebnis auf. Andere Autoren, wie zum Beispiel Erdei et al. (54) geben mit 34 ± 10 ml/m² deutlicher geringere Zahlen an (echokardiographische Messung, biplane area-length methode).

Takarada et al (53) gehen der Fragestellung nach, ob der LAVI einen Rückfall von VHF vorhersagen kann (durchschnittliche Follow-up Zeit von $22,1 \pm 9,4$ Monate). Die multivariablen Cox-Regressionsanalyse zeigt nur beim LAVI einen signifikanten Einfluss auf die Rückfallquote ($p=0,007$, HR pro 1 ml/m² Erhöhung 1,063). Dies kann man zwar nicht direkt mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit vergleichen, da hier die Hazard-Ratio in Abhängigkeit von Volumen größer oder kleiner 99,5 ml berechnet wird, die Grundaussage jedoch, je größer das Vorhofsvolumen, desto höher das negative Outcome, kann aber bestätigt werden.

Takarada et al (53) berechnen ebenso eine AUC, welche mit einem Wert von 0,674 nahezu deckungsgleich mit der AUC (=0,651) dieser Arbeit ist. Der des Weiteren berechnete Youden-Index von 61 ml/m² ist aber nur bedingt vergleichbar, da hierbei nur PatientInnen mit persistierendem VHF berücksichtigt werden (Youden Index dieser Arbeit 47,1ml/m² mit Berücksichtigung von paroxysmalen und persistierenden VHF). Die Unterschiede im Outcome sind jedoch beachtlich: Jene PatientInnen mit weniger als 61 ml/m² haben ein positives Outcome von 78,5% (n=74), jene mit mehr als 61 ml/m² 22,2% (n=21), zu beachten ist aber die relativ kleine Fallzahl.

Die Arbeit von Abecasis et al. (55) wird in der „Kryoablations“-Literatur vielfach zitiert, eignet sich aber kaum zum Vergleich, da die Ablation mittels Radiofrequenztechnik durchgeführt wurde.

4.5. Alter und Outcome

Die logistische Regressionsanalyse zeigt, dass neben dem LAV auch das Alter einen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome darstellt ($p=0,035$). Dies zeigt sich auch bei Takarada et al. (53) und Evranos et al. (56).

Ob das Alter wirklich ein unabhängiger Risikofaktor für ein negatives Outcome ist, oder ob mit höherem Alter eine längere Dauer des VHF, vermehrtes Structural Remodelling und damit ein größeres LAV einhergeht, kann in dieser Arbeit nicht beantwortet werden.

Interessant ist der Umstand, dass bei Evranos et al. (56) das LAV (CT-graphisch gemessen), kein Prädiktor für das Outcome darstellt, das hohe Alter aber sehr wohl. Die Autoren

diskutieren, dass bei ihrer Studienpopulation ein vorwiegend normales LAV gemessen wurde (49 ± 3 ml bei PatientInnen mit negativem Outcome) und dass das negative Outcome durch das Structural Remodelling, welches mit höherem Alter fortschreitet, zu erklären ist.

4.6. Ausblick in die Zukunft

Im Hinblick auf den Genderaspekt, wird in der Literatur festgestellt, dass Frauen weniger oft eine Ablationstherapie angeboten bekommen, obwohl das Outcome durchaus vergleichbar mit dem der Männer ist. (3) Auch in dieser Studie sind deutlich weniger Frauen als Männer eingebunden. Mit diesem Wissen kann man aktiv in Zukunft versuchen, auch Frauen dieser Therapie zuzuführen.

Spannend wird auch, ob nach Einführung der 4. Generation des Kroyballons (Arctic Front Advance PRO) eine Veränderung der Outcome-Zahlen zu sehen sein wird.

In Zeiten des „Informed Consent“ und des aktiven Einbeziehens der PatientInnen in Therapieentscheidungen kann die CT-graphische Messung des LAV unter anderem als Prognosetool und Therapieerfolgswert angeführt werden, wobei eine CT-graphische Bildgebung und Ausmessung des Vorhofes zur alleinigen Indikationsstellung nicht gerechtfertigt erscheint; in die Entscheidung für oder wider des Eingriffes sollten unter anderem auch Alter der PatientInnen, Komorbiditäten, Ansprechen auf Antiarrhythmika und Typ des VHF mit einfließen. Zu beachten ist auch, dass eine derartige, bei jedem/jeder PatientIn durchgeführte, Messung erhebliche zeitliche und personelle Ressourcen in Anspruch nimmt, viel wahrscheinlicher erscheint die Durchführung einer CT-graphischen Volumenbestimmung bei PatientInnen mit „grenzwertiger“ Indikation, um die Prognose besser abschätzen zu können.

5. Literature Cited

1. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2017. Available from: URL: <http://institut.elsevierelibrary.de/product/innere-medizin-2016>.
2. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed.: Elsevier; 2012.
3. 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. *Eur Heart J* 2016; 37(38):2893–962.
4. 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.
5. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34(35):2746–51.
6. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91(1):265–325.
7. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2014; 102(2):205–13.
8. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation* 2017; 136(6):583–96.
9. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119(5):448.e1-19.
10. Erdmann E, editor. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 8th ed. Heidelberg: Springer; 2011.
11. Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Shah S, Gilliland Y. Clinical Implications of Left Atrial Enlargement: A Review. *The Ochsner Journal* 2009:191–6.

12. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Forth W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; [Online-Zugang + interaktive Extras www.studentconsult.de. 9., völlig überarb. Aufl., [Nachdr.]. München: Elsevier Urban & Fischer; 2008.
13. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016; 18(10):1455–90.
14. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14(10):e275-e444.
15. Waks JW, Josephson ME. Mechanisms of Atrial Fibrillation - Reentry, Rotors and Reality. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2014; 3:1–11.
16. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin* 2011; 3(1):23–45.
17. Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K et al. Downregulation of Endocardial Nitric Oxide Synthase Expression and Nitric Oxide Production in Atrial Fibrillation: Potential Mechanisms for Atrial Thrombosis and Stroke. *Circulation* 2002; 106(22):2854–8.
18. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(12):1251–65.
19. Cortes GM, Viveros ME, Martinez CA, Gomez HE, Casaneda SE, Garcia AG. Von Willebrand Factor Plasma Variability In Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation* 2015; (7):1–7.
20. Roldán V, Marín F, Muiña B, Torregrosa JM, Hernández-Romero D, Valdés M et al. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(25):2496–504.

21. Wagoner DR Van, Pond AL, Lomorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-Type Ca²⁺ Currents and Human Atrial Fibrillation. *Circulation Research* 1999; 85:428–36.
22. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T et al. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112(24):3697–706.
23. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(8):802–9.
24. Platonov PG. Atrial fibrosis: an obligatory component of arrhythmia mechanisms in atrial fibrillation? *J Geriatr Cardiol* 2017; 14(3):174–8.
25. Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005; 67(4):655–66.
26. Schotten U, Haan S de, Neuberger H-R, Eijsbouts S, Blaauw Y, Tieleman R et al. Loss of atrial contractility is primary cause of atrial dilatation during first days of atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287(5):H2324-31.
27. Aryana A, Kowalski M, O’Neill PG, Koo CH, Lim HW, Khan A et al. Catheter ablation using the third-generation cryoballoon provides an enhanced ability to assess time to pulmonary vein isolation facilitating the ablation strategy: Short- and long-term results of a multicenter study. *Heart Rhythm* 2016; 13(12):2306–13.
28. Kühne M, Sticherling C. Cryoballoon Ablation for Pulmonary Vein Isolation of Atrial Fibrillation: A Better Way to Complete the Circle. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management* 2011; (2):264–70.
29. Medtronic. Cardiac Ablation Products for Atrial Fibrillation - Achieve Advance Mapping Catheter; 2018 [cited 2018 Sep 21]. Available from: URL: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/ablation-atrial-fibrillation/achieve-advance-mapping-catheter.html>.
30. Conti S, Moltrasio M, Fassini G, Tundo F, Riva S, Dello Russo A et al. Comparison between First- and Second-Generation Cryoballoon for Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation. *Cardiol Res Pract* 2016; 2016:5106127.

31. Medtronic. Cardiac Ablation Products for Atrial Fibrillation - Freezor MAX Cardiac Cryoablation Catheter; 2018 [cited 2018 Sep 18]. Available from: URL: <http://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/ablation-atrial-fibrillation/freezor-max-cardiac-cryoablation-catheter.html>.
32. Su W, Kowal R, Kowalski M, Metzner A, Svinarich JT, Wheelan K et al. Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation: The compilation experience of more than 3000 procedures. *Heart Rhythm* 2015; 12(7):1658–66.
33. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, Bologna F, Nagase T, Perrotta L et al. Practical Techniques in Cryoballoon Ablation: How to Isolate Inferior Pulmonary Veins. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2018; 7(1):11.
34. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374(23):2235–45.
35. Chun KRJ, Stich M, Fürnkranz A, Bordignon S, Perrotta L, Dugo D et al. Individualized cryoballoon energy pulmonary vein isolation guided by real-time pulmonary vein recordings, the randomized ICE-T trial. *Heart Rhythm* 2017; 14(4):495–500.
36. Dallaglio PD, Betts TR, Ginks M, Bashir Y, Anguera I, Rajappan K. The Role of Adenosine in Pulmonary Vein Isolation: A Critical Review. *Cardiol Res Pract* 2016; 2016:8632509.
37. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebon J-P, Halimi F et al. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? *Europace* 2017; 19(1):48–57.
38. Kuck K-H, Fürnkranz A, Chun KRJ, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 2016; 37(38):2858–65.
39. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Lüker J, Servatius H et al. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(24):2743–52.

40. Wong KCK, Paisey JR, Sopher M, Balasubramaniam R, Jones M, Qureshi N et al. No Benefit of Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Circumferential Pulmonary Vein Ablation and Linear Ablation.
41. Canpolat U, Kocyigit D, Aytemir K. Complications of Atrial Fibrillation Cryoablation. *Journal of Atrial Fibrillation* 2017; 10(4):1–11.
42. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(16):1713–23.
43. Aryana A, Bowers MR, O’Neill PG. Outcomes of Cryoballoon Ablation Of Atrial Fibrillation_A Comprehensive Review. *Journal of Atrial Fibrillation* 2015; 8(2):1–12.
44. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378(5):417–27.
45. Prat-Gonzalez S, Sanz J, Garcia MJ. Cardiac CT: indications and limitations. *J Nucl Med Technol* 2008; 36(1):18–24.
46. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6., überarb. Aufl. Berlin: Springer; 2013. (Springer-Lehrbuch). Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-34261-5>.
47. Knight BP, Novak PG, Sangrigoli R, Champagne J, Dubuc M, Adler SW et al. Long-Term Outcomes After Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon: Final Results From STOP AF Post-Approval Study. *JACC Clin Electrophysiol* 2019; 5(3):306–14.
48. Aryana A, Singh SM, Kowalski M, Pujara DK, Cohen AI, Singh SK et al. Acute and Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon versus Open-Irrigated Radiofrequency: A Multicenter Experience. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2015; 26(8):832–9.
49. Tanaka N, Tanaka K, Ninomiya Y, Hirao Y, Oka T, Okada M et al. Comparison of the Safety and Efficacy of Automated Annotation-Guided Radiofrequency Ablation and 2nd-Generation Cryoballoon Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ J* 2019; 83(3):548–55.

50. Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, Peter T, Noelker G, Massa T et al. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace* 2016; 18(3):368–75.
51. Metzner A, Burchard A, Wohlmuth P, Rausch P, Bardyszewski A, Gienapp C et al. Increased incidence of esophageal thermal lesions using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6(4):769–75.
52. Jourda F, Providencia R, Marijon E, Bouzeman A, Hireche H, Khoueiry Z et al. Contact-force guided radiofrequency vs. second-generation balloon cryotherapy for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation—a prospective evaluation. *Europace* 2015; 17(2):225–31.
53. Takarada K, Ströker E, Asmundis C de, Sieira J, Abugattas J-P, Coutiño H-E et al. Second-Generation Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation - A Detailed Analysis of the Impact of Left Atrial Volume Index on Clinical Outcome. *Circ J* 2018; 83(1):84–90.
54. Erdei T, Dénes M, Kardos A, Mihálcz A, Földesi C, Temesvári A et al. Could successful cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation prevent progressive left atrial remodeling? *Cardiovasc Ultrasound* 2012; 10:11.
55. Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, Saraiva C, Cavaco D, Santos KR et al. Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11(10):1289–94.
56. Evranos B, Aytemir K, Oto A, Okutucu S, Karakulak U, Şahiner L et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after atrial fibrillation ablation with cryoballoon. *Cardiol J* 2013; 20(3):294–303.